

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Analyse von Therapiestrategien bei Patienten mit kolorektalem Karzinom aus den
Jahren 2007 bis 2017 an der Universitätsmedizin Mainz

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Benno Anton Czerwinka
aus Bonn

Mainz, 2021

Tag der Promotion:

07. Dezember 2021

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis.....	VI
Abbildungsverzeichnis.....	VIII
1 Einleitung / Ziel der Dissertation	1
2 Literaturdiskussion.....	2
2.1 Das kolorektale Karzinom	2
2.1.1 Definition.....	2
2.1.2 Epidemiologie	2
2.1.3 Risikofaktoren.....	4
2.1.4 Pathogenese.....	5
2.1.5 Pathologie.....	7
2.2 Diagnostik und Klassifikation.....	9
2.2.1 Diagnostik.....	9
2.2.2 Klassifikation.....	10
2.3 Therapie.....	12
2.3.1 Chirurgische Verfahren.....	12
2.3.2 Neoadjuvante und perioperative Therapie.....	13
2.3.3 Adjuvante Therapie.....	14
2.4 Nachsorge.....	20
3 Patienten und Methoden.....	21
3.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung.....	21
3.2 Datendokumentation	22
3.3 Statistische Auswertung	24
4 Ergebnisse.....	25
4.1 Analyse des Kolonkarzinomkollektivs.....	25
4.1.1 Tumor/ Patientencharakteristik	25
4.1.2 Risikofaktoren.....	28

4.1.3	Therapie	29
4.1.4	Subkollektiv	32
4.1.5	Multivariable Analyse der einzelnen Faktoren des Subkollektivs Kolonkarzinom	48
4.2	Analyse des Rektumkarzinomkollektivs	50
4.2.1	Tumor/ Patientencharakteristik	50
4.2.2	Risikofaktoren	53
4.2.3	Therapie	54
4.2.4	Subkollektiv	57
4.2.5	Multivariable Analyse der einzelnen Faktoren des Subkollektivs Rektumkarzinom	72
5	Diskussion	74
5.1	Das Studienkollektiv im Vergleich zur Literatur	74
5.1.1	Geschlechter- und Altersverteilung	74
5.1.2	Tumorlokalisation	75
5.1.3	TNM Status und Grading	77
5.1.4	Molekulardiagnostik	78
5.1.5	Therapiekonzepte Kolonkarzinom	79
5.1.6	Therapiekonzepte Rektumkarzinom	83
5.2	Ursache für abweichende Ergebnisse im Vergleich zur Literatur	87
6	Zusammenfassung und Ausblick	88
7	Literaturverzeichnis	V
8	Anhang	XVII
9	Danksagung	XVIII
10	Lebenslauf	XIX

Abkürzungsverzeichnis

APC	adenomatöses Polyposis Coli Gen, Tumorsuppressorgen
BMI	Body Mass Index, Körpermasseindex
BRAF	V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, Protoonkogen
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9, Tumormarker
CAPOX	Chemotherapieprotokoll aus Capecitabin und Oxaliplatin
CEA	Carcinoembryonales Antigen, Tumormarker
Chemo	Chemotherapie
CI	Konfidenzintervall
CIN	chromosomale Instabilität
CME	komplette mesokolische Exzision
CT	Computertomographie
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4, Oberflächenprotein
cTNM	TNM Klassifikation nach klinischem Befund
DCC	deleted in colorectal cancer, Tumorsuppressorgen
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EGFR	epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor
EpCAM	epitheliales Zelladhäsionsmolekül
et al.	et alii, „und andere“
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis
FOBT	fäkaler okkultter Bluttest
FOLFOX	Chemotherapieprotokoll aus Folinsäure, 5-Flourouracil und Oxaliplatin
FOLFIRI	Chemotherapieprotokoll aus Folinsäure, 5-Flourouracil und Irinotecan
FOLFIRONOX/ FOLFOXIRI	Chemotherapieprotokoll aus Folinsäure, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin und Irinotecan

G (1/2/3/4)	Tumordifferenzierungsgrad
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
Gy	Gray, Maßeinheit für Energiedosis durch ionisierende Strahlung
HER2	humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
HNPCC	hereditäres, nicht-polypöses kolorektales Karzinom
HR	Hazard Ratio
ICD	International Classification of Diseases and Related Health Problems
IEN	intraepitheliale Neoplasie
IMBEI	Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene
KRK	Kolorektales Karzinom
LAG3	Lymphozyten-Aktivierungsgen 3
LK	Lymphknoten
M (0/1)	Fernmetastasenstatus
MGN1703	Lefitolimod, Immuntherapeutikum
MLH1	mutL homolog 1, DNA-Mismatch Reparaturgen
MR(T)	Magnetresonanztomographie
MSH2	mutS homolog 2, DNA-Mismatch Reparaturgen
MSH6	mutS homolog 6, DNA-Mismatch Reparaturgen
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MSI-H	hohe Mikrosatelliteninstabilität
MSI-L	niedrige Mikrosatelliteninstabilität
MSS	Mikrosatellitenstabil
N (0/1/2)	Lymphknotenbeteiligungsklassifikation
NRAS	Neuroblastom rat sarcoma viral oncogene
OP	Operation

PD-1-Rezeptor	programmed cell death-1-receptor, Transmembranprotein
PIGF	Plazenta-Wachstumsfaktor
PMS2	postmeiotic segregation increased 2, DNA-Mismatch Reparaturgen
pTNM	TNM Klassifikation nach pathologischem Befund
P53-Protein	Tumorprotein p53, Tumorsuppressorgen
R (0/1/2)	Residualtumornachweis
RAS	rat sarcoma viral oncogene, Protoonkogen
RNA	Ribonukleinsäure
SIRT	Selektive Interne Radio-Therapie
T (0/is/1/2/3/4)	Tumorausbreitungsklassifikation
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TAS102	Trifluridin und Tipiracil
TLR9	Toll-like-Rezeptor-9
TME	totale Entfernung des Mesorektums
TNM	Tumor-, Lymphknoten- und Metastasenklassifikation
UICC	Union internationale contre le cancer
VEGF(-A)	Vascular Endothelial Growth Factor (A)
yTNM	TNM Klassifikation nach erfolgter Behandlung
5-FU	5-Fluorouracil
<	kleiner als
>	größer als
+/-	mit oder ohne

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ausbreitungsdiagnostik beim kolorektalen Karzinom	10
Tabelle 2: TNM Klassifikation des kolorektalen Karzinoms nach UICC	11
Tabelle 3: Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms nach UICC	12
Tabelle 4: Übersicht über das Subkollektiv Kolonkarzinom.....	25
Tabelle 5: Auftreten und Lokalisation von Fernmetastasen bei Erstdiagnosestellung im Kolonkarzinomkollektiv.	26
Tabelle 6: Verteilung der Ergebnisse der Molekulardiagnostik im Kolonkarzinomkollektiv.	27
Tabelle 7: Verteilung der Risikofaktoren im Kolonkarzinomkollektiv.	28
Tabelle 8: Übersicht der erhaltenen Operationen von direkt operierten Kolonkarzinompatienten.	32
Tabelle 9: Verteilung der betroffenen Seite von Kolonpatienten, welche direkt eine Operation erhalten haben.	34
Tabelle 10: Vergleich von direkt operierten Kolonpatienten mit und ohne anschließender Chemotherapie.	35
Tabelle 11: Übersicht der einzelnen adjuvanten Therapien von direkt operierten Kolonpatienten.	42
Tabelle 12: Erstlinientherapie Substanzklassen von direkt operierten Kolonkarzinompatienten.	44
Tabelle 13: Ergebnisse der Cox-Regression in Bezug auf das Überleben nach Diagnosestellung bei direkt operierten Kolonkarzinompatienten.	49
Tabelle 14: Übersicht über das Subkollektiv Rektumkarzinom.....	50
Tabelle 15: Auftreten und Lokalisation von Fernmetastasen bei Erstdiagnosestellung im Rektumkarzinomkollektiv.	51
Tabelle 16: Verteilung der Ergebnisse der Molekulardiagnostik im Gesamtkollektiv.	52
Tabelle 17: Verteilung der Risikofaktoren im Rektumkarzinomkollektiv.	53
Tabelle 18: Vergleich der erhaltenen Operationen von Gruppe A und Gruppe B.....	57
Tabelle 19: Vergleich von Rektumkarzinompatienten nach Gruppe A mit erhaltener Neoadjuvanz und Gruppe B operierter Patienten ohne vorherige neoadjuvante Therapie.	59

Tabelle 20: Übersicht über die einzelnen neoadjuvanten Therapien von Rektumkarzinompatienten (Gruppe A).	66
Tabelle 21: Übersicht der einzelnen adjuvanten Therapien von Rektumkarzinompatienten mit vorhergehender Neoadjuvanz (Gruppe A) und direkt operierten Patienten (Gruppe B).	67
Tabelle 22: Erstlinientherapie Substanzklassen von Rektumkarzinompatienten aus Gruppe A (mit Neoadjuvanz) und Gruppe B (direkt operiert).	69
Tabelle 23: Ergebnisse der Cox-Regression in Bezug auf das Überleben nach Diagnosestellung bei Rektumkarzinompatienten.	73

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2016.	3
Abbildung 2: Molekulare Veränderungen im Suppressor-Weg, Adenom-Karzinom-Sequenz nach Vogelstein.	6
Abbildung 3: Kolonadenome nach AMBOSS GmbH.....	7
Abbildung 4: Verteilung des Therapieziels im Kolonkarzinomkollektiv.	29
Abbildung 5: Therapieverläufe Subkollektiv Kolonkarzinom.....	30
Abbildung 6: Übersicht der Tumorlokalisation von Kolonpatienten, welche direkt eine Operation erhalten haben.....	33
Abbildung 7: Schematische Darstellung der am häufigsten verwendeten Definition von rechts- und linksseitigen Regionen des Kolons	34
Abbildung 8: Gesamtüberleben der Patientengruppe ohne Chemotherapie nach TumorgroÙe.	37
Abbildung 9: Gesamtüberleben der Patientengruppe mit Chemotherapie nach TumorgroÙe.	37
Abbildung 10: Gesamtüberleben der Patientengruppe ohne Chemotherapie nach Lymphknotenbefall.	39
Abbildung 11: Gesamtüberleben der Patientengruppe mit Chemotherapie nach Lymphknotenbefall.	39
Abbildung 12: Gesamtüberleben der Patientengruppe ohne Chemotherapie nach Fernmetastasenstatus.....	40
Abbildung 13: Gesamtüberleben der Patientengruppe mit Chemotherapie nach Fernmetastasenstatus.....	40
Abbildung 14: Gesamtüberleben der Patientengruppe ohne Chemotherapie nach Alter (Altersgruppe II).	41
Abbildung 15: Gesamtüberleben der direkt operierten Kolonkarzinompatienten nach Erstlinien Zytostatikum.	45
Abbildung 16: Gesamtüberleben der direkt operierten Kolonkarzinompatienten nach Erstlinien monoklonaler Antikörper.....	46
Abbildung 17: Gesamtüberleben der direkt operierten Kolonkarzinompatienten nach Zweitlinien monoklonaler Antikörper.....	47
Abbildung 18: Verteilung des Therapieziels im Rektumkarzinomkollektiv.	54

Abbildung 19: Therapieverläufe Subkollektiv Rektumkarzinom.....	55
Abbildung 20: Verteilung der Tumorphöhe bei Rektumkarzinompatienten mit (Gruppe A) und ohne voran gegangene Neoadjuvanz (Gruppe B). ...	58
Abbildung 21: Gesamtüberleben der Patientengruppe A mit- und Patientengruppe B ohne voran gegangener Neoadjuvanz nach Tumorgröße.	60
Abbildung 22: Gesamtüberleben der Rektumkarzinompatienten mit großen Tumoren im Vergleich der Gruppe A (mit Neoadjuvanz) mit Gruppe B (operierte Patienten ohne vorherige Neoadjuvanz).....	61
Abbildung 23: Gesamtüberleben der Rektumkarzinompatienten mit betroffenen Lymphknoten im Vergleich der Gruppe A (mit Neoadjuvanz) mit Gruppe B (operierte Patienten ohne vorherige Neoadjuvanz).....	62
Abbildung 24: Gesamtüberleben der Patientengruppe A mit- und Patientengruppe B ohne voran gegangener Neoadjuvanz nach Fernmetastasenstatus.....	63
Abbildung 25: Gesamtüberleben der Rektumkarzinompatienten mit vorhandenen Fernmetastasen im Vergleich der Gruppe A (mit Neoadjuvanz) mit Gruppe B (operierte Patienten ohne vorherige Neoadjuvanz).....	64
Abbildung 26: Gesamtüberleben der Rektumkarzinompatienten über 70 Jahren im Vergleich der Gruppe A (mit Neoadjuvanz) mit Gruppe B (operierte Patienten ohne vorherige Neoadjuvanz).	65
Abbildung 27: Gesamtüberleben der Rektumkarzinompatienten nach Erstlinien Zytostatikum innerhalb Gruppe B (direkt operierte Patienten).	70
Abbildung 28: Gesamtüberleben der Rektumkarzinompatienten nach Erstlinientherapie mit einem monoklonalen Antikörper innerhalb Gruppe A (mit Neoadjuvanz) und Gruppe B (direkt operierte Patienten).....	71

1 Einleitung / Ziel der Dissertation

Das kolorektale Karzinom (KRK) gehört in Deutschland sowohl bei Frauen als auch bei Männern zu den drei häufigsten Tumorerkrankungen. Mit ca. 32.000 neu erkrankten Männern und ca. 26.000 neu erkrankten Frauen im Jahr 2016 in Deutschland kommt dem Screening, der Diagnostik und der Therapie des kolorektalen Karzinoms eine bedeutende Rolle zu. (1)

Bestandteil dieser Arbeit ist es, eine retrospektive Datenbank aller Patienten mit kolorektalem Karzinom aus den Jahren 2007 bis 2017 an der Universitätsmedizin Mainz, welcher als Maximalversorger und zertifiziertem Darmkrebszentrum eine wichtige Rolle in der Behandlung des KRK zufällt, zu erstellen. Diese Datenbank vereint die Patientenstammdaten, die Diagnosekriterien, die erhaltenen Eingriffe und die Therapien inklusive der Verläufe und der Laborwerte.

Da die S3-Leitlinie (vgl. erster Abschnitt der Literatordiskussion) eine Trennung der Therapieoption zwischen Kolon- und Rektumkarzinom vornimmt, ist diese Unterteilung auch in dieser Arbeit und den Patientenuntergruppen wiederzufinden. (2) Innerhalb der Datenbank verteilen sich 333 Patienten auf das Kolon- und 255 Patienten auf das Rektumkarzinom.

Zum einen wurden im Rahmen dieser Dissertation die Daten von Kolonkarzinompatienten genauer beleuchtet, welche ausschließlich eine Operation erhielten und welche, die im Anschluss an die Operation sich einer adjuvanten Chemotherapie unterzogen. Zum anderen wurden operierte Rektumkarzinompatienten mit und ohne erhaltener neoadjuvanter Therapie verglichen.

Ziel dieser Arbeit ist die Aufarbeitung der Therapiestrategien des kolorektalen Karzinoms der letzten zehn Jahre an der Universitätsmedizin Mainz und der Bezug auf die Umsetzung der Therapierichtlinien der aktuellen S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom (Version 2.1. Januar 2019). (2)

2 Literaturdiskussion

Die Basis der Literaturdiskussion stellt überwiegend die „S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom“ (Langversion 2.1. Januar 2019) (2) und deren zu Grunde liegenden Quellen dar. Leitlinien, welche durch systematisch entwickelte Aussagen den aktuellen Kenntnisstand der Medizin darlegen, sind als Handlungs- und Entscheidungshilfen für medizinisches Personal zu interpretieren. (3) Sie sind wirksames Mittel der Qualitätssicherung des Gesundheitswesens. Die S3-Klassifikation steht dabei für eine Evidenz- und konsensbasierte Leitlinie, welche durch ein repräsentatives Gremium, eine systematische Recherche, eine Auswahl und Bewertung der Literatur und strukturierte Konsensfindung gekennzeichnet ist. (4) Leitlinien müssen regelmäßig auf ihre Aktualität hin überprüft werden und sind rechtlich nicht bindend. (5, 6) Der behandelnde Arzt sollte jedoch Kenntnis von der aktuellen Leitlinie haben und die dortigen Empfehlungen - kritisch auf den konkreten Behandlungsfall geprüft - befolgen, soweit diese dem aktuellen medizinischen Standard entsprechen.

2.1 Das kolorektale Karzinom

2.1.1 Definition

Als kolorektales Karzinom werden Tumorerkrankungen des Dickdarms (Kolon) und des Mastdarms (Rektum) zusammengefasst. In Deutschland gelten dabei Tumore als Kolonkarzinome, welche mit einem starren Rektoskop gemessen, mehr als 16 cm von der Anokutanlinie entfernt sind. (7) Die Grenze zum Dünndarm wird durch die Ileozökalklappe gebildet. Als Rektumkarzinome werden dementsprechend Tumore des Rektums bis zu einer maximalen Höhe von 16 cm - starr ab anokutan gemessen - bezeichnet. Tumore, die den Analkanal und den Anus betreffen, werden als Analkarzinome bezeichnet und allgemein nicht zum kolorektalem Karzinom gezählt, da sie sich ursächlich und therapeutisch stark von diesem unterscheiden. (8)

2.1.2 Epidemiologie

Maligne Neuerkrankungen des Kolons und des Rektums gehören sowohl bei Frauen als auch bei Männern zu den drei häufigsten Tumorerkrankungen in Deutschland

(Abbildung 1). Dieses gilt ebenso für die Sterbehäufigkeit aufgrund eines Tumorleidens. Im Jahr 2016 betrug die Inzidenz des KRK in Deutschland bei den Frauen 62,3 und bei den Männern 79,5 pro 100.000 Einwohnern. (1)

Das Erkrankungsrisiko steigt mit zunehmendem Alter an. Mehr als die Hälfte der Neuerkrankungen treten in einem Alter von über 70 Jahren auf. So beträgt das mittlere Erkrankungsalter bei Männern 72 und bei Frauen 76 Jahre. Nur in etwa 10 % der Fälle ist die erkrankte Person unter 55 Jahre alt. Für einen Mann beträgt das Risiko während seines Lebens an Darmkrebs zu erkranken 6,0 %. Für Frauen ergibt sich ein Lebenszeitrisiko von 4,9 %. Die altersstandardisierte Sterberate ist seit 2003 bei beiden Geschlechtern rückläufig. Sowohl bei Männern als auch Frauen beträgt die 5-Jahres Überlebensrate bei Darmkrebs um die 62 %. (1)

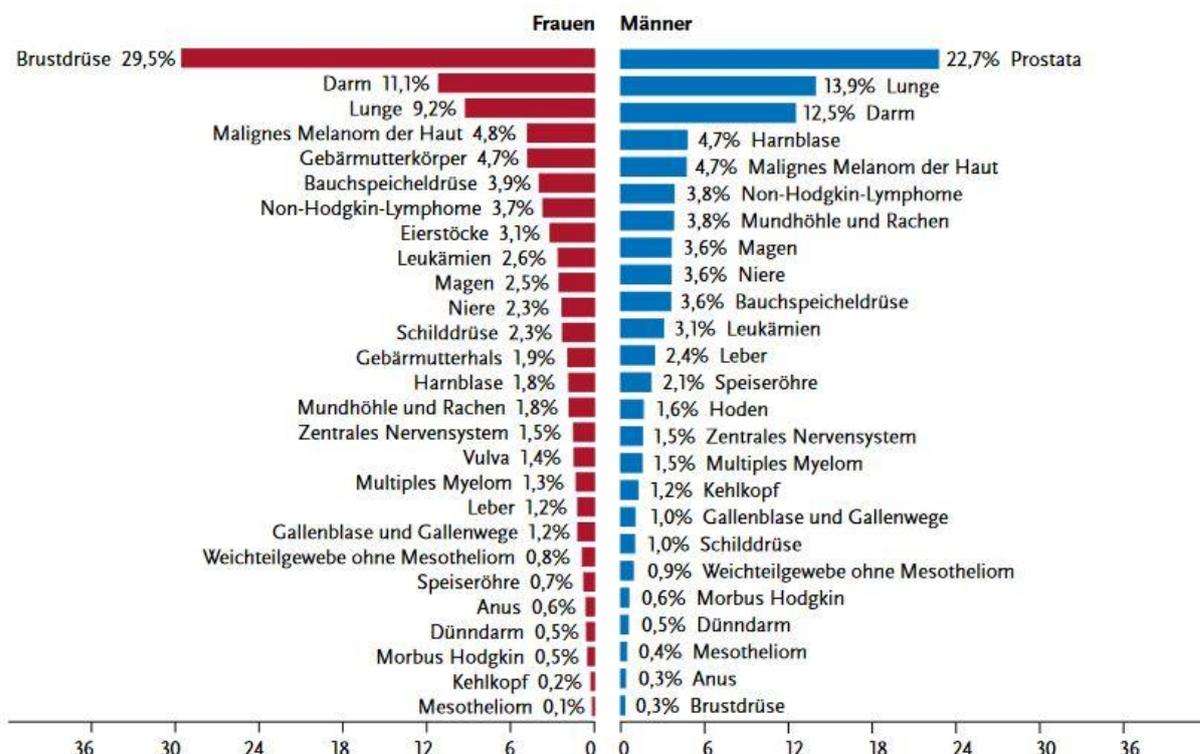


Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2016 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs). (1)

Mit über einer Millionen Neuerkrankungen 2018 weltweit, ist das kolorektale Karzinom global gesehen die vierthäufigste Tumorart hinter Lungen-, Brust- und Prostatakrebs. (9) Mit etwa 60 % wird der Großteil der Erkrankungsfälle in Industrieländern diagnostiziert. Europa gehört hinter Japan zu der Region mit der höchsten Inzidenz- und Sterblichkeitsrate. (10) Bei der Mehrheit (etwa 63 %) der Patienten ist das Kolon betroffen. (11)

2.1.3 Risikofaktoren

Das kolorektale Karzinom ist auf eine multifaktorielle Entstehung zurückzuführen. Mehrere Risikofaktoren erhöhen die Wahrscheinlichkeit zu erkranken. So steigert ein erhöhter BMI, insbesondere größer als 25 kg/m², das Risiko für kolorektale Karzinome. Speziell eine stammbetonte Fettleibigkeit mit erhöhtem Bauchumfang führt zu einem Risikoanstieg. (12) Gegensätzlich dazu senkt eine höhere körperliche Aktivität das Risiko und kann sich auch im Falle einer Erkrankung positiv auf den Verlauf auswirken. (13) Um eine Risikoerhöhung zu vermeiden, sollte auf das Rauchen (14) und auf hohen Alkoholkonsum verzichtet werden. (15) Eine ballaststoffreiche Ernährungsweise mit nicht regelmäßiger Einnahme von rotem (Rind, Kalb, Schwein und Lamm) oder verarbeitetem Fleisch sollte ebenso zur Risikoreduktion angestrebt werden. Dem Verzehr von Geflügel konnte kein Einfluss auf das Risiko nachgewiesen werden. (16, 17) Für den Konsum von Fisch kann in der aktuellen S3-Leitlinie keine Empfehlung abgegeben werden, da die Datenlage dazu widersprüchlich ist, auch wenn von einer Risikoreduktion für ein kolorektales Karzinom auszugehen ist. (2, 18) Kaffeekonsum konnte in einer prospektiven Studie von Mackintosh et al. ein schützender Effekt bei fortgeschrittenem und metastasiertem KRR aufgezeigt werden, eine Leitlinienempfehlung dazu steht jedoch noch aus. (19)

Ferner existieren genetische Faktoren, die die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms begünstigen können. In 20 bis 30 % der Krankheitsfälle kann innerhalb einer Familie ein gehäuftes Auftreten ohne konkrete genetische Ursachen beobachtet werden. (20)

Ist ein Verwandter ersten Grades (Eltern, Geschwister, Kinder) betroffen, so steigt das Erkrankungsrisiko um das 2 bis 3-fache. Weiterhin erhöht es sich, wenn die Erkrankung des Verwandten vor dem 50. Lebensjahr aufgetreten ist, oder mehrere Personen in der Familie betroffen sind. (21, 22) Daneben existieren Darmkrebsformen, die auf eine Genmutation zurückzuführen sind. Dazu zählen die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) und das hereditäre, nicht-polypöse kolorektale Karzinom (HNPCC). Weniger als 1 % aller Kolonkarzinome fallen dabei auf die FAP und um die 5 % auf das HNPCC. (23) Beide Syndrome werden autosomal dominant vererbt. Bei der FAP ist eine Mutation des Tumorsuppressor-Gens Adenomatosis Polyposis Coli (APC) ursächlich. Die betroffenen Patienten fallen zunächst schon in jungen Jahren mit multiplen (meist weit über 100) zunächst gutartigen Adenomen,

insbesondere im Dickdarm, auf. In nahezu allen Fällen entwickelt sich hieraus ein kolorektales Karzinom. (24) Im Gegensatz dazu fallen Patienten mit HNPCC, auch unter Lynch-Syndrom geführt, nicht durch vermehrte Darmpolypen auf. Der Erkrankung liegt eine Keimbahn Mutation in den Mismatch-Reparaturgenen MLH1 (mutL homolog 1), MSH2 (mutS homolog 2), MSH6 (mutS homolog 6), PMS2 (postmeiotic segregation increased 2) oder EpCAM (epithelial cell adhesion molecule) zu Grunde. Eventuelle Fehler bei der DNA-Replikation können somit nicht mehr beseitigt werden und führen meist zur einer Sequenzlängendifferenz, einer sogenannten Mikrosatelliteninstabilität, zwischen Tumor und gesundem Gewebe. (25) Liegt diese Mutation vor, so beträgt das Risiko für ein kolorektales Karzinom 50 bis 70 %. Weiterhin liegt ein gesteigertes Risiko für andere Krebsarten wie Endometrium-, Ovarial-, Magen-, Dünndarm-, und Urothelkarzinome vor. (2) Um ein kolorektales Karzinom dem HNPCC zuordnen zu können, wurden 1991 die Amsterdam-I-Kriterien festgelegt, um die Diagnosestellung zu vereinfachen. (26) Diese wurden zum einen durch die Amsterdam-II-Kriterien um die extrakolischen Tumore erweitert (27), zum anderen wurden sie um die Bethesda-Kriterien ergänzt (für Kriterien siehe Anhang). (28) Sind alle Amsterdam-II-Kriterien oder ein Bethesda-Kriterium erfüllt, sollte der Patient auf die Mismatch-Reparaturproteine oder auf eine Mikrosatelliteninstabilität molekulargenetisch untersucht werden. Die Mikrosatelliteninstabilität kommt auch bei kolorektalen Karzinomen außerhalb des HNPCC vor (siehe Abschnitt 2.1.4 Pathogenese). Weiterhin können chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa und Morbus Crohn das Erkrankungsrisiko eines kolorektalen Karzinoms erhöhen. (29, 30)

2.1.4 Pathogenese

Die Entstehung eines KRK kann in sporadische (einzelne) und hereditäre (erbliche, genetische) Formen unterteilt werden. Nur 10 % der Fälle sind auf genetische Formen zurückzuführen. (8) Die sporadische Entwicklung ruht vereinfacht dargestellt auf zwei Pathomechanismen. Vogelstein und Fearon begründeten das Adenom-Karzinom-Sequenz Modell. (31) Dieses wird auch Suppressor-Weg genannt und betrifft ca. 80 bis 85 % aller sporadisch entwickelter Karzinome. (32) Dabei sind von der Entwicklung einer normalen Darmepithelzelle, über ein benignes Adenom, hin zu einem Karzinom diverse molekulargenetische Mutationen notwendig. (Abbildung 2)

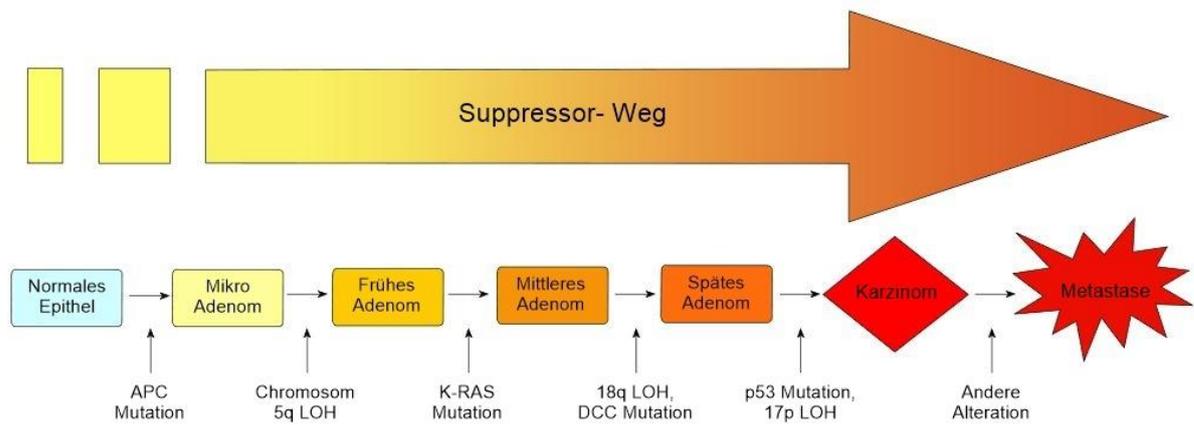


Abbildung 2: Molekulare Veränderungen im Suppressor-Weg, Adenom-Karzinom-Sequenz nach Vogelstein. (32)

Innerhalb dieses Modells führt primär, wie schon bei der FAP, eine Mutation des APC-Gens zur Adenombildung. Diese Mutation ist in bis zu 70 % der sporadischen Adenome nachzuweisen. In Folge kommt es zu weiteren Mutationen mit einhergehendem Funktionsverlust, zum einem von Tumorsuppressorgenen wie dem p53-Protein und DCC (deleted in colorectal cancer) und zum anderen von Proto-Onkogenen wie dem KRAS-Gen (Kirsten rat sarcoma viral oncogene) (32), weswegen auch von einer chromosomalen Instabilität (CIN) gesprochen wird. (33) Die Mutation des KRAS-Gen ist in bis zu 41 % aller Tumore des Darmes nachzuweisen und hat weitergehende Einflüsse auf Signaltransduktionswege, wie z. B. dem des Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). (34, 35) Vom Adenom bis zum malignen Tumor können innerhalb dieses Weges mehrere Jahre bis ein Jahrzehnt vergehen.

In 15 bis 20 % der sporadischen Tumore wird sich die Karzinogenese über die Mikrosatelliteninstabilität (MSI) erklärt. (32) Da diese Tumorentstehung insbesondere bei serratierten Adenokarzinomen beschrieben ist, wird dieser auch als serratierter Weg bezeichnet. (36) Diesem liegt, wie beim HNPCC, eine Mutation in den Mismatch-Reparaturgenen zu Grunde. Werden Fehler bei der DNA-Replikation nicht mehr korrigiert, kann es zu einer Ansammlung von Mutationen auf den Mikrosatelliten, sich oft wiederholenden, kurzen, nicht kodierenden Sequenzen in der DNA, kommen. Es entsteht eine Längendifferenz der Mikrosatelliten zwischen Tumor und gesundem Gewebe, welche als Mikrosatelliteninstabilität (MSI) bezeichnet wird. Ferner kann zwischen hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) und niedriger Mikrosatelliteninstabilität (MSI-L) differenziert werden. (34) Molekulargenetisch liegt dem serratierten Weg ein anderer Mechanismus als der Adenom-Karzinom-Sequenz

zu Grunde. Aufgrund von Mutationen im BRAF- (V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) oder KRAS-Gen kommt es in den Darmkrypten zu Apoptosestörungen. Es schließen sich Überalterungsprozesse an, die in einer gesteigerten Methylierung der DNA resultieren. Dadurch wird die Transkription u. a. für Reparaturgene beeinflusst, was eine MSI zur Folge hat. (37)

Insgesamt kann für die kolorektale Karzinogenese jedoch ein multipler Entstehungsweg angenommen werden, sodass auch Mischformen vom Suppressor- und serratiertem MSI-Weg vorliegen, (38) in denen sowohl KRAS Mutationen, als auch Mutationen vom APC-Gen oder p53 existieren. Die Mikrosatelliten können dabei instabil (MSI) oder auch stabil (Mikrosatellitenstabil, MSS) vorliegen. (33)

2.1.5 Pathologie

Die in der kolorektalen Karzinogenese sehr bedeutenden, per Definition noch gutartigen Adenome des Darmes lassen sich nach ihrem histologischen Muster in unterschiedliche Gruppen einteilen (vergleiche Abbildung 3): Die tubulären Adenome (meist gestielt), die tubulovillösen Adenome (Mischform), die villösen Adenome (breitbasig mit erheblicher Flächenausdehnung) und die serratierten Adenome (meist größer als 5 mm sowie sägezahnartige Morphologie der Krypten). (39)

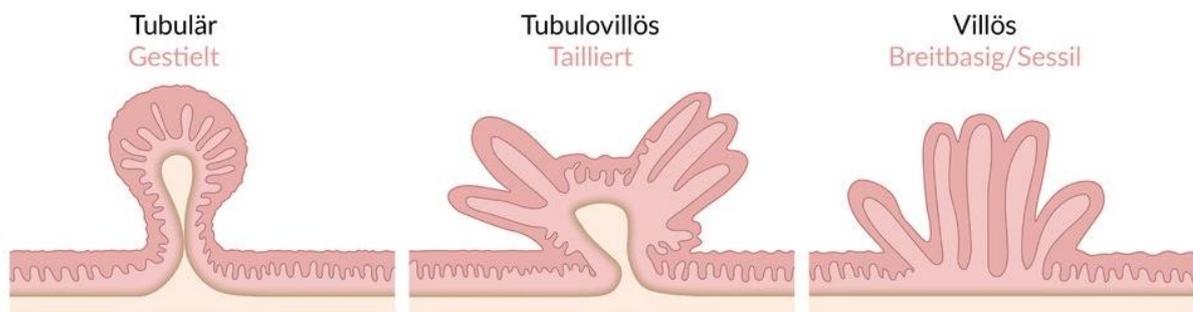


Abbildung 3: Kolonadenome nach AMBOSS GmbH. (40)

Das Risiko des Adenoms in ein kolorektales Karzinom überzugehen steigt mit bestimmten Kriterien. Zu einer Erhöhung der Entartungswahrscheinlichkeit führen: eine hochgradige Dysplasie (u. a. erhöhte Kernpleomorphie), große (>1 cm) Adenome, multiple Adenome (41), eine villöse Architektur und eine sessile Basis. (42, 43) So beträgt das Entartungsrisiko eines tubulären Adenoms <1 cm ca.

1,5 %. Bei einem villösen Adenom >2 cm hingegen steigt das Risiko auf über 50 % an. (44)

Wird die Lamina muscularis mucosae durchbrochen und findet somit eine Invasion in die Tela submukosa statt, spricht man definitionsgemäß von einem Karzinom. Für nichtinvasive Störungen des Epithels wird der Begriff „intraepitheliale Neoplasie“ (IEN) oder Dysplasie verwendet. (45)

Das kolorektale Karzinom zeigt sich makroskopisch in der Mehrheit der Fälle als ulzerös-zerfallendes Karzinom mit aufgeworfenen Rändern und einer mittigen Ulzeration. Dadurch kommt es leicht zu einer Blutungsneigung und einer Stenose, welche Einfluss auf den Defäkationsrhythmus nehmen kann. (46)

Histologisch handelt es sich in 80 bis 90 % der Fälle um ein Adenokarzinom (einen Tumor, der aus Drüsengewebe entsprungen ist). Dem histologischem Differenzierungsgrad entsprechend lassen sich Adenokarzinome einteilen (Grading). Entscheidend dabei ist, wieviel Drüsengewebe im Tumor noch vorhanden und wie nah er damit am Ursprungsgewebe (differenziert) ist. (39) Folgende Grade sind vorhanden: G1 (gut differenzierter Tumor), G2 (mittelhoch differenzierter Tumor), G3 (schlecht bzw. gering differenzierter Tumor) und G4 (undifferenzierter Tumor). (44)

In ca. 20 % der Fälle liegen muzinöse Adenokarzinome vor, die eine erhöhte Schleimproduktion aufweisen. Liegt diese Schleimansammlung prominent intrazellulär und drängt dabei den Zellkern nach außen, so spricht man von einem Siegelringzellkarzinom. Weitere seltenere Tumorvarianten sind das kleinzellige (neuroendokrine) Karzinom, das medulläre Karzinom, das serratierte Adenokarzinom, das adenosquamöse Karzinom und das spindelzellige Karzinom. (39)

2.2 Diagnostik und Klassifikation

2.2.1 Diagnostik

Als Screeningverfahren in der asymptomatischen Bevölkerung bietet die vollständige Koloskopie die höchste Sensitivität und Spezifität. Sie ist damit der Goldstandard in Deutschland zur Darmkrebsfrüherkennung und -vorsorge. (47-50) Neben dem Vorteil, dass auch nicht blutende Tumore entdeckt werden können, bietet sie durch die Abtragung von Adenomen die Möglichkeit, die Karzinomentstehung durch Unterbrechung der Adenom-Karzinomsequenz (vergleiche Kapitel 2.1.4 Pathogenese) zu verhindern. (51) Für Patienten, die für eine Koloskopie nicht geeignet sind oder diese ablehnen, kommen alternative Screeningverfahren in Betracht. Zum einen kann eine Sigmoidoskopie durchgeführt werden, die den Nachteil hat proximal gelegene Karzinome nicht entdecken zu können. (52) Da Darmtumore öfters bluten als die normale Darmschleimhaut, kann als nicht-invasives Verfahren der fäkale okkulte Bluttest (FOBT) zum Einsatz kommen. Durch korrekte Anwendung und jährliche Testung kann dabei die KRK-bedingte Mortalität um 25 % gesenkt werden. (53) Die Testung auf okkultes Blut im Stuhl erübrigt sich, wenn die Betroffenen an der Vorsorgekoloskopie teilnehmen. Momentan werden von den gesetzlichen Krankenkassen die Kosten für zwei Vorsorgekoloskopien, für Männer ab dem 50. Lebensjahr und für Frauen ab 55 Jahren, übernommen. Der Abstand bei negativem Befund muss mindestens zehn Jahre betragen. Für Risikogruppen (vergleiche Kapitel 2.1.3 Risikofaktoren) bestehen abweichende Regelungen.

Um die Ausbreitung des Tumors bei bestehender Diagnose richtig beurteilen zu können, sind vor der Therapieeinleitung diverse Diagnostikschritte notwendig (sogenanntes Staging). Die Grundlage bildet dabei zum einen eine digital-rektale Untersuchung zur orientierenden Sphinkterbeurteilung und zum anderen eine Koloskopie mit Biopsie, mit Hinblick auf einen eventuellen synchronen Tumor und das Erhalten einer pathologischen Beurteilung. (2, 54) Ist aufgrund einer Stenose präoperativ keine vollständige Koloskopie möglich, sollte drei bis sechs Monate nach der Operation eine Koloskopie erfolgen. Folgend sind in Tabelle 1 die notwendigen Staging Untersuchungen bei Kolon- und Rektumkarzinomen dargestellt.

Untersuchung	Kolonkarzinom	Rektumkarzinom
digital-rektale Untersuchung	X	X
Komplette Koloskopie	X	X
CEA- Wert Bestimmung	X	X
Abdomensonographie	X	X
Röntgen-Thorax	X	X
Starre Rektoskopie		X
MR (CT-)Becken mit Angabe Abstand des Tumors zur mesorektalen Faszie		X
Rektale Endosonographie bei lokal begrenztem Tumor		X

Tabelle 1: Ausbreitungsdiagnostik beim kolorektalen Karzinom. (2)

Das Carcinoembryonale Antigen (CEA) wird beim KRK als Tumormarker hinzugezogen. Es ist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei ca. 30 % der Patienten erhöht und dient zur Stadiums- und Verlaufskontrolle der Erkrankung. Da der Wert nicht spezifisch für das KRK ist, sollte dieser nicht als Suchtest angewendet werden. (2, 55) Primär sollte die Bilddiagnostik des Abdomens mit einer Sonographie und einem Röntgen Thorax in zwei Ebenen erfolgen. (56) Ist der Befund unklar oder besteht Verdacht auf Lebermetastasen, sollte ein Mehrzeilen-CT-Abdomen bzw. bei Lungenmetastasen ein CT-Thorax durchgeführt werden. Auch das MRT kommt zur Beurteilung von Lebermetastasen in Betracht. (2, 57)

2.2.2 Klassifikation

Das KRK wird nach der TNM Klassifikation eingeteilt, welche von der „Union Internationale Contre le Cancer“ (UICC) etabliert worden ist. (58) Neben dem TNM Status ergeben sich so auch UICC Stadien, welche die Grundlage für die Prognose- und die Therapieerstellung bilden (vergleiche Tabelle 3). (2) Es kann zwischen einer klinischen (cTNM) und einer pathologischen (pTNM) Klassifikation unterschieden werden. Erfolgt die Klassifikation nach einer Bestrahlungstherapie wird ein y vorangestellt.

Das T beschreibt hierbei die Größe und Ausdehnung des Tumors. N (lat.: Nodus für Knoten) steht für das Fehlen oder Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen. Eventuell vorhandene Fernmetastasen werden unter dem Buchstaben M aufgeführt. Ein zusätzliches R gibt Auskunft, ob nach einer Operation noch ein

Residualtumor im Gewebe nachzuweisen ist. Der Differenzierungsgrad des Tumors wird unter G geführt (siehe Kapitel 2.1.5 Pathologie). Werden Tumorzellen in Lymphgefäßen nachgewiesen, kann dies unter L klassifiziert werden. Liegt ein Tumorzellnachweis in Venen vor, wird dies dementsprechend unter dem Buchstaben V gekennzeichnet (vergleiche Tabelle 2).

T	T0	kein Anhalt für Primärtumor
	Tis	hochgradige Dysplasie oder Infiltration der Lamina propria mucosae
	T1	Tumor infiltriert Submukosa
	T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
	T3	Tumor infiltriert durch die Muscularis propria hindurch in das subseröse Fettgewebe oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
	T4	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und/ oder perforiert das viszerale Peritoneum
N	N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
	N1	Metastasen in 1- 3 regionären Lymphknoten
	N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
M	M0	keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen vorhanden
R	R0	weder makroskopisch noch mikroskopisch Nachweis von Tumorzellen an den Resektionsrändern
	R1	mikroskopischer Nachweis von Tumorzellen an den Resektionsrändern
	R2	makroskopischer Nachweis eines Tumorrests
L	L0	kein Anhalt für eine Lymphangioinvasion
	L1	Nachweis einer Lymphangioinvasion
V	V0	kein Anhalt für eine Hämangioinvasion
	V1	Nachweis einer Hämangioinvasion

Tabelle 2: TNM Klassifikation des kolorektalen Karzinoms nach UICC. (58)

Stadium	T-Stadium	N-Status	M-Status
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIIA	T1, T2	N1	M0
IIIB	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	Jedes T	Jedes N	M1a
IVB	Jedes T	Jedes N	M1b

Tabelle 3: Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms nach UICC. (58)

2.3 Therapie

2.3.1 Chirurgische Verfahren

Die chirurgische Therapie richtet sich nach dem UICC Stadium, dem betroffenen Darmabschnitt und dem Allgemeinzustand des Patienten. Das operative Ergebnis hängt besonders von der Expertise des Operateurs, der OP-Indikation (Notfall oder elektiv) und den Patienteneigenschaften ab. (59)

Die radikalchirurgische Therapie des *Kolonkarzinoms* umfasst eine Entfernung des betroffenen Darmabschnittes. So wird beispielsweise bei einem Tumor der rechten Flexur und des rechten Colon transversum eine erweitere Hemikolektomie rechts durchgeführt. Das Kolonkarzinom metastasiert lymphogen einem anatomisch regelhaften Muster folgend. Dementsprechend kann anhand des betroffenen Darmabschnitts gefolgert werden, welche Gefäße bis zu welchem Abstand reseziert werden müssen. Da sich, auch bei N0-Befunden, eine vermehrte Resektion von Lymphknoten positiv auf die Prognose auswirkt (60), sollte die chirurgische Resektion des Kolonkarzinoms die komplette mesokolische Exzision (CME) beinhalten. (61)

Die radikalchirurgische Therapie des *Rektumkarzinoms* schließt meist neben der Primärtumorresektion auch die partielle oder totale Entfernung des Mesorektums (TME) und somit des regionären Lymphabflussgebiets ein. (2) Da postoperativ mit beträchtlichen funktionellen Einschränkungen zu rechnen ist, sollte, sofern anatomisch möglich, ein Colon-J-Pouch angelegt werden, dessen funktionelles Ergebnis nach aktueller Datenlage am besten belegt ist. (62) Erfolgte die radikale Operation des Rektumkarzinoms mit TME und tiefer Anastomose, sollte ein protektives Stoma zur Senkung der Morbidität aufgrund von Anastomosensuffizienzen angelegt werden. (63)

Ob eine offene oder laparoskopische Variante der Resektion gewählt wird, hat sowohl beim Kolon als auch beim Rektum, bei entsprechender Eignung des Operateurs, keine Auswirkungen auf das onkologische Ergebnis. (64) Um eine bestmögliche Prognose zu erhalten, sollten jedoch mindestens zwölf Lymphknoten entfernt und pathologisch untersucht werden. (65)

2.3.2 Neoadjuvante und perioperative Therapie

Beim *Rektumkarzinom* UICC Stadium I wird momentan keine neoadjuvante Therapie empfohlen, auch wenn eine präoperative Kurzzeitbestrahlung eine Besserung der ohnehin schon niedrigen Lokalrezidivrate (auf <1 % von 3 %) zeigen konnte. (66) In den Stadien II und III soll dagegen eine neoadjuvante Therapie durchgeführt werden, wobei es allerdings auch definierte Ausnahmefälle gibt, in denen eine primäre Resektion angestrebt werden kann. So sollen beispielsweise Rektumkarzinome des oberen Drittels ohne Risikokonstellation primär operiert und folgend wie ein Kolonkarzinom gehandhabt werden. (2, 67) Als neoadjuvante Therapiemöglichkeit kommt zum einen eine Kurzzeitbestrahlung mit fünfmal 5 Gy oder zum anderen eine konventionelle Radiochemotherapie zwischen 1,8 bis 2,0 Gy und 45 bis 50,4 Gy kombiniert mit oralem Capecitabin oder infusionalem 5-Fluorouracil (vergleiche Kapitel 2.3.3 Adjuvante Therapie) in Frage. (68-70) In Studien wurde der Radiochemotherapie ein Vorteil gegenüber der Kurzzeitbestrahlung im Tumordownsizing nachgewiesen. Allerdings ging dies mit einer erhöhten Akuttoxizität einher. Die Rate an Lokalrezidiven unterschied sich bei beiden Therapien jedoch nicht. (71, 72) Um das beste onkologische Outcome zu erzielen, sollte bei Durchführung einer neoadjuvanten Radiochemotherapie die Operation nach sechs bis acht Wochen erfolgen. (73) Um nach einer Kurzzeitbestrahlung ein höheres

Überleben, vor allem von Älteren (>75 Jahre), zu erreichen, sollte die Bestrahlung und die Operation innerhalb eines zehn Tages Intervall liegen. Liegt der Fokus auf einem Tumordownsizing kann auch auf ein längeres Intervall von vier bis acht Wochen zurückgegriffen werden. (74, 75)

Tritt nach einer neoadjuvanten Radiochemotherapie der seltene Fall auf, dass sowohl klinisch als auch endoskopisch als auch bildgebend kein Tumor mehr nachweisbar ist, kann, nach Aufklärung des Patienten, vollständig auf eine Operation verzichtet werden, wenn eine engmaschige Nachsorge durchgeführt wird. (2, 76)

Beim *Kolonkarzinom* spielt die neoadjuvante Therapie nur in bestimmten metastasierten Situationen eine Rolle und stellt eher eine Ausnahme dar.

2.3.3 Adjuvante Therapie

2.3.3.1 Therapieschemata und -substanzen

In der adjuvanten Therapie des KRK kann auf diverse Substanzen und Chemotherapieschemata zurückgegriffen werden. Häufig kommt dabei das sogenannte FOLFOX Schema zur Anwendung. Dabei werden Folinsäure, 5-Fluorouracil (5-FU) und Oxaliplatin kombiniert verabreicht. (2) Die Kombination von Folinsäure und 5-FU zeigte in mehreren Studien eine Senkung der Sterblichkeit und der Rezidivrate. (77) Dem Einsatz von Oxaliplatin konnte ebenso ein Überlebensvorteil dargestellt werden. (78) Folinsäure führt zu einer Verstärkung der zytostatischen Wirkung von 5-FU. Letzteres wird zum einen aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit von Basen in die DNA als auch RNA eingebaut und sorgt so für eine Hemmung der Proteinbiosynthese. Zum anderen wird durch 5-FU die Thymidilat-Synthase gehemmt, was zusätzlich eine Störung der Zellteilung zur Folge hat. Die oral applizierbare Vorstufe (Prodrug) von 5-FU lautet Capecitabin und diesem konnte die gleiche Wirksamkeit wie dem infusionalem 5-FU aufgezeigt werden. (79) Es kann beispielsweise mit Oxaliplatin kombiniert im CAPOX Schema eingesetzt werden. Oxaliplatin führt zu einer Quervernetzung der DNA-Stränge und hemmt infolgedessen die DNA-Replikation und Zellteilung. (80)

Eine weitere zytostatische Substanz ist Irinotecan, welches unter anderem in Kombination mit Folinsäure und 5-FU innerhalb des FOLFIRI Schemas gegeben werden kann. Irinotecan wirkt als Topoisomerase-Hemmer und behindert so durch induzierte DNA-Strangbrüche die DNA-Replikation. (80)

Eine Vierfachkombination aus Folinsäure, 5-FU, Oxaliplatin und Irinotecan findet in den Schemata FOLFIRINOX und FOLFOXIRI Anwendung. In ersten Studien konnte hierunter eine Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber FOLFIRI gezeigt werden. Da es jedoch auch mit stärkeren Nebenwirkungen verbunden ist, sollte es nur in der Therapie des metastasierenden kolorektalen Patienten mit gutem Allgemeinzustand zum Einsatz kommen. (81)

Monoklonale Antikörper stellen eine weitere Substanzklasse dar. Gegen den Epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) sind die Antikörper Cetuximab und Panitumumab gerichtet. Der EGF-Rezeptor findet sich vermehrt auf Tumorzellmembranen. Die Antikörper sorgen durch eine Blockierung des Rezeptors für eine Inhibierung des nachgeschalteten Signalwegs, der die Zelle normalerweise zum Wachstum anregen würde. In dem EGFR nachgeschaltetem Signalweg findet sich das sogenannte KRAS-Protein. Es reguliert die weitergehenden Prozesse der Proliferation. Kommt es zu einer Mutation im KRAS-Gen, ist das Protein nicht mehr durch eine Blockade von EGFR (z. B. durch Cetuximab) steuerbar, sondern unabhängig von EGFR aktiv. Patienten mit einer KRAS-Gen-Mutation sprechen somit nicht auf eine Anti-EGFR Therapie an.

Der Vascular Endothelial Growth Factor A (VEGF-A) wird durch den monoklonalen Antikörper Bevacizumab weggefangen. Durch die Bindung von VEGF-A kann dieses nicht mit dem VEGF-Rezeptor interagieren, was eine Inhibition der Neubildung von Blutgefäßen zu Folge hat, auf die der Tumor bei rascher Progression angewiesen wäre. (80) Ein weiteres Medikament der Anti-VEGF Therapie ist Aflibercept. Das rekombinante Fusionsprotein fungiert als spezifischer Inhibitor von VEGF-A und PlGF (placental growth factor). Es konnte in einer Studie kombiniert mit FOLFIRI eine Verlängerung des Überlebens zeigen. (82, 83)

In aktuellen Studien wird der Einfluss von *Immun-Checkpoint-Inhibitoren* auf das Krankheitsgeschehen untersucht. (84) Der Antikörper Pembrolizumab konnte in ersten Studien eine gute Wirksamkeit, insbesondere in MSI Tumoren, zeigen. (85) Pembrolizumab bindet an den *programmed cell death-1-Rezeptor* (PD-1-Rezeptor). Dieser Rezeptor ist normalerweise ein wichtiger Erkennungspunkt (Checkpoint), um die körpereigene Immunantwort im Gleichgewicht zu halten. Tumorzellen sorgen häufig durch einen entsprechenden Liganden dafür, dass die Immunantwort in Form von aktivierten T-Zellen niedrig gehalten wird. Wird der Rezeptor allerdings durch

einen Antikörper blockiert, resultiert dies in einer erhöhten Immunantwort, auch gegen Tumorgewebe. (86)

Bei metastasierten Patienten, die bereits erfolglos mit anderen Chemotherapeutika und Antikörpern behandelt wurden, kommen weitere Substanzen in Betracht. Zum einen erwies sich die Kombination aus Trifluridin und Tipiracil (TAS102) in zwei Studien als prognostisch günstig. (87, 88) Trifluridin wird als Nukleosidanalogen in die DNA eingebaut und führt zur Störung der DNA-Synthese. Tipiracil hemmt als Kombinationspartner den Abbau von Trifluridin im Blut. (89) Zum anderen kann in beschriebener Situation auf das small molecule Regorafenib zurückgegriffen werden. Als Multikinaseinhibitor wirkt Regorafenib antitumoral und antiangiogenetisch (90) und konnte in der CORRECT Studie einen Überlebensvorteil gegenüber einem Placebo zeigen. (91) Des Weiteren wird aktuell Lefitolimod (MGN1703) auf seine Wirksamkeit geprüft. In ersten Studien konnte MGN1703 als Erhaltungstherapie eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls zeigen. Es ist ein Toll-like-Rezeptor-9 (TLR9) Agonist und imitiert durch Bindung aus Viren oder Bakterien stammende Nukleinsäuren, welche eine breite Aktivierung des Immunsystems zur Folge hat, die sich auch gegen den Tumor richtet. (92)

2.3.3.2 Kolonkarzinom UICC Stadien I bis III

Als Grundvoraussetzung für eine adjuvante Chemotherapie des Kolonkarzinoms gilt, dass der Tumor R0 rezidiert wurde. Des Weiteren gibt es Kontraindikationen, wie z. B. ein schlechter Allgemeinzustand, eine schlechte Knochenmarksfunktion oder eine unkontrollierte Infektion. Eine Altersbeschränkung für das Durchführen einer adjuvanten Therapie gibt es dagegen jedoch nicht, auch wenn keine hinreichende Evidenz für Patienten über 75 Jahren vorliegt, da diese häufig in Studien ausgeschlossen waren. (2, 93, 94)

Für Patienten des UICC Stadiums I gibt es keine Indikation für eine adjuvante Therapie. Im Stadium II wird durch eine adjuvante Therapie ein geringer Überlebensvorteil (2 bis 5 % im 5-Jahresüberleben) angenommen, daher kann in diesem Stadium eine adjuvante 5-FU Monotherapie durchgeführt werden. (94, 95) Vorher sollte jedoch der Mikrosatellitenstatus überprüft werden. Beim Vorliegen einer Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) kann von der adjuvanten Therapie abgeraten werden, da im Stadium II MSI-H mit einem besseren Überleben assoziiert ist. (96)

Der Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie führte dabei sogar eher zu einer Verschlechterung des Überlebens. (97)

Da für Patienten mit betroffenen Lymphknoten (Stadium III) ein signifikanter Überlebensvorteil durch eine adjuvante Therapie gezeigt werden konnte, sollte diese in diesem Stadium durchgeführt werden. (98) Am besten ist dabei auf eine Oxaliplatin-haltige Therapie zurückzugreifen. (2) Diese sollte postoperativ sobald wie möglich gestartet werden. (99) Bei geringem Rezidivrisiko (T1 bis T3 N1) sollte die Dauer der adjuvanten Therapie drei Monate betragen. Ist das Risiko dagegen erhöht, so sollte die Therapie über sechs Monate erfolgen. (100) Monoklonale Antikörper spielen in der adjuvanten Therapie des nicht metastasierten kolorektalen Karzinoms keine Rolle, da sich diese nicht prognostisch günstig auswirken. (101) In geschildeter Situation sollte aufgrund der aktuellen Datenlage Irinotecan ebenfalls nicht zur Anwendung kommen, da es mit vermehrten Nebenwirkungen verknüpft ist. (102)

2.3.3.3 Rektumkarzinom UICC Stadien I bis III

Bei einem Rektumkarzinom des Stadiums I sollte äquivalent zum Kolonkarzinom aufgrund niedriger Rezidivraten keine adjuvante Therapie erfolgen. (66) Die aktuelle Datenlage zur adjuvanten Therapie des Rektumkarzinoms im Stadium II und III ist etwas dünn. Gibt es nach der Operation histologisch gesicherte Risikofaktoren, wie R1 Status, pT4, pN2 oder einen intraoperativen Tumoreinriss, so sollte postoperativ eine adjuvante Radio-Chemotherapie erfolgen. (2, 103) Wird keine postoperative Radiotherapie durchgeführt, sollte eine adjuvante Therapie analog zu den Kriterien des Kolonkarzinoms erfolgen. (104) Aufgrund einer nicht sicheren Datenlage kann Patienten, welche eine neoadjuvante Radio-Chemotherapie erhalten haben, keine Empfehlung für oder gegen eine adjuvante Therapie gegeben werden. Die Entscheidung muss im Einzelnen mit dem Patienten diskutiert werden. (2)

2.3.3.4 Metastasierte Situation im kolorektalem Karzinom UICC Stadium IV

Im Stadium IV schwanken die 5-Jahresüberlebensraten von 5 bis 7 % bei nicht resektablen Metastasen bis um die 50 % bei gegebener Resektabilität. (59, 105) Daher besteht auch bei metastasiertem Tumor eine kurative Ansatzmöglichkeit. Zudem kann auch in der palliativen Situation die Lebensqualität und das Langzeitüberleben durch eine Chemotherapie verbessert werden.

Das therapeutische Vorgehen in der metastasierten Konstellation sollte innerhalb einer interdisziplinären Tumorkonferenz festgelegt werden. Dem Patienten sollten alle notwendigen Informationen über tumorspezifische, supportive, psychosoziale, psychoonkologische Fragestellungen und Hilfsangebote aufgezeigt werden. Entscheidend für das therapeutische Vorgehen ist insbesondere der Allgemeinzustand des Patienten. (2) So sollte zu Beginn geklärt werden, inwiefern der Patient für eine intensive Therapie (Chemotherapie und/oder Operation) oder für eine bedingte Chemotherapie motiviert werden kann und dazu in der körperlichen Lage ist. Ist er dies nicht, wird auf die Best Supportive Care Maßnahmen zurückgegriffen. Auch der Fortschritt der Metastasierung sollte in die Entscheidung miteinfließen. So kann zwischen resektablen und (primär) nicht resektablen Metastasen unterschieden werden. Um dem Patienten eine optimale zielgerichtete Therapie zukommen zu lassen, müssen vor der Therapieeinleitung eine molekulargenetische Charakterisierung des Tumors erfolgen. Um den Benefit einer Anti-EGFR Therapie beurteilen zu können, sollte der (all) RAS- und BRAF-Mutationsstatus bestimmt werden. So zeigten in Studien die Zugabe von Cetuximab oder Panitumumab bei Patienten mit RAS-Mutation keine (106) oder sogar eine verschlechterte Wirksamkeit der Therapie. (107) Eine Gleichzeitige Mutation von RAS- oder BRAF-Genen wird nahezu ausgeschlossen, (108) weswegen i. d. R. die BRAF Analyse nach der RAS-Analyse erfolgt. Das BRAF-Protein ist dem RAS-Protein nachgeschaltet und für die Regulation von Wachstumssignalen in der Zelle verantwortlich. Liegt eine Mutation vor, ist dies mit einer deutlich schlechteren Prognose behaftet. (109) Wird eine BRAF-Mutation festgestellt, sollte möglichst nach dem FOLFOXIRI Schema plus Bevacizumab therapiert werden. (110, 111) Schlägt diese Therapie nicht an, kann eine Verbesserung durch die Anwendung des BRAF-Hemmers Encorafenib in Kombination mit Cetuximab erzielt werden. (112) Die Testung des Mikrosatellitenstatus hat bei dem metastasiertem kolorektalem Karzinom in der Erstlinientherapie momentan keine Bedeutung, wird aber dennoch

als Option aufgeführt. (2) In Zukunft ist es wahrscheinlich, dass durch die *Sequenzierung der nächsten Generation* weitere Genmutationen Einfluss auf die Therapie des metastasierten KRK erhalten werden. (113)

Befindet sich der Patient in einem reduziertem Allgemeinzustand, sind seine Metastasen aber primär resektabel, so sollte seine Operationsfähigkeit fortlaufend evaluiert werden. Sind die Metastasen nicht resektabel, so sollte auf eine palliative, symptomatische Therapie oder alternativ auf eine reduzierte Chemotherapie mit 5-FU (+/- Bevacizumab) zurückgegriffen werden. Ist der schlechte Allgemeinzustand nur anhand der Tumorerkrankung zu erklären, sollte nach Risikoabschätzung eine intensivierete Chemotherapie erwogen werden.

Beim Vorliegen einer primär resektablen Metastasierung und einem gutem Allgemeinzustand sollte eine Operation angestrebt werden. Je nach Risikosituation kann vorher eine neoadjuvante Therapie erfolgen. Sind die Metastasen nicht direkt operabel, so sollte durch eine auf Tumor- und Patientencharakteristika abgestimmte Chemotherapie eine maximale Tumorreduktion angestrebt werden.

Laut der S3 Leitlinie sollten in der Erstlinie des metastasierten Tumors bei einem gutem Allgemeinzustand und hoher Motivation des Patienten Therapieschemata wie FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI oder CAPOX zum Einsatz kommen. Je nach molekulardiagnostischem Status können diese um eine Anti-EGFR oder Anti-VEGF Substanz ergänzt werden, was sich wiederum günstig auf die Prognose auswirken würde. (2, 114, 115) Eine gleichzeitige Gabe von Anti-EGFR und Anti-VEGF Substanzen sollte aus erhöhten Toxizitätsgründen nicht erfolgen. (116-118)

Bei reduziertem Allgemeinzustand konnten Kombinationen aus 5-FU und Bevacizumab eine Verbesserung der Krankheitsentwicklung zeigen. (119, 120)

Aufgrund des Nebenwirkungsprofils kann eine Oxaliplatin-haltige Therapie meist nicht länger als vier bis sechs Monate gegeben werden. Es sollte abgewogen werden, ob eine Therapiepause möglich ist oder ob auf eine Oxaliplatin-freie Erhaltungstherapie umgestellt werden sollte. Mehrere Studien zeigten, dass eine reduzierte Erhaltungstherapie im Gegensatz zu einer kontinuierlichen Therapie keine Auswirkungen auf das Gesamtüberleben hatte. (121-123)

Auch wenn die Effektivität einer Zweitlinientherapie meist deutlich niedriger als die der Erstlinie ausfällt, sollte metastasierten kolorektalen Karzinompatienten der Zugang dazu gewährt werden. In mehreren Studien erwies sich die

Zweitlinientherapie nach einer erfolglosen Ersttherapie einer Best Supportive Care überlegen. (124, 125) Auch der Einsatz von monoklonalen Antikörpern in der Zweitlinie hat seine Berechtigung. (126, 127)

In späteren Therapielinien kann u. a. auf TAS102 und Regorafenib (siehe 2.3.3.1. Therapieschemata- und Substanzen) zurückgegriffen werden.

2.4 Nachsorge

Da auch nach einer kurativen Therapie des kolorektalen Karzinoms in den ersten fünf Jahren ein erhöhtes Rezidivrisiko vorliegt, sollten alle behandelten Patienten, unabhängig vom Tumorstadium, eine Nachsorge erhalten. (128) Zum einen ist das Ziel der Nachsorge Rezidive so früh wie möglich zu erkennen, um einen möglichst kurativen Eingriff vornehmen zu können. Zum anderen sollte die Lebensqualität des Patienten verbessert werden. Generell sollten jedoch nur Maßnahmen durchgeführt werden, die eine therapeutische Konsequenz zur Folge hätten.

Prinzipiell sollte jeder behandelte Patient innerhalb von sechs Monaten nach der Operation eine Koloskopie durchführen lassen. War diese unauffällig sollte, alle fünf Jahre eine erneute Kontrolle stattfinden. Je nach Tumorstadium und Risikokonstellation wird diese um weitere Untersuchungen ergänzt. So sollte beispielsweise der CEA-Wert alle sechs Monate für mindestens zwei Jahre kontrolliert werden. (129) Um Lebermetastasen zu erkennen, wird in der S3-Leitlinie die Sonographie als kostengünstige Option vorgeschlagen, auch wenn sie der Computertomographie unterlegen ist. (2, 130) Ebenso kann bei Rektumkarzinompatienten in den UICC Stadien II und III einmal im Jahr über eine Dauer von fünf Jahren ein Röntgen-Thorax zur Früherkennung von Lungenmetastasen durchgeführt werden. (131)

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung

Als Grundlage für die Datenbank diente die ICD-10-Klassifikation. Alle Patienten, die im untersuchten Zeitraum eine Codierung für das kolorektale Karzinom aufwiesen, wurden in eine Liste aufgenommen. Die verwendeten ICD-Codierungen waren:

- C18.0 Zäkumkarzinom
- C18.1 Appendixkarzinom
- C18.2 Colon ascendens Karzinom
- C18.3 Karzinom der rechten Kolonflexur
- C18.4 Karzinom des Colon transversum
- C18.5 Karzinom der linken Kolonflexur
- C18.6 Karzinom des Colon descendens
- C18.7 Karzinom des Colon sigmoideum
- C19 Karzinom des rektosigmoidalen Übergangs
- C20 Karzinom des Rektums

Die genaueren Patientendaten wurden anhand von klinikinternen SAP-Suchanfragen erhoben.

Primär wurde eine Datenbank von Patienten aus den Jahren 2012, 2016 und 2017 erstellt. In Folge wurde auch auf arbeitsgruppeninterne Datenbanken aus den Jahren 2007 bis 2011 und 2013 bis 2015 zurückgegriffen. Diese Daten wurden aktualisiert und in einer gemeinsamen Datenbank von 2007 bis 2017 zusammengefasst. Innerhalb der Datenbank wurde zwischen Kolon- und Rektumpatienten unterschieden.

Es wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt:

1. Weibliche und männliche Patienten, die mit kolorektalem Karzinom in der Universitätsmedizin Mainz vorstellig wurden
2. Erstdiagnose des kolorektalen Karzinoms im Zeitraum von 2007 bis 2017
3. Kolorektales Karzinom auf dem Boden eines Adenokarzinoms oder adeno-neuroendokrin gemischten Tumors

Zum Ausschluss führten folgende Kriterien:

1. Keine verwertbaren Daten, wie Arztbriefe oder Verläufe vorhanden
2. Kolorektales Karzinom neuroendokriner Genese (bei insgesamt zehn Patienten)
3. Kolorektales Karzinom auf dem Boden eines GIST (bei insgesamt drei Patienten)
4. Fehlerhafte ICD-10 Codierung bei Tumoren außerhalb des kolorektalen Bereichs

Abschließend verblieben 588 Patienten in der Datenbank. Als Ende des Beobachtungszeitraums wurde der 30.06.2019 angesetzt.

3.2 Datendokumentation

Um die pseudonymisierten Patientendaten zu verwalten, wurde zu Studienbeginn eine Windows-Excel-Tabelle angelegt. Diese enthält für jeden Patienten Daten aus den folgenden Kriterien:

- Stammdaten
 - o Codierung, Geschlecht, Geburtsdatum, evtl. Todeseintritt, Datum des letzten Kontaktes
- Diagnose
 - o Darmlokalisierung, Tumorart, Erstdiagnosedatum, Rezidiv
- Risikofaktoren
 - o Gewicht, Größe, BMI, Raucherstatus, chronische Darmerkrankungen, B-Symptomatik
- TNM-Klassifikation inklusive Grading
- Vorhandene Metastasen bei Diagnosestellung
- Therapieziel
- Neoadjuvante Therapie
 - o Zytostatika, monoklonale Antikörper, small molecules, Start- und Enddatum der Therapie, Grund für die Beendigung, Best Response, evtl. Progressdatum, Bestrahlungstherapie
- Darm- oder Rektumoperation
 - o Resektionsstatus, durchgeführte Operation, Datum, evtl. Progress

- Metastasen
 - o Lokalisation, Metastasenoperation, Datum
- Erstlinientherapie
 - o Zytostatika, monoklonale Antikörper, small molecules, Start- und Enddatum der Therapie, Grund für die Beendigung, Best Response, evtl. Progressdatum
 - o Neue Metastasen, Metastasenoperation, Datum
 - o Darm- oder Rektumoperation, Resektionsstatus, durchgeführte Operation
- Zweitlinientherapie
 - o Zytostatika, monoklonale Antikörper, small molecules, Start- und Enddatum der Therapie, Grund für die Beendigung, Best Response, evtl. Progressdatum
 - o Neue Metastasen, Metastasenoperation, Datum
 - o Darm- oder Rektumoperation, Resektionsstatus, durchgeführte Operation
- Drittlinientherapie
 - o Zytostatika, monoklonale Antikörper, small molecules, Start- und Enddatum der Therapie, Grund für die Beendigung, Best Response, evtl. Progressdatum
 - o Neue Metastasen, Metastasenoperation, Datum
 - o Darm- oder Rektumoperation, Resektionsstatus, durchgeführte Operation
- Tumormarker
 - o CEA-Werte vor und nach der Behandlung, Ca 19-9-Werte vor und nach der Behandlung
- Interventionelle Therapie
 - o Radiofrequenzablation, TACE, Mikrowellenablation, SIRT
- Molekulardiagnostik
 - o KRAS-Gene, NRAS-Gene, BRAF-Gene, HNPCC Mutationen, Mikrosatellitenstabilität
- Histologie
 - o EGFR Expression, immunhistochemische Färbung, Histologienummer

Aufgrund einer teilweisen lückenhaften Dokumentation konnten nicht sämtliche Kriterien bei allen Patienten angegeben werden.

3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der erhobenen Daten erfolgte mittels SPSS Version 23. Die angelegte Excel-Tabelle wurde hierzu in SPSS importiert. Herr Dr. Scholz-Kreisel und Herr Dr. Herbst vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Johannes Gutenberg-Universität Mainz unterstützten die Auswertung.

Die statistische Auswertung ist nach Kolonkarzinom und Rektumkarzinom aufgeteilt.

Innerhalb des Subkollektivs wurden Variablen zunächst deskriptiv tabellarisch, grafisch oder in Textform dargestellt. Weiterhin erfolgte die univariate Analyse zum Vergleich von Patienten- und Tumorcharakteristika. Mittels Fisher-Test wurden in Kreuztabellen aufgetragene kategoriale Variablen auf Gruppenunterschiede geprüft.

Die Überlebenszeit wurde mit dem Verfahren nach Kaplan-Meier berechnet, bei der auch Patienten berücksichtigt wurden, die innerhalb des Beobachtungszeitraums der Studie nicht verstorben sind bzw. keine Nachverfolgung möglich war. Diese gingen als zensierte Fälle in die Berechnungen mit ein. Um einen möglichen Einfluss kategorialer Variablen auf das Überleben prüfen zu können, kam der Log-Rank-Test zur Anwendung.

Um einen möglichen Einfluss der Kovariablen auf das Gesamtüberleben zu ermitteln, wurden im letzten Schritt multivariable Cox-Regressionsmodelle durchgeführt.

Die in dieser Arbeit durchgeführten Analysen geschahen auf explorativer Basis und die p-Werte dienen lediglich der besseren Deskription der Daten.

4 Ergebnisse

4.1 Analyse des Kolonkarzinomkollektivs

4.1.1 Tumor/ Patientencharakteristik

		Anzahl (N=333)	Häufigkeit (%)
Alter bei Erstdiagnose	Mittelwert (Min/Max)	64,68 (23-92)	
Geschlecht	weiblich	141	42,3
	männlich	192	57,7
Tumorlokalisation	Colon ascendens	72	21,6
	Colon transversum	33	9,9
	Colon descendens	33	9,9
	Flexura coli dextra	4	1,2
	Caecum	46	13,8
	Colon sigmoideum	136	40,8
	Appendix	5	1,5
	unbekannt	4	1,2
Tumorgröße	T1	23	6,9
	T2	25	7,5
	T3	155	46,5
	T4	85	25,5
	fehlend	45	13,5
Lymphknotenbefall	N0	113	33,9
	N1	79	23,7
	N2	86	25,8
	N3	2	0,6
	fehlend	53	15,9
Fernmetastasen	M0	128	38,4
	M1	184	55,3
	fehlend	21	6,3
Resektionsstatus	R0	225	67,6
	R1	13	3,9
	R2	5	1,5
	fehlend	90	27,0
Grading	G1	6	1,8
	G2	193	58,0
	G3	62	18,6
	fehlend	72	21,6

Tabelle 4: Übersicht über das Subkollektiv Kolonkarzinom.

Ergebnisse

Insgesamt stellten sich während des Studienzeitraums 333 Patienten mit einem Kolonkarzinom vor. Der jüngste Patient war bei Erstdiagnosestellung 23 und der älteste Patient 92 Jahre alt. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung betrug 64,7 Jahre. Der Anteil männlicher Patienten war mit 57,7 % leicht höher Anteil als der der weiblichen Patienten (42,3 %).

Die am meisten betroffenen Darmabschnitte des Kolons waren mit 40,8 % das Colon sigmoideum gefolgt vom Colon ascendens mit 21,6 %.

Bei 155 Patienten (46,5 %) wurde die Tumorausdehnung mit T3 klassifiziert. Der zweitgrößte Anteil der Betroffenen hatte einen T4-Tumor (85 Patienten, 25,5 %). Eine Lymphknotenbeteiligung konnte bei einem Drittel (33,9 %) der Patienten nicht nachgewiesen werden (N0). Im Gegensatz dazu lag in 167 Fällen (50,1 %) eine Lymphknotenbeteiligung vor (N1, N2 oder N3). 184 Patienten (55,3 %) hatten bei Diagnosestellung bereits Fernmetastasen (M1).

Nach erfolgter Erstoperation am Kolon konnte bei 225 Patienten (67,6 %) ein lokaler R0 Resektionsstatus erreicht werden. Bei dem Großteil (58 %) der Fälle wurde pathologisch ein mäßig differenziertes Tumorgewebe beschrieben (G2). (Tabelle 4)

Mit 329 Fällen überwiegte das Adenokarzinom bei der Verteilung der Tumorart stark. In vier Fällen lag ein adeno- und neuroendokrin gemischter Tumor vor.

Folgender Tabelle 5 können die, schon bei Erstdiagnosestellung vorhandenen Fernmetastasen der Kolonkarzinompatienten entnommen werden.

Metastasen bei Diagnose	Anzahl (N=333)	Häufigkeit (%)
keine Metastasen	149	44,7
Leber	107	32,1
Lunge	2	0,6
Peritoneum	19	5,7
Leber und Lunge	30	9,0
Leber und Peritoneum	11	3,3
Leber, Lunge und Peritoneum	9	2,7
andere Organe	4	1,2
unbekannte Lokalisation	2	0,6

Tabelle 5: Auftreten und Lokalisation von Fernmetastasen bei Erstdiagnosestellung im Kolonkarzinomkollektiv.

Ergebnisse

Die eine Hälfte (44,7 %) der Betroffenen hatte bei Erstdiagnosestellung keine Fernmetastasen diagnostiziert, die andere Hälfte (47,1 %) hatte allein oder in Kombination mit anderen Organen die Leber als Fernmetastase mitbetroffen. In vier Fällen (1,2 %) waren neben der Leber, Lunge und Peritoneum noch andere Organsysteme betroffen. Bei zwei Patienten (0,6 %) konnte die Lokalisation der Metastasen in der Dokumentation nicht nachvollzogen werden.

Die Ergebnisse der heute standardmäßig durchgeführten molekularpathologischen Untersuchungen sind in folgender Tabelle 6 aufgeführt.

		Anzahl (N=333)	Häufigkeit (%)
RAS-Gen Mutation	wildtyp	75	22,5
	mutiert	73	21,9
	fehlend	185	55,6
BRAF-Gen Mutation	wildtyp	17	5,1
	mutiert	4	1,2
	fehlend	312	93,7
HNPCC Mutation	MLH1, MSH2, PMS2 mutiert	1	0,3
	MLH1, MSH2, MSH6 mutiert	1	0,3
	MLH1, PMS2 mutiert	9	2,7
	fehlend	322	96,7
Mikrosatelliteninstabilität	keine Testung	257	77,2
	MSI HIGH	13	3,9
	MSI LOW	3	0,9
	Mikrosatelliten stabil	60	18,0
EGFR Expression	negativ	1	0,3
	Score1+	7	2,1
	Score2+	26	7,8
	Score3+	55	16,5
	fehlend	244	73,3

Tabelle 6: Verteilung der Ergebnisse der Molekulardiagnostik im Kolonkarzinomkollektiv.

In 73 Fällen (21,9 %) konnte in der Molekulardiagnostik eine RAS-Gen Mutation nachgewiesen werden. In 257 Fällen (77,2 %) wurde keine Testung auf Mikrosatelliteninstabilität durchgeführt. Im Gegensatz dazu wurden 76 Patienten getestet. Dabei wurde in 16 Fällen (4,8 %) eine Instabilität (MSI-H oder MSI-L) nachgewiesen. Bei Patienten, die auf die EGFR Expression getestet wurden, wies der Großteil mit 55 Fällen (16,5 %) einen Score von 3+ auf.

4.1.2 Risikofaktoren

Untenstehend ist in Tabelle 7 die Verteilung der Risikofaktoren im Kolonkarzinomkollektiv dargestellt.

		Anzahl (N=333)	Häufigkeit (%)
Raucher	Nichtraucher	21	6,3
	Raucher	58	17,4
	unbekannt	254	76,3
Chronische Darmerkrankungen	keine chronische Darmerkrankung bekannt	327	98,2
	Colitis Ulcerosa	3	0,9
	Morbus Crohn	3	0,9
B-Symptomatik (Fieber, Gewichtsverlust, nächtliches Schwitzen)	nicht aufgetreten	270	81,1
	aufgetreten	63	18,9
BMI	Untergewicht (<18,49)	12	3,6
	Normalgewicht (18,5-24,99)	103	30,9
	Übergewicht (25-29,99)	112	33,6
	Adipositas (>30)	51	15,3
	fehlend	55	16,5

Tabelle 7: Verteilung der Risikofaktoren im Kolonkarzinomkollektiv.

Bei einem Großteil (76,3 %) der Patienten war der Raucherstatus unbekannt und wurde in den Patientenakten nicht genauer definiert. Des Weiteren war bei den meisten Fällen (98,2 %) keine chronische Darmerkrankung als Diagnose bzw. Nebenerkrankung erfasst. Eine aufgetretene B-Symptomatik (Fieber, ungewollter Gewichtsverlust oder nächtliches Schwitzen) wurde nur in 270 Fällen (18,9 %) berichtet. Laut BMI war der geringste Anteil (3,6 %) der Patienten bei Diagnosestellung untergewichtig. Die meisten Patienten hatten laut ihres BMI Über- (33,6 %), oder Normalgewicht (30,9 %). Adipös waren nur 51 der Patienten (15,3 %).

4.1.3 Therapie

Das Therapieziel wurde zu Beginn der Behandlung bei 141 Patienten (42 %) als kurativ angegeben. In 66 Fällen (20 %) wurde die Therapie in palliativer Intention durchgeführt. In 126 Fällen (38 %) konnte das Therapieziel in der Dokumentation nicht nachvollzogen werden (siehe Abbildung 4).

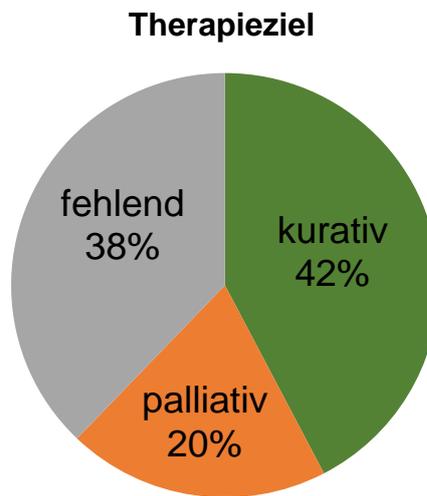


Abbildung 4: Verteilung des Therapieziels im Kolonkarzinomkollektiv.

Nachfolgend sind die unterschiedlichen Therapieschemata, der 333 Kolonkarzinompatienten in Abbildung 5 dargestellt.

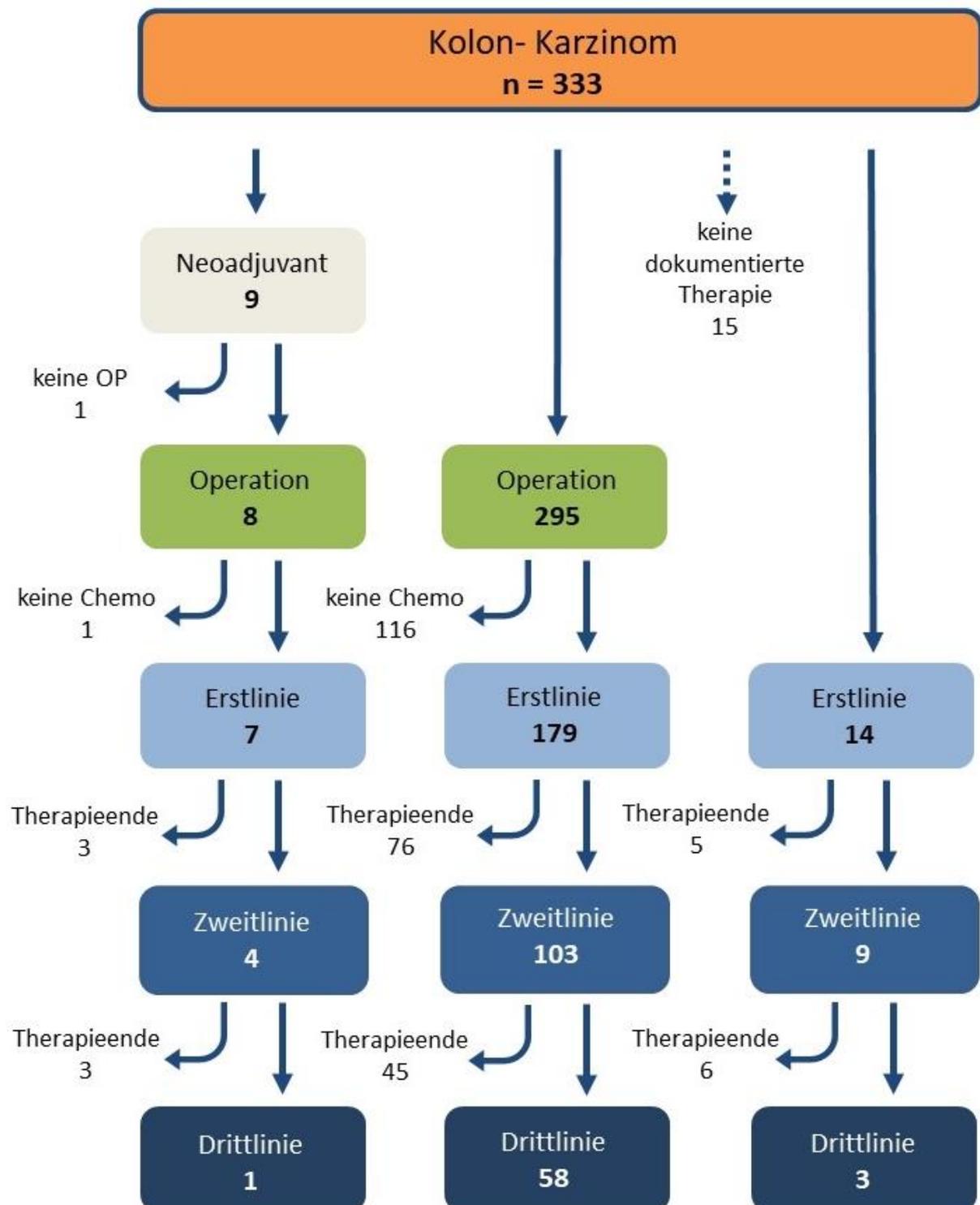


Abbildung 5: Therapieverläufe Subkollektiv Kolonkarzinom.

Von 333 Kolonkarzinompatienten erhielten 15 (4 %) keine Therapie bzw. war keine dokumentiert. Bei 295 (88,6 %) Patienten wurde im ersten Schritt eine Operation am Darm, an der Fernmetaste oder kombiniert durchgeführt. Von diesen wurde bei 179 (entspricht 61 % der 295 operierten Patienten) die Erstlinientherapie mit einer Chemotherapiegabe fortgesetzt. Innerhalb dieser Gruppe wurde die Therapie bis zur Drittlinie bei 58 Patienten fortgeführt (entspricht 20 % der 295). Im Falle der 295 direkt operierten Patienten, erhielten 116 (entspricht 39 % der 295) keine anschließende Chemotherapie. Eine deutlich geringe Anzahl von Patienten erhielt keine Operation, sondern direkt eine Erstlinientherapie (14 Patienten), oder erhielt eine Chemotherapie und/ oder Bestrahlung in neoadjuvanter Absicht (neun Patienten).

Alle unter „keine OP“, „keine Chemo“ oder „Therapieende“ deklarierten Fälle fallen Patienten, die entweder verstorben sind, die Klinik und damit die Dokumentation verlassen oder ihre Therapie abgeschlossen haben.

Die Überlebenszeit der neun Kolonkarzinompatienten, die eine neoadjuvante Therapie erhalten haben, konnte aufgrund von Zensierungen nicht berechnet werden.

14 Patienten erhielten primär keine Operation, sondern wurden direkt einer adjuvanten Chemotherapie zugeführt. Diese hatten eine mediane Überlebenszeit von 13,5 Monaten (95 % CI: 4,78 - 22,16).

Die Überlebenszeit der 295 direkt operierten Kolonkarzinompatienten wird im folgendem Kapitel 4.1.4 beleuchtet.

4.1.4 Subkollektiv

Im Folgenden wird genauer auf die 295 Patienten eingegangen, welche ohne vorherige Neoadjuvanz eine Operation an Kolon und/ oder Fernmetastasen erhalten haben.

Deren mediane Überlebenszeit betrug 60,2 Monate (95 % CI: 50,9 - 69,5).

Wie der Tabelle 8 zu entnehmen ist, erhielten 221 (74,9 %) Patienten eine Operation ausschließlich am Kolon. In sieben Fällen (2,4 %) wurde primär nur die Fernmetastase operiert. Kombinierte Operationen an Kolon und Fernmetastasen wurden in 67 Fällen (22,7 %) durchgeführt. Der Großteil (79,7 %) der Patienten wies nach erfolgter Kolonoperation einen R0 Resektionsstatus auf. In 17 Fällen (5,8 %) wurde nach der Operation ein mikroskopischer und in sieben Fällen (2,4 %) ein makroskopischer Residualtumor definiert. Keine Beurteilung (Rx) desselben konnte bei 29 Patienten (9,8 %) erfolgen.

			Anzahl (N=295)	Häufigkeit (%)
Operation	Kolon	R0	235	79,7
		R1	17	5,8
		R2	7	2,4
		Rx	29	9,8
		keine OP	7	2,4
	Fernmetastasen	OP Ja	74	25,1
		OP Nein	221	74,9

Tabelle 8: Übersicht der erhaltenen Operationen von direkt operierten Kolonkarzinompatienten.

In untenstehender Grafik 6 sind die Häufigkeiten der betroffenen Darmabschnitte von direkt operierten Kolonkarzinompatienten dargestellt.

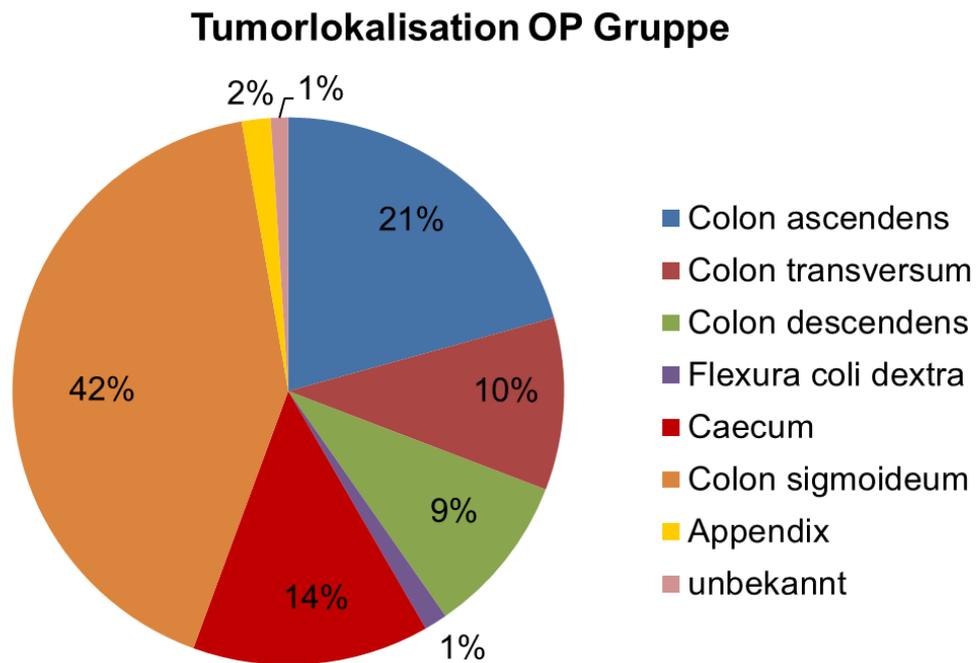


Abbildung 6: Übersicht der Tumorlokalisation von Kolonpatienten, welche direkt eine Operation erhalten haben.

Der mit Abstand am meisten betroffene Darmabschnitt war das Colon sigmoideum mit 123 Fällen (42 %), gefolgt vom Colon ascendens mit 61 Fällen (21 %) und Caecum mit 41 Fällen (14 %).

Ergebnisse

Aufgrund der Darmlokalisierung können Kolonkarzinome in links- und rechtsseitig unterteilt werden (vergleiche Abbildung 7). Als rechtsseitig werden dabei das Caecum mit der Appendix, das Colon ascendens, sowie das Colon transversum zusammengefasst. Als linksseitig gilt das Kolonkarzinom ab der Flexura coli sinistra über das Colon descendens bis zum Colon sigmoideum.

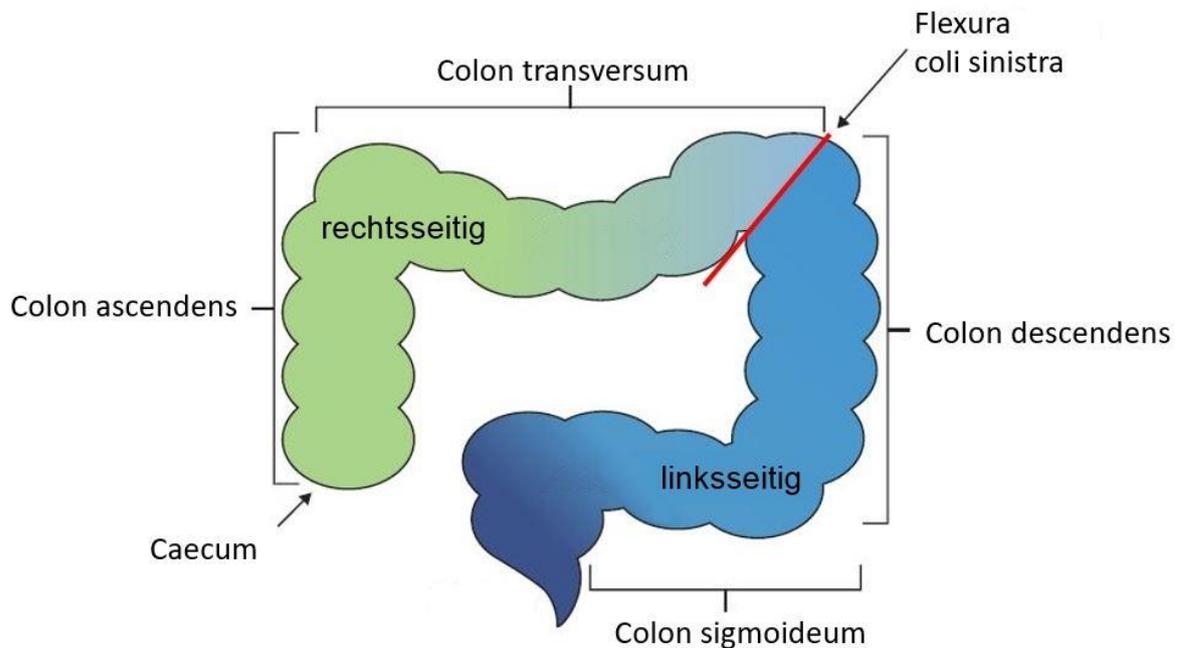


Abbildung 7: Schematische Darstellung der am häufigsten verwendeten Definition von rechts- und linksseitigen Regionen des Kolons nach Stintzing et al. (132)

Wie in Tabelle 9 ersichtlich, ist die Verteilung zwischen links- und rechtsseitigem Kolonkarzinom bei den Patienten, welche direkt eine Operation erhalten haben, nahezu gleichverteilt (51,2 % zu 47,8 %). Bei drei Patienten fehlten die Angaben der Tumorlokalisierung.

	Anzahl (N=295)	Häufigkeit (%)
rechtsseitig	141	47,8
linksseitig	151	51,2
fehlend	3	1,0

Tabelle 9: Verteilung der betroffenen Seite von Kolonpatienten, welche direkt eine Operation erhalten haben.

Ergebnisse

In folgender Tabelle 10 werden Tumor- und Patientenkriterien nach erhaltener und nicht erhaltener Chemotherapie getrennt dargestellt.

		keine Chemo N=116 (%)	Chemo erhalten N=179 (%)	Gesamt N=295
Tumorgröße	kleine Tumore (T1+ T2)	31 (26,7)	15 (8,4)	295
	große Tumore (T3+T4)	77 (66,4)	152 (84,9)	
	fehlend	8 (6,9)	12 (6,7)	
Lymphknotenstatus	LK frei (N0)	65 (56)	41 (22,9)	295
	LK betroffen (N1+N2+N3)	38 (32,8)	123 (68,7)	
	fehlend	13 (11,2)	15 (8,4)	
Metastasenstatus	M0	68 (58,6)	58 (32,4)	295
	M1	36 (31)	118 (65,9)	
	fehlend	12 (10,4)	3 (1,7)	
Darmseite	rechtsseitig	64 (55,2)	77 (43,0)	295
	linksseitig	52 (44,8)	99 (55,3)	
	fehlend	0 (0)	3 (1,7)	
Geschlecht	weiblich	44 (37,9)	87 (48,6)	295
	männlich	72 (62,1)	92 (51,4)	
Altersgruppe I	unter 50 Jahre	5 (4,3)	34 (19)	295
	über 50 Jahre	111 (95,7)	145 (81)	
Altersgruppe II	unter 70 Jahre	56 (48,3)	130 (72,6)	295
	über 70 Jahre	60 (51,7)	49 (27,4)	

Tabelle 10: Vergleich von direkt operierten Kolonpatienten mit und ohne anschließender Chemotherapie.

Von den 295 Patienten, die direkt eine Operation erhalten haben, erhielten 116 Personen keine weiterführende Chemotherapie. Die kleineren Tumore (T1 und T2) waren in dieser Gruppe mit 31 Fällen (26,7%) deutlich mehr vertreten als in der Gruppe, die noch eine Chemotherapie im Anschluss erhielt (15 Fälle, 8,4 %, p-Wert < 0,001 mittels Fisher Test berechnet).

Bei Patienten, die keine Chemotherapie erhielten, war der Lymphknotenstatus vermehrt negativ (65 Fälle, 56 %). Bei erhaltener Chemotherapie lag der Anteil bei nur 22,9 %. Bei betroffenen Lymphknoten eine Chemotherapie zu erhalten, ist mit 123 Fällen (68,7 %) dementsprechend wahrscheinlicher (p-Wert < 0,001).

Ähnlich verhielt es sich bei dem Fernmetastasenstatus. So fanden sich in der Gruppe ohne Chemotherapie vermehrt Patienten mit einem M0-Status (68 Patienten, 58,6 %). Im Gegensatz dazu lagen bei der Mehrheit der Fälle bei erhaltener Chemotherapie eine Fernmetastasierung vor (118 Patienten, 65,9 %; p-Wert < 0,001).

Ergebnisse

Bezogen auf die Darmseite dagegen gab es keine deutlichen Unterschiede zwischen der Chemo- und keine Chemotherapiegruppe (p-Wert = 0,095).

Bei der Geschlechterverteilung lag der Anteil männlicher Patienten (62,1 %) in der Gruppe ohne Chemotherapie etwas höher als der der weiblichen Patienten (37,9 %). Bei erhaltener Chemotherapie jedoch war die Geschlechterverteilung nahezu ausgeglichen (weiblich: 48,6 %; männlich: 51,4 %; p-Wert = 0,074).

In der Altersgruppe I wurde zwischen unter und über 50-Jährigen differenziert. Von den Patienten, die keine Chemotherapie erhalten haben, waren lediglich fünf Patienten (4,3 %) unter 50 Jahren alt. Von Patienten, die einer adjuvanten Therapie zugeführt wurden, waren 34 Patienten (19 %) unter und 145 (81 %) über 50 Jahre alt.

Dahingegen wurde in der Altersgruppe II die Grenze auf 70 Jahre gelegt. Patienten, die keine Chemotherapie erhielten, waren in etwa gleichen Teilen unter und über 70 Jahre alt (48,3 % zu 51,7 %). Deutlicher wurde der Unterschied bei Patienten, die eine adjuvante Therapie erhalten haben. 130 Personen (72,6 %) waren innerhalb dieser Gruppe unter 70 Jahre alt. Über 70 Jahre alt waren dagegen nur 49 Patienten (27,4 %; p-Wert < 0,001).

Das mediane Überleben der Patienten ohne Chemotherapie betrug 94,5 Monate (95 % CI: 39,57 - 149,35). Von diesen 116 Patienten sind 37 innerhalb des Beobachtungszeitraums verstorben (32 %).

Patienten, die eine adjuvante Therapie erhielten, hatten eine mediane Überlebenszeit von 55,4 Monaten (95 % CI: 45,70 - 65,15). Von diesen 179 sind 74 (41 %) innerhalb des Studienzeitraums verstorben. Bei zwei Patienten fehlte das Datum des letzten Kontakts.

Ergebnisse

Nachstehend werden die medianen Überlebenszeiten der einzelnen Gruppen nach obigen Faktoren verglichen.

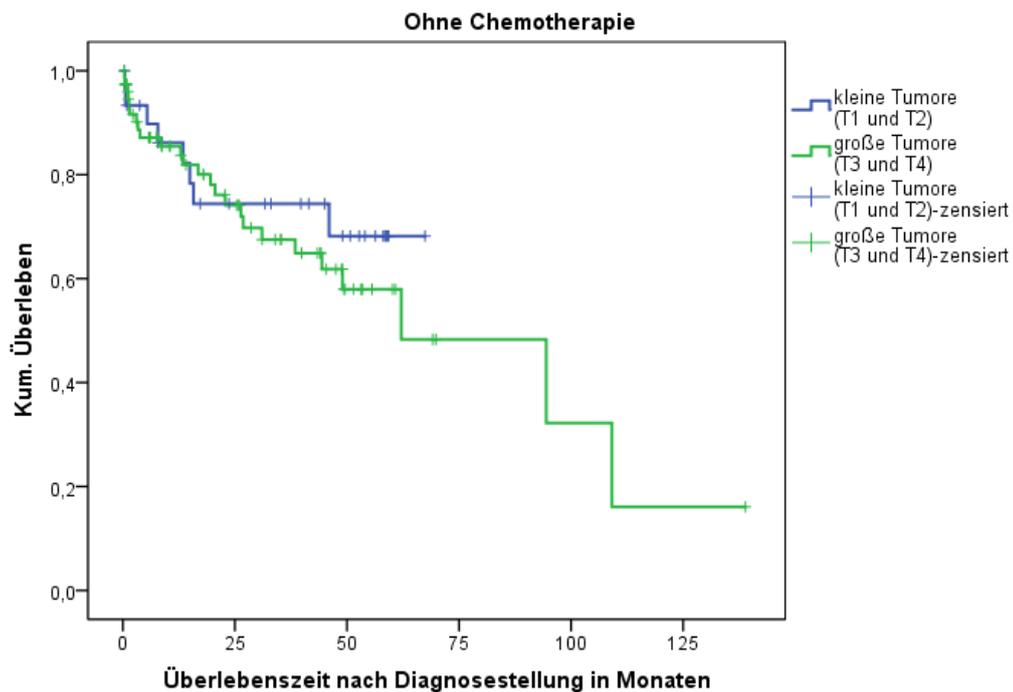


Abbildung 8: Gesamtüberleben der Patientengruppe ohne Chemotherapie nach Tumorgroße.

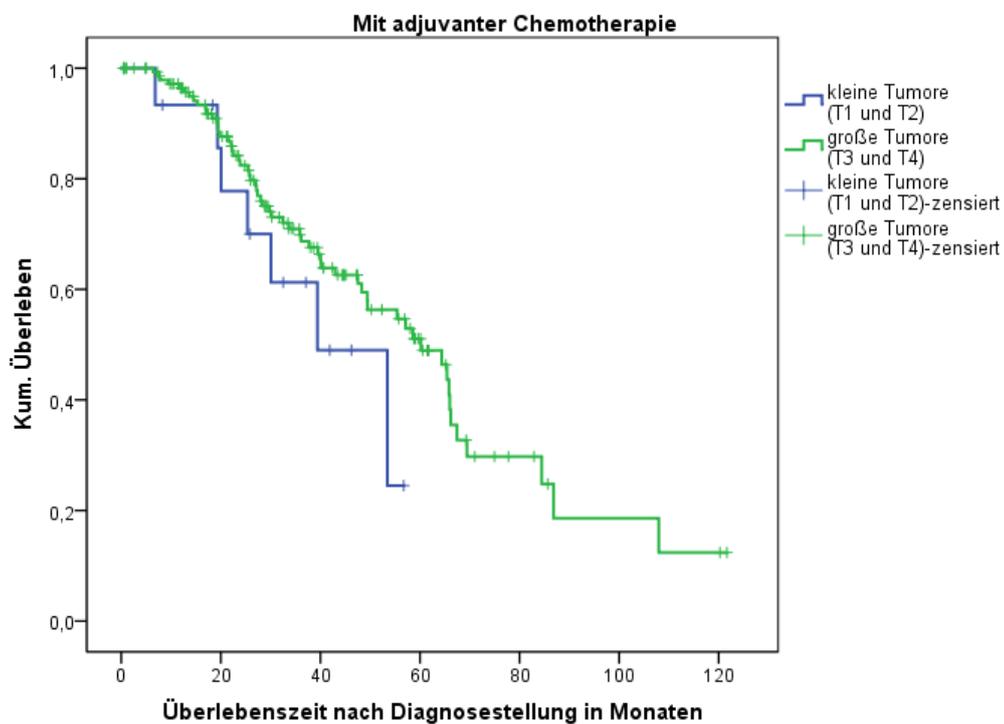


Abbildung 9: Gesamtüberleben der Patientengruppe mit Chemotherapie nach Tumorgroße.

Ergebnisse

Aufgrund weniger Beobachtungen und vieler Zensierungen konnte das mediane Überleben von Patienten ohne erhaltene Chemotherapie mit kleinen Tumoren nicht erreicht werden. Patienten mit großen Tumoren dagegen wiesen innerhalb dieser Gruppe ein medianes Überleben von 62,1 Monaten auf (p-Wert = 0,514 Log-Rank-Test).

Haben die Patienten eine Chemotherapie erhalten, so wiesen diese bei kleinen Tumoren ein medianes Überleben von 39,4 Monaten und bei großen Tumoren ein medianes Überleben von 60,2 Monaten auf (p-Wert = 0,212).

Im Weiteren wird die Überlebenszeit bei unterschiedlichem Lymphknotenstatus dargestellt. So wurde deutlich, dass direkt operierte Kolonpatienten, welche keine Chemotherapie erhalten haben, länger überlebten, wenn ihr Lymphknotenstatus negativ war. Diese wiesen ein medianes Überleben von 94,5 Monaten auf. Bei ebenso ausbleibender Chemotherapie und jedoch betroffenen Lymphknoten war das mediane Überleben mit 26,8 Monaten deutlich schlechter (p-Wert = 0,003).

In der nachfolgender Abbildung 10 ist ersichtlich, dass sich bei direkt operierten Kolonpatienten mit durchgeführter adjuvanter Chemotherapie der Lymphknotenstatus nicht deutlich aufs Überleben auswirkte (p-Wert = 0,151). So lag bei nicht betroffenen Lymphknoten das mediane Überleben bei 66,0 Monaten. Waren die Lymphknoten mitbetroffen, so kamen die Patienten auf 53,4 Monate.

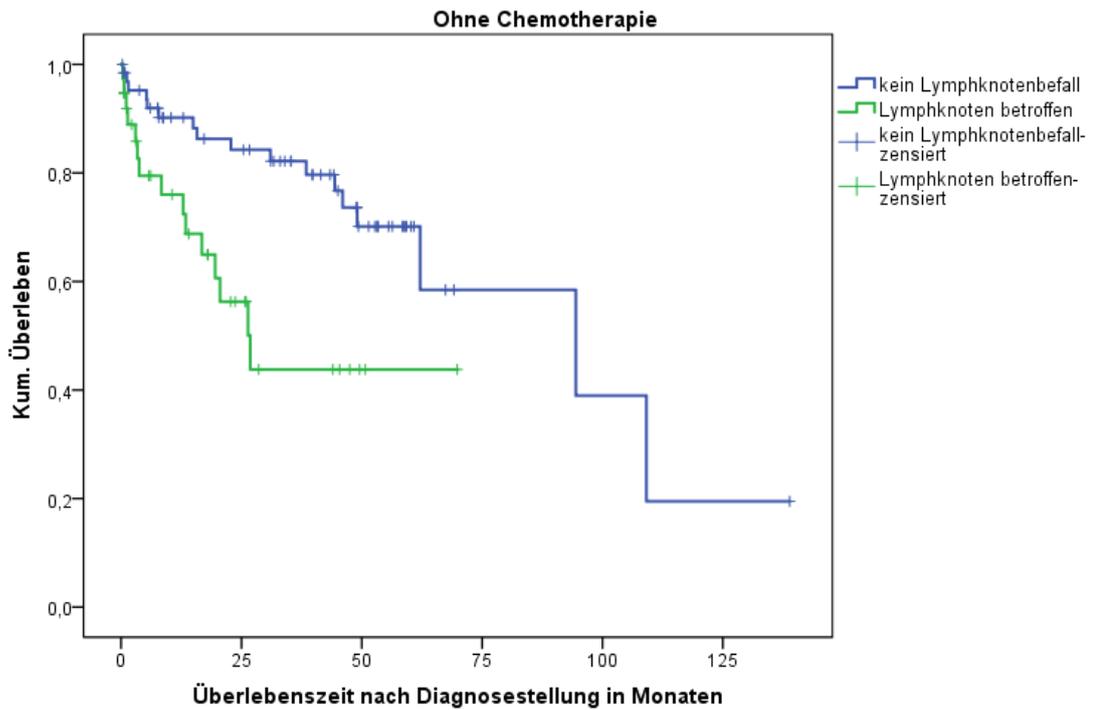


Abbildung 10: Gesamtüberleben der Patientengruppe ohne Chemotherapie nach Lymphknotenbefall.

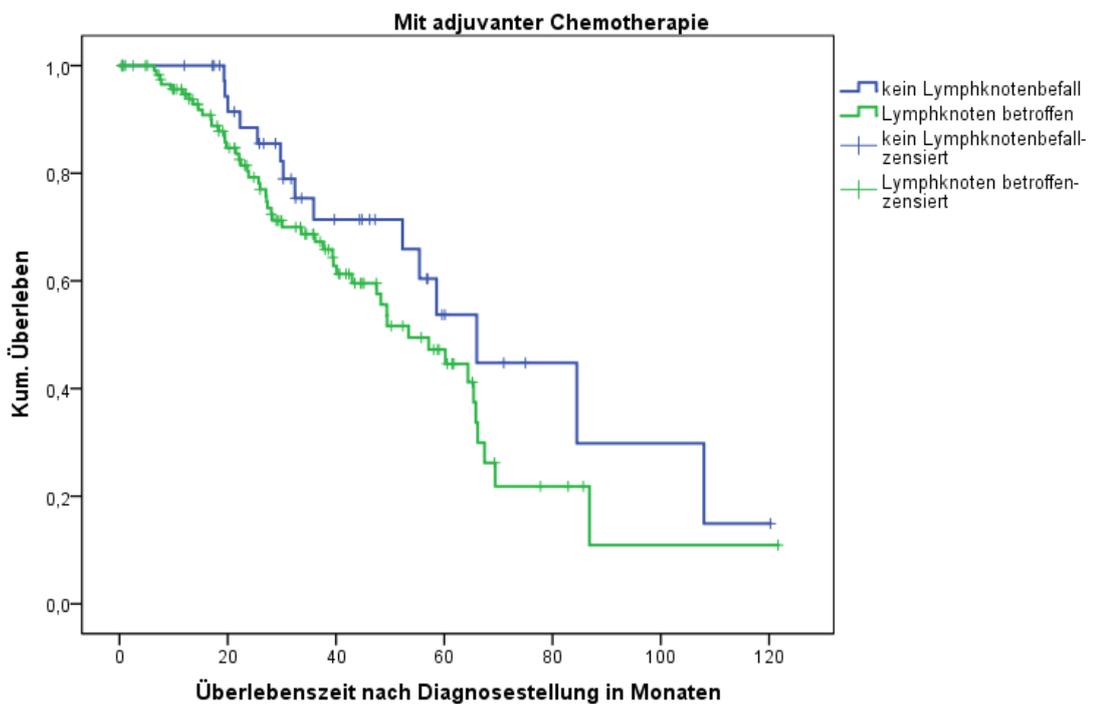


Abbildung 11: Gesamtüberleben der Patientengruppe mit Chemotherapie nach Lymphknotenbefall.

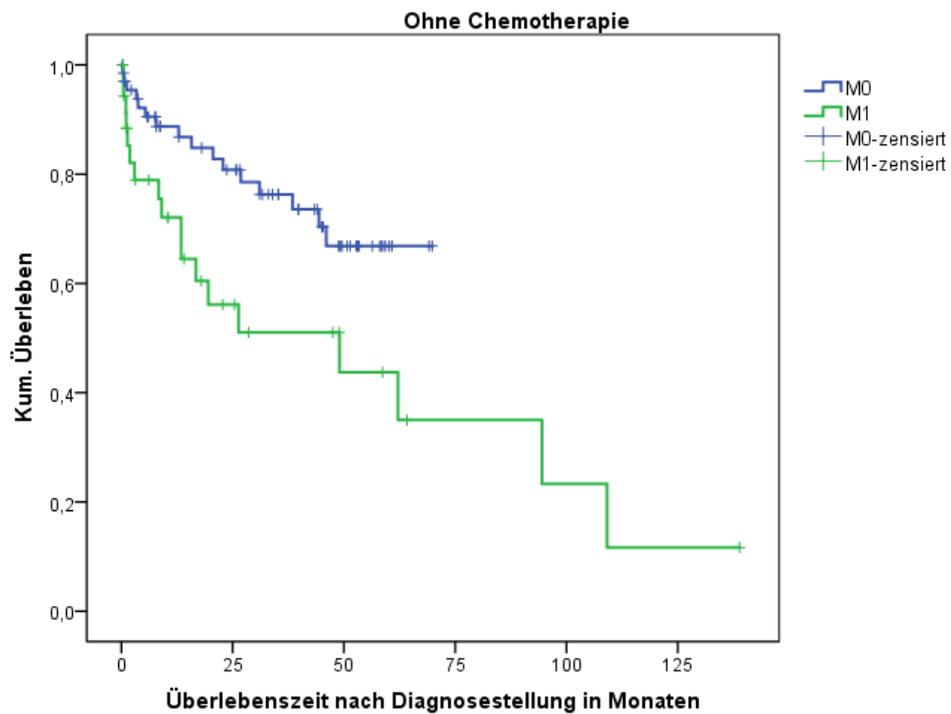


Abbildung 12: Gesamtüberleben der Patientengruppe ohne Chemotherapie nach Fernmetastasenstatus.

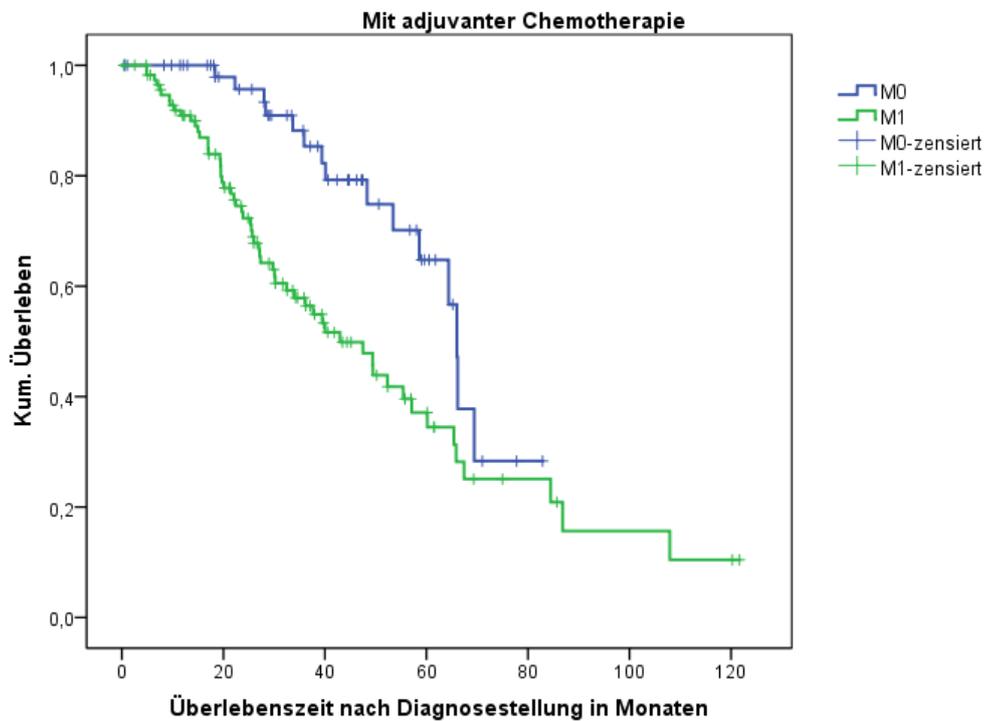


Abbildung 13: Gesamtüberleben der Patientengruppe mit Chemotherapie nach Fernmetastasenstatus.

Ergebnisse

Aufgrund weniger Beobachtungen und vieler Zensierungen konnte das mediane Überleben von direkt operierten Kolonpatienten, welche keine Chemotherapie erhalten haben und einen M0 Status aufwiesen, nicht erreicht werden. Lagen Fernmetastasen vor (M1), so lag das mediane Überleben bei 49,0 Monaten.

Der Fernmetastasenstatus wirkte sich bei direkt operierten Kolonpatienten, welche eine adjuvante Chemotherapie erhielten, auf das mediane Überleben aus. So überlebten Patienten ohne Fernmetastasen länger als, wenn diese diagnostiziert vorlagen (M0: 66,0 Monate; M1: 43,0 Monate, p-Wert = 0,002).

Innerhalb der Altersgruppe I zeigte sich im medianen Überlebenszeitraum bei der Chemotherapiegruppe kein Unterschied (unter 50 Jahre: 53,4 Monate; über 50 Jahre: 57,1 Monate; p-Wert = 0,584).

Genau so wenig zeigte sich ein deutlicher Unterschied im medianen Überleben bei erhaltener Chemotherapie in der Altersgruppe II (unter 70 Jahre: 57,1 Monate; über 70 Jahre: 49,4 Monate; p-Wert = 0,595). Über 70-Jährige, die keine Chemotherapie erhielten, hatten jedoch, wie in Abbildung 14 ersichtlich, ein deutlich schlechteres medianes Überleben als unter 70-Jährige (unter 70 Jahre: 109,1 Monate; über 70 Jahre: 31,0 Monate; p-Wert < 0,001).

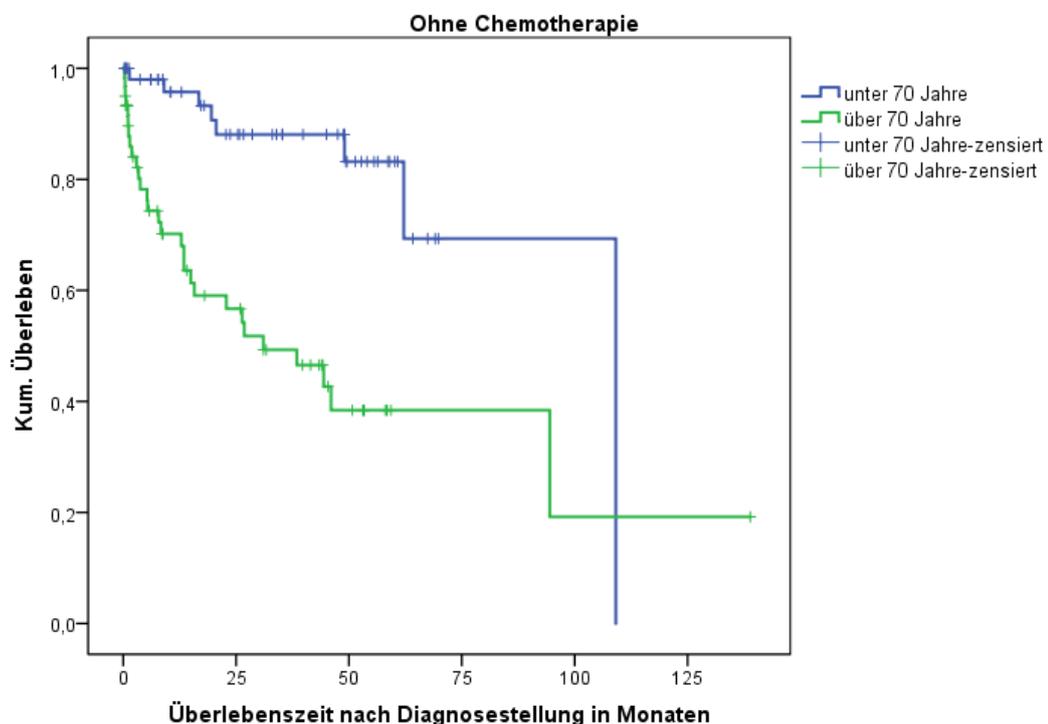


Abbildung 14: Gesamtüberleben der Patientengruppe ohne Chemotherapie nach Alter (Altersgruppe II).

In der folgenden Tabelle 11 wird die adjuvante Therapie der direkt operierten Kolonkarzinompatienten dargestellt.

			Anzahl (N=179)	Häufigkeit (%)
Erstlinie	Zytostatika	FOLFIRI	64	35,8
		FOLFOX	79	44,1
		5-FU basiert	30	16,8
		Oxaliplatin basiert	2	1,1
		Irinotecan basiert	2	1,1
		FOLFIRINOX	2	1,1
	Monoklonale Antikörper	keine	87	48,6
		Anti-EGFR ¹	41	22,9
		Anti-VEGF ²	51	28,5
	small molecules	keine	178	99,4
Imatinib		1	0,6	
Zweitlinie	Zytostatika	keine	80	44,7
		FOLFIRI	43	24
		FOLFOX	41	22,9
		5-FU basiert	14	7,8
		Oxaliplatin basiert	1	0,6
	Monoklonale Antikörper	keine	109	60,9
		Anti-EGFR ¹	33	18,4
		Anti-VEGF ²	37	20,7
	small molecules	keine	173	96,6
		Imatinib	1	0,6
		Sorafenib	1	0,6
		Aflibercept	3	1,7
		MGN1703	1	0,6
Drittlinie	Zytostatika	keine	125	69,8
		FOLFIRI	24	13,4
		FOLFOX	17	9,5
		5-FU basiert	6	3,4
		Oxaliplatin basiert	2	1,1
		Irinotecan basiert	4	2,2
		TAS102	1	0,6
	Monoklonale Antikörper	keine	140	78,2
		Anti-EGFR ¹	16	8,9
		Anti-VEGF ²	23	12,8
	small molecules	keine	173	96,6
		Sorafenib	2	1,1
		Regorafenib	1	0,6
		Aflibercept	3	1,7

¹: Cetuximab und Panitumumab, ²: Bevacizumab

Tabelle 11: Übersicht der einzelnen adjuvanten Therapien von direkt operierten Kolonpatienten.

Ergebnisse

Innerhalb der Erstlinie wurde zu einem Großteil (44,1 %) nach dem FOLFOX Schema, gefolgt von FOLFIRI (35,8 %) therapiert. Ebenfalls einen größeren Anteil hatten ein 5-FU basierte Zytostatika (16,8 %). Nur in jeweils zwei Fällen wurden andere Platin- und Irinotecan basierte Medikamente, sowie Kombinationen (FOLFIRINOX) angewendet (zusammen 3,3 %). Die Hälfte (48,6 %) der Betroffenen erhielt keine monoklonalen Antikörper als Therapie. In 51 Fällen (28,5 %) kam der Anti-VEGF Antikörper Bevacizumab zum Einsatz. Die Anti-EGFR Antikörper Cetuximab oder Panitumumab erhielten 41 Patienten (22,9 %). Während der Erstlinientherapie wurde einem Patienten (0,6 %) Imatinib außerhalb einer Studie gegeben.

Patienten, die unter „keine“ geführt werden, haben vor der jeweiligen Therapie die Klinik und damit die Dokumentation verlassen oder sind verstorben (vergleiche Abbildung 5).

Die Zahl der Patienten, die von der Erstlinien- in die Zweitlinientherapie übergangen, reduzierte sich von 179 auf 103. Diese Betroffenen erhielten in etwa gleichen Teilen FOLFIRI und FOLFOX (43 zu 41 Fällen) als Zweitlinientherapie. Noch insgesamt 70 Personen wurden mit monoklonalen Antikörpern therapiert. Meist im Rahmen einer Studie erhielten einzelne Patienten small molecules wie Imatinib, Sorafenib, Aflibercept oder MGN1703 (insgesamt sechs Fälle).

In der Drittlinie hält das FOLFIRI Schema mit 24 verabreichten Fällen den größten Anteil. Monoklonale Antikörper wurden noch in insgesamt 39 Fällen angewendet. Small molecules wurden ebenso, wie in der Zweitlinientherapie noch in sechs Fällen verabreicht.

Ergebnisse

Folgend werden in Tabelle 12 die einzelnen Substanzklassen innerhalb der Erstlinientherapie von direkt operierten Kolonkarzinompatienten genauer verglichen.

			Anzahl (N=179)	Häufigkeit (%)
Erstlinie	Zytostatika	Irinotecan basiert ¹	66	36,9
		Oxaliplatin basiert ²	81	45,3
		5-FU basiert	30	16,8
		FOLFIRINOX	2	1,1
	Monoklonale Antikörper	keine	87	48,6
		Anti-EGFR ³	41	22,9
		Anti-VEGF ⁴	51	28,5
1: inklusive FOLFIRI; 2: inklusive FOLFOX 3: Cetuximab und Panitumumab; 4: Bevacizumab				

Tabelle 12: Erstlinientherapie Substanzklassen von direkt operierten Kolonkarzinompatienten.

Innerhalb der Erstlinie wurde knapp die Hälfte der Patienten (81 Fälle, 45,3 %) mit einem oxaliplatinbasiertem Zytostatikum behandelt. In 66 Fällen (36,9 %) und damit am zweithäufigsten kam ein irinotecanbasiertes Zytostatikum zur Anwendung.

Die Hälfte der Patienten (87 Fälle, 48,6 %) erhielt keinen zusätzlichen monoklonalen Antikörper. Anti-EGFR Antikörper kamen in 41 Fällen (22,9 %) und Anti-VEGF Antikörper in 51 Fällen (28,5 %) zum Einsatz.

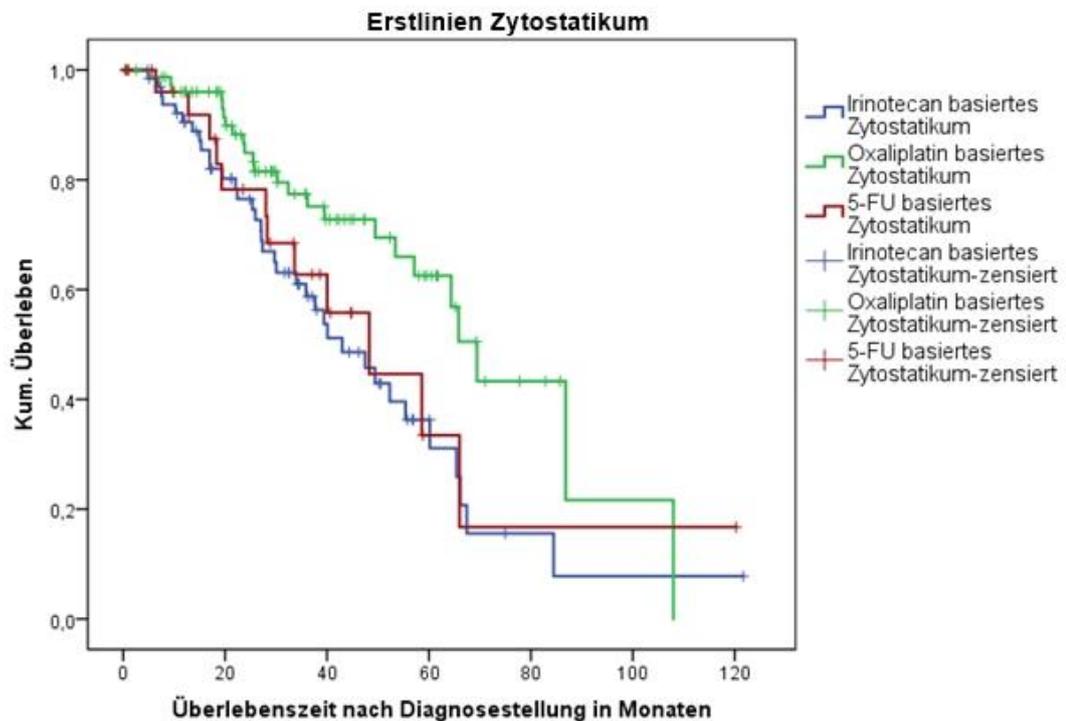


Abbildung 15: Gesamtüberleben der direkt operierten Kolonkarzinompatienten nach Erstlinien Zytostatikum (FOLFIRINOX ausgeblendet).

Direkt operierte Kolonkarzinompatienten hatten ein medianes Überleben von 69,4 Monaten, wenn sie in der Erstlinientherapie ein Oxaliplatin-basiertes Zytostatikum erhalten haben. Ihr Überleben war damit besser als das von Patienten, die in der Erstlinie Irinotecan- (43,0 Monate) oder 5-FU-basierte Zytostatika (48,3 Monate) erhalten haben (p-Wert = 0,017).

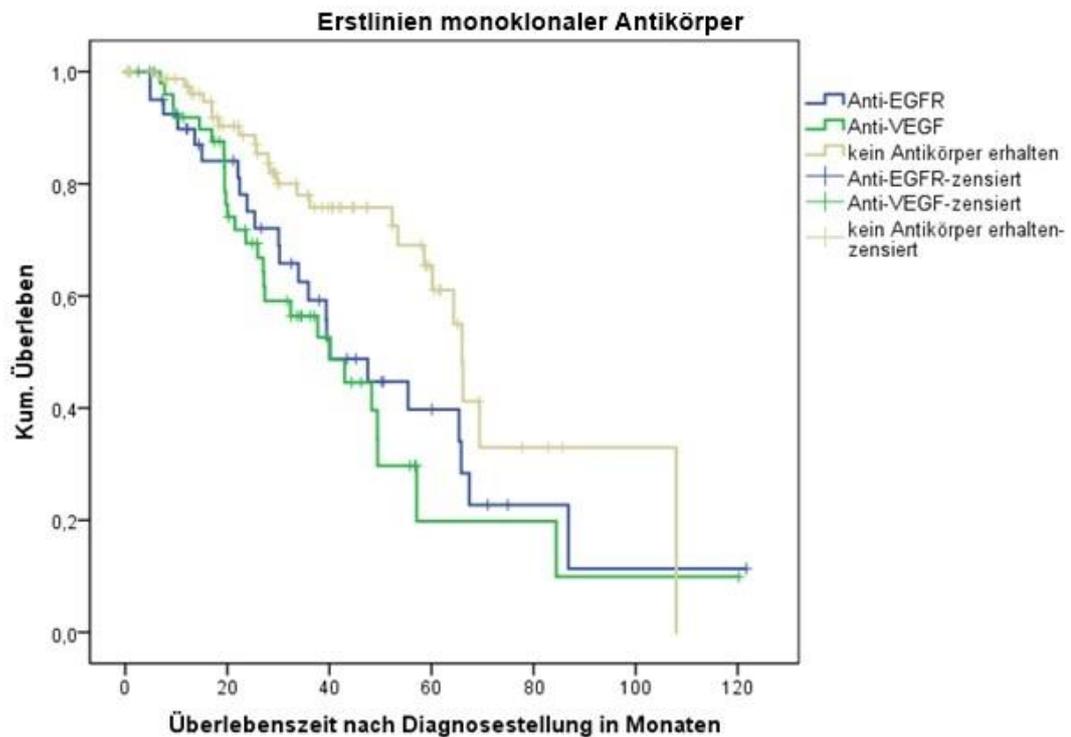


Abbildung 16: Gesamtüberleben der direkt operierten Kolonkarzinompatienten nach Erstlinien monoklonaler Antikörper.

Innerhalb der Erstlinientherapie verabreichten monoklonalen Antikörper, zeigten sich keine Unterschiede des medianen Überlebens zwischen Anti-EGFR und Anti-VEGF Therapie (Anti-EGFR: 40,1 Monate; Anti-VEGF: 40,0 Monate). Erhielten die Patienten keine Antikörper, kamen sie auf eine mediane Überlebenszeit von 66,0 Monaten (p -Wert = 0,008).

Gesondert wird abschließend auf das mediane Überleben von direkt operierten Patienten eingegangen, welche monoklonale Antikörper in der Zweitlinientherapie erhalten haben.

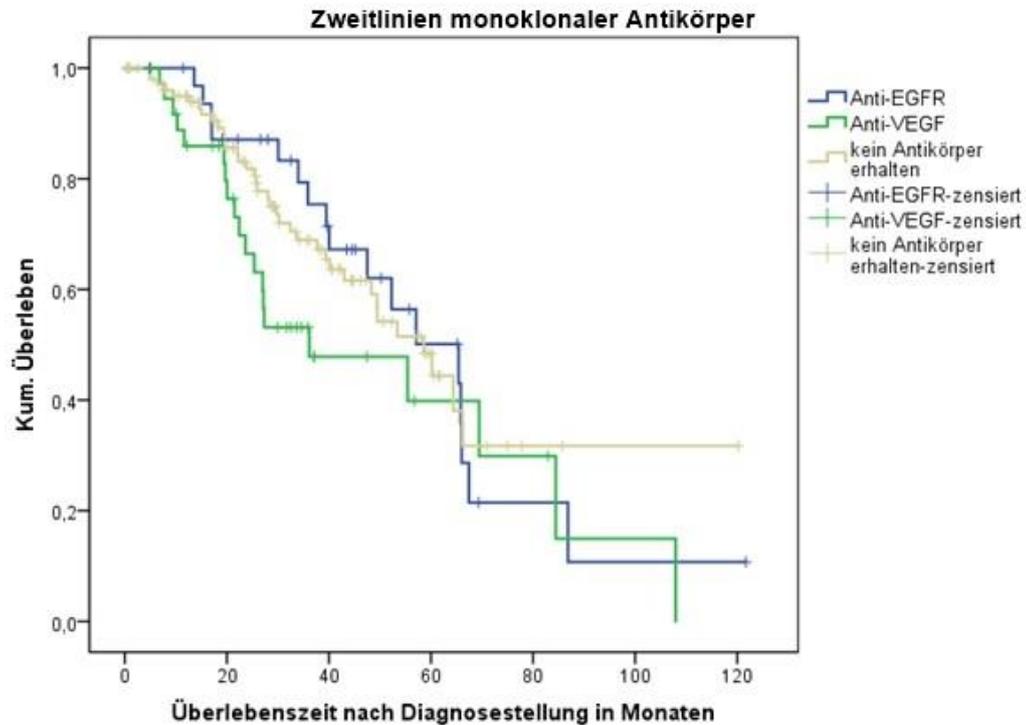


Abbildung 17: Gesamtüberleben der direkt operierten Kolonkarzinompatienten nach Zweitlinien monoklonaler Antikörper.

Patienten mit Anti-EGFR Therapie wiesen eine mediane Überlebenszeit von 65,4 Monaten auf. Bei Patienten mit Anti-VEGF Therapie waren es lediglich 36,1 Monate. Ohne Antikörperbehandlung kamen die Patienten auf 58,6 Monate (p-Wert = 0,249)

4.1.5 Multivariable Analyse der einzelnen Faktoren des Subkollektivs Kolonkarzinom

Bei der multivariablen Analyse wurde der gleichzeitige Einfluss mehrerer Faktoren auf die Überlebenszeit nach Diagnosestellung untersucht. Zur Berücksichtigung kamen dabei folgende fünf Variablen:

- der T-Status (kleine Tumore mit T1 und T2 gegenüber großen Tumoren mit T3 und T4), kategorial
- der N-Status (Lymphknoten frei gegenüber befallenen Lymphknoten), kategorial
- der M-Status (Fernmetastasierung vorhanden oder nicht), kategorial
- die Tumorlokalisation (rechts- der linksseitiges Kolon betroffen), kategorial
- die Altersgruppe II (über oder unter 70 Jahren), kategorial

Über die Methode „Einschluss“ wurden alle fünf Variablen in das Modell aufgenommen. Für die Analyse lagen 92 Ereignisse und 158 zensierte Fälle zur Verfügung. 45 Fälle wurden wegen fehlender Werte nicht verarbeitet. Es wurden drei Variablen identifiziert, die innerhalb des Patientenkollektivs einen Einfluss auf die Überlebenszeit zeigten: der N-Status, der M-Status und die Altersgruppe II. Ein Einfluss der hier verwendeten Variablen T-Status und Tumorlokalisation konnte dagegen nicht nachgewiesen werden.

Die Ergebnisinterpretation der Analyse ist insbesondere auf die ersten 60 Monate (5 Jahre) zu beziehen. Im weiteren Verlauf ergeben sich aufgrund geringer Patienten- und Ereigniszahlen große Unsicherheiten, zumal die Zahl der Zensierungen ohnehin hoch ist.

Ergebnisse

Eine Hazard Ratio (HR) von 2,533 im N-Status lässt sich so interpretieren, dass Patienten mit befallenen Lymphknoten (N1/2/3) ein 2,5-fach höheres Hazard zu sterben besitzen als Patienten mit freien Lymphknoten (N0). Das Auftreten eines Sterbeereignisses ist somit 2,5-fach höher. Alle berechneten Hazard Ratio der eingeschlossenen Variablen lassen sich Tabelle 13 entnehmen.

	n	HR	95% CI	p
T-Status T1/2 vs. T3/4	250	1,647	0,822 - 3,299	0,160
N-Status N0 vs. N1/2/3	250	2,533	1,541 - 4,163	0,000
M-Status M0 vs. M1	250	2,170	1,362 - 3,459	0,001
Tumorlokalisation rechts- vs. linksseitig	250	1,510	0,985 - 2,314	0,059
Altersgruppe II unter 70 vs. über 70	250	2,055	1,346 - 3,137	0,001

Tabelle 13: Ergebnisse der Cox-Regression in Bezug auf das Überleben nach Diagnosestellung bei direkt operierten Kolonkarzinompatienten.

4.2 Analyse des Rektumkarzinomkollektivs

4.2.1 Tumor/ Patientencharakteristik

		Anzahl (N=255)	Häufigkeit (%)
Alter bei Erstdiagnose	Mittelwert (Min/Max)	61,34 (19-89)	
Geschlecht	weiblich	73	28,6
	männlich	182	71,4
Tumorlokalisation	oberes Rektum (12-16cm)	57	22,4
	mittleres Rektum (6-12cm)	94	36,9
	unteres Rektum (0-6cm)	85	33,3
	unbekannt	19	7,5
Tumorgröße	T1	18	7,1
	T2	36	14,1
	T3	139	54,5
	T4	30	11,8
	fehlend	32	12,5
Lymphknotenbefall	N0	94	36,9
	N1	69	27,1
	N2	55	21,6
	fehlend	37	14,5
Fernmetastasen	M0	124	48,6
	M1	112	43,9
	fehlend	19	7,5
Resektionsstatus	R0	186	72,9
	R1	7	2,7
	R2	3	1,2
	fehlend	59	23,1
Grading	G1	1	0,4
	G2	137	53,7
	G3	17	6,7
	fehlend	100	39,2

Tabelle 14: Übersicht über das Subkollektiv Rektumkarzinom.

255 Patienten stellten sich während des Studienzeitraums mit einem Rektumkarzinom vor. Männliche Patienten waren mit 71,4 % erneut mehr betroffen als weibliche Patienten (28,6 %). Das mittlere Diagnosealter betrug 61,3 Jahre (Minimum: 19, Maximum 89). Am häufigsten betroffen war mit 94 Fällen (36,9 %) das mittlere Rektum. Das obere Rektum war mit 57 Fällen (22,4 %) am seltensten als Tumorlokalisation dokumentiert. In 19 Fällen (7,5 %) war die Lokalisation nicht angegeben. Bei dem Großteil (139 Fälle, 54,5 %) der Patienten betrug die Tumorausdehnung T3. Den geringsten Anteil hatte mit 18 Fällen (7,1 %) die T1

Ergebnisse

Klassifikation. Eine Lymphknotenbeteiligung konnte, ähnlich wie beim Kolonkarzinom, in 94 Fällen (36,9 %) nicht nachgewiesen werden. In 124 Fällen (48,7 %) lag diese (N1 oder N2) dagegen vor. Fernmetastasen wurden bei Diagnosestellung bereits bei 112 Patienten (43,9 %) festgestellt. Nach erfolgter Erstoperation am Rektum konnte bei 186 Patienten (72,9 %) ein lokaler R0 Resektionsstatus erreicht werden. Pathologisch zeigte sich das Tumorgewebe in 137 Fällen (53,7 %) mäßig differenziert (G2). Bei 100 Patienten (39,2 %) war die Gradingangabe fehlend (Tabelle 14).

Bis auf einen Patienten mit adeno- und neuroendokriningemischtem Tumor, lagen in den restlichen 254 Fällen ausschließlich Adenokarzinome vor.

Nachstehend sind in Tabelle 15 die, schon bei Erstdiagnosestellung vorhandenen, Metastasen des Rektumkarzinomkollektivs aufgeführt.

	Anzahl (N=255)	Häufigkeit (%)
keine Metastasen	143	56,1
Leber	66	25,9
Lunge	3	1,2
Peritoneum	2	0,8
Leber und Lunge	26	10,2
Leber und Peritoneum	9	3,5
Leber, Lunge und Peritoneum	5	2,0
andere Organe	1	0,4

Tabelle 15: Auftreten und Lokalisation von Fernmetastasen bei Erstdiagnosestellung im Rektumkarzinomkollektiv.

Mehr als die Hälfte der Patienten (56,1 %) hatten bei Erstdiagnosestellung keine diagnostizierten Fernmetastasen vorliegen. In 106 Fällen (41,6 %) war als Fernmetastase die Leber allein oder mitbetroffen. Bei drei Patienten war ausschließlich die Lunge betroffen. Bei einem Patienten waren Leber, Lunge und Peritoneum nicht betroffen, allerdings fanden sich Metastasen in den Knochen und der Nebenniere.

Ergebnisse

Die Ergebnisse der molekularpathologischen Untersuchungen sind in Tabelle 16 dargestellt.

		Anzahl (N=255)	Häufigkeit (%)
RAS-Gen Mutation	wildtyp	57	22,4
	mutiert	49	19,2
	fehlend	149	58,4
BRAF-Gen Mutation	wildtyp	9	3,5
	fehlend	246	96,5
HNPCC Mutation	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 mutiert	1	0,4
	fehlend	254	99,6
Mikrosatelliteninstabilität	keine Testung	199	78,0
	MSI HIGH	1	0,4
	MSI LOW	1	0,4
	Mikrosatelliten stabil	54	21,2
EGFR Expression	negativ	2	0,8
	Score1+	5	2,0
	Score2+	12	4,7
	Score3+	27	10,6
	fehlend	209	82,0

Tabelle 16: Verteilung der Ergebnisse der Molekulardiagnostik im Gesamtkollektiv.

In 49 Fällen (19,2 %) konnte in der Molekulardiagnostik eine RAS-Gen Mutation nachgewiesen werden. In 246 Fällen (96,5 %) fand keine Testung auf eine BRAF-Gen Mutation statt. Ebenso wurde in dem Großteil der Fälle (78 %) keine Testung auf Mikrosatelliteninstabilität durchgeführt. Von 56 auf MSI getesteten Patienten wiesen 54 (21,2 %) einen stabilen Mikrosatellitenstatus auf. Bei Patienten, die auf eine EGFR Expression getestet wurden, wies der größte Anteil mit 27 Fällen (10,6 %) einen Score von 3+ auf. Eine negative EGFR Expression wurde nur bei zwei Patienten (0,8 %) diagnostiziert.

4.2.2 Risikofaktoren

Nachstehend ist in Tabelle 17 die Verteilung der Risikofaktoren im Rektumkarzinomkollektiv aufgeführt.

		Anzahl (N=255)	Häufigkeit (%)
Raucher	Nichtraucher	20	7,8
	Raucher	58	22,7
	unbekannt	177	69,4
Chronische Darmerkrankungen	keine chronische Darmerkrankung bekannt	252	98,8
	Colitis Ulcerosa	2	0,8
	Morbus Crohn	1	0,4
B-Symptomatik (Fieber, Gewichtsverlust, nächtliches Schwitzen)	nicht aufgetreten	208	81,6
	aufgetreten	47	18,4
BMI	Untergewicht (<18,49)	5	2
	Normalgewicht (18,5-24,99)	100	39,2
	Übergewicht (25-29,99)	80	31,4
	Adipositas (>30)	39	15,3
	fehlend	31	12,2

Tabelle 17: Verteilung der Risikofaktoren im Rektumkarzinomkollektiv.

Erneut war bei einem Großteil (69,4 %) der Patienten der Raucherstatus unbekannt und ebenso war bei den meisten Fällen (98,8 %) keine chronische Darmerkrankung als Diagnose erfasst. Eine aufgetretene B-Symptomatik (Fieber, ungewollter Gewichtsverlust oder nächtliches Schwitzen) wurde nur in 47 Fällen (18,4 %) berichtet. Laut BMI war der geringste Anteil (5 Fälle, 2,0 %) der Patienten bei Diagnosestellung untergewichtig. Die meisten Patienten hatten laut ihres BMI Normal- (100 Fälle, 39,2 %), oder Übergewicht (80 Fälle, 31,4 %). Einen BMI von über 30 und damit eine Adipositas wiesen 39 Patienten (15,3 %) auf.

4.2.3 Therapie

Bei 138 Patienten (54 %) wurde das Therapieziel mit kurativ angegeben. Im Gegensatz dazu wurde in 41 Fällen (16 %) die Therapie in palliativer Intention durchgeführt. In 76 Fällen (30 %) fand sich keine Angabe zum Therapieziel in der Dokumentation (vergleiche Abbildung 18).

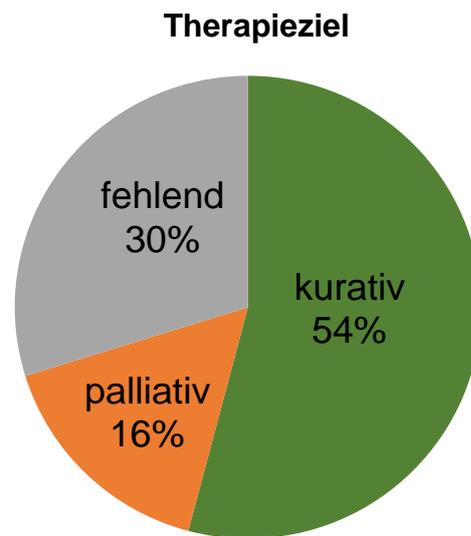


Abbildung 18: Verteilung des Therapieziels im Rektumkarzinomkollektiv.

Nachfolgend sind die unterschiedlich möglichen Therapieschemata, der 255 Rektumkarzinompatienten in Abbildung 19 dargestellt.

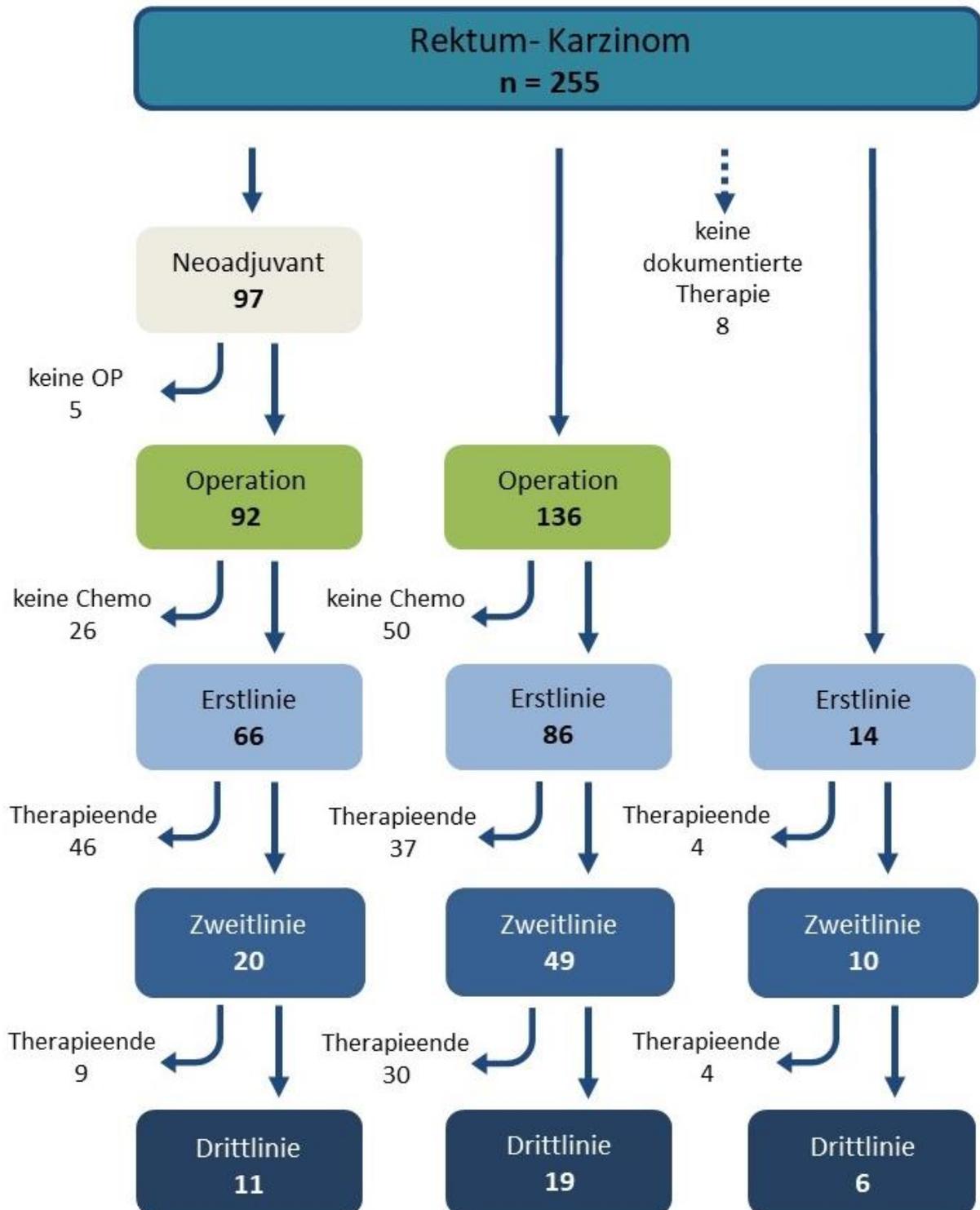


Abbildung 19: Therapieverläufe Subkollektiv Rektumkarzinom.

Ergebnisse

Bei acht (3,1 %) von 255 Rektumkarzinompatienten wurde keine dokumentierte Therapie durchgeführt. Eine neoadjuvante Therapie in Form von Chemotherapie und/ oder Bestrahlung erhielten 97 Patienten (38,0 %). In 92 Fällen schloss sich an die Neoadjuvanz eine Operation (an Rektum und/oder Fernmetastase) an. Dagegen wurde eine Operation als erste Therapiemaßnahme in 136 Fällen durchgeführt. Von diesen erhielten noch 86 Patienten (entspricht 63 % der 136 Patienten) eine Erstlinientherapie. Von den Patienten, die eine Neoadjuvanz erhalten hatten, wurde noch in elf Fällen (11 % der 97 Patienten) eine Drittlinientherapie durchgeführt. Von den Patienten, die ohne vorherige Therapie eine Operation erhielten, sind noch 19 Fälle in der Drittlinie dokumentiert (14 % der 136 Patienten).

Alle unter „keine OP“, „keine Chemo“ oder „Therapieende“ deklarierten Fälle fallen Patienten, die entweder verstorben sind, die Klinik und damit die Dokumentation verlassen oder ihre Therapie abgeschlossen haben.

Im Falle der fünf Patienten, die nach erhaltener Neoadjuvanz keine Operation erhalten haben, sind zwei Patienten verstorben (40 %). Von den 50 Patienten, die nach direkt erhaltener Operation, keine Chemotherapie erhielten, beträgt die Anzahl der Verstorbenen 13 (26 %).

Bei 14 Patienten wurde ohne vorherige Maßnahmen eine adjuvante Chemotherapie begonnen. Diese wiesen ein medianes Überleben von 34,5 Monaten auf (95 % CI: 28,48 - 40,51).

Auf das Überleben der anderen Patientengruppen wird im folgenden Kapitel 4.2.4 eingegangen.

4.2.4 Subkollektiv

Im Folgenden werden im Genaueren die Patientengruppe, welche eine Neoadjuvanz erhalten hat (Gruppe A) und die Patientengruppe, die ohne vorherige neoadjuvante Therapie eine Operation erhalten hat (Gruppe B), miteinander verglichen.

Das mediane Gesamtüberleben der Gruppe A kann aufgrund weniger Beobachtungen und vieler Zensierungen nicht erreicht werden.

Die Gruppe B kam auf eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 52,7 Monaten (95 % CI: 39,32 - 66,14).

			Gruppe A mit Neoadjuvanz		Gruppe B ohne Neoadjuvanz	
			Anzahl (N= 97)	Häufigkeit (%)	Anzahl (N= 136)	Häufigkeit (%)
Operation	Rektum	R0	78	80,4	105	77,2
		R1	5	5,2	7	5,1
		R2	1	1,0	4	2,9
		Rx	7	7,2	16	11,8
		keine OP	6	6,2	4	2,9
	Fernmetastasen	OP Ja	23	23,7	32	23,5
		OP Nein	74	76,3	104	76,5

Tabelle 18: Vergleich der erhaltenen Operationen von Gruppe A und Gruppe B.

Innerhalb der Gruppe A mit Neoadjuvanz wurden in 22 Fällen (22,7 %) kombinierte Operationen an Rektum und Fernmetastasen durchgeführt. Operationen nur am Rektum wurden in 69 Fällen (71,1 %) ausgeführt. Fünf Patienten (5,1 %) schieden nach Erhaltener neoadjuvanter Therapie aus und in einem Fall (1,0 %) wurde die Operation nur an der Fernmetastase durchgeführt.

In Gruppe B ohne vorherige Neoadjuvanz wurde in 104 Fällen (76,5 %) nur das Rektum operiert. Alleinige Fernmetastasenoperationen wurden bei vier Patienten (2,9 %) durchgeführt. Zu kombinierten Operationen an Rektum und Fernmetastasen kam es in 28 Fällen (20,6 %).

Der Resektionsstatus R0 wurde in beiden Gruppen annähernd gleich häufig erreicht (Gruppe A: 80,4 %; Gruppe B: 77,2 %).

In untenstehender Abbildung 20 sind die Lokalisationen des Rektumkarzinoms aus Patientengruppe A und B dargestellt.

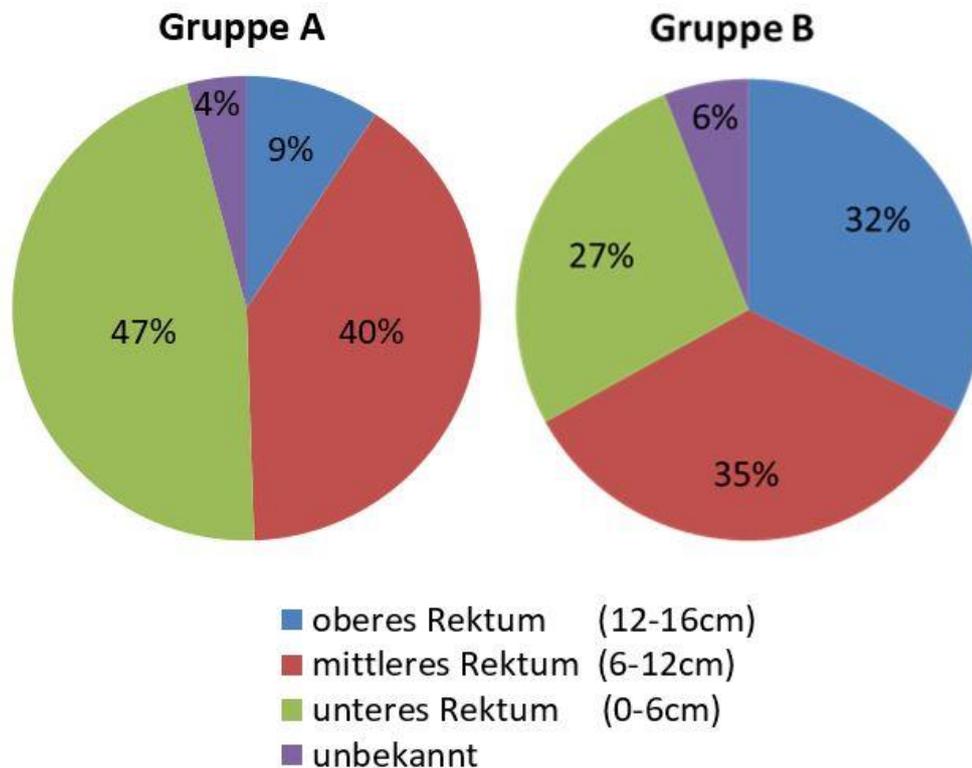


Abbildung 20: Verteilung der Tumorhöhe bei Rektumkarzinompatienten mit (Gruppe A) und ohne voran gegangene Neoadjuvanz (Gruppe B).

In Gruppe A war das Rektumkarzinom mit 45 Fällen (47 %) am häufigsten im unteren, gefolgt vom mittleren Rektum (39 Fälle, 40 %) lokalisiert. In Gruppe B ohne vorherige Neoadjuvanz befand sich der Tumor am häufigsten im mittleren Rektum (47 Fälle, 35 %), gefolgt vom oberen Anteil (44 Patienten, 32 %). In insgesamt zwölf Fällen war die Höhenlokalisierung innerhalb der Dokumentation nicht nachvollziehbar.

Ergebnisse

In folgender Tabelle 19 werden Patienten- und Tumorkriterien nach Gruppe A und B zusammengefasst.

		Gruppe A N=97 (%)	Gruppe B N=136 (%)	Gesamt N=233
Tumorgröße	kleine Tumore (T1+ T2)	27 (27,8)	24 (17,6)	233
	große Tumore (T3+T4)	58 (59,8)	103 (75,7)	
	fehlend	12 (12,4)	9 (6,6)	
Lymphknotenstatus	LK frei (N0)	54 (55,7)	39 (28,7)	233
	LK betroffen (N1+N2+N3)	37 (38,1)	81 (59,6)	
	fehlend	6 (6,2)	16 (11,8)	
Metastasenstatus	M0	66 (68,0)	55 (40,4)	233
	M1	23 (23,7)	71 (52,2)	
	fehlend	8 (8,2)	10 (7,4)	
Geschlecht	weiblich	26 (26,8)	41 (30,1)	233
	männlich	71 (73,2)	95 (69,9)	
Altersgruppe I	unter 50 Jahre	18 (18,6)	20 (14,7)	233
	über 50 Jahre	79 (81,4)	116 (85,3)	
Altersgruppe II	unter 70 Jahre	76 (78,4)	97 (71,3)	233
	über 70 Jahre	21 (21,6)	39 (28,7)	

Tabelle 19: Vergleich von Rektumkarzinompatienten nach Gruppe A mit erhaltener Neoadjuvanz und Gruppe B operierter Patienten ohne vorherige neoadjuvante Therapie.

Größere Tumore (T3 + T4) fanden sich gehäuft sowohl in Gruppe A (59,8 %) als auch in Gruppe B (75,7 %, p-Wert = 0,035, Fisher Test). War bei Patienten eine neoadjuvante Therapie voraus gegangen, so hatten diese häufiger (55,7 %) einen negativen Lymphknotenstatus (N0), als Patienten, die sofort operiert wurden (28,7 %, p-Wert < 0,001). Ebenfalls fanden sich in Gruppe A mit 23,7 % weniger Fernmetastasen (M1), als in Gruppe B mit 52,2 % (p-Wert < 0,001).

Die Geschlechterverteilung war in beiden Gruppen ähnlich. So war der männliche Anteil sowohl in Gruppe A mit 73,2 % als auch in Gruppe B mit 69,9 % höher als der der weiblichen Patienten (p-Wert: = 0,660).

In der Altersgruppe I wurde zwischen unter und über 50-Jährigen differenziert. In beiden Gruppen lag der Anteil der über 50-Jährigen deutlich über dem der Jüngeren. Auch in der Unterscheidung in Altersgruppe II zwischen unter und über 70-Jährigen fanden sich keine deutlichen Unterschiede. So war der Anteil der unter 70-Jährigen sowohl in Gruppe A (78,4 %), als auch in Gruppe B (71,3 %) dem der Älteren überlegen (p-Wert = 0,287).

Ergebnisse

Nachfolgend werden die medianen Überlebenszeiten der einzelnen Gruppen nach obigen Faktoren verglichen.

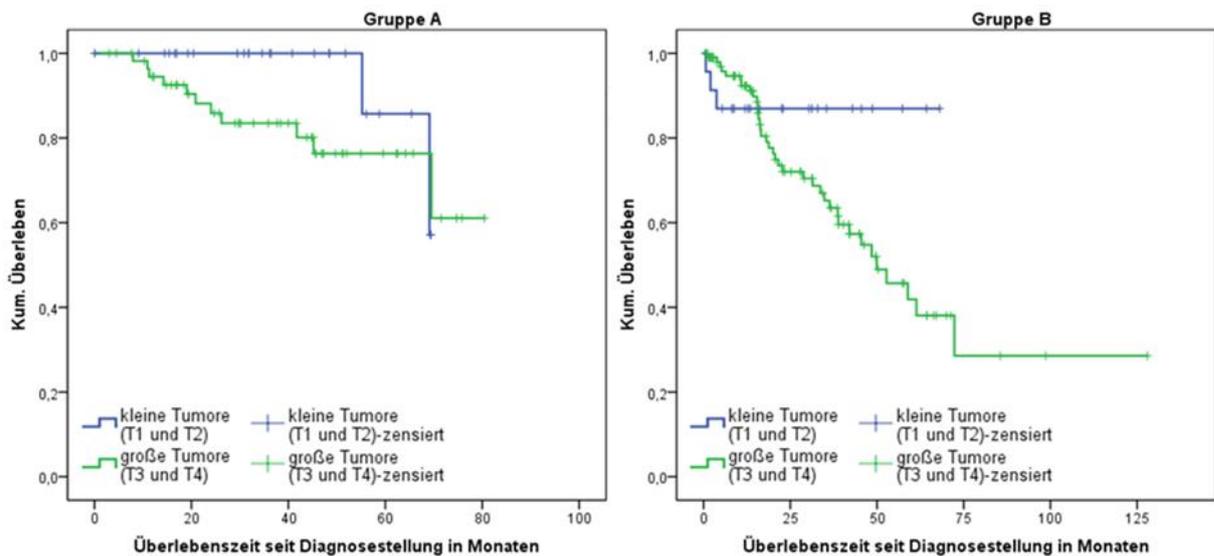


Abbildung 21: Gesamtüberleben der Patientengruppe A mit- und Patientengruppe B ohne vorangegangener Neoadjuvanz nach Tumorgroße.

Die medianen Überlebenszeiten konnten aufgrund weniger Beobachtungen und vieler Zensierungen in der Patientengruppe mit vorangegangener neoadjuvanter Therapie (Gruppe A) sowohl bei kleinen als auch großen Tumoren nicht erreicht werden (p -Wert = 0,207).

In der Patientengruppe, die ohne vorherige Maßnahmen eine Operation erhielten (Gruppe B), konnten für die kleineren Tumore (T1 und T2) ebenfalls keine Aussagen über das mediane Gesamtüberleben getroffen werden. Bei großen Tumoren (T3 und T4) betrug das mediane Gesamtüberleben in Gruppe B 49,9 Monate (p -Wert = 0,126).

Ergebnisse

Werden Patienten mit großen Tumoren (T3 und T4) miteinander verglichen, so zeigte sich, dass Patienten, welche mit großen Tumoren eine neoadjuvante Therapie erhielten (Gruppe A) länger überlebten als welche, die sofort operiert wurden (Gruppe B, p-Wert = 0,006).

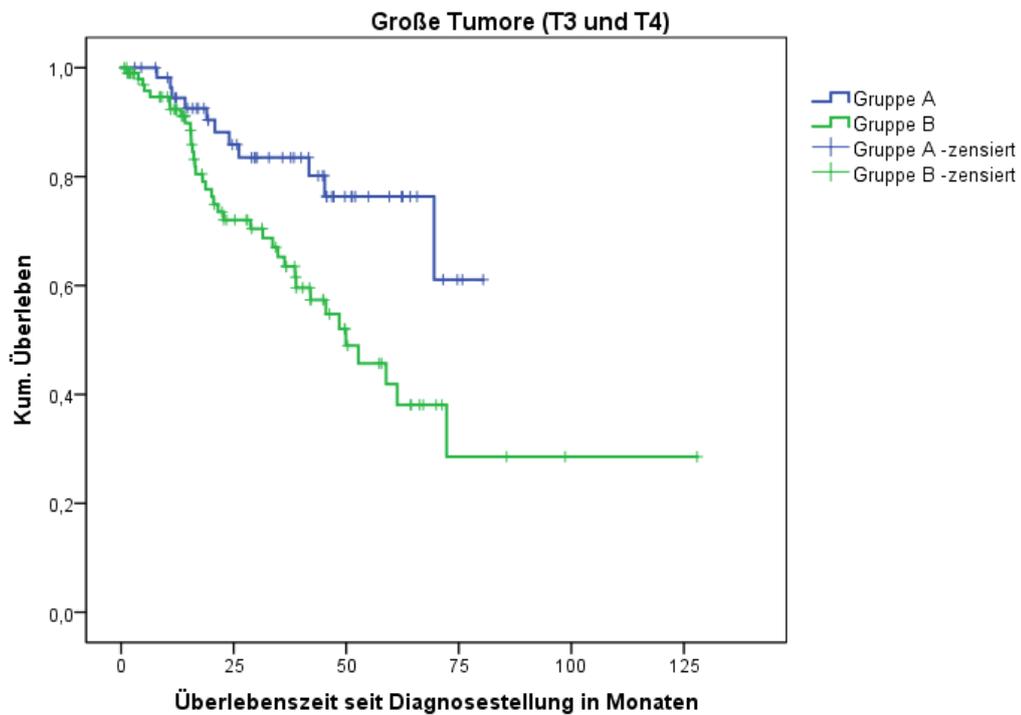


Abbildung 22: Gesamtüberleben der Rektumkarzinompatienten mit großen Tumoren im Vergleich der Gruppe A (mit Neoadjuvanz) mit Gruppe B (operierte Patienten ohne vorherige Neoadjuvanz).

Ergebnisse

Ferner konnten im Vergleich von Gruppe A und B in Bezug auf den Lymphknotenbefall meist keine Aussagen über die Überlebenszeit getätigt werden. In Gruppe A zeigte sich keinerlei Unterschied im Überleben mit und ohne betroffenen Lymphknoten (p -Wert = 0,692).

In Gruppe B kann ebenfalls nur bei Patienten mit betroffenen Lymphknoten (N1, N2 und N3) eine Aussage über das Überleben getätigt werden. Diese wiesen ein medianes Gesamtüberleben von 52,7 Monaten auf (p -Wert = 0,299).

Untenstehend wird die Überlebenszeit bei betroffenen Lymphknoten in Gruppe A und B vergleichend dargestellt

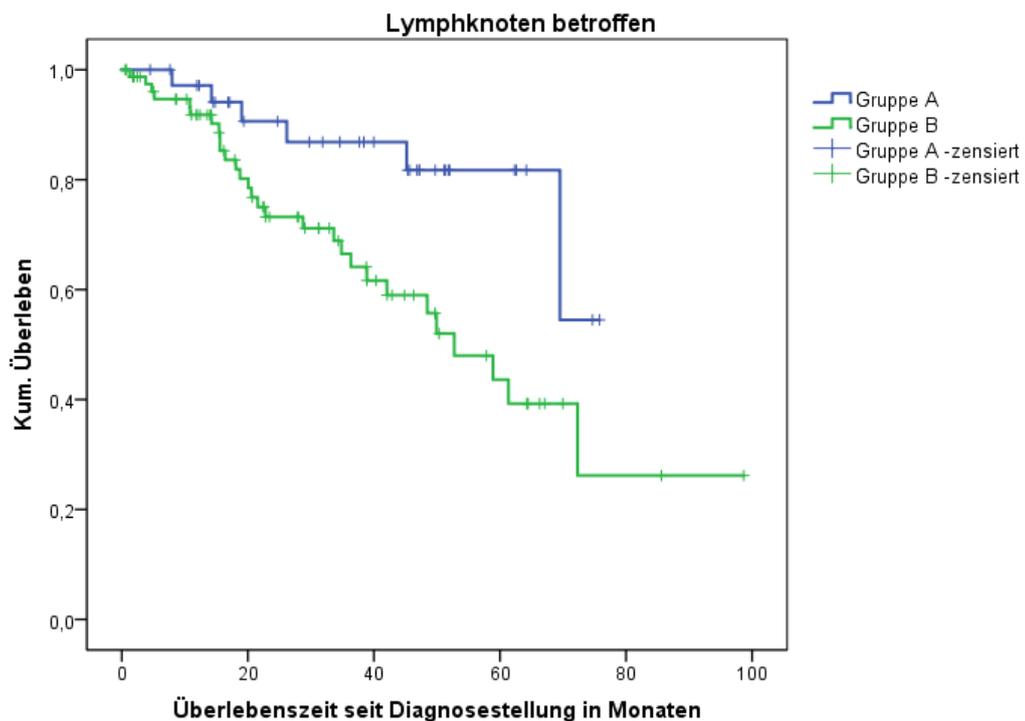


Abbildung 23: Gesamtüberleben der Rektumkarzinompatienten mit betroffenen Lymphknoten im Vergleich der Gruppe A (mit Neoadjuvanz) mit Gruppe B (operierte Patienten ohne vorherige Neoadjuvanz).

Es zeigte sich, dass bei betroffenen Lymphknoten Patienten, die direkt operiert wurden (Gruppe B), mit einem medianem Gesamtüberleben von 52,7 Monaten kürzer überlebten als Patienten, die vorab eine neoadjuvante Therapie erhielten (p -Wert = 0,015).

Ergebnisse

Im Weiteren sind die Überlebensfunktionen nach Fernmetastasenstatus differenziert nach Gruppe A und Gruppe B dargestellt.

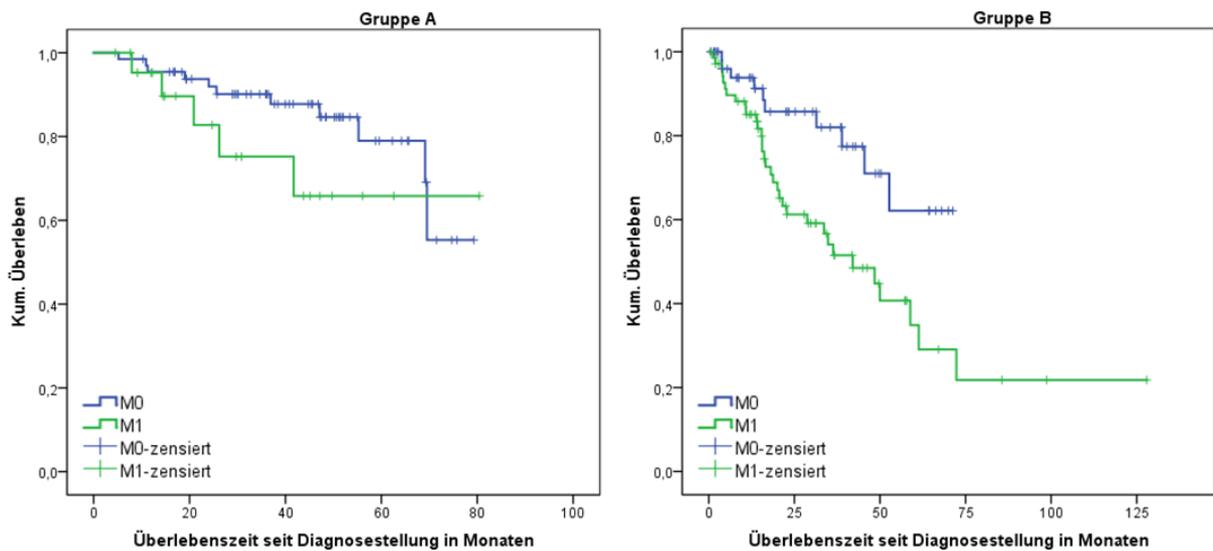


Abbildung 24: Gesamtüberleben der Patientengruppe A mit- und Patientengruppe B ohne voran gegangener Neoadjuvanz nach Fernmetastasenstatus.

Aufgrund der Beobachtungsanzahl und der Zensierungen kann wiederholt kein medianes Überleben der Gruppe A erreicht werden (p -Wert = 0,220). Dasselbe gilt für Gruppe B, wengleich hier das Gesamtüberleben der Fernmetastasierten schlechter ist.

Patienten, bei denen ohne vorherige Neoadjuvanz eine Operation durchgeführt wurde, wiesen bei nachgewiesener Fernmetastasierung (M1) ein medianes Überleben von 42,1 Monaten auf (p -Wert = 0,007).

Ergebnisse

Waren Patienten mit Fernmetastasen betroffen, so wirkte es sich erneut positiv auf das Gesamtüberleben aus, wenn diese im Vorhinein einer neoadjuvanten Therapie zugeführt wurden (p-Wert = 0,079).

Kam es direkt zu einer Operation (Gruppe B), so wiesen die Patienten ein medianes Gesamtüberleben von 42,1 Monaten auf.

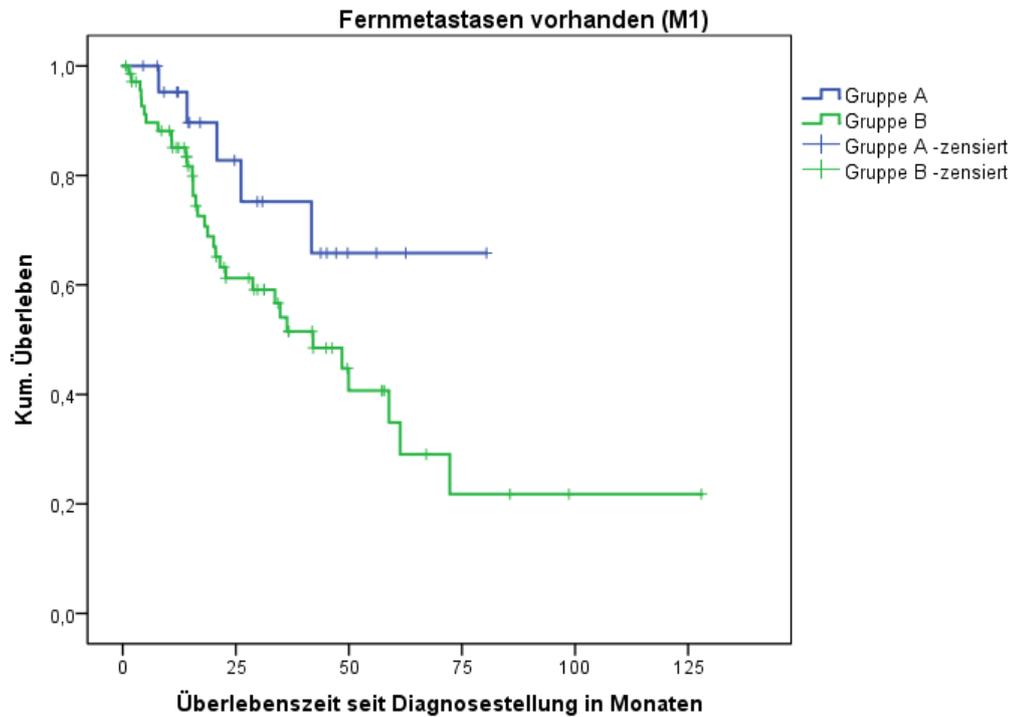


Abbildung 25: Gesamtüberleben der Rektumkarzinompatienten mit vorhandenen Fernmetastasen im Vergleich der Gruppe A (mit Neoadjuvanz) mit Gruppe B (operierte Patienten ohne vorherige Neoadjuvanz).

Ergebnisse

Wurde zwischen über und unter 50-Jährigen unterschieden (Altersgruppe I), so zeigte sich sowohl in Gruppe A, als auch Gruppe B kein Unterschied im Gesamtüberleben (Gruppe A: p-Wert = 0,912; Gruppe B: p-Wert = 0,967).

Ebenso wenig fanden sich in der Altersgruppe II mit der Unterscheidung zwischen über und unter 70-Jährigen deutliche Unterschiede im Gesamtüberleben.

Bei Patienten über 70 Jahren wurde deutlich, dass sich eine erhaltene neoadjuvante Therapie günstig auf das Gesamtüberleben auswirkte (p-Wert = 0,035).

Patienten über 70 Jahren, die direkt operiert wurden (Gruppe B), wiesen ein medianes Gesamtüberleben von nur 19,5 Monaten auf.

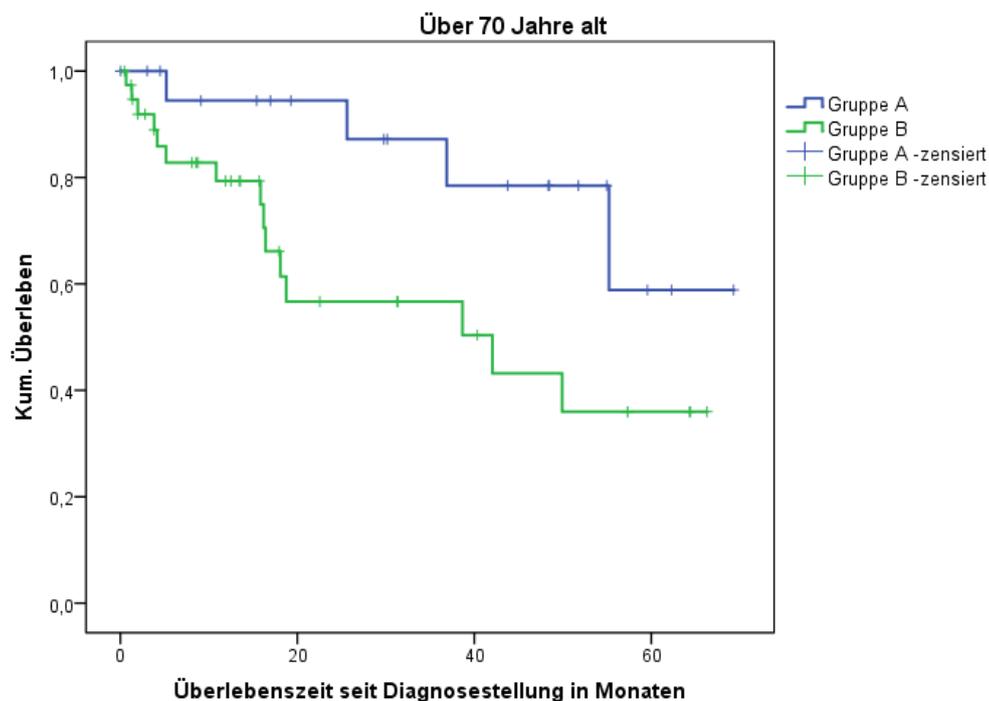


Abbildung 26: Gesamtüberleben der Rektumkarzinompatienten über 70 Jahren im Vergleich der Gruppe A (mit Neoadjuvanz) mit Gruppe B (operierte Patienten ohne vorherige Neoadjuvanz).

Ergebnisse

Im Folgenden (Tabelle 20) sind die Häufigkeiten der einzelnen neoadjuvanten Therapien von Patientengruppe A dargestellt.

			Anzahl (N=97)	Häufigkeit (%)
Neoadjuvant	Zytostatika	keine	11	11,3
		FOLFIRI	7	7,2
		FOLFOX	9	9,3
		5-FU basiert	68	70,1
		Oxaliplatin basiert	1	1,0
		Irinotecan basiert	1	1,0
	monoklonale Antikörper	keine	84	86,6
		Cetuximab	3	3,1
		Bevacizumab	5	5,2
		Panitumumab	5	5,2
	small molecules	keine	97	100,0
	Bestrahlung	keine Bestrahlung	11	11,3
		Bestrahlung erhalten	86	88,7

Tabelle 20: Übersicht über die einzelnen neoadjuvanten Therapien von Rektumkarzinompatienten (Gruppe A).

97 Patienten wurden einer neoadjuvanten Therapie zugeführt. Von diesen erhielten elf Patienten (11,3 %) eine alleinige Chemotherapie. Gleichmaßen wurde bei elf Patienten (11,3 %) eine alleinige Bestrahlung des Tumors vorgenommen. Eine kombinierte Therapie von Chemotherapie und gleichzeitiger Bestrahlung wurde in 75 Fällen (77,3 %) durchgeführt.

In der Mehrheit der Fälle (70,1 %) wurde in der Neoadjuvanz auf ein 5-FU basiertes Zytostatikum zurückgegriffen. Monoklonale Antikörper wurden zusammengefasst nur in 13 Fällen verabreicht (13,5 %).

Small molecules fanden in der neoadjuvanten Therapie keine Anwendung.

Bei 89 Patienten konnte die neoadjuvante Therapiedauer berechnet werden. Diese dauerte von vier bis 183 Tagen. Der Mittelwert lag bei 48 Tagen Therapiedauer.

Ergebnisse

Untenstehend sind in Tabelle 21 die Häufigkeiten der einzelnen Therapien von Rektumkarzinompatienten von Gruppe A mit erhaltener Neoadjuvanz gegenüber den direkt operierten Patienten (Gruppe B) dargestellt.

			Gruppe A mit Neoadjuvanz		Gruppe B ohne Neoadjuvanz	
			Anzahl (N=97)	Häufigkeit (%)	Anzahl (N=136)	Häufigkeit (%)
Erstlinie	Zytostatika	keine	31	32,0	51	37,5
		FOLFIRI	6	6,2	25	18,4
		FOLFOX	20	20,6	41	30,1
		5-FU basiert	38	39,2	18	13,2
		Oxaliplatin basiert	0	0,0	1	0,7
		FOLFIRINOX	1	1,0	0	0
		TAS102	1	1,0	0	0
	monoklonale Antikörper	keine	87	89,7	91	66,9
		Anti-EGFR ¹	7	7,2	17	12,5
		Anti-VEGF ²	3	3,1	27	19,9
		Pembrolizumab ³	0	0,0	1	0,7
	small molecules	keine	97	100,0	135	99,3
		Sorafenib	0	0,0	1	0,7
Zweitlinie	Zytostatika	keine	77	79,4	88	64,7
		FOLFIRI	4	4,1	16	11,8
		FOLFOX	13	13,4	20	14,7
		5-FU basiert	1	1,0	9	6,6
		Oxaliplatin basiert	0	0,0	1	0,7
		Irinotecan basiert	1	1,0	1	0,7
		FOLFIRINOX	1	1,0	1	0,7
	monoklonale Antikörper	keine	82	84,5	105	77,2
		Anti-EGFR ¹	8	8,2	11	8,0
		Anti-VEGF ²	7	7,2	19	14
		Pembrolizumab ³	0	0,0	1	0,7
	small molecules	keine	97	100,0	134	98,5
		Aflibercept	0	0,0	2	1,5
Drittlinie	Zytostatika	keine	86	88,7	117	86
		FOLFIRI	2	2,1	7	5,1
		FOLFOX	3	3,1	7	5,1
		5-FU basiert	5	5,2	4	2,9
		Irinotecan basiert	0	0,0	1	0,7
		Mitomycin	1	1,0	0	0
	monoklonale Antikörper	keine	91	93,8	123	90,4
		Anti-EGFR ¹	1	1,0	6	4,4
		Anti-VEGF ²	5	5,2	7	5,1
	small molecules	keine	96	99,0	134	98,5
		Aflibercept	1	1,0	1	0,7
		Sandostatin (off label)	0	0,0	1	0,7

¹: Cetuximab und Panitumumab, ²: Bevacizumab, ³: off label bei Oxaliplatinallergie

Tabelle 21: Übersicht der einzelnen adjuvanten Therapien von Rektumkarzinompatienten mit vorhergehender Neoadjuvanz (Gruppe A) und direkt operierten Patienten (Gruppe B).

Patienten, die unter „keine“ geführt werden, haben vor der jeweiligen Therapie die Klinik und damit die Dokumentation verlassen, oder sind verstorben (vergleiche Abbildung 19).

In der Erstlinientherapie zeigte sich, dass das FOLFIRI Schema in Gruppe B prozentual gesehen dreimal so häufig eingesetzt wurde, wie in Gruppe A (18,4 % in Gruppe B zu 6,2 % in Gruppe A). Am häufigsten wurde in Gruppe A ein 5-FU basiertes Zytostatikum eingesetzt (39,2 %), welches in Gruppe B nur in 13,2 % der Fälle zur Anwendung kam. Ein Fünftel (20,6 %) der Patienten wurde in Gruppe A nach dem FOLFOX Schema behandelt, wohingegen es in Gruppe B 30,1 % und damit der größte Anteil aus der Gruppe waren. Das kombinierte FOLFIRINOX Schema kam nur bei einem Patienten (1,0 %) aus Gruppe A zum Einsatz. Monoklonale Antikörper in der Erstlinientherapie wurden dagegen vermehrt in Gruppe B eingesetzt (insgesamt 33,1 % in Gruppe B im Vergleich zu 10,3 % in Gruppe A). Small molecules wurden nur einmalig (0,7 %) in Gruppe B angewendet.

In der Zweitlinie reduzierte sich die Anzahl der behandelten Patienten weiter. So kam es in Gruppe A in nur einem Fall (1 %) und in Gruppe B in neun Fällen (6,6 %) zu einer Anwendung eines 5-FU basierten Zytostatikums. In beiden Gruppen wurde zum größten Teil auf das Folfox Schema (Gruppe A: 13,4 %; Gruppe B 14,7 %), gefolgt von FOLFIRI (Gruppe A: 4,1 %; Gruppe B: 11,8 %) zurückgegriffen. Monoklonale Antikörper wurden insgesamt erneut etwas häufiger in Gruppe B (insgesamt 22,7 %) als in Gruppe A (insgesamt 15,4 %) angewendet.

In der Drittlinientherapie zeigten sich weniger große Anteile. So wurde sowohl in Gruppe A als auch in Gruppe B in ähnlichem Ausmaß nach dem FOLFIRI oder FOLFOX Schema behandelt. Auch ein 5-FU basiertes Zytostatikum wurde nicht vermehrt gegeben. Der Anteil der Gabe von monoklonalen Antikörpern reduzierte sich in Gruppe A auf insgesamt 6,2 % und in Gruppe B auf insgesamt 9,5 %. Small molecules kamen in der Drittlinie in insgesamt noch drei Fällen zur Anwendung.

Ergebnisse

Folgend (Tabelle 22) werden die einzelnen Substanzklassen innerhalb der Erstlinie von Gruppe A und Gruppe B genauer verglichen.

			Gruppe A mit Neoadjuvanz		Gruppe B ohne Neoadjuvanz	
			Anzahl (N=97)	Häufigkeit (%)	Anzahl (N=136)	Häufigkeit (%)
Erstlinie	Zytostatika	keine	31	32,0	51	37,5
		Irinotecan basiert ¹	6	6,2	25	18,4
		Oxaliplatin basiert ²	20	20,6	41	30,9
		5-FU basiert	38	39,2	18	13,2
		FOLFIRINOX	1	1,0	0	0
		TAS102	1	1,0	0	0
	monoklonale Antikörper	keine	87	89,7	91	66,9
		Anti-EGFR ³	7	7,2	17	12,5
		Anti-VEGF ⁴	3	3,1	27	19,9
		Pembrolizumab ⁵	0	0,0	1	0,7
¹ : inklusive FOLFIRI; ² : inklusive FOLFOX; ³ : Cetuximab und Panitumumab ⁴ : Bevacizumab; ⁵ : off label bei Oxaliplatinallergie						

Tabelle 22: Erstlinientherapie Substanzklassen von Rektumkarzinompatienten aus Gruppe A (mit Neoadjuvanz) und Gruppe B (direkt operiert).

So kam in Gruppe A mit 38 Anwendungen (39,2 %) am häufigsten ein 5-FU basiertes, gefolgt von einem oxaliplatinbasiertem Zytostatikum (20 Fälle, 20,6 %) zur Anwendung. In Gruppe B dagegen wurde das oxaliplatinhaltige Zytostatikum mit in 41 Fällen (30,9 %) am häufigsten, gefolgt von einem irinotecanbasiertem Zytostatikum (25 Fälle, 18,4 %) eingesetzt. Monoklonale Antikörper wurden in Gruppe B in 45 Fällen (33,1 %) deutlich häufiger eingesetzt als in Gruppe A (zehn Fälle, 10,3 %).

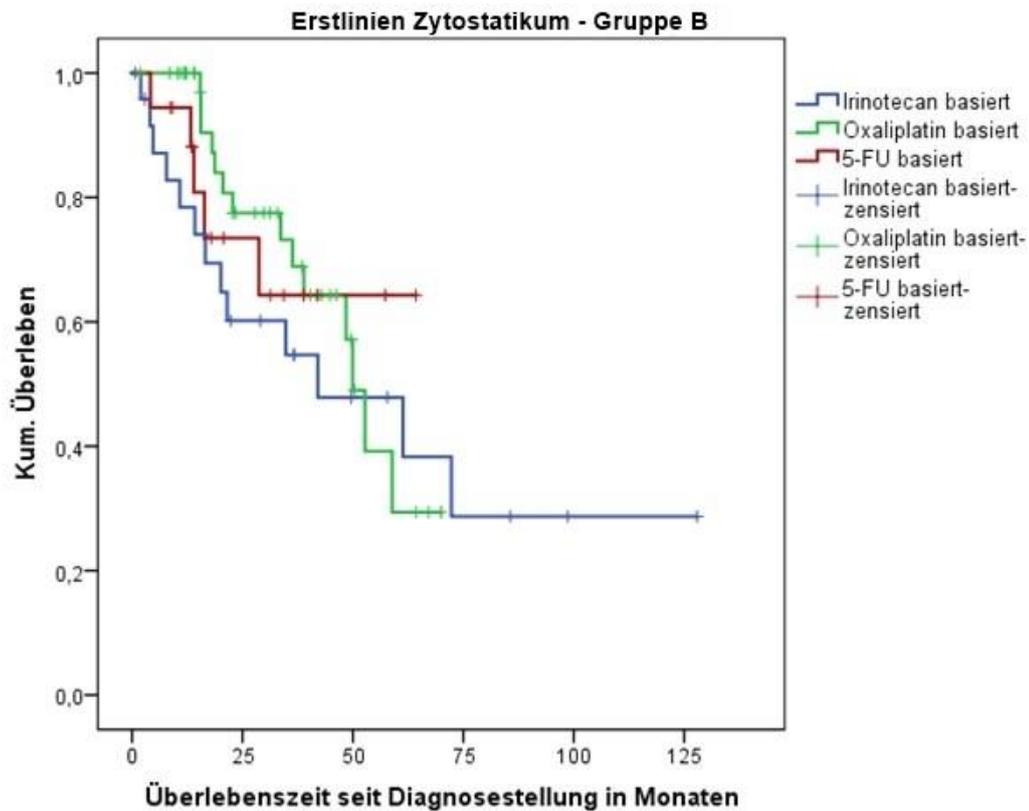


Abbildung 27: Gesamtüberleben der Rektumkarzinompatienten nach Erstlinien Zytostatikum innerhalb Gruppe B (direkt operierte Patienten).

Aufgrund weniger Beobachtungen und vieler Zensierungen konnten in Gruppe A keine Überlebenszeiten berechnet werden. Dennoch zeigte sich, dass Patienten mit vorheriger neoadjuvanten Therapie länger überlebten, wenn diese in der Erstlinie ein 5-FU basiertes Zytostatikum erhielten, als wenn sie mit einem Oxaliplatin basierendem Medikament behandelt wurden (p -Wert $< 0,000$). In Gruppe A sind alle sechs Irinotecan basierten Zytostatika behandelten Patienten zensiert.

In Gruppe B war das mediane Gesamtüberleben aller drei Zytostatika ähnlich (p -Wert = 0,700). So kamen Patienten mit einem Irinotecan basierendem Zytostatikum auf ein medianes Gesamtüberleben von 42,1 Monaten. Wurde ein Oxaliplatin basierendes Zytostatikum eingesetzt, so kamen die Patienten im Median auf 49,9 Monate.

Erstlinien monoklonaler Antikörper

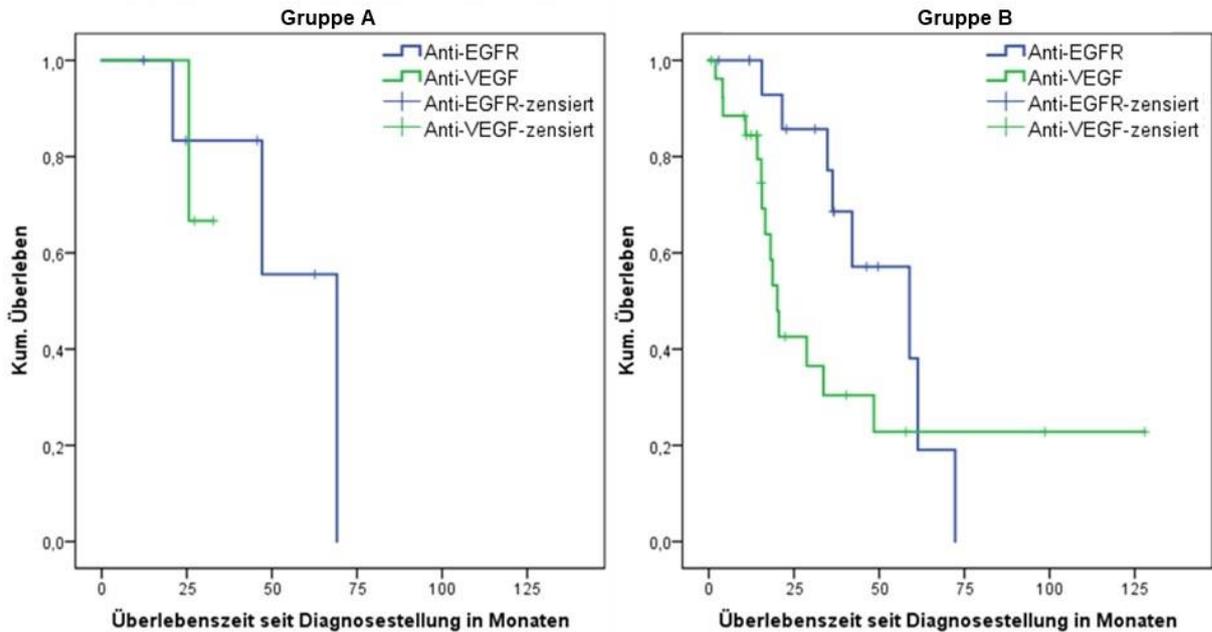


Abbildung 28: Gesamtüberleben der Rektumkarzinompatienten nach Erstlinientherapie mit einem monoklonalen Antikörper innerhalb Gruppe A (mit Neoadjuvanz) und Gruppe B (direkt operierte Patienten); Pembrolizumab ausgeblendet.

Die Patienten, die in Gruppe A eine Anti-EGFR Therapie erhielten, kamen auf eine mediane Überlebenszeit von 69,1 Monaten. In Gruppe B betrug diese bei erhaltener Anti-EGFR Therapie 58,9 Monate. Patienten innerhalb der Gruppe B, die eine Anti-VEGF Therapie erhielten, überlebten mit einer medianen Überlebenszeit von 20,1 Monaten kürzer (p-Wert = 0,094).

4.2.5 Multivariable Analyse der einzelnen Faktoren des Subkollektivs Rektumkarzinom

Bei der multivariablen Analyse wurde der gleichzeitige Einfluss mehrerer Faktoren auf die Überlebenszeit nach Diagnosestellung untersucht. Zur Berücksichtigung kamen dabei folgende vier Variablen:

- der T-Status (kleine Tumore mit T1 und T2 gegenüber großen Tumoren mit T3 und T4), kategorial
- der N-Status (Lymphknoten frei gegenüber befallenen Lymphknoten), kategorial
- der M-Status (Fernmetastasierung vorhanden oder nicht), kategorial
- die Altersgruppe II (über oder unter 70 Jahren), kategorial

Über die Methode „Einschluss“ wurden alle vier Variablen in das Modell aufgenommen. Für die Analyse lagen 50 Ereignisse und 145 zensierte Fälle zur Verfügung. 60 Fälle wurden wegen fehlender Werte nicht verarbeitet. Es wurden drei Variablen identifiziert, die innerhalb des Patientenkollektivs einen Einfluss auf die Überlebenszeit zeigten: der T-Status, der M-Status und die Altersgruppe II. Ein Einfluss der hier verwendeten Variablen N-Status konnte dagegen nicht nachgewiesen werden.

Die Ergebnisinterpretation der Analyse ist insbesondere auf die ersten 60 Monate (5 Jahre) zu beziehen. Im weiteren Verlauf ergeben sich aufgrund einer geringen Patienten- und Ereigniszahl große Unsicherheiten, zumal die Zahl der Zensierungen ohnehin hoch ist.

Ergebnisse

Eine Hazard Ratio (HR) von 5,054 im T-Status lässt sich so interpretieren, dass Patienten mit größeren Tumoren (T3/4) ein 5-fach höheres Hazard zu sterben besitzen als Patienten mit kleineren Tumoren (T1/2). Das Auftreten eines Sterbeereignisses ist somit 5-fach höher. Alle berechneten Hazard Ratio der vier eingeschlossenen Variablen lassen sich der Tabelle 23 entnehmen.

	n	HR	95% CI	p
T-Status T1/2 vs. T3/4	195	5,054	1,162 - 21,985	0,031
N-Status N0 vs. N1/2/2	195	1,316	0,685 - 2,529	0,410
M-Status M0 vs. M1	195	2,604	1,410 - 4,809	0,002
Altersgruppe II unter 70 vs. über 70	195	2,068	1,094 - 3,908	0,025

Tabelle 23: Ergebnisse der Cox-Regression in Bezug auf das Überleben nach Diagnosestellung bei Rektumkarzinompatienten.

5 Diskussion

5.1 Das Studienkollektiv im Vergleich zur Literatur

5.1.1 Geschlechter- und Altersverteilung

Im vorliegendem Patientenkollektiv war, ebenso wie in der Allgemeinbevölkerung Deutschlands, der Anteil männlicher Patienten mit KRK etwas höher als der der weiblichen Patienten. Insbesondere beim Kolonkarzinom kam die Stichprobenverteilung an die Allgemeinbevölkerung heran. So betrug der Anteil männlicher Betroffener 57,7 %, wohingegen in der Allgemeinbevölkerung 55,2 % der Patienten männlich sind. (1) Größer dagegen fiel der Unterschied beim Rektumkarzinom aus. Innerhalb der Stichprobe waren 71,4 % der Patienten männlichen Geschlechts und deren Anteil lag somit deutlich über dem der weiblichen Betroffenen mit 28,6 %.

Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose betrug im Studienkollektiv 63 Jahre. Männer der Allgemeinbevölkerung erkranken im Schnitt im Alter von 72 und Frauen erst im Alter von durchschnittlich 76 Jahren und damit über zehn Jahre später als der Durchschnitt der Studienstichprobe. (1) Mögliche Gründe für die Abweichung könnten eine Subgruppenbildung sein, sodass sich junge Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium eher an einer Universitätsklinik vorstellen oder von Fachärzten dorthin überwiesen werden. In mehreren multizentrischen Studien aus dem Vereinigten Königreich, Kanada und den USA wurde ebenso ein jüngeres Durchschnittsalter beobachtet. (133-135)

Patienten mit Kolonkarzinom, die über 70 Jahre alt waren und keine Chemotherapie erhalten haben, hatten mit einer medianen Überlebenszeit von 31 Monaten ein deutlich schlechteres Langzeitüberleben als Patienten, die unter 70 Jahren alt waren und ebenso keine Chemotherapie erhalten haben. Deren mediane Überlebenszeit war mit 109 Monaten ca. 3,5-mal so lang. Gründe könnten in einem schlechtem Allgemeinzustand oder schon fortgeschrittenem Tumorstadium der über 70-Jährigen liegen, weswegen sich gegen eine Chemotherapie und beispielsweise für eine Best Supportive Care entschieden wurde. Im Gegensatz dazu kann das Tumorstadium der unter 70-Jährigen, die keine Chemotherapie erhalten haben, besser gewesen sein, sodass keine adjuvante Therapie durchgeführt werden musste.

Bei Rektumkarzinompatienten über 70 Jahren zeigte sich, dass eine durchgeführte neoadjuvante Therapie sich positiv auf das mediane Gesamtüberleben auswirkte und diese länger lebten, als wenn sie sich direkt einer Operation unterzogen. Ein Grund, warum der Effekt nur bei über 70-Jährigen sichtbar wurde, könnte äquivalent zum Kolonkarzinom sein, dass älteren Patienten nur im gutem Allgemeinzustand eine Radiochemotherapie angeboten wurde, die wiederum mit einem längeren medianen Überleben verknüpft ist.

Es ist jedoch zu betonen, dass keine generellen Kontraindikationen für eine Chemotherapie bei über 70-Jährigen vorliegen, (2) jedoch die Evidenz wegen oftmaligem Studienausschluss gering ist. (94) Im Allgemeinen kann von einer etwas geringeren Wirksamkeit und erhöhten Toxizität bei älteren Patienten ausgegangen werden, weswegen der Allgemeinzustand eine noch wichtigere Rolle einnimmt. (78, 136)

5.1.2 Tumorlokalisation

Von den 588 KRK innerhalb des Studienkollektivs fielen 56,7 % auf das Kolon und 43,3 % auf das Rektum. Die Verteilung der Tumorlokalisation ist damit weniger stark ausgeprägt, als es in einer deutschlandweiten Studie von Majek et al. aus dem Jahr 2012 der Fall war, welche die Krebsregisterdaten von 164.996 kolorektalen Patienten untersuchte. Innerhalb der deutschlandweiten Studie war der Anteil der Patienten mit betroffenem Kolon mit 63 % größer als der der Rektumkarzinompatienten mit 36 %. (11)

Die genaue Lokalisation im Kolon und Rektum ist insgesamt als ähnlich zur Allgemeinbevölkerung zu betrachten. So verfielen im Studienkollektiv 1,5 % der Kolonkarzinome auf die Appendix und in der Studie von Majek et al. 1,1 %. Am Caecum waren die Anteile mit 13,8 % und 14 % annähernd gleichverteilt. Das Colon ascendens war im Mainzer Kollektiv mit 21,6 % etwas mehr betroffen als bei Majek et al. (15,4 %), wohingegen die Flexura coli dextra im vorliegenden Kollektiv weniger oft betroffen war als in der deutschlandweiten Studie (1,2 % zu 4,8 %). Das Colon transversum ist in dieser Arbeit mit 9,9 % wiederum etwas mehr betroffen als bei Majek et al. (7,5 %). Aufgrund dieser Daten lassen sich im Studienkollektiv 48 % der Kolonkarzinome dem rechten und 51 % dem linken Kolon zuordnen. Bei Majek et al. waren 42 % rechts- und 45 % linksseitig. Bei 10,5 % war dabei keine genaue

Lokalisation nachvollziehbar. (11) Da beim vorliegendem Studienkollektiv direkte Zugriffe auf die klinikinternen Patientenakten vollzogen wurden, war die Lokalisationsangabe des Kolons nur in vier Fällen (1,2 %) nicht möglich.

Innerhalb der multivariablen Analyse konnte der Variablen links- oder rechtsseitiger Tumor ein Einfluss auf die mediane Überlebenszeit nicht nachgewiesen werden. Weiss et al. zeigten in einer Studie mit knapp 54.000 kolorektalen Patienten jedoch auf, dass rechtsseitige Tumore in höheren Tumorstadien mit einem schlechteren Überleben assoziiert sind als linksseitige Tumore. (137) Mögliche Ursachen könnten darin liegen, dass linksseitige Tumore durch eine Blutung eher apparent werden und sich auch durch das embryonale Ursprungsgewebe unterscheiden. (138)

Beim Rektumkarzinom verfielen innerhalb des Studienkollektivs 22,4 % auf das obere, 36,9 % auf das mittlere und 33,3 % auf das untere Rektumdrittel. In 19 Fällen (7,5 %) war die Höhenangabe in der Dokumentation nicht nachvollziehbar. In der Studie von Zaheer et al. mit knapp 1.000 Rektumkarzinompatienten hatte das obere Drittel mit 19 % ebenso den geringsten Anteil und auch das mittlere und untere Rektumdrittel hatten ähnliche Anteile (41 % zu 40 %). (139)

Innerhalb des Mainzer Studienkollektivs fiel auf, dass bei Rektumkarzinompatienten mit einer erhaltenen Neoadjuvanz seltener das obere Rektumdrittel betroffen war (9 %) als bei Patienten, die direkt einer Operation zugeführt wurden (32 %). Dies deckt sich mit der Empfehlung der S3-Leitlinie, dass Rektumkarzinome des oberen Drittels ohne Risikokonstellation primär operiert und wie ein Kolonkarzinom behandelt werden sollen. (2) In der schwedischen Studie von Folkesson et al. konnte für höher gelegene Rektumkarzinome keine signifikante Verbesserung der Lokalrezidivrate durch eine Radiotherapie gezeigt werden. (67)

5.1.3 TNM Status und Grading

Innerhalb des Studienkollektivs verfielen beim Kolonkarzinom 6,9 % der Patienten auf die Tumorklassifikation T1. In einer Studie aus dem Jahr 2016 mit 1.000 kolorektalen Patienten von Park et al. hatten übereinstimmend 7 % der Fälle ein T1 Stadium. (140) Genauso waren auch im Mainzer Kollektiv Patienten mit T2 Stadium am dritthäufigsten betroffen wie bei Park et al. (7,5 % zu 11 %). Im T3 Stadium zeichnet sich die größte Differenz zwischen den Kollektiven heraus, wenngleich bei beiden Studien das Stadium T3 am häufigsten vorlag (Mainz: 46,5 % zu 55 % bei Park et al.). Nahezu identische Anteile lagen im T4 Stadium vor. So kam im Mainzer Kollektiv das Stadium T4 beim Kolonkarzinom in 25,5 % der Fälle und bei Park et al. in 26 % der Patienten vor. Im Mainzer Kollektiv waren darüber hinaus bei 13,5 % der Patienten kein T-Status angegeben worden.

Die T-Status Angaben der Rektumkarzinompatienten decken sich weitestgehend mit den Ergebnissen der Studie von Lacy et al., welche 2017 186 Rektumkarzinompatienten betrachtete. (141) Im Mainzer Kollektiv wiesen 7,1 % der Patienten einen T1 Status auf. Dahinter, äquivalent zum Kolonkarzinom, liegt der T2 Status mit 14,1 % der Fälle. Ebenso war der T3 Status mit 54,5 % am häufigsten diagnostiziert worden. T4 wurde in 11,8 % der Fälle berichtet. Fehlende Angaben lagen in 12,5 % der Fälle vor.

Die Lymphknotenstatusangaben hatten im Kolonkollektiv die gleiche Verteilungsgewichtung, allerdings unterscheiden sich die einzelnen Zahlen etwas mit der Studie von Park et al. So kam das Mainzer Kollektiv auf 33,9 % bei dem N0-, auf 23,7 % bei dem N1- und auf 25,8 % bei dem N2-Status. Insgesamt waren 15,9 % der Angaben fehlend. Das Kollektiv von Park et al. kam auf 62 % mit N0-, 27 % mit N1- und 11 % mit N2-Status. (140) Im Rektum Kollektiv zeigte sich ein ähnliches Bild. Bei den Mainzer Rektumkarzinompatienten wiesen 36,9 % einen N0-, 27,1 % einen N1- und 21,6 % einen N2-Status auf. Keine Angaben wurden in 7,5 % der Fälle gemacht. In dem Studienkollektiv von Lacy et al. wies auch die Mehrheit mit 54,8 % der Patienten einen N0-Status auf. Ebenso wurde der N1-Status mit 33,9 % am zweithäufigsten dokumentiert. Der N2-Status kam auf einen Anteil von 10,2 %. (141)

Verglichen mit anderen Studienkollektiven fiel der Anteil von Fernmetastasen betroffener Patienten in Mainz deutlich größer aus. So wurden bei über der Hälfte (55,3 %) der Kolonkarzinompatienten aus Mainz Fernmetastasen diagnostiziert. In der Studie von Gao et al. aus Shanghai waren lediglich 23 % der

Kolonkarzinompatienten von einem M1-Status betroffen. (142) Bei den Mainzer Rektumkarzinompatienten waren ungefähr die Hälfte von Fernmetastasen betroffen oder nicht betroffen (M0 48,6 %, M1 43,9 %). In der Studie von Lacy et al. waren ebenso deutlich mehr Patienten frei von Fernmetastasen (M0 89,8 %, M1 10,2 %). (141)

Dem histologischen Differenzierungsgrad entsprechend fanden sich bei den Mainzer Kolonkarzinompatienten nur ein sehr geringer Anteil von 1,8 % mit gut differenziertem Tumorgewebe (G1). Mit 58,0 % wies die deutliche Mehrheit der Patienten ein mäßig differenziertes Tumorgewebe (G2) auf. Ein schlecht differenziertes Tumorgewebe wurde in 18,6 % der Fälle dokumentiert. Die Gradingangaben waren in 21,6 % der Fälle fehlend. In der Studie von Park et al. wurden G1 und G2 zusammengefasst. Die überwältigende Mehrheit der Patienten wies diesen Status auf (93 %). Nur 7 % der Patienten hatten einen schlecht differenzierten Tumor. (140)

Auch bei den Rektumkarzinompatienten deckte sich das vorliegende Kollektiv grob mit dem anderer Studien. So wiesen nur 0,4 % der Mainzer Rektumkarzinompatienten einen G1 Status auf. Der größte Teil (53,7 %) hatte einen mäßig differenzierten Tumor (G2). Nur bei 6,3 % der Patienten wurde ein G3 Status definiert. Bei Lacy et al. wiesen die Rektumkarzinompatienten in 4,5 % der Fälle einen G1, in 75,5 % der Fälle einen G2 und in 7,1 % der Fälle einen G3 Status auf. (141)

5.1.4 Molekulardiagnostik

Der Großteil der in dieser Arbeit betrachteten Patienten wurde noch nicht auf eine Mikrosatelliteninstabilität getestet. So fand bei 77,2 % der Kolonkarzinom- und bei 78,0 % der Rektumkarzinompatienten keine Testung statt. Die aktuelle Leitlinie empfiehlt eine Testung auf Mikrosatelliteninstabilität in einer metastasierten Situation seit 2017, wenngleich keine Konsequenz für die Erstlinientherapie erfolgt. (2) Beobachtet man nur die durchgeführten Testungen der Kolonkarzinompatienten so decken sich die Ergebnisse mit denen der Literatur. Es wurde in 17,1 % der getesteten Tumore eine hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H), in 3,9 % eine niedrige Mikrosatelliten-instabilität (MSI-L) und in 78,9 % eine Mikrosatellitenstabilität

(MSS) nachgewiesen. Diese stimmen mit den Daten der Studie von Lanza et al. überein, welche ein Kollektiv von 724 kolorektalen Patienten betrachtete. (143)

Seit dem Jahr 2017 wird bei metastasierten Tumoren laut Leitlinie eine (ALL) RAS- und BRAF-Mutationsanalyse vor Therapieeinleitung empfohlen. Etwas mehr als die Hälfte aller metastasierten Tumor zeigten in der Literatur eine KRAS- (106, 144) und um die 8 bis 12 % eine BRAF-Mutation. (109, 145)

Im vorliegenden Kollektiv sind Patienten enthalten, deren Erstdiagnose zwischen den Jahren 2007 und 2017 erfolgte. Obwohl innerhalb dieses Zeitraums noch keine Leitlinienempfehlung zur standardisierten Mutationsanalyse vorlag, sind die Testraten auf RAS-Mutationen mit 44,4 % der Kolonpatienten und 41,6 % der Rektumpatienten annähernd als leitliniengerecht anzusehen, wenn man berücksichtigt, dass bei ungefähr der Hälfte der Patienten ein metastasierter Tumor vorlag. Diese Tatsache kongruiert mit der Annahme, dass an der Universitätsmedizin Mainz insbesondere schwere Krankheitsfälle mit hohem diagnostischem Anteil behandelt wurden. Die Zahlen der BRAF-Mutationsanalyse liegen mit 1,2 % gefundener BRAF-Mutationen bei den Kolonkarzinompatienten und keiner diagnostizierten Mutation bei den Rektumkarzinompatienten etwas hinter den Literaturangaben zurück, wengleich diese sich auf die metastasierte Situation beziehen.

5.1.5 Therapiekonzepte Kolonkarzinom

Beim Kolonkarzinom sieht die Leitlinie keine neoadjuvante Therapie vor. Von den 333 Kolonkarzinompatienten aus Mainz erhielten dennoch neun Patienten eine neoadjuvante Therapie. In allen neun Fällen lag ein metastasierter Tumor vor, welcher in der Einzelfallentscheidung zu einer neoadjuvanten Therapie geführt hat.

Eine adjuvante Therapie ohne vorherige Operation am Kolon kann nach Leitlinie bei nicht-resektablen Fernmetastasen und nicht symptomatischem Primärtumor, demzufolge in einer palliativen Situation, erwogen werden. Diese Entscheidung fiel bei 14 Kolonkarzinompatienten des Kollektivs.

Der Großteil (88,5 %) der Patienten erhielt eine primäre Operation. Wiederum bei dem Großteil der Operierten (74,9 %) wurde eine alleinige Operation am Kolon durchgeführt. Bei geringfügiger Komorbidität und einem Alter < 70 Jahre beeinflusst laut Leitlinie eine gleichzeitige Lebermetastasenresektion das Überleben nicht. (2) So

wurden in Mainz in 22,7 % der Operationen eine gleichzeitige Resektion von Tumor und Fernmetastase vorgenommen.

Bedingung für eine adjuvante Chemotherapie ist nach Leitlinie eine R0-Resektion des Tumors. Dieser R0-Status wurde in 79,7 % der Operationen erreicht. Von den 295 direkt Operierten erhielten 116 Patienten (39 %) keine weiterführende adjuvante Therapie. Eine kleine Tumorausbreitung (T1/T2) sowie ein negativer Lymphknoten- als auch Fernmetastasenstatus, welche keine adjuvante Therapie erforderlich machten, fand sich innerhalb dieser Patienten gehäuft. Weiter können die Patienten verstorben sein oder die Klinik und damit die Dokumentation verlassen haben. Bei 179 Patienten (61 %) fand im Anschluss an die Operation eine adjuvante Therapie statt.

Diese wurde auch bei 41 Patienten mit negativem Lymphknotenstatus und bei 58 Patienten mit negativem Fernmetastasenstatus durchgeführt. Die Leitlinie gibt dazu im UICC Stadium II eine offene Empfehlung und im UICC Stadium II mit Risikofaktoren eine Empfehlung zur Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie ab. (2) Inwiefern bei den Mainzer Patienten Risikokonstellationen wie eine Notfalloperation oder eine Perforation vorlagen, bleibt offen.

Entsprechend der Leitlinie wurde auch bei Patienten über 70 Jahren eine adjuvante Therapie durchgeführt. So erhielten von 109 über 70-Jährigen noch 49 Patienten (45 %) eine adjuvante Chemotherapie. Gründe, weswegen man sich gegen eine belastende adjuvante Therapie entschied, sind im Einzelnen unbekannt, jedoch naheliegend in einer miteinhergehenden Komorbidität, einem verringerten Allgemeinzustand der Patienten und einer, wie bei Haller et al. beschriebenen, erhöhten Nebenwirkungsrate bei Älteren zu sehen. (146)

Das mediane Überleben der Patienten mit erhaltener Adjuvanz liegt mit 55,4 Monaten hinter anderen Angaben der Literatur zurück. (147, 148) So kommen Ahmed et al. bei Kolonkarzinompatienten mit erhaltener Adjuvanz auf ein medianes Überleben von 87 Monaten. (134)

Der Großteil (44,1 %) der Mainzer Kolonkarzinompatienten wurde innerhalb der Erstlinie nach dem FOLFOX Schema behandelt. Dies deckt sich mit der Leitlinienempfehlung eine oxaliplatinhaltige Therapie einzusetzen. (2) 35,8 % der Patienten erhielten eine Therapie nach dem FOLFIRI Schema, welches innerhalb der

Leitlinie in der metastasierten Situation und gutem Allgemeinzustand angewendet werden soll. (2)

Unter der Berücksichtigung, dass ca. die Hälfte der Mainzer Patienten keine Fernmetastasierung aufwiesen, ist die Tatsache, dass die Hälfte (48,6 %) der Betroffenen keine monoklonalen Antikörper als Therapie erhielten, als leitliniengerecht anzusehen, da die Antikörpertherapie nur in der metastasierten Situation empfohlen und zugelassen ist. Bei elf Mainzer Patienten wurde von dieser Empfehlung abgewichen. Anti-EGFR oder Anti-VEGF Substanzen wurden entsprechend der Tumorcharakteristika in 22,9 % bzw. in 28,5 % der Fälle eingesetzt. Das seit 2017 in die Leitlinie aufgenommene FOLFOXIRI Schema kam bei zwei Patienten zum Einsatz. In der Zweit- und Drittlinientherapie zeigte sich, dass weiterhin leitliniengerecht überwiegend FOLFIRI oder FOLFOX Schemata zur Anwendung kamen. Zusätzlich wurden bei einzelnen Patienten innerhalb von Studien small molecules wie Sorafenib oder Afibercept verabreicht.

Übereinstimmend mit Daten von André et al. sowie Haller et al. zeigte sich auch im Mainzer Studienkollektiv, dass Patienten mit einer oxaliplatinhaltigen Therapie mit 69,4 Monaten ein längeres medianes Überleben zeigten als unter anderen Therapieregimen. (149, 150)

Eine Metaanalyse der Studien CALGB/SWOG, FIRE-3, und PEAK mit knapp 1.100 metastasierten kolorektalen Patienten von Heinemann et al. zeigte einen potentiellen Überlebensvorteil unter der Therapie mit einem Anti-EGFR Antikörper auf. (151) Im Mainzer Studienkollektiv zeigte sich in der Erstlinientherapie kein Unterschied im medianen Überleben. Dieses war mit 40,1 zu 40,0 Monaten nahezu identisch. Erst in der Zweitlinie konnte die Anti-EGFR Therapie mit einem medianen Überleben von 65,4 Monaten gegenüber der Anti-VEGF Therapie mit 36,1 Monaten einen Überlebensvorteil zeigen.

In der Erhaltungstherapie des metastasierten KRK zeigte sich aus Daten von Pietrantonio et al., dass die Kombination von 5-FU mit Panitumumab der Einzelgabe von Panitumumab hinsichtlich des mittleren progressionsfreien Überlebens überlegen war (12,0 zu 9,9 Monaten). (152)

Wie in der Literaturdiskussion erläutert, sprechen Patienten mit einer RAS Mutation nicht auf eine Anti-EGFR Therapie an. Sie können sogar, wie in Daten von

Bokemeyer et al. gezeigt, Schaden davon nehmen (Reduktion des mittleren progressionsfreien Überlebens von 7,8 auf 5,6 Monate). (153)

Die Lokalisation des Primärtumors sollte jedoch Einfluss auf die Therapieentscheidung nehmen. So profitieren nach Daten von Holch et al. Patienten mit rechtsseitigem Tumor mehr von einer Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab anstelle einer Kombination mit Cetuximab. So stieg das Gesamtüberleben von 16,7 mit Cetuximab auf 24,2 Monate mit Bevacizumab. Bei linksseitigen Tumoren verhält es sich andersherum. So betrug das Gesamtüberleben bei linksseitigem Tumor unter der Therapie mit Cetuximab 36 Monate (im Vergleich zu 31,4 Monate unter Bevacizumab). (154, 155) Nach Wainberg et al. ist sogar anzunehmen, dass eine Ersttherapie mit Cetuximab die Sensibilität des Tumors auf die Zweitlinientherapie erhöht. Andersherum könnte es zu einer Desensibilisierung kommen. (156)

Der Multikinaseinhibitor Regorafenib wurde im Mainzer Kollektiv nur einem Patienten verabreicht. Das Medikament wurde 2016 vom Hersteller aus Preisgründen vom deutschen Markt genommen. (157) Es wird jedoch in der FOLFIRINOX-R Studie in Kombination mit FOLFIRONOX weiter auf seine Wirksamkeit in der nicht-resektablen, metastasierten und RAS mutierten Situation getestet. (158)

Aflibercept erhielten insgesamt zehn Patienten. Trotz gezeigter Wirksamkeit steigen bei der antiangiogenen Anwendung die Nebenwirkungen. (82) Ramucirumab als weiteren Anti-VEGF Antikörper erhielt keiner der Mainzer Patientengruppe.

TAS102 erhielten zwei Patienten. Die Kombination ist weiterhin eine Therapieoption, wenn alle anderen Therapien schon probiert wurden oder nicht in Frage kommen. So untersuchten Möhler et al. eine Kombination von TAS102 mit Regorafenib und konnten zeigen, dass eine sichere Anwendung beider Präparate möglich ist und Patienten zukünftig davon profitieren könnten. (159)

Den schon in mehreren Studien erprobten und in Deutschland seit Anfang 2021 zugelassenen Immun-Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab erhielt kein Mainzer Kolonkarzinompatient. Pembrolizumab konnte in der Keynote 177 Studie eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens auf 16,5 Monate gegenüber 8,2 Monate bei einer Chemotherapiegabe als Erstlinientherapie in der MSI-H oder Mismatch-Reparaturgen mutierten Situation zeigen. Zusätzlich reduzierten sich die therapiebedingten unerwünschten Ereignisse. (160)

Aktuell wurden als weiterer PD-1-Inhibitor Nivolumab und als CTLA-4-Inhibitor Ipilimumab in der CheckMate142 Studie erprobt. Sowohl Nivolumab als auch die Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab konnte ein dauerhaftes Ansprechen und eine Krankheitskontrolle zeigen, (161, 162) wenngleich es unter der Kombinations-therapie zu einer erhöhten Nebenwirkungsrate kam. (155) Momentan laufen Untersuchungen, die sich mit dem Einsatz von Immun-Checkpoint-Inhibitoren auch in der MSS Situation beschäftigen. (163)

5.1.6 Therapiekonzepte Rektumkarzinom

Von den 255 Mainzer Rektumkarzinompatienten erhielten 14 weder eine neoadjuvante noch eine chirurgische Therapie, sondern wurden direkt einer Chemotherapie zugeführt. Dieses Vorgehen kann laut Leitlinie in einer palliativen Situation bei asymptomatischem Primärtumor erwogen werden. Die palliative Intention spiegelt sich in dem kurzen medianen Überleben von 34,5 Monaten dieser Patientengruppe wider.

Für die Rektumkarzinome in den UICC Stadien II und III wird laut Leitlinie eine neoadjuvante Therapie empfohlen, welche bei 97 Patienten zur Anwendung kam. In der Metaanalyse von Abraha et al., welche vier randomisiert kontrollierte Studien aus den Jahren 1994 bis 2011 mit 4663 Patienten beinhaltetete, konnte bei vorhergegangener Neoadjuvanz, neben einer verbesserten Lokalrezidivrate, kein oder nur ein geringer Vorteil für das Gesamtüberleben gezeigt werden. (164) Auch eine weitere Metaanalyse von Wong et al. konnte nur einen schwachen Überlebensvorteil der Neoadjuvanz aufzeigen. (165) Diese Annahme bestätigend zeigte sich im Mainzer Kollektiv, dass Patienten mit großen Tumoren (T3 oder T4) länger überlebten, wenn sie eine neoadjuvante Therapie erhielten. Die gleiche Tendenz führte sich beim Vergleich von Patienten mit betroffenen Lymphknoten fort. Auch diese Patienten überlebten länger, wenn eine neoadjuvante Therapie der Operation vorgeschaltet wurde. Das mediane Überleben der gesamten Mainzer Patientengruppe liegt aufgrund weniger Ereignisse und Zensierungen mit 52,7 Monaten nur für die Patienten ohne Neoadjuvanz vor. Patienten mit Neoadjuvanz erreichten das mediane Überleben bei einem Beobachtungszeitraum von 100 Monaten nicht.

Wie in Kapitel 5.1.2 beschrieben, wird deutlich, dass Rektumkarzinome im oberen Drittel gehäuft wie Kolonkarzinome behandelt wurden und somit keine neoadjuvante Therapie erhielten. Dies ist auch als Grund aufzuführen, warum innerhalb des Kollektivs sowohl bei Patienten mit Neoadjuvanz als auch bei direkt Operierten kleine und große Tumore zu finden waren. Andererseits kann laut Leitlinie auch bei mittleren oder niedrig gelegenen Tumoren je nach Lymphknotenbefall oder limitierter Fettinfiltration eine direkte Resektion erwogen werden. (2) Unter dieser Annahme ist es weniger verwunderlich, dass ein negativer Lymphknotenstatus vermehrt bei Patienten zu finden war, die eine neoadjuvante Therapie erhielten, obwohl dieser Umstand eigentlich zu einer Empfehlung für eine direkte Resektion führen sollte. Dadurch wird deutlich, dass die Therapie des Rektumkarzinoms stark von der Tumorlokalisierung abhängig ist.

Innerhalb der Gruppe der direkt operierten Patienten lagen in 52,2 % der Fälle Fernmetastasen vor und damit deutlich mehr als bei Patienten, die eine Neoadjuvanz erhielten (23,7 %). Dies deckt sich sowohl mit der Empfehlung der Leitlinie als auch mit der Empfehlung der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie, bei resektabler Metastasierung eine R0 Operation anzustreben. (166) Äquivalent zum Kolonkarzinom kann bei gutem Allgemeinzustand eine gleichzeitige Operation am Rektum und der Fernmetaste erfolgen. Dies war bei 50 Patienten der Fall. Dennoch war im Studienkollektiv der Trend zu sehen, dass Patienten mit Fernmetastasen von einer neoadjuvanten Therapie in Bezug auf das mediane Überleben profitieren konnten, wenngleich sich, wie oben erwähnt, weniger Patienten in diesem Therapiebaum aufhielten. Diese Beobachtung könnte sich damit erklären lassen, dass nur Patienten im guten Allgemeinzustand der neoadjuvanten Therapie zugeführt wurden. Generell wurde im Mainzer Kollektiv die Tatsache, dass sich eine Fernmetastasierung negativ auf das Gesamtüberleben auswirkt, sowohl in der Gruppe der direkt Operierten als auch in der Gruppe mit erhaltener neoadjuvanter Therapie bestätigt.

Innerhalb der multivariablen Analyse zeigte sich, dass sich ein Alter von über 70 Jahren negativ auf das mediane Überleben auswirkte. Waren die Patienten über 70 Jahre alt und erhielten eine neoadjuvante Therapie so überlebten diese länger als über 70-Jährige, die keine Neoadjuvanz erhielten. Letztere wiesen ein medianes Überleben von nur 19,5 Monaten auf. Dies ist erneut in Bezug auf die Bedingung

eines guten Allgemeinzustandes für die neoadjuvante Therapie bei Älteren zu interpretieren.

Der Hauptteil (88,7 %) der Mainzer Patienten erhielt leitliniengerecht innerhalb der Neoadjuvanz eine Radiotherapie. Ebenso erhielt die überwiegende Mehrheit (70,1 %) der Patienten mit Neoadjuvanz leitlinienkonform ein 5-FU basiertes Zytostatikum (Capecitabin inkludiert). (2) In Metaanalysen von Fiorica et al. sowie Celeen et al. konnte der Einsatz von 5-FU gegenüber einer alleinigen Radiotherapie eine signifikante Verbesserung der Rezidivrate, jedoch nicht des Gesamtüberlebens zeigen. (69, 167) Dies zeigte sich ebenso in den Daten von Gerard et al. Das 5-Jahresüberleben war mit 67,4 % zu 67,9 % nahezu identisch. (168) Dem zusätzlichen Einsatz von Oxaliplatin innerhalb der neoadjuvanten Therapie zeigen mehrere Studien unterschiedliche Ergebnisse auf. So konnte die chinesische FOWARC Studie keinen signifikanten Vorteil des Einsatzes von FOLFOX gegenüber 5-FU in Bezug auf das progressionsfreie Überleben zeigen. (169) In der Metaanalyse von An et al. zeigte sich durch den Einsatz von Oxaliplatin dagegen eine Verbesserung des pathologischen Ansprechens, jedoch auch eine erhöhte Toxizität. (170) Eine Leitlinienempfehlung dazu steht noch aus. In Mainz wurden innerhalb der neoadjuvanten Therapie neun Patienten (9,3 %) Zytostatika nach dem FOLFOX Schema verabreicht.

Die Datenlage zu der adjuvanten Therapie des Rektumkarzinoms ist insgesamt als dünn zu bezeichnen. Es gibt momentan keine eindeutige Empfehlung, nach durchgeführter neoadjuvanter Therapie, eine adjuvante Therapie an die Operation anzuschließen. Nach direkter Operation ohne anschließende Radiotherapie soll nach Leitlinie eine adjuvante Therapie analog zum Kolonkarzinom erfolgen. (2) Innerhalb der Mainzer Patienten zeigte sich, dass in der neoadjuvanten Therapiegruppe größtenteils auch in der adjuvanten Therapie auf ein 5-FU basiertes Zytostatikum zurückgegriffen wurde. Am zweithäufigsten wurde nach dem FOLFOX Schema therapiert, was gleichermaßen in Einklang mit der neoadjuvanten Therapie steht. Innerhalb der Gruppe der direkt Operierten zeigte sich, dass ein 5-FU basiertes Zytostatikum deutlich weniger eingesetzt und eher nach dem FOLFIRI oder FOLFOX Schema therapiert wurde, was die Nähe zu der Therapie des Kolonkarzinoms verdeutlicht. Außerdem übereinstimmend kamen bei den direkt operierten Patienten vermehrt monoklonale Antikörper zum Einsatz.

Den Immun-Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab erhielt wegen einer Oxaliplatinallergie sowohl in der Erst- als auch in der Zweitlinientherapie ein Mainzer Rektumkarzinompatient. Trotz der bereits erwähnten ersten Erfolge beim Kolonkarzinom, steht eine Testung der Immun-Checkpoint-Inhibitoren beim Rektumkarzinom noch aus. Aktuell läuft die iSCORE Studie, welche den Einsatz von Nivolumab und dem Anti-LAG3-Antikörper Relatlimab bei metastasierten RAS/RAF-Wildtyp Rektumtumoren untersucht (NCT03867799).

Eine Bestrahlung kann sich durch eine induzierte Immunmodulation positiv auf die Therapie auswirken. (171) Momentan laufen Untersuchungen, die beim Rektumkarzinom eine Kombination von Immun-Checkpoint-Inhibitoren und einer Bestrahlung untersuchen. (172, 173)

5.2 Ursache für abweichende Ergebnisse im Vergleich zur Literatur

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Datensammlung der Jahre 2007 bis 2017. Als Grundlage diente ausschließlich die Patientendokumentation der Universitätsmedizin Mainz. Durch eine Patientenfluktuation ergaben sich in den Verläufen immer wieder Lücken, die eine Auswertung durch Zensierungen erschwert haben. Auch sind durch fehlende einheitliche Dokumentationsvorgaben einige Elemente, wie Risikofaktoren nur unzureichend dokumentiert worden. Um eine bessere Vergleichbarkeit auf die Leitlinie zu gewährleisten, ist es zukünftig zudem ratsam, die UICC Stadien in die Datenbank mitaufzunehmen.

Der Universitätsmedizin Mainz kommt als Maximalversorger und zertifiziertem Darmkrebszentrum eine bedeutende Aufgabe bei der Behandlung des kolorektalen Karzinoms zu. Es ist anzunehmen, dass gehäuft schwere Krankheitsverläufe behandelt wurden und somit das Studienkollektiv von der Allgemeinbevölkerung abweicht. Gründe könnten sein, dass sich jüngere Patienten mit schweren Verläufen eher in einer Universitätsklinik vorstellen, um die maximalen Therapiemöglichkeiten in Anspruch zu nehmen. Dem gegenüber gestellt ist es jedoch auch denkbar, dass Patienten im palliativen Endstadium der Tumorerkrankung nicht den Weg in die Klinik gesucht haben, sondern bei niedergelassenen Fachärzten oder in peripheren Krankenhäusern verblieben sind.

Da die Empfehlungen der Leitlinie ständig aktualisiert werden, ist es nur folgerichtig, dass nicht alle Therapien seit 2007 dem heutigen Standard entsprechen. Umso mehr wurde deutlich, dass Mainzer Patienten auch in laufende Studien aufgenommen wurden.

Grundsätzlich wird in dieser Arbeit das Gesamtüberleben betrachtet. Bei definierten Todesfällen ist somit nicht zwingend von einer Korrelation mit dem diagnostizierten Krebsleiden auszugehen. Auch andere Todesursachen, wie beispielsweise Herzinfarkte, Infekte oder Unfälle kommen in Betracht. Wünschenswert wäre daher eine Dokumentation, die Rückschlüsse auf die Todesursache zulassen würde.

Ferner wird in der Literatur oft das progressionsfreie Überleben angegeben. Innerhalb dieser Datenbank gab es jedoch keine vollständigen Angaben zur progressionsfreien Zeit, was eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien erschwerte.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Das kolorektale Karzinom ist eine der weltweit häufigsten Tumorerkrankungen. (9) Die Verbesserung der Therapie ist eine große Herausforderung der heutigen Zeit. Im Laufe der Jahre sind neue, insbesondere multimodale Therapieoptionen gefunden und optimiert worden, welche stadienabhängig zu einer Verbesserung des Überlebens geführt haben.

Schon ab den 1950er Jahren zeigten erste Versuche den positiven Effekt von 5-FU auf eine Tumorerkrankung. (174) In den folgenden Jahrzehnten wurden die ersten Chemotherapieprotokolle in der Therapie des KRK etabliert. Der Anfang machte eine Kombination aus 5-FU, Semustin und Vincristin, welche erste Verbesserungen des Überlebens im Vergleich zur alleinigen Operation zeigen konnten. Da die Toxizität und das Nebenwirkungsprofil jedoch sehr hoch waren, wurde schnell nach Alternativen gesucht. (175) Bis über die Jahrtausendwende wurde dann meist eine Kombination aus 5-FU und Folinsäure zur Therapie eingesetzt. (176) Anfang der 2000er Jahre konnte dann die Hinzugabe von Oxaliplatin eine Verbesserung des 3-Jahres krankheitsfreien Überlebens von 72,9 % auf 78,2 % zeigen. (149) Neben dem weiteren Zytostatikum Irinotecan, wurden Mitte der 2000er die monoklonalen Antikörper eingeführt. Cetuximab konnte in der metastasierten Situation im Vergleich zur Best Supportive Care das mediane Gesamtüberleben von 4,6 Monaten auf 6,1 Monate erhöhen. (177) In Folge wurden verschiedene Chemotherapieprotokolle angewandt. Die Empfehlung eine molekulare Testung auf Genmutationen, auch außerhalb von Risikopatienten, durchzuführen, wurde in die deutsche Leitlinie 2017 aufgenommen. (2)

Die verschiedenen Therapieoptionen der letzten Jahre an der Universitätsmedizin Mainz zu analysieren, war Bestandteil dieser Arbeit.

Es zeigte sich, dass das Mainzer Studienkollektiv mit 588 kolorektalen Patienten aus den Jahren 2007 bis 2017 in gewissen Punkten von der Allgemeinbevölkerung abwich. So fiel auf, dass der Anteil von Rektumkarzinompatienten innerhalb des Kollektivs erhöht war und, dass die Quote von Fernmetastasen betroffener Patienten deutlich höher lag als in der Allgemeinbevölkerung. Beides ist mit der

Zentrumsfunktion der Universitätsmedizin zu erklären, welche zur Vernetzung der niedergelassenen Onkologen dient, sowie aufwendigere Diagnostik übernimmt.

Inzwischen in die Leitlinie aufgenommen, jedoch innerhalb des letzten Jahrzehnts in Mainz noch nicht regelmäßig durchgeführt, wurde die Testung des Mikrosatellitenstatus. Die (All) Ras- und BRAF Testung wurde dagegen schon häufiger durchgeführt, um gezielte Therapien verabreichen zu können.

Bezüglich der Kolonkarzinompatienten wurde deutlich, dass größtenteils die in der Leitlinie aufgeführten Therapieoption durchgeführt wurden. So wurde in Teilen eine gleichzeitige Resektion von Tumor und Fernmetastasen vorgenommen und vorwiegend nach dem FOLFOX Schema therapiert. Der in der Literatur beschriebene Überlebensvorteil des Einsatzes von Oxaliplatin konnte herausgestellt werden, wenngleich das mediane Überleben der Kolonkarzinompatienten nicht an das mediane Überleben vergleichbarer Kollektive herankam. Eine Überlegenheit der Anti-EGFR Therapie konnte für Patienten innerhalb der Zweitlinie gezeigt werden.

Bestätigend zu anderen Studienergebnissen konnte gezeigt werden, dass die Neoadjuvanz bei bestimmten Rektumtumoren mit einem Vorteil einhergeht. So zeigte sich bei großen Tumoren eine Verbesserung des medianen Überlebens bei erhaltener neoadjuvanter Therapie. Außerdem verdeutlichen die Ergebnisse, dass die Therapie des Rektumkarzinoms stark von der genauen Lokalisation des Tumors abhängig ist. So wurde erkennbar, dass gewisse Rektumkarzinome wie ein Kolonkarzinom behandelt wurden. Überwiegend erhielten die Patienten während der neoadjuvanten Therapie leitlinienkonform eine Bestrahlung und ein 5-FU Chemotherapeutikum. Zu der adjuvanten Therapie des Rektumkarzinoms bestätigte sich, dass noch kein eindeutiges Therapieregime empfohlen werden kann und dieses stark von der Tumorlokalisierung und der erhaltenen neoadjuvanten Therapie abhängig ist und daher innerhalb eines interdisziplinären Tumorboards besprochen werden sollte.

Aktuell ist davon auszugehen, dass bei metastasierten Karzinomen frühzeitig eine vollständige Molekulardiagnostik durchgeführt wird. Zukünftig ist es denkbar, dass diese um die Form der „Liquid Biopsy“ erweitert wird, um ein Therapiemonitoring zu ermöglichen und um auf Resistenzmutationen während der Therapie reagieren zu können. (178, 179) Auch der HER2-Status könnte in Zukunft des metastasierten KRK für die Therapie entscheidend sein. In der DESTINY-CRC01 Studie wurde der

schon bei Brustkrebs eingesetzte Arzneistoff Trastuzumab-Deruxtecan bei Patienten mit HER2-positivem metastasiertem KRK angewendet. Der HER2-Antikörper Trastuzumab im Verbund mit dem Zytostatikum Exatecan konnte ein erstes gutes Ansprechverhalten mit einer objektiven Ansprechrate von 45,3 % bei sonst therapierefraktären Tumoren zeigen. (180)

Die Immuntherapie ist ein stark wachsendes Feld der Tumorthherapie. Künftig ist es denkbar, dass die Immun-Checkpoint-Inhibitoren in der metastasierten MSI-H oder Mismatch-Reparaturgen mutierten Situation die Chemotherapie als Erstlinientherapie ablösen werden. Auch in anderen Tumorentitäten wird die Immuntherapie erprobt. So ist das Tumormikromilieu ebenso ein Aspekt der gegenwärtigen Forschung. Das Tumormikromilieu beinhaltet unter anderem Immunzellen, Fibroblasten, Muskelzellen und Endothelzellen, welche Einfluss auf die Tumorzellen nehmen können. (181) So konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass das Vorhandensein von infiltrierenden Lymphozyten zu einem verbessertem Therapieergebnis führt. (182) Denkbar ist, dass sich beim Rektumkarzinom in Zukunft eine Kombination aus Bestrahlung und Immuntherapie etablieren wird.

Derzeit wird ebenso die „totale neoadjuvante Therapie“ - kurz TNT - des Rektumkarzinoms untersucht. Dabei wird die Radiochemotherapie um eine zusätzliche Chemotherapie ergänzt. Die französische PRODIGE 23-Studie mit 461 Patienten konnte eine signifikante Verbesserung des 3-Jahres krankheitsfreien Überlebens von 68,5 % auf 75,7 % zeigen. (183) In Folge kann bei einer kompletten Remission ein Organerhalt des Rektums mit „watch and wait“ Konzept erwogen werden. Dieses soll in qualitätsgesicherten Studien weiterverfolgt und validiert werden. (184)

Ferner bleibt abzuwarten, ob durch minimal-invasive Operationsverfahren (wie z. B. den Da Vinci Roboter) eindeutige Vorteile gezeigt werden können. (185) Momentan hängen die Ergebnisse beider Verfahren viel von der chirurgischen Präzision und den Fähigkeiten des Operateurs ab.

Ob und inwiefern die SARS-CoV-2 Pandemie einen Einfluss auf die Diagnostik und die Therapie des kolorektalen Karzinoms genommen hat bzw. nehmen wird, bleibt offen. Denkbar ist, dass Vorsorge-, Nachuntersuchungen und operative Eingriffe verschoben wurden und so möglicherweise Einfluss auf die Progredienz der Erkrankung genommen wurde.

7 Literaturverzeichnis

1. RKI. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2019.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft. Deutsche Krebshilfe A. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1,2019, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL.
3. AWMF. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften Regelwerk - Was sind Leitlinien [Internet] [zitiert am 20.11.2020] URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/einfuehrung.html>.
4. AWMF. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften Klassifikation S3-Leitlinien [Internet] [zitiert am 20.11.2020] URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung/awmf-regelwerk-01-planung-und-organisation/po-stufenklassifikation/klassifikation-s3.html>.
5. Nölling T. Es bleibt dabei: Leitlinien sind nicht rechtlich verbindlich. *GMS Mitt AWMF.* 2014;11:Doc6. DOI: 10.3205/awmf000295, URN: urn:nbn:de:0183-awmf0002957. 2014.
6. BGH. Urteil vom 15. April 2014 -VI ZR 382/12.
7. Aissa J. Chirurgie und Bildgebung. In: Schultheis K-H, Mödder U, Antoch G, Germer C-T, Knoefel WT, Laniado M, editors. 2018.
8. Herold G. et al. *Innere Medizin, Eigenverlag* 2019 ISBN 978-3-9814660-8-9.488-97.
9. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
10. Binefa G, Rodriguez-Moranta F, Teule A, Medina-Hayas M. Colorectal cancer: from prevention to personalized medicine. *World J Gastroenterol.* 2014;20(22):6786-808.
11. Majek O, Gondos A, Jansen L, Emrich K, Holleczeck B, Katalinic A, et al. Survival from colorectal cancer in Germany in the early 21st century. *Br J Cancer.* 2012;106(11):1875-80.
12. Ning Y, Wang L, Giovannucci EL. A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies. *Obes Rev.* 2010;11(1):19-30.
13. Halle M, Schoenberg MH. Physical activity in the prevention and treatment of colorectal carcinoma. *Deutsches Arzteblatt international.* 2009;106(44):722-7.
14. Terry MB, Neugut AI, Bostick RM, Sandler RS, Haile RW, Jacobson JS, et al. Risk factors for advanced colorectal adenomas: a pooled analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(7):622-9.
15. Moskal A, Norat T, Ferrari P, Riboli E. Alcohol intake and colorectal cancer risk: a dose-response meta-analysis of published cohort studies. *Int J Cancer.* 2007;120(3):664-71.
16. Dahm CC, Keogh RH, Spencer EA, Greenwood DC, Key TJ, Fentiman IS, et al. Dietary fiber and colorectal cancer risk: a nested case-control study using food diaries. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(9):614-26.
17. Chao A, Thun MJ, Connell CJ, McCullough ML, Jacobs EJ, Flanders WD, et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. *Jama.* 2005;293(2):172-82.

18. Geelen A, Schouten JM, Kamphuis C, Stam BE, Burema J, Renkema JM, et al. Fish consumption, n-3 fatty acids, and colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Epidemiol*. 2007;166(10):1116-25.
19. Mackintosh C, Yuan C, Ou FS, Zhang S, Niedzwiecki D, Chang IW, et al. Association of Coffee Intake With Survival in Patients With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. *JAMA Oncol*. 2020;6(11):1713-21.
20. Grady WM. Genetic testing for high-risk colon cancer patients. *Gastroenterology*. 2003;124(6):1574-94.
21. Andrieu N, Launoy G, Guillois R, Ory-Paoletti C, Gignoux M. Familial relative risk of colorectal cancer: a population-based study. *Eur J Cancer*. 2003;39(13):1904-11.
22. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(10):2992-3003.
23. Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. *Annu Rev Med*. 1995;46:371-9.
24. Friedrich A, Kullmann F. [Familial adenomatous polyposis syndrome (FAP): pathogenesis and molecular mechanisms]. *Med Klin (Munich)*. 2003;98(12):776-82.
25. Sinicrope FA. Lynch Syndrome-Associated Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(8):764-73.
26. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum*. 1991;34(5):424-5.
27. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology*. 1999;116(6):1453-6.
28. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Ruschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(4):261-8.
29. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001;48(4):526-35.
30. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer*. 2001;91(4):854-62.
31. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med*. 1988;319(9):525-32.
32. Moran A, Ortega P, de Juan C, Fernandez-Marcelo T, Frias C, Sanchez-Pernaute A, et al. Differential colorectal carcinogenesis: Molecular basis and clinical relevance. *World J Gastrointest Oncol*. 2010;2(3):151-8.
33. Tannapfel A, Neid M, Aust D, Baretton G. Entstehung kolorektaler Karzinome. *Dtsch Arztebl International*. 2010;107(43):760-6.
34. Takayama T, Miyanishi K, Hayashi T, Sato Y, Niitsu Y. Colorectal cancer: genetics of development and metastasis. *J Gastroenterol*. 2006;41(3):185-92.
35. Moore AR, Rosenberg SC, McCormick F, Malek S. RAS-targeted therapies: is the undruggable drugged? *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(8):533-52.
36. Makinen MJ, George SM, Jernvall P, Makela J, Vihko P, Karttunen TJ. Colorectal carcinoma associated with serrated adenoma--prevalence, histological features, and prognosis. *J Pathol*. 2001;193(3):286-94.
37. Baretton GB. [Serrated pathway of colorectal carcinogenesis]. *Pathologe*. 2010;31(1):9-15.
38. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology*. 2007;50(1):113-30.

39. Remmele W. Pathologie : Verdauungstrakt und Peritoneum. In: Stolte M, Rüschoff J, Klöppel G, editors. Pathologie. 3rd ed. 2013 ed. Berlin, Heidelberg2013.
40. AMBOSS. GmbH, Kolonpolypen, Berlin und Köln, Germany, [Internet] [zitiert am 01.06.2021] URL: https://next.amboss.com/de/article/US0b_2?q=kolonpolypen#Z7d836a80066e57b74c74add53eea2731.
41. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology*. 2003;124(2):544-60.
42. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, Gottlieb LS, Sternberg SS, Diaz B, et al. The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology*. 1990;98(2):371-9.
43. Jorgensen OD, Kronborg O, Fenger C. The Funen Adenoma Follow-Up Study. Characteristics of patients and initial adenomas in relation to severe dysplasia. *Scand J Gastroenterol*. 1993;28(3):239-43.
44. Hamilton SR, Aaltonen LA (Hrsg) World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. IARC Press, Lyon. 2000.
45. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2019.
46. Riede U-N, Werner M. Allgemeine und Spezielle Pathologie. In: Riede U-N, Werner M, editors. Springer-Lehrbuch. 2nd ed. 2017 ed. Berlin, Heidelberg2017. p. 506-10.
47. Kahi CJ, Imperiale TF, Juliar BE, Rex DK. Effect of screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(7):770-5; quiz 11.
48. Huppe D, Hartmann H, Felten G, Kemen M, Tannapfel A, Gillissen A, et al. [Effectiveness of screening colonoscopy in a community-based study]. *Z Gastroenterol*. 2008;46(2):193-200.
49. Pox CP, Altenhofen L, Brenner H, Theilmeier A, Von Stillfried D, Schmiegel W. Efficacy of a nationwide screening colonoscopy program for colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2012;142(7):1460-7.e2.
50. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med*. 2000;343(3):162-8.
51. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. 1993;329(27):1977-81.
52. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9726):1624-33.
53. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(1):Cd001216.
54. Chen HS, Sheen-Chen SM. Synchronous and "early" metachronous colorectal adenocarcinoma: analysis of prognosis and current trends. *Dis Colon Rectum*. 2000;43(8):1093-9.
55. Duffy MJ, Lamerz R, Haglund C, Nicolini A, Kalousova M, Holubec L, et al. Tumor markers in colorectal cancer, gastric cancer and gastrointestinal stromal cancers: European group on tumor markers 2014 guidelines update. *Int J Cancer*. 2014;134(11):2513-22.

56. Floriani I, Torri V, Rulli E, Garavaglia D, Compagnoni A, Salvolini L, et al. Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging*. 2010;31(1):19-31.
57. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology*. 2010;257(3):674-84.
58. Wittekind C. TNM - Klassifikation maligner Tumoren. Achte Auflage ed. Weinheim, Germany 2017.
59. Thermann P, Seufferlein T. Aktuelle Therapie des Kolonkarzinoms. *Der Gastroenterologe*. 2010;5(1):57-71.
60. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(6):433-41.
61. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation--technical notes and outcome. *Colorectal Dis*. 2009;11(4):354-64; discussion 64-5.
62. Fazio VW, Zutshi M, Remzi FH, Parc Y, Ruppert R, Furst A, et al. A randomized multicenter trial to compare long-term functional outcome, quality of life, and complications of surgical procedures for low rectal cancers. *Ann Surg*. 2007;246(3):481-8; discussion 8-90.
63. Montedori A, Cirocchi R, Farinella E, Sciannone F, Abraha I. Covering ileo-colostomy in anterior resection for rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(5):Cd006878.
64. Liang Y, Li G, Chen P, Yu J. Laparoscopic versus open colorectal resection for cancer: a meta-analysis of results of randomized controlled trials on recurrence. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34(11):1217-24.
65. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol*. 2003;21(15):2912-9.
66. van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM, Putter H, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(6):575-82.
67. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol*. 2005;23(24):5644-50.
68. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol*. 2012;30(31):3827-33.
69. Fiorica F, Cartei F, Licata A, Enea M, Ursino S, Colosimo C, et al. Can chemotherapy concomitantly delivered with radiotherapy improve survival of patients with resectable rectal cancer? A meta-analysis of literature data. *Cancer Treat Rev*. 2010;36(7):539-49.
70. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Laechelt S, Hartmann JT, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(6):579-88.

71. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Pudelko M, et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol.* 2004;72(1):15-24.
72. Ansari N, Solomon MJ, Fisher RJ, Mackay J, Burmeister B, Ackland S, et al. Acute Adverse Events and Postoperative Complications in a Randomized Trial of Preoperative Short-course Radiotherapy Versus Long-course Chemoradiotherapy for T3 Adenocarcinoma of the Rectum: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial (TROG 01.04). *Ann Surg.* 2017;265(5):882-8.
73. Wang XJ, Zheng ZR, Chi P, Lin HM, Lu XR, Huang Y. Effect of Interval between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery on Oncological Outcome for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:6756859.
74. Pettersson D, Lorinc E, Holm T, Iversen H, Cedermark B, Glimelius B, et al. Tumour regression in the randomized Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg.* 2015;102(8):972-8; discussion 8.
75. van den Broek CB, Vermeer TA, Bastiaannet E, Rutten HJ, van de Velde CJ, Marijnen CA. Impact of the interval between short-course radiotherapy and surgery on outcomes of rectal cancer patients. *Eur J Cancer.* 2013;49(15):3131-9.
76. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U, Jr., Silva e Sousa AH, Jr., et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg.* 2004;240(4):711-7; discussion 7-8.
77. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet.* 1995;345(8955):939-44.
78. Schmoll HJ, Twelves C, Sun W, O'Connell MJ, Cartwright T, McKenna E, et al. Effect of adjuvant capecitabine or fluorouracil, with or without oxaliplatin, on survival outcomes in stage III colon cancer and the effect of oxaliplatin on post-relapse survival: a pooled analysis of individual patient data from four randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2014;15(13):1481-92.
79. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H, 3rd, Carrato A, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med.* 2005;352(26):2696-704.
80. Herdegen T. *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie.* 3., vollst. überarb. und erw. Aufl. ed. Stuttgart u.a.2014. p. 534-46.
81. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol.* 2007;25(13):1670-6.
82. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausova J, Macarulla T, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol.* 2012;30(28):3499-506.
83. Eylea (Aflibercept) Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) [Internet] [zitiert am 16.12.2019]URL: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/201302-Eylea.pdf>.
84. Moehler M, Göpfert K, Lenz HJ. Outlook: Immunotherapy in Gastrointestinal Carcinoma - Innovative Strategies. *Oncol Res Treat.* 2018;41(5):313-5.

85. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2509-20.
86. Little M. Antikörper in der Krebsbekämpfung : Grundlagen, Prinzipien und Anwendungsmöglichkeiten. 1st ed. 2015 ed. Berlin, Heidelberg2015. p. 36-7.
87. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(20):1909-19.
88. Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, Nishina T, Komatsu Y, Baba H, et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(10):993-1001.
89. Brigitte M. Gensthaler - Tas-102 Neues Zytostatikum bei Darmkrebs - Pharmazeutische Zeitung Ausgabe 32/2016 [Internet] [zitiert am 16.12.2019] URL: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-322016/neues-zytostatikum-bei-darmkrebs/>.
90. Stivarga 40mg Filmtabletten Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Europäische Arzneimittel-Agentur [Internet] [zitiert am 16.12.2019] URL https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stivarga-epar-product-information_de.pdf.
91. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9863):303-12.
92. Schmoll HJ, Wittig B, Arnold D, Riera-Knorrenschild J, Nitsche D, Kroening H, et al. Maintenance treatment with the immunomodulator MGN1703, a Toll-like receptor 9 (TLR9) agonist, in patients with metastatic colorectal carcinoma and disease control after chemotherapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2014;140(9):1615-24.
93. Booth CM, Nanji S, Wei X, Peng Y, Biagi JJ, Hanna TP, et al. Use and Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer: A Population-Based Study. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(1):47-56.
94. Tournigand C, Andre T, Bonnetain F, Chibaudel B, Lledo G, Hickish T, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(27):3353-60.
95. Figueredo A, Germond C, Maroun J, Browman G, Walker-Dilks C, Wong S. Adjuvant therapy for stage II colon cancer after complete resection. Provincial Gastrointestinal Disease Site Group. *Cancer Prev Control.* 1997;1(5):379-92.
96. Klingbiel D, Saridaki Z, Roth AD, Bosman FT, Delorenzi M, Tejpar S. Prognosis of stage II and III colon cancer treated with adjuvant 5-fluorouracil or FOLFIRI in relation to microsatellite status: results of the PETACC-3 trial. *Ann Oncol.* 2015;26(1):126-32.
97. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(3):247-57.
98. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thome SD, Alberts SR, Haller DG, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol.* 2004;22(10):1797-806.
99. Lima IS, Yasui Y, Scarfe A, Winget M. Association between receipt and timing of adjuvant chemotherapy and survival for patients with stage III colon cancer in Alberta, Canada. *Cancer.* 2011;117(16):3833-40.

100. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(13):1177-88.
101. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, Mahoney MR, Mooney M, Thibodeau SN, et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *Jama*. 2012;307(13):1383-93.
102. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, Barone C, Aranda E, Nordlinger B, et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol*. 2009;27(19):3117-25.
103. Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, Marijnen CA, Rodel C, Gambacorta MA, et al. EURECCA consensus conference highlights about rectal cancer clinical management: the radiation oncologist's expert review. *Radiother Oncol*. 2014;110(1):195-8.
104. Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet*. 2007;370(9604):2020-9.
105. Ralf-Dieter Hofheinz DA, Markus Borner, Gunnar Folprecht, Ullrich Graeven, Holger Hebart, Susanna Hegewisch-Becker, Volker Heinemann, Thomas Meybier, Ron Pritzkeleit, Werner Scheithauer, Josef Thaler, Jürgen Weitz, Bernhard Wörmann, AIO IKmd. Kolonkarzinom - Onkopedia Leitlinien [Internet] [zitiert am 16.12.2019] URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html#ID0EHRAE>.
106. Van Cutsem E, Lenz HJ, Kohne CH, Heinemann V, Tejpar S, Melezinek I, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(7):692-700.
107. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(11):1023-34.
108. Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, Di Bartolomeo M, Borgonovo K, Maggi C, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2015;51(5):587-94.
109. Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang ZQ, Lieu CH, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 2011;117(20):4623-32.
110. Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, Masi G, Sensi E, Schirripa M, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2014;50(1):57-63.
111. Cremolini C, Di Bartolomeo M, Amatu A, Antoniotti C, Moretto R, Berenato R, et al. BRAF codons 594 and 596 mutations identify a new molecular subtype of metastatic colorectal cancer at favorable prognosis. *Ann Oncol*. 2015;26(10):2092-7.
112. Tabernero J, Grothey A, Cutsem EV, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, et al. Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E–Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(4):273-84.
113. Lang H, Baumgart J, Heinrich S, Tripke V, Passalacqua M, Maderer A, et al. Extended Molecular Profiling Improves Stratification and Prediction of Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases. *Annals of Surgery*. 2019;270(5):799-805.

114. Modest DP, Stintzing S, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, et al. Impact of Subsequent Therapies on Outcome of the FIRE-3/AIO KRK0306 Trial: First-Line Therapy With FOLFIRI Plus Cetuximab or Bevacizumab in Patients With KRAS Wild-Type Tumors in Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(32):3718-26.
115. Stintzing S, Modest DP, Rossius L, Lerch MM, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(10):1426-34.
116. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(5):672-80.
117. Saltz L, Badarinarath S, Dakhil S, Bienvenu B, Harker WG, Birchfield G, et al. Phase III trial of cetuximab, bevacizumab, and 5-fluorouracil/leucovorin vs. FOLFOX-bevacizumab in colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2012;11(2):101-11.
118. Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009;360(6):563-72.
119. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol*. 2005;23(16):3697-705.
120. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2335-42.
121. Zhao L, Wang J, Li H, Che J, Cao B. Meta-analysis comparing maintenance strategies with continuous therapy and complete chemotherapy-free interval strategies in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016;7(22):33418-28.
122. Pereira AA, Rego JF, Munhoz RR, Hoff PM, Sasse AD, Riechelmann RP. The impact of complete chemotherapy stop on the overall survival of patients with advanced colorectal cancer in first-line setting: A meta-analysis of randomized trials. *Acta Oncol*. 2015;54(10):1737-46.
123. Berry SR, Cosby R, Asmis T, Chan K, Hammad N, Krzyzanowska MK. Continuous versus intermittent chemotherapy strategies in metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2015;26(3):477-85.
124. Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, Niederle N, Possinger K, Labianca R, et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet*. 1998;352(9138):1407-12.
125. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, Punt CJ, Hickish TF, Heikkila R, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet*. 1998;352(9138):1413-8.
126. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(14):2311-9.
127. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin

- (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*. 2007;25(12):1539-44.
128. Enblad P, Adami HO, Glimelius B, Krusemo U, Pahlman L. The risk of subsequent primary malignant diseases after cancers of the colon and rectum. A nationwide cohort study. *Cancer*. 1990;65(9):2091-100.
129. Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J, van Houwelingen HC, Habbema JD, van de Velde CJ. Follow-up of patients with colorectal cancer. A meta-analysis. *Ann Surg*. 1994;219(2):174-82.
130. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN, See AM. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11:CD002200.
131. Mitry E, Guiu B, Coscinea S, Jooste V, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study. *Gut*. 2010;59(10):1383-8.
132. Stintzing S, Tejpar S, Gibbs P, Thiebach L, Lenz HJ. Understanding the role of primary tumour localisation in colorectal cancer treatment and outcomes. *Eur J Cancer*. 2017;84:69-80.
133. Chau I, Norman AR, Cunningham D, Tait D, Ross PJ, Iveson T, et al. A randomised comparison between 6 months of bolus fluorouracil/leucovorin and 12 weeks of protracted venous infusion fluorouracil as adjuvant treatment in colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2005;16(4):551.
134. Ahmed S, Ahmad I, Zhu T, Arnold FP, Faiz Anan G, Sami A, et al. Early discontinuation but not the timing of adjuvant therapy affects survival of patients with high-risk colorectal cancer: a population-based study. *Dis Colon Rectum*. 2010;53(10):1433.
135. Bayraktar UD, Chen E, Bayraktar S, Sands LR, Marchetti F, Montero AJ, et al. Does delay of adjuvant chemotherapy impact survival in patients with resected stage II and III colon adenocarcinoma? *Cancer*. 2011;117(11):2364-70.
136. Fata F, Mirza A, Craig G, Nair S, Law A, Gallagher J, et al. Efficacy and toxicity of adjuvant chemotherapy in elderly patients with colon carcinoma: a 10-year experience of the Geisinger Medical Center. *Cancer*. 2002;94(7):1931-8.
137. Weiss JM, Pfau PR, O'Connor ES, King J, LoConte N, Kennedy G, et al. Mortality by stage for right- versus left-sided colon cancer: analysis of surveillance, epidemiology, and end results--Medicare data. *J Clin Oncol*. 2011;29(33):4401-9.
138. Siegmund-Schultze N. Kolorektale Karzinome: Die Lage des Primarius zählt [Internet] [zitiert am 11.07.2020] URL: <https://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=186159>. *Dtsch Arztebl International*. 2017;114(5):20-.
139. Zaheer S, Pemberton JH, Farouk R, Dozois RR, Wolff BG, Ilstrup D. Surgical treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg*. 1998;227(6):800-11.
140. Park JH, Watt DG, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC. Colorectal Cancer, Systemic Inflammation, and Outcome: Staging the Tumor and Staging the Host. *Ann Surg*. 2016;263(2):326-36.
141. de Lacy FB, van Laarhoven J, Pena R, Arroyave MC, Bravo R, Cuatrecasas M, et al. Transanal total mesorectal excision: pathological results of 186 patients with mid and low rectal cancer. *Surg Endosc*. 2018;32(5):2442-7.
142. Gao XH, Yu GY, Gong HF, Liu LJ, Xu Y, Hao LQ, et al. Differences of protein expression profiles, KRAS and BRAF mutation, and prognosis in right-sided colon, left-sided colon and rectal cancer. *Sci Rep*. 2017;7(1):7882.
143. Lanza G, Gafà R, Maestri I, Santini A, Matteuzzi M, Cavazzini L. Immunohistochemical pattern of MLH1/MSH2 expression is related to clinical and

- pathological features in colorectal adenocarcinomas with microsatellite instability. *Mod Pathol*. 2002;15(7):741-9.
144. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(11):1023-34.
145. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, Pfeiffer P, Sorbye H, Pyrhonen S, et al. Phase III Trial of Cetuximab With Continuous or Intermittent Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (Nordic FLOX) Versus FLOX Alone in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: The NORDIC-VII Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(15):1755-62.
146. Haller DG, O'Connell MJ, Cartwright TH, Twelves CJ, McKenna EF, Sun W, et al. Impact of age and medical comorbidity on adjuvant treatment outcomes for stage III colon cancer: a pooled analysis of individual patient data from four randomized, controlled trials. *Ann Oncol*. 2015;26(4):715-24.
147. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, King WD, Booth CM. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2011;305(22):2335-42.
148. Cheung WY, Neville BA, Earle CC. Etiology of delays in the initiation of adjuvant chemotherapy and their impact on outcomes for Stage II and III rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(6):1054-63; discussion 64.
149. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2343-51.
150. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1465-71.
151. Heinemann V, Rivera F, O'Neil BH, Stintzing S, Koukakis R, Terwey JH, et al. A study-level meta-analysis of efficacy data from head-to-head first-line trials of epidermal growth factor receptor inhibitors versus bevacizumab in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2016;67:11-20.
152. Pietrantonio F, Morano F, Corallo S, Miceli R, Lonardi S, Raimondi A, et al. Maintenance Therapy With Panitumumab Alone vs Panitumumab Plus Fluorouracil-Leucovorin in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*. 2019;5(9):1268-75.
153. Bokemeyer C, Köhne CH, Ciardiello F, Lenz HJ, Heinemann V, Klinkhardt U, et al. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2015;51(10):1243-52.
154. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Heinemann V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer*. 2017;70:87-98.
155. Golshani G, Zhang Y. Advances in immunotherapy for colorectal cancer: a review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020;13:1756284820917527.
156. Wainberg ZA, Drakaki A. The importance of optimal drug sequencing in metastatic colorectal cancer: biological rationales for the observed survival benefit conferred by first-line treatment with EGFR inhibitors. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15(8):1205-20.
157. Hillienhof A. Regorafenib: Onkologen kritisieren Marktrücknahme. *Dtsch Arztebl International*. 2016;113(17):797.
158. Adenis A, Mazard T, Fraise J, Chalbos P, Pastor B, Evesque L, et al. FOLFIRINOX-R study design: a phase I/II trial of FOLFIRINOX plus regorafenib as

- first line therapy in patients with unresectable RAS-mutated metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2021;21(1):564.
159. Moehler M, Michel M, Stein A, Trojan J, Marquardt J, Tintelnot J, et al. A Phase I dose-escalation study of third-line regorafenib with trifluridine/tipiracil in metastatic colorectal cancer. *Future Oncol*. 2021.
160. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2207-18.
161. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1182-91.
162. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ, Gelsomino F, Aglietta M, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(8):773-9.
163. Breakstone R. Colon cancer and immunotherapy-can we go beyond microsatellite instability? *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2021;6:12.
164. Abraha I, Aristei C, Palumbo I, Lupattelli M, Trastulli S, Ciocchi R, et al. Preoperative radiotherapy and curative surgery for the management of localised rectal carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018(10).
165. Wong RKS, Tandan V, De Silva S, Figueredo A. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007(2).
166. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1386-422.
167. Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Fierens K. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):Cd006041.
168. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol*. 2006;24(28):4620-5.
169. Deng Y, Chi P, Lan P, Wang L, Chen W, Cui L, et al. Neoadjuvant Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil Plus Radiation for Locally Advanced Rectal Cancer: Final Results of the Chinese FOWARC Trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(34):3223-33.
170. An X, Lin X, Wang FH, Goodman K, Cai PQ, Kong LH, et al. Short term results of neoadjuvant chemoradiotherapy with fluoropyrimidine alone or in combination with oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: a meta analysis. *Eur J Cancer*. 2013;49(4):843-51.
171. Lhuillier C, Rudqvist NP, Elemento O, Formenti SC, Demaria S. Radiation therapy and anti-tumor immunity: exposing immunogenic mutations to the immune system. *Genome Med*. 2019;11(1):40.
172. Yoshino T, Bando H, Tsukada Y, Inamori K, Yuki S, Komatsu Y, et al. Voltage: Investigator-initiated clinical trial of nivolumab monotherapy and subsequent radical surgery following preoperative chemoradiotherapy in patients with microsatellite stable locally advanced rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(15_suppl):3606-.
173. Floudas CS, Brar G, Mabry-Hrones D, Duffy AG, Wood B, Levy E, et al. A Pilot Study of the PD-1 Targeting Agent AMP-224 Used With Low-Dose

- Cyclophosphamide and Stereotactic Body Radiation Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2019;18(4):e349-e60.
174. Krueger GM, Alexander LL, Whippen DA, Balch CM. Arnoldus Goudsmit, MD, PhD: chemotherapist, visionary, founder of the American Society of Clinical Oncology, 1909-2005. *J Clin Oncol*. 2006;24(24):4033-6.
175. Goodwin RA, Asmis TR. Overview of systemic therapy for colorectal cancer. *Clin Colon Rectal Surg*. 2009;22(4):251-6.
176. Wolmark N, Rockette H, Fisher B, Wickerham DL, Redmond C, Fisher ER, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *J Clin Oncol*. 1993;11(10):1879-87.
177. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcborg JR, Tu D, Au HJ, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2040-8.
178. Klein-Scory S, Maslova M, Pohl M, Eilert-Micus C, Schroers R, Schmiegel W, et al. Significance of Liquid Biopsy for Monitoring and Therapy Decision of Colorectal Cancer. *Transl Oncol*. 2018;11(2):213-20.
179. Dahl E. Diagnostik: Liquid Biopsy – Status 2016, *Deutsches Ärzteblatt International* [Internet] [zitiert am 26.08.2020] URL: <https://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=182536>.
180. Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav K, Masuishi T, Loupakis F, Kawakami H, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):779-89.
181. Jin MZ, Jin WL. The updated landscape of tumor microenvironment and drug repurposing. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):166.
182. Fridman WH, Zitvogel L, Sautès-Fridman C, Kroemer G. The immune contexture in cancer prognosis and treatment. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(12):717-34.
183. Conroy T, editor Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: Final results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial [Internet] [zitiert am 26.08.2020] URL: <https://meetinglibrary.asco.org/record/185485/abstract2020>; ASCO Virtual Scientific Program: American Society of Clinical Oncology.
184. ACO. Assoziation Chirurgische Onkologie, Konsentierete Stellungnahme der ACO, der AIO und der ARO zum „watch and wait“-Konzept mit intendiertem Organerhalt bei Rektumkarzinomen des mittleren und unteren Drittels. 2020.
185. Broholm M, Pommergaard HC, Gögenür I. Possible benefits of robot-assisted rectal cancer surgery regarding urological and sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2015;17(5):375-81.

8 Anhang

Amsterdam-I-Kriterien nach Vasen et al. (26)

Alle Kriterien müssen zutreffen:

1. Mindestens drei Familienangehörige mit histologisch gesichertem kolorektalem Karzinom.
2. Einer der Erkrankten ist Verwandter ersten Grades der beiden anderen.
3. FAP muss ausgeschlossen sein.
4. Wenigstens zwei aufeinander folgende Generationen betroffen.
5. Bei mindestens einem Patienten Diagnosestellung vor dem Alter von 50 Jahren.

Amsterdam-II-Kriterien nach Vasen et al. (27)

Alle Kriterien müssen zutreffen:

1. Mindestens drei Familienangehörige mit histologisch gesichertem kolorektalem Karzinom oder einem Karzinom des Endometriums, Dünndarms, Ureters oder Nierenbeckens.
2. Einer der Erkrankten ist Verwandter ersten Grades der beiden anderen.
3. FAP muss ausgeschlossen sein.
4. Wenigstens zwei aufeinander folgende Generationen betroffen.
5. Bei mindestens einem Patienten Diagnosestellung vor dem Alter von 50 Jahren.

Revidierte Bethesda-Kriterien nach Umar et al. (28)

Tumoren von Patienten sollten auf das Vorliegen einer Mikrosatelliteninstabilität in folgenden Fällen untersucht werden:

1. Patienten mit kolorektalem Karzinom vor dem 50. Lebensjahr.
2. Patienten mit synchronen oder metachronen kolorektalen Karzinomen oder anderen HNPCC-assoziierten Tumoren, unabhängig vom Alter.
3. Patienten mit kolorektalem Karzinom mit MSI-H Histologie vor dem 60. Lebensjahr.
4. Patient mit kolorektalem Karzinom (unabhängig vom Alter), der einen Verwandten 1. Grades mit einem kolorektalem Karzinom oder einem HNPCC-assoziierten Tumor vor dem 50. Lebensjahr hat.
5. Patient mit kolorektalem Karzinom (unabhängig vom Alter), der mindestens zwei Verwandte 1. oder 2. Grades hat, bei denen ein kolorektales Karzinom oder ein HNPCC-assoziiertes Tumor (unabhängig vom Alter) diagnostiziert wurde.

9 Danksagung

10 Lebenslauf