

Aus der
Klinik für Allgemein-, Viszeral-, und Transplantationschirurgie
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Jens Werner

**Prognoserelevanz klinisch-pathologischer Parameter
beim primären kolorektalen Karzinom in der R0M0-Situation**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Cassandra Eichner

aus
Berlin

Jahr
2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Barbara Mayer
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. Jens Neumann
PD Dr. Verena Hoffmann

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 13.03.2025

Inhaltsverzeichnis

1	ZUSAMMENFASSUNG	5
2	ABSTRACT (ENGLISH)	6
3	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	7
4	TABELLENVERZEICHNIS	12
5	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	14
6	EINLEITUNG	15
6.1	EPIDEMIOLOGIE	15
6.2	DIAGNOSTIK	17
6.3	MORPHOLOGIE UND PATHOLOGIE	19
6.4	KLASSIFIKATION UND STADIENEINTEILUNG	20
6.5	THERAPIE	22
6.5.1	CHIRURGISCHE THERAPIE	22
6.5.2	ADJUVANTE THERAPIE	24
6.6	NACHSORGE	27
6.7	FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG	31
7	MATERIAL UND METHODEN	33
7.1	HERKUNFT DER PATIENTENPROBEN	33
7.2	DATENERHEBUNG	33
7.3	STATISTISCHE ANALYSE UND AUSWERTUNG	37
8	ERGEBNIS	39
8.1	AUSWERTUNG DER DESKRIPTIVEN STATISTIK DES GESAMTKOLLEKTIVS	41
8.1.1	PATIENTENASSOZIIERTE PARAMETER	47
8.1.2	TUMORASSOZIIERTE PARAMETER	49
8.1.3	CHEMOTHERAPIEASSOZIIERTE PARAMETER	54
8.1.3.1	Nebenwirkungen unter adjuvanter Chemotherapie	62
8.1.4	PROGRESSASSOZIIERTE PARAMETER	66
8.2	ÜBERLEBENSZEITANALYSEN	72
8.2.1	UNIVARIATE ÜBERLEBENSDATEN DES GESAMTKOLLEKTIVS MITTELS KAPLAN-MEIER-ÜBERLEBENSKURVEN	72
8.2.2	MULTIVARIATE ÜBERLEBENSANALYSE DER SIGNIFIKANTEN PARAMETER DER KAPLAN-MEIER-ÜBERLEBENSDATEN MITTELS COX-REGRESSIONS-ANALYSE	81
8.2.2.1	Cox-Regressions-Analyse für PFS	81
8.2.2.2	Cox-Regressions-Analyse für OS	85
8.3	STATISTISCHE AUSWERTUNG DER SUBKOLLEKTIVE DES GESAMTKOLLEKTIVS:	85
8.3.1	SUBKOLLEKTIV UICC-STADIUM I-IIA OHNE CHEMOTHERAPIE	85
8.3.2	SUBKOLLEKTIV UICC-STADIUM IIB-IIIC MIT CHEMOTHERAPIE	90
8.3.3	VARIABLENVERGLEICH DER BEIDEN SUBKOLLEKTIVE SOWIE IDENTIFIKATION SIGNIFIKANTER UNTERSCHIEDE	95

9	DISKUSSION	99
9.1	VERGLEICH DES GESAMTKOLLEKTIVS MIT REPRÄSENTATIVEN LITERATURANGABEN	99
9.2	VERGLEICH DER S3-LEITLINIEN 2013 UND 2019 HINSICHTLICH ADJUVANTER CHEMOTHERAPIE	100
9.3	ANALYSE DER NOTWENDIGKEIT EINER INTENSIVIERTEN PRÄOPERATIVEN DIAGNOSTIK	103
9.3.1	INTENSIVIERTES STAGING MIT MEHREREN DIAGNOSTIKMETHODEN	103
9.3.2	VERGLEICH DER VERSCHIEDENEN PRÄOPERATIVEN DIAGNOSTIKMETHODEN	104
9.3.3	BEDEUTUNG DER TUMORMARKER CEA UND CA 19-9 IN DER PRÄOPERATIVEN DIAGNOSTIK	106
9.4	UNTERSUCHUNG VON PROGNOSTISCHEN HISTOPATHOLOGISCHEN PARAMETERN	107
9.5	DISKUSSION DER ADJUVANTE CHEMOTHERAPIE UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER LEITLINIENEMPFEHLUNG	109
9.5.1	NEBENWIRKUNGSPROFIL DER OXALIPLATINBASIERTEN CHEMOTHERAPIE IM UICC-STADIUM III UND BEHANDLUNGSMANAGEMENT DER BEGLEITERSCHINUNGEN	111
9.6	ÜBERPRÜFUNG DER NACHSORGE ZUR VERBESSERUNG DER POSTOPERATIVEN BETREUUNG	115
9.7	BEANTWORTUNG DER FRAGEN AUS DER ZIELSETZUNG	119
10	LITERATURVERZEICHNIS	121
11	ANHANG A	132
12	ANHANG B	137
13	ANHANG C	141
14	ANHANG D	144
15	ANHANG E	146
16	ANHANG F	184
17	ANHANG G	185
18	ANHANG H	194
19	ANHANG I	195
20	ANHANG J	205
21	DANKSAGUNG	208
22	AFFIDAVIT	209

1 Zusammenfassung

Die vorliegende Promotionsarbeit befasst sich mit der Prognoserelevanz klinisch-pathologischer Parameter beim kolorektalen Karzinom in der ROMO-Situation. Die statistische Analyse erfolgte für ein Gesamtkollektiv von 245 Patienten des UICC-Stadiums I-III, welches im Zeitraum von 2006-2016 rekrutiert und bis 2017 nachgesorgt wurde. Diese wurde zusätzlich zum Gesamtkollektiv für ein Niedrig-Risiko (UICC I-IIa) und Hoch-Risiko (UICC IIb-IIIc) Subkollektiv durchgeführt. Im Rahmen der deskriptiven Analyse von Patienten-, Tumor-, Therapie- und Progress-assoziierten Parametern zeigte sich im Literaturvergleich ein repräsentatives Kollektiv. Die Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse konnte eine einzelne präoperative Diagnostikmethode zur Metastasensuche, das pT4-Stadium, die Lymphknotenmetastasierung, die Lymphgefäßinvasion, den präoperativ pathologischen Carcinoembryonalen Antigen-Wert und die Perineuralscheideninvasion als prognostisch ungünstige Parameter im Gesamtkollektiv identifizieren. In Cox-Modellen konnte der signifikante Einfluss der ersten drei genannten Variablen auf das progressionsfreie Überleben bestätigt werden. Dementsprechend wird bereits präoperativ ein umfangreiches Staging empfohlen, um insbesondere für Patienten mit einem erhöhten Progress-Risiko eine adäquate Entscheidung zur adjuvanten Chemotherapie zu treffen. Hierbei wird stadienabhängig eine Fluoropyrimidin-Monotherapie bzw. oxaliplatinbasierte Therapie empfohlen, wobei letztere zwar einerseits nachweislich das Überleben verbesserte, jedoch auch vermehrt mit Nebenwirkungen und damit verbundenen Abweichungen von der Leitlinie einherging. Daraus resultiert die Notwendigkeit einer intensiven postoperativen Betreuung und individuellen fünfjährigen Nachsorge, um die Compliance zu fördern und das Progress-Risiko zu minimieren, insbesondere bei Patienten mit prognostisch ungünstigen Risikofaktoren.

2 Abstract (English)

This doctoral thesis deals with the prognostic relevance of clinicopathological parameters in colorectal cancer in the R0M0 situation. The statistical analysis was performed with a total group of 245 patients with UICC stage I-III, which were recruited between 2006 and 2016 and followed up until 2017. This was carried out in addition to the overall collective for a low-risk (UICC I-IIa) and high-risk (UICC IIb-IIIc) subcollective. The descriptive analysis of patient-, tumor-, therapy- and progress-associated parameters showed a representative collective in the literature comparison. In the Kaplan-Meier survival time analysis, a single preoperative diagnostic method for metastasis detection, the pT4 stage, the lymph node metastasis, the lymphatic vessel invasion, the preoperative pathological carcinoembryonic antigen value and the perineural sheath invasion were identified as prognostically unfavorable parameters in the entire collective. Cox models confirmed the significant influence of the first three variables on progression-free survival. Accordingly, extensive preoperative staging is recommended in order to make an appropriate decision regarding adjuvant chemotherapy, especially for patient with an increased risk of progression. Depending on stage, fluoropyrimidine monotherapy or oxaliplatin-based therapy is recommended. Although the latter has been shown to improve survival, it is also increasingly associated with side effects and associated deviations from the guidelines.

This results in the need for intensive postoperative care and individual five-year follow-up to promote compliance and minimize the risk of progression, especially in patients with prognostically unfavorable risk factors.

3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm zur Entstehung und Zusammensetzung des ROMO-Kollektivs n=245.....	39
Abbildung 2: Flussdiagramm zur Stadien- und leitlinienabhängigen adjuvanten Chemotherapie.....	54
Abbildung 3: Zeitpunkt Diagnose Progress.....	68
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Alter bei OP hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv.....	146
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Alter bei OP hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv.....	146
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Geschlecht hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv.....	147
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Geschlecht hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv.....	147
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable BMI hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv.....	148
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable BMI hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv.....	148
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Vorerkrankungen vorhanden hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv.....	149
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Vorerkrankungen vorhanden hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv.....	149
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable vaskuläre Vorerkrankungen hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv.....	150
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable vaskuläre Vorerkrankungen hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv.....	150
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable endokrinologische Vorerkrankungen hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv.....	151
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable endokrinologische Vorerkrankungen hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv.....	151
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable kardiale Vorerkrankungen hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv.....	152
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable kardiale Vorerkrankungen hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv.....	152
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable urologische Vorerkrankungen hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv.....	153
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable urologische Vorerkrankungen hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv.....	153
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable pulmonale Vorerkrankungen hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv.....	154
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable pulmonale Vorerkrankungen hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv.....	154
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Tumorseite Primärtumor hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv.....	155
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Tumorseite Primärtumor hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv.....	155

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable präOP CEA-Wert hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv.....	156
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable präOP CEA-Wert hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv.....	156
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable präOP CA 19-9-Wert hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv.....	157
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable präOP CA 19-9-Wert hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv.....	157
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Anzahl Methoden Metastasensuche hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv	158
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Anzahl Methoden Metastasensuche hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv.....	158
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Schnittbildgebung durchgeführt hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv.....	159
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Schnittbildgebung durchgeführt hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv.....	159
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable OP-Verfahren hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv	160
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable OP-Verfahren hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv	160
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Lokalisation OP hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv.....	161
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Lokalisation OP hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv.....	161
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Histologie hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv	162
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Histologie hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv	162
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Grading hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv	163
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Grading hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv	163
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable T-Stadium hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv	164
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable T-Stadium hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv	164
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable pT1-pT3 vs. pT4 hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv.....	165
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable pT1-pT3 vs. pT4 hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv.....	165
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable N-Stadium hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv	166
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable N-Stadium hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv	166
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable N-Stadium Zusammenfassung hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv.....	167
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable N-Stadium Zusammenfassung hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv.....	167

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 48: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable UICC I+II vs. III hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv.....	168
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable UICC I+II vs. III hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv	168
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable UICC I+IIa vs. IIb-IIIc hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv.....	169
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable UICC I+IIa vs. IIb-IIIc hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv.....	169
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable UICC IIb,c vs. IIIa,b,c hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv.....	170
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable UICC IIb,c vs. IIIa,b,c hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv.....	170
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable UICC II Risikofaktoren hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv.....	171
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable UICC II Risikofaktoren hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv.....	171
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Lymphangiosis carcinomatosa hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv	172
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Lymphangiosis carcinomatosa hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv	172
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Blutgefäßinvasion hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv.....	173
Abbildung 59: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Blutgefäßinvasion hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv	173
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Perineuralscheideninvasion hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv.....	174
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Perineuralscheideninvasion hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv.....	174
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Tumordurchmesser hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv.....	175
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Tumordurchmesser hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv.....	175
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Chemotherapie UICC IIb-IIIc leitliniengerecht hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv	176
Abbildung 65: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Chemotherapie UICC IIb-IIIc leitliniengerecht hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv.....	176
Abbildung 66: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Chemotherapie UICC III leitliniengerecht hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv	177
Abbildung 67: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Chemotherapie UICC III leitliniengerecht hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv.....	177
Abbildung 68: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Therapierelevanz UICC IIb-IIIc hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv.....	178
Abbildung 69: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Therapierelevanz UICC IIb-IIIc hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv.....	178
Abbildung 70: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Therapierelevanz UICC III hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv.....	179
Abbildung 71: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Therapierelevanz UICC III hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv.....	179

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 72: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Wirkstoffreduktion Chemotherapie UICC III hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv	180
Abbildung 73: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Wirkstoffreduktion Chemotherapie UICC III hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv	180
Abbildung 74: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Dosisreduktion Chemotherapie UICC III hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv	181
Abbildung 75: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Dosisreduktion Chemotherapie UICC III hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv	181
Abbildung 76: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Zyklusreduktion Chemotherapie UICC III hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv	182
Abbildung 77: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Zyklusreduktion Chemotherapie UICC III hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv	182
Abbildung 78: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Änderung Chemotherapie UICC III hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv	183
Abbildung 79: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Änderung Chemotherapie UICC III hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv	183
Abbildung 80: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Alter bei OP hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC I-IIa ohne Chemotherapie	185
Abbildung 81: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Geschlecht hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC I-IIa ohne Chemotherapie	185
Abbildung 82: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable BMI hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC I-IIa ohne Chemotherapie	186
Abbildung 83: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Vorerkrankungen vorhanden hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC I-IIa ohne Chemotherapie	186
Abbildung 84: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Tumorseite Primärtumor hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC I-IIa ohne Chemotherapie	187
Abbildung 85: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable präOP CEA-Wert hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC I-IIa ohne Chemotherapie	187
Abbildung 86: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable präOP CA 19-9-Wert hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC I-IIa ohne Chemotherapie	188
Abbildung 87: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable präOP Metastasensuche hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC I-IIa ohne Chemotherapie	188
Abbildung 88: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Anzahl Methoden Metastasensuche hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC I-IIa ohne Chemotherapie	189
Abbildung 89: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable präOP Endoskopie hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC I-IIa ohne Chemotherapie	189
Abbildung 90: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable OP-Verfahren hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC I-IIa ohne Chemotherapie	190
Abbildung 91: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Histologie hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC I-IIa ohne Chemotherapie	190
Abbildung 92: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Grading hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC I-IIa ohne Chemotherapie	191
Abbildung 93: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable T-Stadium hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC I-IIa ohne Chemotherapie	191
Abbildung 94: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable N-Stadium hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC I-IIa ohne Chemotherapie	192
Abbildung 95: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Lymphangiosis carcinomatosa hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC I-IIa ohne Chemotherapie	192

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 96: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Blutgefäßinvasion hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC I-IIa ohne Chemotherapie	193
Abbildung 97: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Perineuralscheideninvasion hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC I-IIa ohne Chemotherapie	193
Abbildung 98: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Alter bei OP hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC IIb-IIIc mit Chemotherapie	195
Abbildung 99: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Geschlecht hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC IIb-IIIc mit Chemotherapie	195
Abbildung 100: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable BMI hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC IIb-IIIc mit Chemotherapie	196
Abbildung 101: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Vorerkrankungen vorhanden hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC IIb-IIIc mit Chemotherapie	196
Abbildung 102: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Tumorseite Primärtumor hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC IIb-IIIc mit Chemotherapie	197
Abbildung 103: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable präOP CEA-Wert hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC IIb-IIIc mit Chemotherapie	197
Abbildung 104: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable präOP CA 19-9-Wert hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC IIb-IIIc mit Chemotherapie	198
Abbildung 105: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable präOP Metastasensuche hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC IIb-IIIc mit Chemotherapie	198
Abbildung 106: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Anzahl Methoden Metastasensuche hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC IIb-IIIc mit Chemotherapie	199
Abbildung 107: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable präOP Endoskopie hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC IIb-IIIc mit Chemotherapie	199
Abbildung 108: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable OP-Verfahren hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC IIb-IIIc mit Chemotherapie	200
Abbildung 109: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Histologie hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC IIb-IIIc mit Chemotherapie	200
Abbildung 110: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Grading hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC IIb-IIIc mit Chemotherapie	201
Abbildung 111: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable T-Stadium hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC IIb-IIIc mit Chemotherapie	201
Abbildung 112: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable pT1-pT3 vs. pT4 hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC IIb-IIIc mit Chemotherapie	202
Abbildung 113: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable N-Stadium hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC IIb-IIIc mit Chemotherapie	202
Abbildung 114: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Lymphangiosis carcinomatosa hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC IIb-IIIc mit Chemotherapie	203
Abbildung 115: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Blutgefäßinvasion hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC IIb-IIIc mit Chemotherapie	203
Abbildung 116: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Perineuralscheideninvasion hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC IIb-IIIc mit Chemotherapie	204
Abbildung 117: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Chemotherapie leitliniengerecht hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC IIb-IIIc mit Chemotherapie	204

4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: UICC-Klassifikation.....	22
Tabelle 2: Übersicht zu Patienten-, Tumor-, Chemotherapie- und progressassoziierten Parametern mit jeweiliger Häufigkeitsangabe für das Gesamtkollektiv n=245	41
Tabelle 3: Methoden zur präoperativen Metastasensuche mit jeweiliger Häufigkeitsangabe	50
Tabelle 4: Therapie bei Patienten im UICC-Stadium I-IIa	55
Tabelle 5: Patienten im UICC-Stadium IIb-IIIc, bei denen keine Chemotherapie durchgeführt wurde	57
Tabelle 6: Zyklus- oder Dosis-Veränderungen der Chemotherapie bei Patienten im UICC-Stadium IIb-c.....	59
Tabelle 7: Zyklus-, Dosis- oder Wirkstoff-Veränderungen der Chemotherapie bei Patienten im UICC-Stadium III.....	59
Tabelle 8: Nebenwirkungen unter oxaliplatinbasierter Chemotherapie bei Patienten im UICC-Stadium III.....	63
Tabelle 9: Nebenwirkungen unter Capecitabin-Monotherapie bei Patienten im UICC-Stadium IIb,c.....	64
Tabelle 10: Kreuztabelle Chemotherapie-bedingte Nebenwirkungen vs. leitliniengerechte Chemotherapie im UICC-Stadium IIb-IIIc.....	65
Tabelle 11: Kreuztabelle Chemotherapie-bedingte Nebenwirkungen vs. leitliniengerechte Chemotherapie im UICC-Stadium III.....	65
Tabelle 12: Übersicht zur Progress-Lokalisation mit jeweiliger Häufigkeitsangabe	66
Tabelle 13: Kreuztabellen zum Vergleich Chemotherapie-Responder vs. Chemotherapie-Nonresponder im Stadium UICC IIb-IIIc.....	69
Tabelle 14: Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse zu Patienten-, Tumor- und chemotherapieassoziierten Parametern mit jeweiliger Angabe der Log-Rank- und Breslow-Signifikanz für das Gesamtkollektiv n=245	72
Tabelle 15: Zusammenfassung der Variablen, die das PFS univariat signifikant beeinflussen .	81
Tabelle 16: Cox-Regressions-Analyse zu präoperativen Parametern (Modell 1).....	82
Tabelle 17: Cox-Regressions-Analyse zu Staging-Parametern, ohne Perineuralscheideninvasion (Modell 2)	83
Tabelle 18: Cox-Regression-Analyse zu Staging-Parametern, mit Perineuralscheideninvasion (Modell 3)	83
Tabelle 19: Cox-Regressions-Analyse zu signifikanten Parametern aus Modell 1-3 (Modell 4)	84
Tabelle 20: Übersicht zu Patienten-, Tumor- und progressassoziierten Parametern im UICC-Stadium I-IIa (n=131) ohne adjuvante Chemotherapie mit jeweiliger Häufigkeitsangabe sowie Log-Rank- und Breslow-Test für PFS	85
Tabelle 21: Übersicht zu Patienten-, Tumor-, chemotherapieassoziierte und progressassoziierten Parametern im UICC-Stadium IIb-IIIc (n=80) mit adjuvanter Chemotherapie mit jeweiliger Häufigkeitsangabe sowie Log-Rank- und Breslow-Test für PFS90	
Tabelle 22: Kreuztabellen zum Vergleich UICC-Stadium I-IIa ohne Chemotherapie vs. UICC-Stadium IIb-IIIc mit Chemotherapie.....	96
Tabelle 23: Vergleich der S3-Leitlinien zum kolorektalen Karzinom von 2013 und 2019 bezüglich Änderungen im Abschnitt zur adjuvanten Chemotherapie	101
Tabelle 24: Gegenüberstellung der deskriptiven Statistik und Kaplan Meier Überlebenszeitanalyse für das HTCR-Kollektiv und SpheroPCT-Teilkollektiv n=315	132

Tabellenverzeichnis

Tabelle 25: Patientenübersicht zur adjuvanten Therapie des Primärtumors hinsichtlich Veränderung des Schemas und Therapieverlaufs.....	137
Tabelle 26: Übersicht aller Parameter der Progress-Patienten (Teil 1, n=13/23).....	141
Tabelle 27: Übersicht aller Parameter der Progress-Patienten (Teil 2, n=10/23), Angabe des schlechteren Prognoseparameters, Verhältnis und Signifikanz.....	142
Tabelle 28: Übersicht aller Parameter der tumorbedingt verstorbenen Patienten (n=8), Angabe des schlechteren Prognoseparameters, Verhältnis und Signifikanz.....	144
Tabelle 29: Parameter-Übersicht der Progress-Patienten im UICC-Stadium I-IIa.....	184
Tabelle 30: Übersicht der Progress-Patienten des Subkollektivs UICC-Stadium IIb-IIIc (n=14).....	194
Tabelle 31: Vergleich des Gesamtkollektivs mit Kollektiven in der Literatur.....	205

5 Abkürzungsverzeichnis

CRC	kolorektales Karzinom
CT	Computertomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CA 19-9	Carbohydrate Antigen 19-9
G	Grading
L	Lymphgefäßinvasion
V	Blutgefäßinvasion
Pn	Perineuralscheideninvasion
R	Resektionsränder
TNM	Tumor (Primärtumor)- Nodus (Lymphknoten)- Metastasen
UICC	Union international Contre le Cancer
OP	Operation
5-FU	5- Fluorouracil
FP	Fluoropyrimidine
BMI	Body Mass Index
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
k.A.	Keine Angabe
Pat.	Patient
li	links
re	rechts
Ca	Karzinom
lap.	laparoskopisch
KU	kein Unterschied
FNV	Fallzahl nicht vergleichbar
path.	pathologisch
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
M	Männlich
W	Weiblich
LL	Leitlinie
Th	Therapie
LK	Lymphknoten

6 Einleitung

6.1 Epidemiologie

Das kolorektale Karzinom (CRC) gehört zu den häufigsten Tumorentitäten weltweit [1, 2]. In Deutschland zählt das kolorektale Karzinom zu den dritthäufigsten Krebserkrankungen. Bei Frauen ist der Darm die zweithäufigste Tumorlokalisation nach dem Mammakarzinom und tritt damit sogar häufiger auf als ein Lungenkarzinom. Bei Männern steht das kolorektale Karzinom an dritter Stelle nach den Tumorlokalisationen Prostata und Lunge [3]. Diese Verteilung spiegelt sich im Vergleich mit Länder- und Kontinent übergreifenden Krebsregistern wider [4].

Bei beiden Geschlechtern ist das kolorektale Karzinom jedoch zusätzlich die dritthäufigste Todesursache nach dem Lungenkarzinom und dem Mamma-Karzinom bei weiblichen Patienten beziehungsweise dem Prostata-Karzinom bei männlichen Patienten [3].

Die vorgelegte Arbeit befasst sich explizit mit kurativ resezierten Patienten des UICC-Stadiums I-III (Union internationale Contre le Cancer). Das Münchner Tumorregister erfasste diesbezüglich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 95,1% für das UICC-Stadium I, 84,4% für das UICC-Stadium II und 69,9% für das UICC-Stadium III. Die 10-Jahres-Überlebensrate ergab für das UICC-Stadium I 87,5%, für das UICC-Stadium II 75,2% und für das UICC-Stadium III 60,7%. Diese epidemiologischen Daten stammen aus dem Beobachtungszeitraum 1998-2020 [5]. Gunderson et al. identifizierten speziell für jedes UICC-Stadium II die 5-Jahres-Überlebensrate, wobei sich im Vergleich zum Münchner Tumorregister schlechtere Ergebnisse zeigten. Demnach war die 5-Jahres Überlebensrate für Patienten im UICC-Stadium IIa 66,7%, im Stadium IIb 60,6% und im Stadium IIc 45,7% [6]. Die österreichische Gesellschaft für chirurgische Onkologie berichtete 2023 von einer 5-Jahresüberlebensrate von 70-80% für R0 resezierte

Einleitung

Patienten [7]. Die Daten der American Cancer Society von 2013-2019 spiegeln dabei die nationalen Daten wider. Bei Patienten ohne Lymphknoten- und Fernmetastasen liegt das 5-Jahres-Überleben bei 90,9%. Sobald Lymphknoten mit befallen sind, beträgt die 5-Jahresüberlebensrate 73,4% [8].

Der Rekrutierungszeitraum in dieser Arbeit umfasste die Jahre 2006-2016. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2015, kurz vor Abschluss des Rekrutierungszeitraums, lag für Frauen bei 26.740 und für Männer bei 33.000.

Für beide Geschlechter war die Inzidenz im Folgejahr gesunken. Demnach waren im Jahr 2016 nur noch 25.990 Frauen und 32.300 Männer an einem kolorektalen Karzinom erkrankt. Zum Jahr 2020 zeigte sich eine fallende Inzidenz: 24.100 Neuerkrankungen bei Frauen, 31.300 bei Männern. Dabei war das mittlere Erkrankungsalter durchgängig bei über 70 Jahren und somit waren eher geriatrische Patienten betroffen. Nach aktueller Datenlage zeigen sich seit 2003 rückläufige Erkrankungsraten [3].

Auch die 5-Jahres-Rezidivrate für R0M0-Patienten ist kontinuierlich rückläufig, wie aktuelle Daten des dänischen Krebsregisters zeigen. Im Zeitraum 2004-2008 war die 5-Jahres-Rezidivrate 26,9% und sank 2014-2019 auf 15,8%. Bei detaillierter Betrachtung des Rückgangs der 5-Jahres-Rezidivraten der einzelnen Stadien zeigte sich hierbei für das UICC-Stadium I eine Entwicklung von 16,3% auf 6,8%, für das UICC-Stadium II von 21,9% auf 11,6% und für das UICC-Stadium III von 35,3% auf 24,6% [9, 10].

Hinsichtlich der Mortalität lag die Zahl der Sterbefälle in Deutschland im Jahr 2015 der weiblichen Patienten bei 11.479 und die der männlichen Patienten bei 13.468. Laut aktueller Daten des Robert Koch-Instituts ging sowohl bei Männern als auch bei Frauen die Zahl der Sterbefälle in den letzten Jahren zurück [3]. Die abfallende Sterblichkeitsrate zeigt sich auch in anderen Ländern Europas [2].

Insgesamt zeigt sich weltweit ein Rückgang der Inzidenz und Mortalitätsrate, was vor allem auf Krebsvorsorgemaßnahmen, damit verbundenen frühzeitigen Interventionen und die fortschreitende Entwicklung und Verbesserung der Behandlungsmethoden zurückzuführen ist [11, 12]. Dieser Trend wird jedoch vor allem in hochentwickelten Ländern beobachtet. Weniger Stabilität zeigt sich in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen, hier kann teilweise noch ein Anstieg der Inzidenz- und Mortalitätsrate verzeichnet werden. Somit spielt der sozioökonomische Status in Verbindung mit dem westlichen Lebensstil eine wesentliche Rolle bei der Effektivität der Darmkrebsprävention [13].

6.2 Diagnostik

Wie bereits bei der epidemiologischen Datenlage angesprochen fokussiert sich die folgende Arbeit auf Patienten mit einer ROMO-Situation, welche als prognostisch günstig gilt. Demnach werden nur kurativ resezierte kolorektale Karzinome ohne Metastasierung betrachtet, weshalb sich die Auswertung auf Patienten im UICC-Stadium I-III beschränkt. Damit jedoch diese Ausgangslage festgelegt werden kann, muss im Vorfeld eine gründliche Diagnostik erfolgen. Um eine Metastasierung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sicher auszuschließen, ist ein präoperatives Staging essenziell. Auf diesem Weg kann auch für Patienten mit einem nicht-metastasierten kolorektalen Karzinom die Grundlage für einen individuell angepassten Behandlungsplan erstellt werden [14]. Jede Diagnostik beginnt mit der körperlichen Untersuchung. Hierbei steht die digital-rektale Untersuchung (DRU) im Vordergrund und sollte obligatorisch leitliniengerecht durchgeführt werden [15]. Es sollte ergänzend ein Test auf okkultes Blut im Stuhl erfolgen, welcher als nicht-invasiver Test mit einer einfachen Durchführbarkeit für die ambulante Anwendung geeignet ist [16]. In der Untersuchung des Abdomens können Verhärtungen, Abwehrspannungen

Einleitung

und Schmerzlokalisationen eruiert werden, welche bereits richtungsweisend für die Endoskopie sind. Bei einem fortgeschrittenen Lokalbefund kann gegebenenfalls auch bereits eine Raumforderung tastbar sein oder sogar eine Ileussyptomatik vorliegen, welche zudem mit einer schlechteren Prognose einhergeht [17].

Der Goldstandard in der diagnostischen Abklärung des kolorektalen Karzinoms ist die Koloskopie. Es erfolgt die Beurteilung des Lokalbefundes und Biopsieentnahmen [15]. Durch die endoskopische Diagnostik ist eine genaue intraluminale Lokalisation des Tumors möglich [18], wodurch auch ein synchroner Tumor im Darm ausgeschlossen werden kann, welcher in 5% der Patienten präoperativ detektiert wird und sonst intraoperativ unentdeckt bleiben könnte [15]. Aufgrund von Adhäsionen oder eines bereits stenosierenden Tumors ist teilweise nur eine inkomplette Koloskopie möglich. In diesen Fällen empfiehlt sich die Durchführung einer CT (Computertomographie)-Kolonographie [19].

Zum weiteren Ausschluss einer möglichen Fernmetastasierung ist eine apparative Diagnostik von Nöten. Mittels der Abdomen-Sonographie kann der Ausschluss von Lebermetastasen erfolgen [20]. Eine Röntgen-Aufnahme des Thorax ermöglicht die Diagnostik von Lungenmetastasen [15]. Als weitere Schnittbildgebung bietet sich eine CT und MRT (Magnetresonanztomographie) an. Diese bildgebenden Verfahren eignen sich zur genaueren Beurteilung von Fernmetastasen sowie Ausdehnung des Lokalbefundes [21, 22].

Labordiagnostisch wird die Bestimmung des Tumormarker CEA (Carcinoembryonales Antigen) empfohlen, um einen präoperativen Ausgangswert zur Verlaufsbeurteilung im Rahmen der Nachsorge vorliegen zu haben [23]. Die zusätzliche Bestimmung des Tumormarkers CA 19-9

(Carbohydrate Antigen 19-9) erhöht die Aussagekraft im Vergleich zur alleinigen Bestimmung von CEA nicht [15].

6.3 Morphologie und Pathologie

Die Grenze zwischen Kolon und Rektum ist bei 16cm Abstand ab der Anokutanlinie festgelegt. Somit sind Karzinome dem Rektum zugehörig, welche gemessen mit dem starren Rektoskop 16cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt sind [15]. Für das Kollektiv in der vorgelegten Studie wurden Patienten mit einem Kolonkarzinom oder Rektumkarzinom des oberen Drittels eingeschlossen, da diese analog therapiert werden [24]. Das obere Rektumdrittel ist definiert mit einer Entfernung von 12-16cm von der Anokutanlinie [15].

In 90% der Fälle ist das Ergebnis der pathologischen Begutachtung des kolorektalen Karzinoms ein Adenokarzinom, welches sich aus Adenomen entwickelt hat [25]. Das Risiko einer Entartung in ein Adenokarzinom steigt mit steigender Größe >1cm des Adenoms. Sofern Adenome weniger als 10mm messen, beträgt die Wahrscheinlichkeit einer malignen Entartung lediglich 0,4%. Bei einer Größe von >40mm sind bereits zu 68% der Fälle invasive Karzinomanteile histologisch erkennbar. Aus diesem Grund reichen Probiopsien zum sicheren Ausschluss eines karzinogenen Anteils nicht aus. Stattdessen muss ein Adenom vollständig histologisch ausgewertet werden, insbesondere bei großen Präparaten [26].

Bereits 1990 wurde von Vogelstein und Fearon im Hinblick auf die Tumorgenese die Adenom-Karzinom-Sequenz beschrieben. Dabei handelt es sich um eine Hypothese zur Karzinomentstehung aus benignen Adenomen, welche sich schrittweise durch Mutationen im Darmepithel entwickeln und zu einer karzinomatösen Entartung führen [27]. Die Untersuchung dieser molekularen

Einleitung

Mechanismen war im Laufe der Jahre Gegenstand der Forschung im Bereich der Karzinogenese [28].

Neben dem Adenokarzinom können folgende seltenere Sonderformen auftreten: muzinöses Adenokarzinom, Siegelringzellkarzinom, kleinzelliges Karzinom und adenosquamöses Karzinom [26].

Die postoperative histopathologische Diagnostik gibt zudem Auskunft über den Differenzierungsgrad (Grading), welcher von G1 (gut differenziert) bis G4 (undifferenziert) reicht [15].

Des Weiteren finden sich im Pathologiebericht Angaben zur Lymphgefäßinvasion (L-Klassifikation), Blutgefäßinvasion (V-Klassifikation) und Perineuralscheideninvasion (Pn-Klassifikation). Da diese Parameter auch für Patienten in einer prognostisch günstigen R0M0-Situation als Prognosefaktoren gelten und zudem in die Entscheidung zur adjuvanten Therapie einbezogen werden, ist die histopathologische Untersuchung dieser Parameter essenziell [29-34].

Abschließend erfolgt die Einschätzung der Resektionsränder (R-Klassifikation), welche zu den stärksten Prognosefaktoren zählt [15]. Für dieses Kollektiv war diesbezüglich ein R0-Status als Voraussetzung gegeben. Das bedeutet, es waren postoperativ weder mikroskopische (R1) noch makroskopische (R2) Tumorreste nachweisbar [35].

6.4 Klassifikation und Stadieneinteilung

Die genaue Einteilung und Beschreibung der Tumorausbreitung erfolgt nach der Tumor-Nodus-Metastasen (TNM)-Klassifikation [35]. Dabei wird mittels des pT-Stadiums die Ausdehnung des Primärtumors beschrieben. Hierbei ist insbesondere das pT4-Stadium hervorzuheben, welches sowohl im vorliegenden Kollektiv als auch in der Literatur im UICC-Stadium II als

Einleitung

Risikofaktor und mitentscheidendes Kriterium zur Indikationsstellung einer adjuvanten Therapie gilt [15, 36]. Die Ergebnisse von Kumar et al. ergaben für Patienten im UICC-Stadium II mit einem pT4-Stadium ein 5-Jahres-Überleben von 75,3% mit einer adjuvanten Chemotherapie und 69,3% ohne eine adjuvante Chemotherapie [37].

Dieses fortgeschrittene pT-Stadium umfasst als Ausdehnung eine Perforation des viszeralen Peritoneums (pT4a) oder Infiltration anderer Organe bzw. Strukturen (pT4b). Das pN-Stadium gibt Auskunft über den Befall regionärer Lymphknoten. Laut Definition beinhaltet das pN1-Stadium Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten (pN1a=ein regionärer Lymphknoten ; pN1b=2-3 regionäre Lymphknoten) und das pN2-Stadium Metastasen in vier oder mehr regionären Lymphknoten (pN2a=Metastasen in 4-6 regionären Lymphknoten ; pN2b=Metastasen in sieben oder mehr regionären Lymphknoten) [35]. Hierbei ist ebenfalls zu erwähnen, dass das Vorliegen einer Lymphknotenmetastase mit einem erhöhten Progress-Risiko in diesem Kollektiv einhergeht.

Anhand des TNM-Stadiums erfolgt eine Stadieneinteilung mittels der UICC-Klassifikation [35], an welcher sich der Therapiealgorithmus orientiert [38]. Da es sich bei diesem Gesamtkollektiv um ein prognostisch günstiges R0M0-Kollektiv handelt, werden demnach nur das UICC-Stadium I-III betrachtet. Des Weiteren wird das Gesamtkollektiv in zwei Subkollektive unterteilt und gegenübergestellt, um Unterschiede der Prognosefaktoren zu identifizieren. Das Niedrig-Risiko Subkollektiv befasst sich mit den Patienten des UICC-Stadium I-IIa, für welches nach Leitlinien-Empfehlung keine adjuvante Chemotherapie vorgesehen ist. Das Hoch-Risiko Subkollektiv UICC-Stadium IIb-IIIc erhält leitliniengerecht die Indikationsstellung zur adjuvanten Therapie [15].

Tabelle 1: UICC-Klassifikation

UICC-Stadium		TNM-Stadium	Leitlinien-Empfehlung
I		T1/T2, N0, M0	Keine adjuvante Chemotherapie
II	IIa	T3, N0, M0	
	IIb	T4a, N0, M0	Adjuvante Chemotherapie
	IIc	T4b, N0, M0	
III	IIIa	T1/T2, N1a, M0 oder T1, N2a, M0	
	IIIb	T3/T4, N1, M0 oder T2/T3, N2a, M0 oder T1/T2, N2b, M0	
	IIIc	T4a, N2a, M0 oder T3/T4a, N2b, M0 oder T4b, N1/N2, M0	

Legende: UICC=Union international Contre le Cancer, T=Ausdehnung Primärtumor, N=Lymphknotenmetastasen, M=Fernmetastasierung

6.5 Therapie

6.5.1 Chirurgische Therapie

Beim nicht-metastasierten kolorektalen Karzinom ist die operative Entfernung des Primärtumors die therapeutische Empfehlung der ersten Wahl, da dadurch ein deutlicher Überlebensvorteil besteht [39].

Das Ausmaß der Tumorresektion wird anhand der arteriellen Gefäßversorgung bemessen. Zusätzlich wird eine Lymphknotendissektion im Bereich des Lymphabflussgebietes des Tumors vorgenommen. Hierbei sollen zur adäquaten histologischen Beurteilung der N-Klassifikation ≥ 12 Lymphknoten gesichert werden [15]. Simões et al. konnten bei einer Entfernung von ≥ 22 Lymphknoten bei Patienten im UICC-Stadium I-III sogar ein verbessertes OS

Einleitung

(Gesamtüberleben) und PFS (progressionsfreies Überleben) erkennen [40].

Aktuelle Studien befassten sich mit der Frage, wie radikal die Lymphknotendisektion bei Patienten im UICC Stadium I-III sein sollte. Sowohl durch eine komplette mesokolische Resektion als auch durch weniger intensive Verfahren zur Lymphknotenentfernung konnte bisher jedoch kein Unterschied der Inzidenz verzeichnet werden [41, 42].

Nach Empfehlung der Leitlinie kann je nach Erfahrung des Operateurs bei geeigneten Patienten alternativ zu einer offenen Operationstechnik auch eine Laparoskopie erfolgen, wodurch gleiche prognostische Ergebnisse erzielt werden [15]. Sowohl die Laparoskopie als auch die offene Operation (OP) zeigte ähnliche Ergebnisse für das PFS und OS bei der Primärtherapie des nicht-metastasierten Kolonkarzinoms [43]. Insbesondere beim pT4-Tumor konnten durch beide Operationstechniken vergleichbare onkologische Ergebnisse erzielt werden [44]. Das Manual zu gastrointestinalen Tumoren schließt sich dieser Empfehlung an. Es wird jedoch erwähnt, dass eine Konversion von einer Laparoskopie in eine Laparotomie eine Verschlechterung der onkologischen Ergebnisse begünstigen kann [45]. Jedoch haben Patienten mit einem Lebensalter von über 85 Jahren, die sich einem laparoskopischen Eingriff unterzogen haben, die höhere Wahrscheinlichkeit eines kürzeren Krankenhausaufenthaltes und schnelleren Beginn einer oralen Nahrungsaufnahme [46]. Geriatriische Patienten >80 Jahren, welche an einem nicht metastasierten Tumor erkranken, profitieren insgesamt von einer Operation und zeigen eine höhere Überlebensrate im Vergleich zu einem konservativen Management [47]. Beim Vergleich der Laparoskopie, der offenen Resektion und zusätzlich der Roboterresektion konnten Yuval et al. eine ähnliche Wirksamkeit für ROMO-Patienten beweisen, wodurch alle drei chirurgischen Methoden zum Einsatz kommen können [48].

Intraoperativ sollte ein Staging der Leber erfolgen, auch wenn das präoperative Staging unauffällig war. Hierzu wird eine Inspektion durchgeführt und bei offener Operationstechnik zusätzlich eine Palpation. Eine intraoperative Sonographie zur weiteren Metastasensuche wird derzeit auch in der aktuellen Leitlinie von 2019 noch nicht empfohlen [49]. Bei zunehmender Anwendung einer Laparoskopie kann eine intraoperative Ultraschalluntersuchung jedoch zukünftig das Leberstaging verbessern und damit die Entscheidungsfindung während der Primärresektion unterstützen [50].

6.5.2 Adjuvante Therapie

Für alle CRC-Patienten mit einem Tumor im UICC-Stadium IIb-IIIc ist im Anschluss an die primäre operative Therapie entsprechend der S3-Leitlinie eine adjuvante Therapie empfohlen [15]. Hierbei muss zusätzlich zum histopathologischen Stadium, insbesondere dem pN-Status, primär der allgemeine Gesundheitszustand [15] und der individuelle Wunsch des Patienten mitberücksichtigt werden [51]. Kouladouros et al. empfehlen dabei explizit auch die Vorstellung von nicht-fortgeschrittenen Tumorfällen in der Tumorkonferenz, da diese Patienten durch die Umsetzung der Tumorboard-Empfehlungen von einer besseren Prognose profitieren [52].

Bei Vorliegen von bestimmten Kontraindikationen besteht keine Empfehlung zur adjuvanten Chemotherapie. Generell sollte bei einem schlechten Allgemeinzustand (ECOG >2) von einer Chemotherapie abgesehen werden. Laut Leitlinie wird zudem von einer Chemotherapie abgeraten, wenn keine regelmäßige Teilnahme an Kontrolluntersuchungen garantiert werden kann [15]. Diese Kontraindikationen haben auch in der aktuellen Leitlinie weiterhin ihre Gültigkeit [49].

Einleitung

Für Patienten im UICC-Stadium IIb,c kann die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie gestellt werden. Hierbei wird die Empfehlung bei jenen Patienten ausgesprochen, bei welchen definierte Risikofaktoren nachweisbar sind. Hierzu gehört ein pT4-Stadium, eine Tumorperforation/-einriss, eine Operation unter Notfallbedingungen und eine zu geringe Anzahl untersuchter Lymphknoten (<12 Lymphknoten) [15]. In der aktualisierten Leitlinien-Version von 2019 wird zusätzlich die Untersuchung der Mikrosatelliteninstabilität (MSI) empfohlen, wobei beim Nachweis einer MSI im UICC-Stadium II keine Indikation zur Durchführung einer Chemotherapie besteht [49].

Für Hochrisiko-Patienten im UICC-Stadium IIb,c sind Fluoropyrimidine (FP) als Monotherapie indiziert [15, 49]. Diese Empfehlung konnte in aktuellen Studienergebnissen bestätigt werden, wobei Patienten mit einem pT4-Tumor im UICC-Stadium IIb,c sowohl ein besseres PFS als auch OS aufweisen, sofern eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde [53]. Hochrisiko-Patienten im UICC-Stadium IIb,c ohne eine adjuvante Chemotherapie hatten ein signifikant niedrigeres 5-Jahres-Überleben [36]. Um Patienten im UICC-Stadium II, welche durch eine adjuvante Chemotherapie einen Überlebensvorteil haben, zukünftig eindeutiger identifizieren zu können, befassten sich Gao et al. mit der Erstellung von auf Krebsmarkern basierten Gensignaturen [54], die bislang jedoch noch keinen Eingang in die klinische Routine gefunden haben. Für Patienten im UICC-Stadium III wird zur Abschätzung des Benefits einer adjuvanten Therapie und zusätzlich des Rezidivrisikos die Hinzuziehung phänotypischer Subtypen empfohlen [55]. Laut Lang-Schwarz et al. können Tumor-Budding und tumorinfiltrierende Lymphozyten für Patienten des UICC-Stadium II und III zur Indikationsstellung einer adjuvanten Chemotherapie genutzt werden [56]. Die aktuelle Forschung untersucht außerdem derzeit den potenziellen Nutzen von künstlicher Intelligenz zur Risikoklassifikation bei der

Einleitung

Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie für Patienten im UICC-Stadium II und III durch Hinzuziehung von auf Hämatoxylin- und Eosin-Bildern basierten Biomarkern [57].

Für Patienten im UICC-Stadium III ist generell eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Dabei sollte Oxaliplatin in Verbindung mit 5-FU (5-Fluorouracil) bzw. mit Capecitabin zum Einsatz kommen [15, 45]. Dieser Empfehlung zum Chemotherapie-Protokoll für das UICC-Stadium III wird sich in der Literatur angeschlossen [58]. Insbesondere durch das Schema XELOX konnte für Patienten des UICC-Stadium III eine Verbesserung des Gesamtüberlebens beobachtet werden [59, 60]. Um die Wirksamkeit dieses Chemotherapie-Schemas zu überprüfen, wird die tumorale Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Expression als Biomarker diskutiert [59]. Die aktuelle Leitlinie von 2019 empfiehlt den Ausschluss eines Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Mangels nur beim metastasierten kolorektalen Karzinom vor Beginn einer Chemotherapie mit 5-FU, um eine damit verbundene erhöhte Toxizität zu vermeiden [49]. Die Schemata FOLFOX4 und FOLFOX6 eignen sich ebenfalls als adjuvante Chemotherapie im UICC-Stadium III und zeigen eine vergleichbare Wirksamkeit und Toxizität [61-63]. Generell ist eine 6-monatige oxaliplatinhaltige Chemotherapie im UICC-Stadium III vorgesehen. Um die Toxizität zu verringern, wird eine Reduktion auf drei Monate diskutiert. Eine vergleichbare Wirksamkeit konnte bisher jedoch nur für CAPOX und nicht für FOLFOX beobachtet werden [64, 65].

Durch die Zugabe neuer Zytostatika wie Irinotecan zur adjuvanten Chemotherapie konnte keine Verbesserung von OS oder PFS erreicht werden, insbesondere im UICC-Stadium III [66-70].

Antikörper wie Cetuximab oder Bevacizumab erzielten ebenfalls keine Verbesserung des PFS im UICC-Stadium II bzw. III, weshalb die Ergänzung mittels dieser Substanzen bisher nicht empfohlen ist [71-73].

Des Weiteren hat die BRAF- und KRAS-Mutation beim nicht-metastasierten kolorektalen Karzinom nach aktueller Forschungslage keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben oder das Progressrisiko [74].

Das zuvor erwähnte Verständnis der Tumorgenese war auch ein essenzieller Bestandteil bei der Entwicklung der Immuntherapie als Behandlungsoption beim kolorektalen Karzinom. Dabei spielen auch Tumorbiomarker wie das DNA-Mismatch-Repair-System oder der Mikrosatellitenstatus eine wichtige Rolle, um Patienten zu identifizieren, welche von einer Immuntherapie zukünftig einen Nutzen erzielen [75]. Zwei aktuelle Studien bewerten diesbezüglich die Kombination der adjuvanten Chemotherapie mit Checkpoint-Inhibitoren für CRC-Patienten im UICC-Stadium III [76]. Die ATOMIC-Studie testet die Kombination mit Atezolizumab [77], die POLEM-Studie untersucht die Chemotherapie unter Hinzugabe von Avelumab [78].

6.6 Nachsorge

Eine Tumornachsorge sollte beim kolorektalen Karzinom über fünf Jahre durchgeführt werden. In diesem Zeitraum besteht ein erhöhtes Risiko für ein Lokalrezidiv (3-24%), Fernmetastasen (25%) oder einen metachronen kolorektalen Zweittumor (1,5-10%) [15]. Die genaue Strategie und Intensität des Nachsorgeplans bei Patienten mit einem kurativ resezierten, nicht metastasierten kolorektalen Karzinoms ist Bestandteil der aktuellen Forschung, um für jeden Betroffenen ein optimales postoperatives Management zu ermöglichen [10, 79, 80]. Die Ergebnisse von Qaderi et al. zeigten, dass 29-47% der Patienten mit einer ROM0-Situation im UICC-Stadium I-III die Nachsorge

Einleitung

regelmäßiger in Anspruch nehmen, als es laut Leitlinie vorgesehen ist. Dazu gehören Patientengruppen mit einer adjuvanten Chemotherapie, einem Stoma oder einer tumorassoziierten Fatigue. Auch Patienten im UICC-Stadium III führen die Nachsorge, insbesondere im ersten Jahr postoperativ, aufgrund des fortgeschrittenen Tumorstadiums häufiger durch (mehr als 2-3 Nachsorge-Untersuchungen im Jahr). In dieser Studie wird aufgrund dieser Erkenntnisse empfohlen, die Nachsorge individuell an die Bedürfnisse des Patienten anzupassen [81].

Neben dem Ausschluss eines Progresses sollte auch eine psychische Betreuung im Rahmen der Nachsorge erfolgen. Calman et al. betonte die Depression als häufige Nebendiagnose bei Patienten mit einem ROM0-Tumor, welche ebenfalls adäquat diagnostiziert und therapiert werden muss [82]. Zur Beurteilung der postoperativen Lebensqualität wurden Patienten mit einem nicht-metastasierten kolorektalen Karzinom fünf Jahre postoperativ im Rahmen der CREW-Studie nachgesorgt. Laut Wheelwright et al. hatten insbesondere Patienten mit einem niedrigen Grad an Selbstwirksamkeit (Selbstvertrauen im Umgang mit herausfordernden Situationen) eine schlechtere Prognose. Daher sollte unter anderem die soziale Unterstützung im Rahmen der Nachsorge eine explizite Berücksichtigung finden [83].

Generell ist alle drei bis sechs Monate eine symptomorientierte Anamnese und körperliche Untersuchung innerhalb der Nachsorge empfohlen [15, 84].

Zudem sollte der Tumormarker CEA bestimmt werden. Bei einer Erhöhung wird eine weitere Abklärung erforderlich, um eventuelle diagnostische Lücken zu schließen [85]. Durch die Kontrolle dieses Tumormarkers konnte für ROM0-Patienten eine Verbesserung des Gesamtüberlebens erzielt werden [79]. In der Literatur gibt es unterschiedliche Empfehlung hinsichtlich des Zeitintervalls. Leitliniengerecht wird eine Bestimmung alle sechs Monate über mindestens

Einleitung

zwei Jahre empfohlen. In der Literatur gibt es aber auch die Empfehlung, eine vierteljährliche Analyse durchzuführen, um einen Progress auch bei asymptomatischen Patienten in einem potentiell kurativen Stadium zu diagnostizieren [86]. Kim et al. empfehlen für Patienten des UICC-Stadium II und III nach kurativer Resektion eine Kontrolle alle drei bis sechs Monate [87]. Die abdominelle Sonographie wird als einfachstes und kostengünstigstes Verfahren zur Erkennung von Lebermetastasen empfohlen. Diese sollte initial alle sechs Monate und im weiteren Verlauf einmal jährlich durchgeführt werden [15]. In der aktualisierten Leitlinie von 2019 hat diese Empfehlung weiterhin noch Bestand [49].

Patienten mit einem Rektumkarzinom im Stadium II und III sollten sich einmal jährlich einer Röntgen-Thorax Untersuchung unterziehen [15]. Eine explizite Empfehlung hinsichtlich des Rektumdrittels ist hierbei nicht erfolgt. Durch diese Diagnostik können Lungenmetastasen detektiert werden, welche beim Rektumkarzinom häufiger beobachtet werden als beim Kolonkarzinom [88]. Steenhuis et al. empfehlen eine routinemäßige Röntgen-Thorax Aufnahme zum Ausschluss von Lungenmetastasen, unabhängig vom Ergebnis des CEA-Wertes [89].

Eine Schnittbildgebung mittels einer Computertomographie kann zur Erkennung von Fernmetastasen und Lokalrezidiven angewendet werden [15]. Meyerhardt et al. empfehlen die jährliche Durchführung einer CT des Abdomen und Thorax für drei Jahre postoperativ [84]. Chau et al. bewerteten die CT neben CEA als wertvollen Bestandteil der Nachsorge [90].

Als endoskopisches Verfahren sollte nach Leitlinienempfehlung nach einem Jahr eine Koloskopie durchgeführt werden, um Lokalrezidive oder Zweittumore auszuschließen. Wenn der Befund unauffällig ist, genügt eine erneute Kontrolle nach fünf Jahren. Auch Kahi et al. empfehlen die erste postoperative Kontroll-

Einleitung

Koloskopie nach einem Jahr [91]. Falls präoperativ durch einen stenosierenden Tumor keine vollständige Koloskopie möglich war, muss diese innerhalb von sechs Monaten postoperativ nachgeholt werden. Patienten im UICC-Stadium I-III nach kurativer Resektion, äquivalent zu dem prognostisch günstigen Kollektiv in dieser Arbeit, profitieren nachweislich von einer postoperativen endoskopischen Kontrolle [92]. Patienten mit einem R0M0-Stadium erreichen zudem durch die Koloskopie ein verbessertes Gesamtüberleben [79].

6.7 Fragestellung und Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Promotionsarbeit ist die Identifikation der Prognoserelevanz von klinisch-pathologischen Parametern beim primären kolorektalen Karzinom in der R0M0-Situation. Es erfolgte die Erhebung sowohl von perioperative Daten als auch von Nachsorgedaten für Patienten im UICC-Stadium I-III nach kurativer Resektion, um im Rahmen der statistischen Analyse für dieses prognostisch günstige R0M0-Kollektiv neue klinisch-pathologische Prognosefaktoren zu detektieren.

Hierfür wurden die folgenden Fragestellungen formuliert:

- Haben Patienten mit einem höheren BMI einen prognostischen Vorteil?
- Hat das Vorliegen einer oder mehrerer Vorerkrankungen Auswirkungen auf die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie?
- Stellen pathologische Ergebnisse der präoperativ erhobenen Tumormarker CEA und CA 19-9 einen prognostisch ungünstigen Laborparameter dar?
- Welche histopathologischen Parameter werden als Risikofaktoren identifiziert?
- Sollte die adjuvante Chemotherapie streng orientiert an der Leitlinie oder individuell angepasst verabreicht werden?
- Inwieweit profitieren Patienten von einem umfangreichen präoperativen Staging und einer intensivierten postoperativen Nachsorge?
- Ist die Etablierung einer routinemäßigen Anschlussheilbehandlung zu empfehlen?

Um auf diese Fragestellung genauer einzugehen, werden zudem Subkollektive erstellt, um innerhalb des prognostisch günstigen R0M0-Kollektivs zusätzlich eine Gegenüberstellung eines Niedrig- und Hochrisiko-Kollektivs zu erzielen.

Einleitung

Neue Erkenntnisse könnten zukünftig zu einer Optimierung des diagnostischen Ablaufs und der Modifikation von Therapieoptionen beitragen. Dies könnte mit einer verbesserten postoperativen Betreuung des Patienten und langfristigen Reduzierung der Morbidität und Mortalität einhergehen.

7 Material und Methoden

7.1 Herkunft der Patientenproben

Das Kollektiv beinhaltet sowohl Patienten, die über die Biobank im Auftrag der HTCR-Stiftung bereitgestellt wurden (im Folgenden „HTCR-Kollektiv“ genannt), als auch Patienten der SpheroPCT-Studie (im Folgenden „SpheroPCT-Teilkollektiv“ genannt). Die Bezeichnung Patient umfasst sowohl das männliche als auch das weibliche Geschlecht.

Die in dieser Studie verwendeten doppelt kodierten Gewebeproben wurden von der Biobank der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) bereitgestellt. Diese Biobank wird von der Human Tissue and Cell Research (HTCR) Foundation verwaltet. Der Rahmen der HTCR-Stiftung [93], der die Einholung einer schriftlichen Einverständniserklärung aller Spender umfasst, wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU (Genehmigungsnummer 025-12) sowie der Bayerischen Landesärztekammer (Zulassungsnummer 11142) in Deutschland genehmigt.

Die Genehmigung der Ethikkommission für die Patienten der SpheroPCT-Studie ist unter der Projekt-Nummer 252/04 hinterlegt.

7.2 Datenerhebung

Von den Studienzentren bzw. der Biobank im Auftrag der HTCR-Stiftung wurden die folgenden Basisdaten zur Verfügung gestellt. Die Dokumentation erfolgte in einem standardisierten Erhebungsbogen. Dabei wurden die folgenden Variablen in vier übergeordneten Kategorien berücksichtigt:

Material und Methoden

I. Patientenassoziierte Parameter:

Alter bei OP, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), Vorerkrankungen vorhanden, Vorerkrankungen aus dem vaskulären, endokrinologischen, kardialen, urologischen und pulmonalen Fachbereich

II. tumorassoziierte Parameter:

Tumorseite Primärtumor, präoperative Wert der Tumormarker CEA und CA 19-9, Durchführung einer präoperativen Metastasensuche (Staging), Anzahl der Methoden der präoperativen Metastasensuche, Durchführung einer präoperativen Schnittbildgebung, Durchführung einer präoperativen Endoskopie, Operationsverfahren, OP-Lokalisation, Histologie, Grading, pT-Stadium, pN-Stadium, UICC-Stadium, Lymphangiosis carcinomatosa, Blutgefäßinvasion, Perineuralscheideninvasion, Tumordurchmesser

Bei der Erfassung der Seitenangabe des Primärtumors wurde eine zusammenfassende Einteilung in rechtes und linkes Kolon/Rektum vorgenommen. Der rechtsseitige Primärtumor umfasste das Zökum bis einschließlich Colon transversum. Beim Colon descendens bis zum Rektum handelte es sich um einen linksseitigen Primärtumor [94].

Der Tumormarker CEA galt als normwertig in einem Referenzbereich von $\leq 1,5-5,0 \mu\text{g/l}$. Dieser war methodenabhängig und richtete sich nach dem Test, welcher im jeweiligen Klinik-Labor verwendet wurde [95].

Für den Tumormarker CA 19-9 gilt ein normwertiger Referenzbereich $\leq 37 \text{ U/ml}$ [95].

Bei der präoperativen Metastasensuche handelt es sich um die Staging-Untersuchungen.

Material und Methoden

Die UICC-Stadien wurden jeweils in verschiedenen Subgruppen gegenübergestellt. Das UICC-Stadium I+II vs. III stellte Patienten mit und ohne Lymphknotenbefall gegenüber. Die Unterteilung UICC-Stadium I+IIa vs. IIb-IIIc verglich Patienten des prognostisch günstigen Subkollektivs ohne Indikation zur adjuvanten Chemotherapie (UICC-Stadium I+IIa) mit Patienten des prognostisch ungünstigen Subkollektivs mit Indikation zur adjuvanten Chemotherapie (UICC-Stadium IIb-IIIc). Bei der Gegenüberstellung der UICC-Stadien IIb,c und IIIa,b,c wurden die Patienten verglichen, die entsprechend der Leitlinie unterschiedliche Chemotherapie-Empfehlungen erhalten haben. Abschließend wurde insbesondere auf das UICC-Stadium II und die jeweilige pT-Stadium-Verteilung eingegangen, da das pT4-Stadium einen Risikofaktor und Indikator zur Empfehlung zur adjuvanten Chemotherapie darstellt.

III. chemotherapieassoziierte Parameter:

Chemotherapie im UICC-Stadium IIb-IIIc unter Berücksichtigung der Wirkstoffe, Zyklenzahl, Dosierung und Veränderungen der verwendeten Therapeutika bzw. des Schemas entsprechend der Leitlinienempfehlung, Therapierelevanz

Die Therapierelevanz vergleicht Patienten, welche eine Chemotherapie (sowohl leitlinien- als auch nicht leitliniengerecht) erhalten haben mit denjenigen, welche keine Chemotherapie erhalten haben. Dabei werden die Unterschiede zwischen einer adjuvanten Therapie vs. keiner adjuvanten Therapie verdeutlicht.

In der S3-Leitlinie von 2013 und 2019 ist eine stadiengerechte Empfehlung der Wirkstoffe, der Dosis und der Zyklen der jeweiligen Chemotherapie festgeschrieben. In Zusammenschau dieser Angaben konnte im Rahmen der

Material und Methoden

statistischen Auswertung eine Aussage bezüglich der Abweichung von der Chemotherapie getroffen werden, sowohl im Hinblick auf das gesamte Schema als auch auf Unter- bzw. Überdosierungen von einzelnen Wirkstoffen, Dosis der Wirkstoffe und Zyklenanzahl. Dabei wurden die UICC-Stadien IIb,c und III jeweils separat betrachtet und abschließend gegenübergestellt. Hinsichtlich der Veränderungen wurde eine Unterteilung in >50% und <50% der Chemotherapie vorgenommen, welche auf dem Nebenwirkungsprofil basiert.

IV. progressassoziierten Parameter:

Vorliegen eines ersten Progresses (Lokalrezidiv oder Fernmetastasierung), Zeitraum des Auftretens des Progresses, Therapie des Progresses, chemohaltige Therapie des Progresses, Progress nach UICC-Stadium, Patientenstatus (lebt noch/verstorben zum Zeitpunkt der Nachsorge), tumorbedingte Todesursache

Für die Datenerhebung des Teilkollektivs der SpheroPCT-Studie existierte bereits ein standardisierter Erfassungsbogen für die Basis- und Nachsorgedaten. Für den Patientenanteil, der über die Biobank im Auftrag der HTCR-Stiftung bereitgestellt wurde, erfolgte im Rahmen der Promotion äquivalent zum Erhebungsbogen der Sphero-PCT-Studie die Erstellung eines vergleichbaren Erfassungsbogen, um eine einheitliche Dokumentation zu garantieren. Nachdem die Daten in Papierform festgehalten wurden, erfolgte die Übertragung der Daten in einen digitalen Datenspeicher, die sogenannte Filemaker-Datei (Version 19). Zur Vermeidung von Übertragungsfehlern erfolgte die Überprüfung durch eine zweite unabhängige Person.

7.3 Statistische Analyse und Auswertung

Nachdem alle Daten in die Filemaker-Datei übertragen wurden, konnte diese digitale Datenbank in eine Excel-Datei konvertiert werden. Im nächsten Schritt wurde jede Variable codiert. Mittels dieser Codierung konnte später die statistische Auswertung vorgenommen werden.

Nach Fertigstellung der Excel Datei konnte daraufhin eine Konvertierung in eine SPSS-Tabelle vorgenommen werden. Die statistische Analyse wurde mit SPSS-Version 28 durchgeführt.

Im ersten Schritt wurden die Daten auf Normalverteilung geprüft. Hierfür wurden der Kolmogorov-Smirnov-Test und der Shapiro-Will-Test verwendet.

Diese bildeten die Grundlage zur Festlegung der weiteren Testverfahren.

Als nächstes wurde daraufhin die deskriptive Statistik des Kollektivs durchgeführt. Hierzu wurden absolute und relative Häufigkeiten berechnet sowie für einzelne Variablen der Mittelwert, Median und die Streubreite verzeichnet.

Zur Durchführung der Überlebenszeitanalysen wurde im ersten Schritt eine univariate Berechnung mittels der Kaplan-Meier-Methode vorgenommen. Das PFS war definiert als Zeitraum zwischen dem Operationsdatum und dem Datum des ersten Nachweisverfahrens eines Progresses bzw. dem Datum der Durchführung der letzten Nachsorge. Das OS beschreibt den Zeitraum vom Operationsdatum bis zum tumorbedingten Todesdatum bzw. dem Datum der Durchführung der letzten Nachsorge. Dabei fanden der Log-Rank-Test mit Schwerpunkt auf Betrachtung der gesamten Ereignisse und der Breslow-Test mit Gewichtung der früheren Ereignisse Anwendung. Im nächsten Schritt wurde für die signifikanten Variablen der Kaplan-Meier-Analysen mittels der Cox-Regression eine multivariate Überlebenszeitanalyse durchgeführt. Die Bonferroni-Korrektur wird zur Berechnung der korrigierten p-Werte verwendet

[96]. Diese wurde durchgeführt, um einer Alphafehlerkumulierung entgegenzuwirken.

Zum Vergleich ausgewählter Variablen zur Prüfung eines Zusammenhangs wurden 4-Felder Tafeln erstellt. Hierbei war der zweiseitige Test nach Fisher für die Beurteilung der Signifikanz relevant. Als Signifikanzniveau wurde grundsätzlich $p < 0,05$ festgelegt. Bei einem p-Wert zwischen $\geq 0,05$ bis $< 0,1$ wird von einem Trend gesprochen.

Zur Dokumentation der erhobenen statistischen Daten wurde mit Microsoft Word für Mac Version 16 gearbeitet. Mit diesem Programm wurde auch abschließend die Promotion fertiggestellt. Zur Graphikerstellung wurde die SigmaPlot Software (Version 15.0) verwendet.

8 Ergebnis

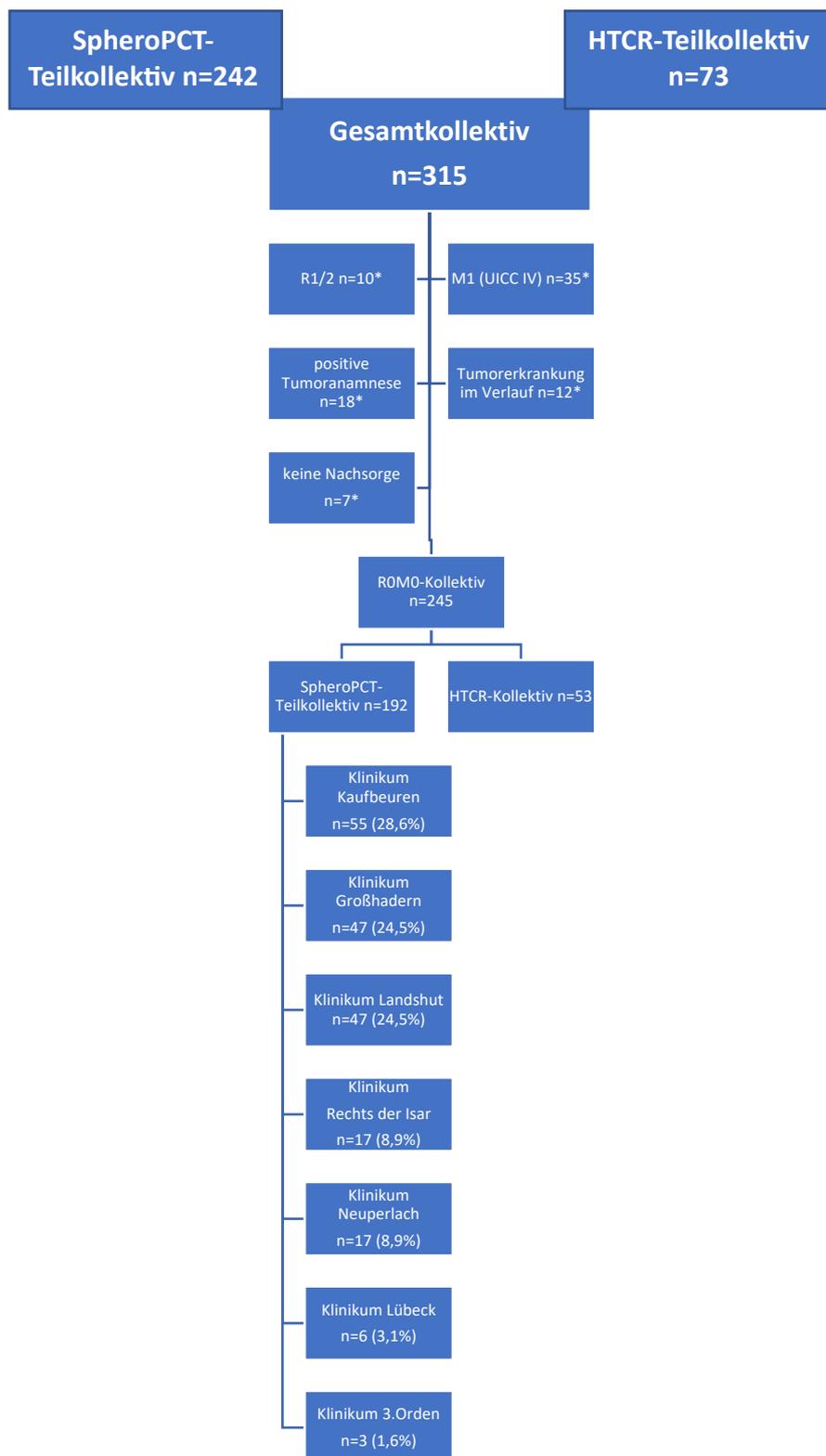


Abbildung 1: Flussdiagramm zur Entstehung und Zusammensetzung des ROM0-Kollektivs n=245

Legende: *teilweise mehrere Variablenausprägungen bei einem Patienten;
 R=Resektionsstatus; M=Metastasierung

Ergebnis

Der Rekrutierungszeitraum dauerte von 2006-2016 und erfolgte in sieben Klinik-Zentren. Der Nachbeobachtungszeitraum erstreckte sich je nach Zeitpunkt der erfolgten OP zwischen einem halben Jahr und 11 Jahren. Im Rahmen der Datenerhebung erfolgte für jeden Patient eine einmalige Erhebung der Nachsorge. Der jeweilige Zeitpunkt dieser Erhebung variierte je nachdem, wie weit die Operation des Patienten bereits in der Vergangenheit lag.

Entsprechend dieser Zeitperiode orientiert sich die Promotion an der zum Zeitpunkt der Rekrutierung geltenden S3-Leitlinie von 06/2013 [15] und der aktualisierten Leitlinie von 01/2019 [49]. Die Literatur bezieht sich einerseits auf aktuelle Studien der letzten 10 Jahre sowie zusätzlich auf die zum Rekrutierungszeitraum passenden Forschungsergebnisse.

Initial beinhaltete das Kollektiv 315 Patienten, davon waren 73 Patienten dem HTCR-Kollektiv und 242 Patienten dem SpheroPCT-Teilkollektiv zugehörig.

Für beide Kollektive wurde eine separate deskriptive Statistik sowie Überlebenszeitanalyse mittels der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Im Anschluss wurde der Entschluss zum Poolen des Kollektivs gefasst. Hierfür waren zwei Gründe verantwortlich:

- Die Ergebnisse zeigten keine signifikanten Unterschiede bezüglich klinisch-pathologischer Parameter (Anhang A, Tabelle 24)
- Es konnte dadurch eine höhere Fallzahl und damit verwertbarere Ergebnisse erzielt werden. Bei vereinzelt Variablen war vor dem Poolen die Fallzahl zu gering, um eine statistische Analyse durchführen zu können.

Aufgrund dieser Gegenüberstellung konnte somit die Entscheidung zum Poolen getroffen werden.

Ergebnis

Im nächsten Schritt wurde eine Selektion vorgenommen mit dem Ziel der Erstellung eines prognostisch günstigen Kollektivs. Folgende Parameter wurden ausgeschlossen, wodurch das Kollektiv um 70 Patienten verringert wurde:

- R1/R2 Status
- M1 (UICC IV)
- Andere Tumorerkrankung im Verlauf
- Positive Tumoranamnese (innerhalb der letzten fünf Jahre)
- keine Nachsorge erfolgt

Im Weiteren werden für die Auswertung und statistische Analyse somit n=245 Patienten mit einem primären kolorektalen Karzinom in der ROMO-Situation betrachtet.

8.1 Auswertung der deskriptiven Statistik des Gesamtkollektivs

Die folgende Tabelle bietet einen Überblick aller zuvor bereits genannten Variablen des ROMO-Gesamtkollektivs sowie die dazugehörige deskriptive Statistik.

Tabelle 2: Übersicht zu Patienten-, Tumor-, Chemotherapie- und progressassoziierten Parametern mit jeweiliger Häufigkeitsangabe für das Gesamtkollektiv n=245

Variable	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
I. Patientenassoziierte Parameter		
1. Alter bei OP in Jahren Median = 69 Streubreite = 38-88 Mittelwert = 67,38		
- \leq Mittelwert	113	46,1%
- $>$ Mittelwert	132	53,9%
2. Geschlecht		
- männlich	155	63,3%
- weiblich	90	36,7%

Ergebnis

Variable	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
3. BMI		
- Untergewicht	6	2,5%
- Normalgewicht	91	37,9%
- Übergewicht	143	59,6%
- keine Angabe	5	
4. Vorerkrankung vorhanden		
- Ja	173	70,6%
- Nein	72	29,4%
4.1 vaskuläre Vorerkrankung		
- Ja	117	49,8%
- Nein	118	50,2%
- Keine Angabe	10	
4.2 endokrinologische Vorerkrankung		
- Ja	85	38,1%
- Nein	138	61,9%
- Keine Angabe	22	
4.3 kardiale Vorerkrankung		
- Ja	64	28,6%
- Nein	160	71,4%
- Keine Angabe	21	
4.4 urologische Vorerkrankung		
- Ja	48	22,4%
- Nein	166	77,6%
- Keine Angabe	31	
4.5 Pulmonale Vorerkrankung		
- Ja	43	20,8%
- Nein	164	79,2%
- Keine Angabe	38	
II. Tumorassoziierte Parameter		
1. Tumorseite Primärtumor^[1]		
- Rechtes Colon	111	45,3%
- Linkes Colon	129	52,7%
- Mehrere Lokalisationen	5	2,0%
2. präoperativer CEA-Wert		
- Pathologisch	56	32,6%

Ergebnis

Variable	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
- Normwertig	116	67,4%
- Keine Angabe	73	
3. präoperativer CA 19-9 Wert		
- Pathologisch	12	8,2%
- Normwertig	135	91,8%
- Keine Angabe	98	
4. Präoperative Metastasensuche		
- Durchgeführt	240	99,6%
- Nicht durchgeführt	1	0,4%
- Keine Angabe	4	
4.1. Anzahl Methoden präOP Metastasensuche		
- 1 Methode	134	55,8%
- > 1 Methode	100	41,7%
- k.A.	6	2,5%
4.2 Schnittbildgebung		
- Durchgeführt	199	82,9%
- Nicht durchgeführt	35	14,6%
- k.A.	6	2,5%
5. Präoperative Endoskopie		
- Durchgeführt	229	99,1%
- Nicht durchgeführt	2	0,9%
- Keine Angabe	14	
6. Operationsverfahren		
- Offene OP	203	82,9%
- Laparoskopie	42	17,1%
7. Lokalisation OP		
- Rechts	107	43,7%
- Links	131	53,5%
- Links+rechts	4	1,6%
- Subtotal	3	1,2%
8. Histologie		
- Adenokarzinom	216	88,2%
- Muzinöses Adenokarzinom	28	11,4%
- Siegelringzellkarzinom	1	0,4%
9. Grading		

Ergebnis

Variable	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
- G1 + G2	185	76,1%
- G3 + G4	58	23,9%
- Keine Angabe	2	
10. pT-Stadium		
- pT1 + pT2	41	16,7%
- pT3 + pT4	204	83,3%
10.1 Risikofaktor pT4		
- pT1-pT3	206	84,1%
- pT4	39	15,9%
11. pN-Stadium		
- pN0	156	63,7%
- pN1	58	23,7%
- pN2	31	12,7%
11.1 pN-Stadium Zusammenfassung		
- pN0	156	63,7%
- pN1 + pN2	89	36,3%
12. UICC I+II / III		
- UICC I+II	156	63,7%
- UICC III	89	36,3%
12.1 UICC I+IIa/IIb-IIIc		
- UICC I +IIa	134	54,7%
- UICC IIb-IIIc	111	45,3%
12.2 UICC IIb,c / IIIa,b,c		
- UICC IIb,c	22	19,8%
- UICC IIIa,b,c	89	80,2%
12.3 UICC II Risikofaktoren		
- pT1-pT3	99	81,8%
- pT4	22	18,2%
13. Lymphangiosis carcinomatosa		
- L0	185	80,8%
- L1	44	19,2%
- Keine Angabe	16	
14. Blutgefäßinvasion		
- V0	220	95,7%
- V1	10	4,3%
- Keine Angabe	15	

Ergebnis

Variable	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
15. Perineuralscheiden- invasion		
- Pn0	122	93,1%
- Pn1	9	6,9%
- Keine Angabe	114	
16. Tumordurchmesser Mittelwert=4,83cm Streubreite=1,20cm - 15,00cm		
- </= Mittelwert	110	58,5%
- > Mittelwert	78	41,5%
- Keine Angabe	57	
III. chemotherapieassoziierte Parameter		
1. Chemotherapie UICC IIb- IIIc leitliniengerecht durchgeführt		
- Ja	15	23,8%
- Nein	48	76,2%
1.1 Chemotherapie UICC IIb,c leitliniengerecht durchgeführt		
- Ja	3	50,0%
- nein	3	50,0%
1.2 Chemotherapie UICC III leitliniengerecht durchgeführt		
- Ja	12	21,1%
- Nein	45	78,9%
2. Therapierelevanz UICC IIb- IIIc		
- Chemotherapie Leitliniengerecht durchgeführt	15	16,0%
- Chemotherapie nicht leitliniengerecht durchgeführt	48	51,1%
- keine Therapie	31	33,0%
2.1 Therapierelevanz UICC IIb,c		
- Chemotherapie		

Ergebnis

Variable	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Leitliniengerecht durchgeführt	3	16,7%
- Chemotherapie nicht leitliniengerecht durchgeführt	3	16,7%
- keine Therapie	12	66,7%
2.2 Therapierelevanz UICC III		
- Chemotherapie leitliniengerecht durchgeführt	12	15,8%
- Chemotherapie nicht leitliniengerecht durchgeführt	45	59,2%
- keine Therapie	19	25,0%
3.1 Zyklusreduktion Chemotherapie UICC IIb-c		
- ja	2	33,3%
- nein	4	66,7%
3.2 Dosisreduktion Chemotherapie UICC IIb-c		
- ja	2	33,3%
- nein	4	66,7%
3.3 Änderung Chemotherapie UICC IIb-c		
- 1 Änderung	2	33,3%
- >1 Änderung	1	16,7%
- Keine Änderung	3	50,0%
4.1 Wirkstoffreduktion Chemotherapie UICC III		
- Ja	34	59,6%
- nein	23	40,4%
4.2 Dosisreduktion Chemotherapie UICC III		
- Ja	20	35,1%
- Nein	37	64,9%
4.3 Zyklusreduktion Chemotherapie UICC III		
- Ja	19	33,3%
- nein	38	66,7%

Ergebnis

Variable	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
4.4 Änderung Chemotherapie UICC III		
- 1 Änderung	21	36,8%
- >1 Änderung	24	42,1%
- Keine Änderung	12	21,1%
IV. Progressassoziierte Parameter		
1. Progress		
- Ja	23	9,4%
- Nein	222	90,6%
1.1 Zeitraum Progress		
- </= 3 Jahren	21	91,3%
- > 3 Jahren	2	8,7%
1.2 Therapie Progress erfolgt		
- ja	17	77,3%
- nein	5	22,7%
- keine Angabe	1	
1.2.1 chemohaltige Therapie Progress		
- Ja	12	70,6%
- Nein	5	29,4%
2. Progress nach UICC- Stadium		
- UICC I bis IIa	4	17,4%
- UICC IIb bis IIIc	19	82,6%
3. Patientenstatus		
- Lebt noch	212	86,5%
- Verstorben	33	13,5%
4. Todesursache tumorbedingt		
- Ja	8	24,2%
- Nein	25	75,8%

Legende: OP=Operation, BMI=Body-Mass-Index, ^[1] rechtsseitige Primärtumor: Zökum bis Colon transversum, linksseitigen Primärtumor: Colon descendens bis Rektum, CEA=Carcinoembryonales Antigen, CA 19-9=Carbohydrate Antigen 19-9, k.A.=keine Angabe, T=Ausdehnung Primärtumor, N=Lymphknotenmetastasen, UICC=Union international Contre le Cancer

8.1.1 Patientenassoziierte Parameter

Der folgende Abschnitt bietet einen Überblick über die patientenassoziierten Parameter (Tabelle 2).

Ergebnis

Durchschnittlich wiesen die Patienten ein Alter von 67,38 Jahre zum Zeitpunkt der Operation auf. Die Streubreite lag zwischen 38-88 Jahren. Der Median lag bei 69 Jahren. 104 von 245 Patienten (42,4%) gehörten mit >70 Jahren zu den älteren Patienten. In der Literatur sind ältere Patienten ebenfalls mit ≥ 70 Jahren definiert [97, 98]

Mit 155 von 245 Patienten (63,3%) beinhaltete das Kollektiv zu einem größeren Anteil männliche Patienten. 90 von 245 Patienten (36,7%) waren Frauen.

Hieraus ergab sich ein Verhältnis Männer zu Frauen von 1,72:1.

Es waren lediglich 6 von 240 Patienten (2,5%) zum Zeitpunkt der OP untergewichtig. 91 von 240 Patienten (37,9%) wiesen ein Normalgewicht auf.

Die Mehrheit der Patienten litt unter Übergewicht. 143 von 240 Patienten (59,6%) wiesen zum Zeitpunkt der Operation einen BMI ≥ 25 kg/m² auf.

173 von 245 Patienten (70,6%) hatten zum Zeitpunkt der Tumorerkrankung Vorerkrankungen aus den folgenden Fachbereichen: vaskulär, endokrinologisch, kardial, urologisch und pulmonal. Nur 72 von 245 Patienten (29,4%) wiesen keine Vorerkrankung auf. Innerhalb der Fachgebiete war die Dokumentation jedoch lückenhaft, wodurch die Datenerhebung mit fehlenden Angaben einherging.

Die meisten Patienten litten zum Zeitpunkt der OP des primären kolorektalen Karzinoms unter einer vaskulären Vorerkrankung (117 von 235 Patienten ; 49,8%). Dabei handelte es sich beispielsweise um eine arterielle Hypertonie oder eine periphere arterielle Verschlusskrankheit.

85 von 223 Patienten (38,1%) waren endokrinologisch vorerkrankt, wie beispielsweise durch eine Hypercholesterinämie oder einen Diabetes mellitus Typ 2.

Außerdem waren 64 von 224 Patienten (28,6%) kardial erkrankt. Als Beispiel kann hier eine koronare Herzkrankheit oder eine Herzklappenpathologie aufgeführt werden.

48 von 214 Patienten (22,4%) wiesen eine Erkrankung aus dem urologischen Formenkreis wie beispielsweise eine benigne Prostatahyperplasie oder eine chronische Niereninsuffizienz auf.

Am seltensten litten die Patienten an einer pulmonale Vorerkrankungen (43 von 207 Patienten ; 20,8%). Bei Auftreten fanden sich Erkrankungen wie eine COPD oder ein Asthma bronchiale.

8.1.2 Tumorassoziierte Parameter

111 von 245 Patienten (45,3%) wiesen den Primärtumor auf der rechten Seite auf. Bei 129 von 245 Patienten (52,7%) lag der Tumor auf der linken Seite.

Lediglich bei 5 von 245 Patienten (2,0%) war der Primärtumor an mehreren Lokalisationen zu finden. Dabei handelte es sich in zwei Fällen um den Befall des Kolon ascendens und Kolon transversum, in weiteren zwei Fällen um das Kolon transversum und die rechte Flexur und bei einem Fall um das Colon descendens und das Sigma.

Im Folgenden wird näher auf die Bestimmung der präoperativ gemessenen Tumormarker eingegangen.

Bei 56 von 172 Patienten (32,6%) war der CEA-Wert pathologisch.

Als weiterer Tumormarker wurde CA 19-9 bestimmt. Nur 12 von 147 Patienten (8,2%) hatten einen pathologischen Wert.

Bei 1 von 241 Patienten (0,4%) wurde keine präoperative Metastasensuche durchgeführt. Bei 134 von 234 Patienten (55,8%) wurde nur eine Methode zur Metastasensuche durchgeführt. 100 von 234 Patienten (41,7%) hatten mindestens zwei Methoden zur Metastasensuche.

Ergebnis

Im Hinblick auf die Methoden wurde ein genaues Augenmerk auf die Schnittbildgebung gelegt. Hierbei handelt es sich um eine Computertomographie, Magnetresonanztomographie oder Kolonographie. Bei 199 von 234 Patienten (82,9%) wurde als Methode zur Metastasensuche eine der Schnittbildgebungen durchgeführt. Bei 35 von 234 Patienten (14,6%) wurde statt einer Schnittbildgebung eine anderweitige Diagnostik durchgeführt. Die folgende Auflistung gibt einen Überblick über die zur Anwendung gekommenen Methoden sowie deren jeweilige Häufigkeit bei den oben genannten n=234 Patienten.

Tabelle 3: Methoden zur präoperativen Metastasensuche mit jeweiliger Häufigkeitsangabe

Methoden zur Metastasensuche	Anzahl
CT Abdomen	178
Sonographie Abdomen	86
CT Thorax	69
MRT Abdomen	9
Röntgen Thorax	9
MRT Leber	2
PE Lunge	1
Knochenszintigraphie	1
Kolonographie	1
MRT (keine genaue Angabe)	1
CT (keine genaue Angabe)	1
Staging (keine genaue Angabe)	6

Legende: CT=Computertomographie, MRT=Magnetresonanztomographie, PE=Probeexzision

Mit 229 von 231 Patienten (99,1%) wurde bei der Mehrheit der Patienten eine präoperative Endoskopie durchgeführt.

Bei 203 von 245 Patienten (82,9%) wurde eine offene Operation des Primärtumors durchgeführt. 42 von 245 Patienten (17,1%) erhielten ein laparoskopisches Verfahren.

Ergebnis

Entsprechend der präoperativ lokalisierten Tumorseite wurde intraoperativ ebenfalls seitenspezifisch die Entfernung vorgenommen. Hierbei wurde bei 131 von 245 Patienten (53,5%) bei den meisten Patienten ein Tumor auf der linken Seite entfernt, gefolgt von 107 von 245 Patienten (43,7%), bei denen der Tumor auf der rechten Seite entfernt wurde. Bei lediglich 4 von 245 Patienten (1,6%) musste sowohl am linken Teil als auch am rechten Teil des Colons operiert werden. 3 von 245 Patienten (1,2%) mussten sich laut OP-Bericht einer subtotalen Resektion unterziehen.

Mit 216 von 245 Patienten (88,2%) wurde bei der Mehrzahl der Patienten in der histopathologischen Untersuchung ein Adenokarzinom diagnostiziert. Bei 29 von 245 Patienten wurde eine spezielle Form des Adenokarzinoms identifiziert. Dabei handelte es sich bei 28 von 245 Patienten (11,4%) um ein muzinöses Adenokarzinom. Lediglich 1 von 245 Patienten (0,4%) zeigte histopathologisch die Ausprägung eines Siegelringzellkarzinoms.

Der nächste Abschnitt bietet einen Überblick über die Gewebeeigenschaften des Primärtumors. Bei dem Großteil der Patienten (185 von 243 ; 76,1%) waren die Tumorzellen gut (G1) bis mäßig differenziert (G2). Bei 58 von 243 Patienten (23,9%) fanden sich in der mikroskopischen Untersuchung schlecht differenzierte (G3) bis völlig undifferenzierte Zellen (G4).

Bezüglich der Ausdehnung des Primärtumors wurde im ersten Schritt eine Gegenüberstellung von pT1 + pT2 entgegen pT3 + pT4 vorgenommen. 41 von 245 Patienten (16,7%) hatten einen Primärtumor im Stadium pT1+pT2, bei diesen Patienten liegt eine Infiltration der Submukosa (pT1) oder Muscularis propria (pT2) vor. Beim Großteil der Patienten (204 von 245; 83,3%) hatte der Primärtumor eine Ausdehnung vom Stadium pT3+pT4, dabei wurde eine Infiltration der Subserosa, des perikolischen bzw. perirektalen Fettgewebes

Ergebnis

(pT3) oder anderer Organe/Strukturen bzw. Perforation des viszeralen Peritoneums (pT4) festgestellt.

Im zweiten Schritt wurde eine weitere Unterteilung vorgenommen, um eine Trennung zwischen Infiltration bzw. Organüberschreitung in das umliegende Gewebe des Primärtumors vorzunehmen. Demnach hatten 206 von 245 Patienten (84,1%) einen Primärtumor des T-Stadiums pT1-pT3, der keine Organüberschreitung aufwies. Bei 39 von 245 Patienten (15,9%) wurde das Stadium pT4 diagnostiziert.

Anhand des pN-Stadiums wurde der regionären Lymphknotenstatus untersucht. Bei 89 von 245 Patienten (36,3%) wurden in der histopathologischen Untersuchung regionäre Lymphknotenmetastasen identifiziert. Dabei hatten 58 von 245 Patienten (23,7%) das Stadium pN1. Der kleinere Anteil mit 31 von 245 Patienten (12,7%) war dem Stadium pN2 zugehörig.

Entsprechend des vorliegenden pT- und pN-Stadiums erfolgte die Einteilung des UICC-Stadiums. Da die vorliegenden Untersuchungen an dem prognostisch günstigen R0M0-Kollektiv durchgeführt wurden, wurde das M1-Stadium und dementsprechend das UICC-Stadium IV nicht weiter berücksichtigt.

Zur detaillierten Beleuchtung der UICC-Stadien wurden unterschiedliche Unterteilungen vorgenommen. Als Erstes erfolgte die Zusammenfassung von UICC I+II gegenüber UICC III. Diese Verteilung reflektierte die zuvor beschriebene Vergabe des pN-Stadiums, da im UICC-Stadium I+II ein pN0 Stadium vorliegt (niedriges Risiko) und im UICC-Stadium III ein pN1-2 Stadium (hohes Risiko). Bei 156 von 245 Patienten (63,7%) ergab die pathologische Auswertung ein UICC-Stadium I und II, bei 89 von 245 Patienten (36,3%) ein UICC-Stadium III. Im nächsten Schritt wurde eine Unterteilung zwischen UICC I+IIa sowie IIb-IIIc vorgenommen. Diese Einteilung beeinflusst das Ausmaß der Behandlung. Patienten im UICC-Stadium I oder IIa werden ausschließlich

Ergebnis

operativ behandelt, während Patienten, die im UICC-Stadium IIb,c oder IIIa,b,c diagnostiziert werden, gemäß der S3-Leitlinie zusätzlich adjuvant therapiert werden. Dabei zeigte sich eine Verteilung mit leichter Gewichtung auf Seiten der Niedrig-Risiko Patienten. 134 von 245 Patienten (54,7%) hatten im UICC-Stadium I+IIa in niedriges Risiko, 111 von 245 Patienten (45,3%) hatten im UICC-Stadium IIb-IIIc ein hohes Risiko.

Im Folgenden wurden die Patienten des UICC-Stadiums IIb-IIIc genauer betrachtet. 22 von 111 Patienten (19,8%) konnten dem UICC-Stadium IIb,c zugeordnet werden. Mit 89 von 111 Patienten (80,2%) wies der Großteil das UICC-Stadium III auf.

Aufgrund fehlender Angaben bezüglich der klinischen und histopathologischen Faktoren konnte nur der Risikofaktor pT4 für das UICC-Stadium IIb,c genauer betrachtet werden. Im UICC-Stadium II hatten 99 von 121 Patienten (81,8%) ein pT3-Stadium und 22 von 121 Patienten (18,2%) ein pT4 Stadium.

Die Invasion von Tumorzellen in die Lymphgefäße (L1) war bei 44 von 229 Patienten (19,2%) und in die Blutgefäße (V1) bei 10 von 230 Patienten (4,3%) nachweisbar. Lediglich bei 9 von 131 Patienten (6,9%) wurde eine Perineuralscheideninvasion detektiert.

Bei insgesamt 188 Patienten wurde im pathologischen Bericht eine Aussage zum Tumordurchmesser getroffen. Der Tumordurchmesser betrug im Mittelwert 4,83cm. Bei 110 von 188 Patienten (58,5%) war der Tumordurchmesser gleich oder unter diesem Durchschnittswert. 78 von 188 Patienten (41,5%) hatten einen überdurchschnittlichen Tumordurchmesser. Die Streubreite des Tumordurchmessers lag zwischen 1,20cm -15,00cm.

Aufgrund fehlender Angaben im Pathologiebericht konnte nicht für alle Patienten eine vollständige Erhebung der Variablen erfolgen.

8.1.3 Chemotherapieassoziierte Parameter

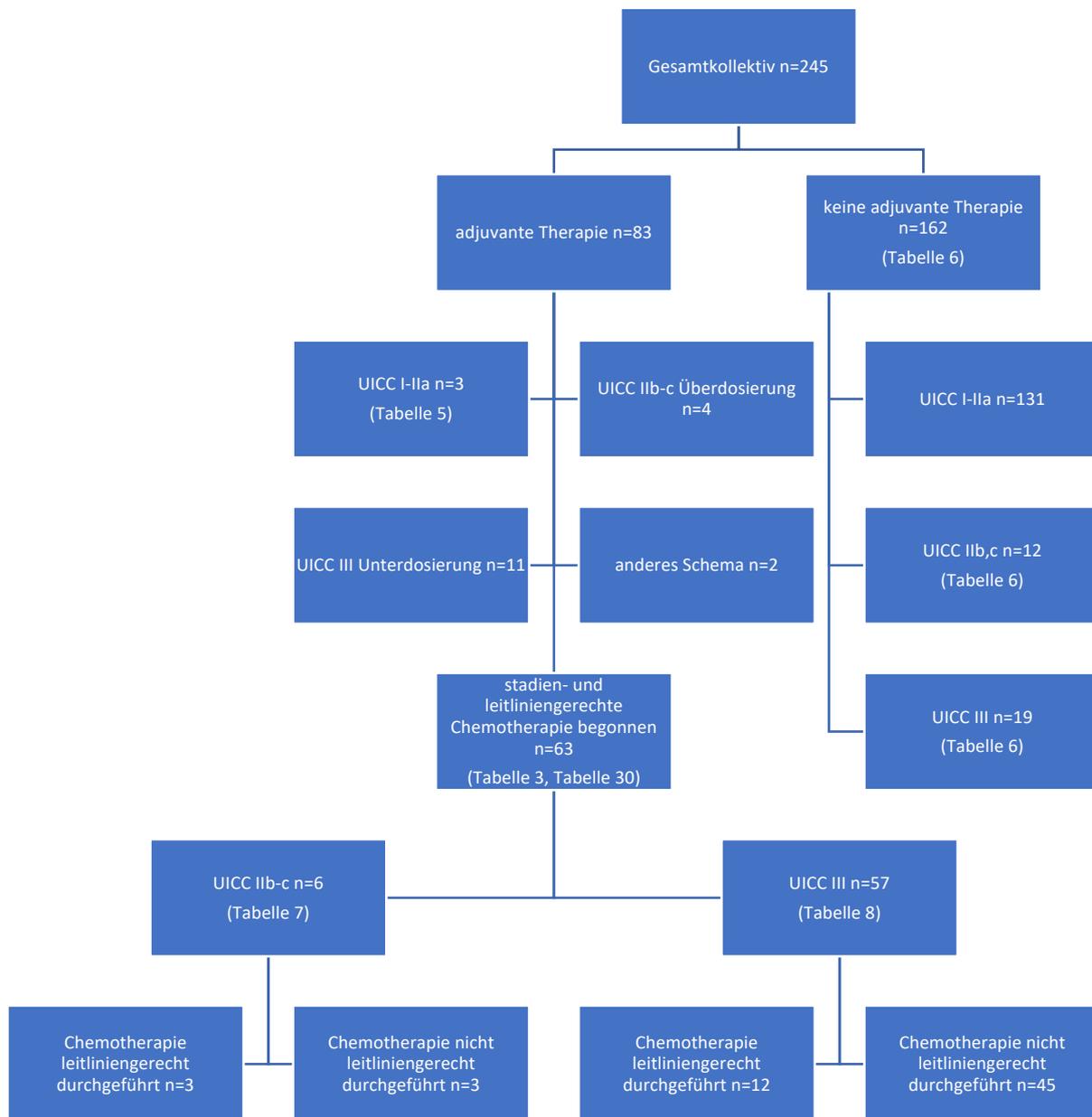


Abbildung 2: Flussdiagramm zur Stadien- und leitlinienabhängigen adjuvanten Chemotherapie

Legende: UICC=Union international Contre le Cancer

Im untersuchten ROMO-Kollektiv wurden 83 von 245 Patienten (33,9%) postoperativ mit einer Chemotherapie behandelt.

Ergebnis

3 von 134 Patienten (2,2%) im UICC-Stadium I-IIa erhielten eine adjuvante Therapie entgegen der Leitlinienempfehlung. Jedoch wurde bei allen drei Patienten dennoch eine Empfehlung zur Chemotherapie im Tumorboard ausgesprochen. Im Folgenden wurden diese drei Patienten genauer charakterisiert (Tabelle 4).

Tabelle 4: Therapie bei Patienten im UICC-Stadium I-IIa

Batch-Nummer	UICC-Stadium	Begründung Chemotherapie	Chemotherapie-Schema	Progress	PFS	OS
4614	IIa	Empfehlung laut Tumorboard	Capecitabin mono	nein	60	60
4381	IIa	Tumorzellhaltige Spülzytologie	Capecitabin mono	Nein	68	68
4447*	IIa	Laut Tumorkonferenz Indikation zur Chemotherapie	Folfox 4	Nein	27	27

Legende: *Patient hat keine längere Nachsorge durchgeführt, PFS=progressionsfreies Überleben, OS=Gesamtüberleben, UICC=Union international Contre le Cancer

Bei vier Patienten wurde die Chemotherapie überdosiert. Dies bedeutet, dass Patienten im UICC-Stadium IIb-c entgegen der zum Rekrutierungszeitraum geltenden S3-Leitlinie [15] anstelle einer Fluoropyrimidin-Monotherapie ein Schema mit Oxaliplatin erhielten und somit für die folgende Auswertung ausgeschlossen wurden. Im Hinblick auf die histopathologischen Parameter war bei diesen Patienten jedoch auffällig, dass zwei Patienten ein L1-Stadium und ein Patient eine Perineuralscheideninvasion aufwiesen. Keiner der vier Patienten hatte eine Blutgefäßinvasion. Passend zum UICC-Stadium hatten alle Patienten ein pT4-Stadium und damit eine Hochrisiko-Situation. Im Gegensatz dazu wurden 11 Patienten im UICC-Stadium III ohne Oxaliplatin untertherapiert und konnten somit nicht weiter berücksichtigt werden. Bei

Ergebnis

diesen Patienten war histopathologisch auffällig, dass bis auf einen Patienten mit einem G3-Stadium alle Patienten nur mäßig differenzierte Tumorzellen (G2) aufwiesen. Zudem hatte, sofern diese Angaben vorlagen, kein Patient eine Blutgefäß- oder Perineuralscheideninvasion.

Zwei der 83 Patienten, beide mit UICC-Stadium IIIc, erhielten ein anderes Therapieschema mit Bevacizumab bzw. Irinotecan. Da diese Zytostatikatherapie nicht der Leitlinie entsprach, wurden diese zwei Patienten im weiteren Verlauf ebenfalls nicht weiter berücksichtigt.

Die weitere statistische Auswertung bezieht sich somit auf 63 Patienten im UICC-Stadium IIb-IIIc. Diese waren von Beginn an mit einer leitliniengerechten Therapie gestartet. 15 von 63 Patienten (23,8%) hatten diese Therapie vollständig erhalten. Das bedeutet, es wurde keine Änderung der Zyklusanzahl, der Dosis oder der Wirkstoffe vorgenommen. 48 von 63 Patienten (76,2%) hatten entsprechend dieser Vorgaben die Therapie nicht leitliniengerecht durchgeführt und waren vom initial empfohlenen Schema abgewichen.

Im Folgenden wird eine genauere Unterteilung dieser 63 Patienten anhand ihres UICC-Stadiums vorgenommen.

Im UICC-Stadium IIb-c (n=6) hatte die Hälfte der Patienten eine leitliniengerechte Therapie erhalten. Die andere Hälfte hatte sich nicht an das festgelegte Fluoropyrimidin-Monotherapie-Schema gehalten. Im UICC-Stadium III erhielten 12 von 57 Patienten (21,1%) ein vollständiges oxaliplatinbasiertes Schema. 45 von 57 Patienten (78,9%) wichen von der empfohlenen oxaliplatinbasierten Therapie ab.

31 Patienten hatten keine Chemotherapie durchgeführt (33,0%), dies entsprach 12 Patienten im UICC-Stadium IIb-c und 19 Patienten im UICC-Stadium III.

Folgende Tabelle 5 beinhaltet eine Übersicht der Patienten, welche entgegen der Leitlinie keine adjuvante Therapie durchgeführt hatten. 15 Patienten haben

Ergebnis

eine Chemotherapie abgelehnt. 4 Patienten haben aufgrund von Komorbiditäten bzw. einem verminderten Allgemeinzustand keine adjuvante Therapie durchgeführt. 3 Patienten erhielten in der Tumorkonferenz keine Empfehlung zur Chemotherapie, wobei keine weiteren Begründungen zu dieser Entscheidung dokumentiert waren. Bei einem Teil der Patienten (n=8) konnte im Rahmen der Nachsorge keine Angabe zu Gründen der Ablehnung erhoben werden.

Tabelle 5: Patienten im UICC-Stadium IIb-IIIc, bei denen keine Chemotherapie durchgeführt wurde

Batch-Nummer	UICC-Stadium	Grund der Ablehnung	Progress	PFS in Monaten	OS in Monaten
UICC-Stadium IIb-c					
4161	IIb	k.A.	ja	33	72
4534	IIb	Pat.-Präferenz	Nein	22	22
4516	IIb	Pat.-Präferenz	Nein	58	58
4929	IIb	Empfehlung Tumorkonferenz	Nein	54	54
4982	IIb	Pat.-Präferenz	Ja	7	27
4772	IIb	Empfehlung Tumorkonferenz	Nein	54	54
5471	IIb	Apoplex	Nein	16	16
4975	IIb	k.A.	Nein	48	48
4502	IIc	Pat.-Präferenz	Nein	70	70
4755	IIc	Pat.-Präferenz	Nein	0	0
4745	IIc	Empfehlung Tumorkonferenz	Nein	46	46
5190	IIc	Pat.-Präferenz	Nein	18	18
UICC-Stadium IIIa-c					
5531	IIIa	Pat.-Präferenz	Nein	13	13
4641	IIIb	Komorbiditäten	Nein	60	60
4312	IIIb	k.A.	nein	26	26
4454	IIIb	Pat.-Präferenz	Nein	70	70
4488	IIIb	schlechter AZ	nein	24	24
4517	IIIb	k.A.	Nein	71	71
4586	IIIb	k.A	Nein	7	7

Ergebnis

4591	IIIb	Pat.-Präferenz	Ja	38	44
4750	IIIb	k.A.	Nein	25	25
5136	IIIb	Pat.-Präferenz	Ja	18	41
5112	IIIb	Pat.-Präferenz	Nein	1	1
5061	IIIb	Pat.-Präferenz	Nein	35	35
4647	IIIb	k.A.	Nein	60	60
5491	IIIb	Pat.-Präferenz	Nein	13	13
5545	IIIb	Pat.-Präferenz	Nein	9	9
4210	IIIc	Komorbiditäten	ja	8	17
4513	IIIc	k.A.	Nein	68	68
5395	IIIc	Alter & AZ-Minderung	Nein	16	16
5427	IIIc	Pat.-Präferenz	Nein	26	26

Legende: Pat.=Patient, AZ=Allgemeinzustand, k.A.=keine Angabe, PFS=Progression Free

Survival/progressionsfreies Überleben, OS=Overall Survival/Gesamtüberleben, UICC=Union international Contre le Cancer

In Tabelle 25 im Anhang B ist eine detaillierte Auflistung der chemotherapierten Patienten zu finden. In dieser Tabelle 25 wurde für jeden Patienten das jeweilige UICC-Stadium, das Chemotherapie-Schema und eine Aussage zur leitliniengerechten Therapie aufgeführt. Im Hinblick auf die Chemotherapie wurde detailliert beleuchtet, ob eine Veränderung der Wirkstoffe, der Dosis oder der Zyklen vorgenommen wurde. Patienten im UICC-Stadium IIb,c wurden entsprechend der Leitlinie ausschließlich mit einer Capecitabin-Monotherapie behandelt. Im UICC-Stadium III wurden die Patienten mit FOLFOX4, FOLFOX6 und XELOX therapiert. Dabei handelt es sich um leitliniengerechte Schemata mit Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin (FP), welches die Wirkstoffe Folsäure, 5-FU und Capecitabin zusammenfasst. Eine Abweichung von der Leitlinie erfolgte durch eine Änderung der empfohlenen Wirkstoffe, der jeweiligen Dosis und der Zyklusanzahl der Chemotherapie. Teilweise erfolgte dabei nur eine Veränderung der genannten Parameter, bei dem anderen Anteil der Patienten mussten mehrere Veränderungen vorgenommen werden.

Ergebnis

Im folgenden Abschnitt wird genauer auf die Veränderung der Chemotherapie im UICC-Stadium IIb,c eingegangen.

Tabelle 6: Zyklus- oder Dosis-Veränderungen der Chemotherapie bei Patienten im UICC-Stadium IIb-c

Veränderung	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
1. Zyklusreduktion		
- Ja	2	33,3%
- Nein	4	66,7%
2. Dosisreduktion		
- ja	2	33,3%
- nein	4	66,7%
3. Änderung Chemotherapie		
- 1 Änderung	2	33,3%
- >1 Änderung	1	16,7%
- Keine Änderung	3	50,0%

Bei einer Capecitabin-Monotherapie (Tabelle 6) wurde zu gleicher Häufigkeit eine Zyklus- bzw. Dosisreduktion vorgenommen, jeweils bei 2 von 6 Patienten (33,3%).

Insgesamt war bei 2 von 3 Patienten (33,3%) nur eine Änderung der Chemotherapie erfolgt. Bei 1 von 3 Patienten (16,7%) wurde sowohl eine Zyklus- als auch eine Dosisreduktion vorgenommen. Entsprechend der Leitlinie wurde bei 3 von 6 Patienten (50,0%) keine Änderung vorgenommen und die Chemotherapie damit vollständig durchgeführt.

Der nächste Abschnitt vermittelt einen Überblick über die Veränderungen der Chemotherapie im UICC-Stadium III.

Tabelle 7: Zyklus-, Dosis- oder Wirkstoff-Veränderungen der Chemotherapie bei Patienten im UICC-Stadium III

Veränderung	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
1. Wirkstoffreduktion gesamt		

Ergebnis

- Ja	34	59,6%
- nein	23	40,4%
1.1 Reduktion FP	24	
1.2 Reduktion Oxaliplatin	29	
1.3 Vollständigkeit Wirkstoffe der Chemotherapie		
- Mittelwert	71,0 %	
- Median	83,3 %	
- Streubreite	8,3% - 100,0%	
- Keine genaue Angabe der Reduktion	2	
- <50% Wirkstoffe	15	27,3%
- >/=50% Wirkstoffe	40	72,7%
2. Dosisreduktion		
- ja	20	35,1%
- nein	37	64,9%
2.1 Dosisreduktion FP	8	
2.2 Dosisreduktion Oxaliplatin	11	
2.3 Dosis der Wirkstoffe		
- Mittelwert	92,8 %	
- Median	100,0 %	
- Streubreite	50,0 % - 100,0%	
- k.A.	12	
- <50% Dosis	0	0,0%
- >/= 50% Dosis	50	100,0%
3. Zyklusreduktion		
- ja	19	33,3%
- nein	38	66,7%
3.1 Vollständigkeit der Zyklen		
- Mittelwert	84,1%	
- Median	100,0 %	
- Streubreite	8,3% - 100,0 %	
- k.A.	1	
- <50% Zyklen	9	16,1%
- >/= 50% Zyklen	47	83,9%
4. Änderung Chemotherapie		
- 1 Änderung	21	36,8%
- >1 Änderung	24	42,1%
- Keine Änderung	12	21,1%

Legende: FP=Fluoropyrimidin, k.A.=keine Angabe

Ergebnis

In 34 Fällen (59,6%) wurden einer oder mehrere Wirkstoffe der Chemotherapie reduziert. Dabei wurde in 24 Fällen FP reduziert und in 29 Fällen Oxaliplatin.

40 von 55 Patienten (72,7%) haben $\geq 50\%$ der gesamten Wirkstoffe erhalten.

Nur 15 von 55 Patienten (27,3%) erhielten nach Abschluss der Chemotherapie weniger als 50% der Wirkstoffe. 23 von 57 Patienten (40,4%) haben weder Oxaliplatin noch FP während der Dauer der Chemotherapie reduziert.

Bei 20 von 57 Patienten (35,1%) musste die Dosis der Wirkstoffe reduziert werden, entweder nur einzelner Bestandteile oder teilweise auch das gesamte Chemotherapie-Protokoll. Bei acht Patienten wurde die Dosis von FP reduziert, bei 11 Patienten Oxaliplatin. Alle Patienten erhielten am Ende der Chemotherapie jedoch $\geq 50\%$ der Dosis der Therapeutika.

Bei 19 von 57 Patienten (33,3%) wurde eine Reduzierung der Zyklen vorgenommen. Mit 38 von 57 Patienten (66,7%) hatte der Großteil die Gesamtzahl der Zyklen erhalten. Insgesamt hatten 47 von 57 Patienten (83,9%) $\geq 50\%$ der Zyklen erhalten. Lediglich 9 von 57 Patienten (16,1%) hatten $< 50\%$ der Zyklen durchgeführt.

Bei 21 von 57 Patienten (36,8%) musste nur eine Veränderung des oxaliplatinbasierten Schemas vorgenommen werden. In der Mehrzahl der Fälle musste die Chemotherapie jedoch mittels mehrerer Varianten verändert werden ($n=24$; 42,1%). 12 von 57 Patienten (21,1%) führten die Chemotherapie leitliniengerecht durch. Das bedeutet, es wurde keine Änderung der Therapie vorgenommen und die Patienten wurden somit von Beginn bis Abschluss der Chemotherapie mit dem vollständigen Chemotherapie-Schema entsprechend der Leitlinien-Empfehlung therapiert.

Nachdem die Chemotherapie-Veränderungen der UICC-Stadien IIb,c vs. III verglichen wurden, ist zu erkennen, dass es unter einer Therapie mit Oxaliplatin häufiger zu Veränderungen kam und demnach auch häufiger vom durch die

Leitlinie empfohlenen Chemotherapie-Schema abgewichen wurde, wie den Ergebnissen in Tabelle 2 zu entnehmen ist.

8.1.3.1 Nebenwirkungen unter adjuvanter Chemotherapie

51 von 63 Patienten (81,0%) litten während der adjuvanten Therapie unter Nebenwirkungen, sowohl Patienten des UICC-Stadium IIb,c als auch III. In den meisten Fällen wurde aufgrund dessen auch eine Veränderung der Chemotherapie vorgenommen. Lediglich fünf Patienten litten unter einer Nebenwirkungen und haben dennoch keine Veränderung der Therapie vorgenommen. Im Folgenden werden die Nebenwirkungen anhand der Häufigkeit aufgeführt, eine Angabe des Schweregrades lag nicht vor.

Entsprechend der Arzneimittel-Fachinformation erfolgte die Einteilung der Nebenwirkung anhand des jeweiligen Organsystems.

Unter einer oxaliplatinbasierten Therapie (Tabelle 8) im UICC-Stadium III trat in den meisten Fällen bei 32 von 57 Patienten (56,1%) eine Erkrankung des Nervensystems auf, meistens in Form von Polyneuropathie. Bei 17 von 57 Patienten (29,8%) trat eine Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems auf. In absteigender Häufigkeit wurde eine Thrombopenie, Leukopenie oder Anämie verzeichnet.

Die dritthäufigste Nebenwirkung war aus dem Organsystem des Gastrointestinaltrakts. 10 von 57 Patienten (17,5%) litten an Symptomen wie Übelkeit mit Erbrechen oder Diarrhoe.

Gefäßerkrankungen traten bei 4 von 57 Patienten (7,0%) auf, dabei erlitten die Patienten zum Beispiel eine Arm- oder Beinvenenthrombose. Allgemeine Beschwerden, wie die Verschlechterung des Allgemeinzustandes und die damit verbundene tumorassoziierte Fatigue, traten ebenfalls bei 4 von 57 Patienten (7,0%) auf.

Ergebnis

Außerdem traten Erkrankungen des Haut und des Unterhautzellgewebes wie ein Hand-Fuß-Syndrom (n=3) auf. Bei jeweils drei Patienten wurden Gefäßerkrankungen und Erkrankungen des Immunsystems registriert. Ebenfalls bei drei Patienten traten allergische Reaktionen auf.

Bei jeweils zwei Fällen kam es zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (z.B. Harnwegsinfekt), des Herzens (z.B. kardiale Dekompensation) und der Leber- und Gallenwege (z.B. Bilirubinanstieg).

Zu gleichen Teilen hatten die Patienten nur eine Nebenwirkung bzw. mehr als eine Nebenwirkung unter der Chemotherapie entwickelt. Somit hatten insgesamt 84,2% der Patienten im UICC-Stadium III unter Oxaliplatin eine Nebenwirkung entwickelt.

Tabelle 8: Nebenwirkungen unter oxaliplatinbasierter Chemotherapie bei Patienten im UICC-Stadium III

Organsystem	Häufigste Erkrankung/Symptomatik	Häufigkeit
Nervensystem	Polyneuropathie	32
Blutes und des Lymphsystem	Thrombozytopenie	17
Gastrointestinaltrakt	Übelkeit, Erbrechen	10
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	AZ-Minderung, Fatigue	4
Gefäß	Thrombosen	4
Haut und des Unterhautzellgewebe	Hand-Fuß-Syndrom	3
Immunsystem	Allergische Reaktion	3
Niere und Harnwege	Nierenversagen, Harnwegsinfekt	2
Herz	Koronarspasmus, kardiale Dekompensation	2
Leber- und Gallenwege	Leberwerterhöhung	2
1 Nebenwirkung		24
>1 Nebenwirkung		24

Legende: AZ=Allgemeinzustand

Ergebnis

Im Gegensatz dazu konnte im UICC-Stadium IIb,c unter einer Capecitabin-Monotherapie eine geringere Vielfalt an Nebenwirkungen beobachtet werden (Tabelle 9). 4 von 6 Patienten (66,7%) litten unter Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes. Hierbei trat in den meisten Fällen, identisch zu einer oxaliplatinbasierten Therapie, ein Hand-Fuß-Syndrom auf.

Weniger häufig kam es zu gastrointestinalen Beschwerden wie Diarrhoe oder Mukositis.

2 von 6 Patienten (33,3%) hatten Nebenwirkungen aus mehreren Organsystemen. Insgesamt 50% der Patienten entwickelten unter einer Therapie mit Capecitabin als Einzelsubstanz eine Nebenwirkung.

Somit ließ sich im Vergleich mit einer oxaliplatinbasierten Therapie festhalten, dass unter einer Capecitabin-Monotherapie weniger häufig Nebenwirkungen zu beobachten waren.

Tabelle 9: Nebenwirkungen unter Capecitabin-Monotherapie bei Patienten im UICC-Stadium IIb,c

Organsystem	Häufigste Erkrankung/Symptomatik	Häufigkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hand-Fuß-Syndrom	4
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	3
1 Nebenwirkung		1
>1 Nebenwirkung		2

Das Auftreten einer Nebenwirkung unter der Chemotherapie stand im signifikanten Zusammenhang mit der Durchführung einer leitliniengerechten Therapie.

Tabelle 10: Kreuztabelle Chemotherapie-bedingte Nebenwirkungen vs. leitliniengerechte Chemotherapie im UICC-Stadium IIb-IIIc

Variable		Chemotherapie UICC IIb-IIIc leitliniengerecht		Zweiseitiger Fisher-Test
		Nein	ja	
Chemotherapie-bedingte Nebenwirkungen	Nein	2	10	p = <0,001
	ja	46	5	

Sobald eine Nebenwirkung auftrat, wurde auch zum Großteil die Chemotherapie nicht leitliniengerecht durchgeführt (46 von 51 ; 90,2%). Sobald keine Nebenwirkung auftrat, wurde eher am empfohlenen Schema festgehalten (10 von 12 ; 83,3%). Daraus ergab sich im zweiseitigen Fisher-Test ein p-Wert von <0,001 (Tabelle 10).

Tabelle 11: Kreuztabelle Chemotherapie-bedingte Nebenwirkungen vs. leitliniengerechte Chemotherapie im UICC-Stadium III

Variable		Chemotherapie UICC III leitliniengerecht		Zweiseitiger Fisher-Test
		Nein	ja	
Chemotherapie-bedingte Nebenwirkungen	Nein	1	8	p = <0,001
	ja	44	4	

Bei detaillierter Betrachtung der oxaliplatinbasierten Chemotherapie im UICC-Stadium III zeigte sich ein identisches Ergebnis im Vergleich zum UICC-Stadium IIb-IIIc. Beim Auftreten von Nebenwirkungen wurde die oxaliplatinbasierte Chemotherapie in den meisten Fällen nicht leitliniengerecht durchgeführt (44 von 48 ; 91,7%). Der zweiseitige Fisher-Test zeigt weiterhin ein signifikantes Ergebnis von p=<0,001 (Tabelle 11).

8.1.4 Progressassoziierte Parameter

23 von 245 Patienten (9,4%) entwickelten einen Progress. Somit hatten 222 von 245 Patienten (90,6%) kein Lokalrezidiv und keine Metastasierung.

Bei 21 der 23 Patienten (91,3%) trat der Progress innerhalb der ersten drei Jahre auf. Lediglich 2 von 23 Patienten (8,7%) hatten erst nach über drei Jahren ein Rezidiv entwickelt.

17 von 22 Patienten (77,3%) führten im Anschluss an die Diagnose des Rezidivs eine Therapie durch. Bei fünf Patienten (22,7%) gab es keine therapeutische Konsequenz. Zu einem Patient gab es keine Informationen bezüglich einer Therapie nach der Rezidivdiagnose.

Im Falle einer Therapie führten 12 von 17 Patienten (70,6%) eine Chemotherapie durch. 5 von 17 Patienten (29,4%) erhielten keine chemohaltige Therapie des Progresses, sondern stattdessen eine OP oder Bestrahlung.

Im UICC-Stadium I-IIa entwickelten vier Patienten einen Progress (17,4%). Die Mehrheit der Patienten (82,6%, n=19), die ihm Rahmen der Nachsorge einen Progress aufwiesen, waren dem UICC-Stadium IIb-IIIc zugehörig.

Die Tabellen 26 und 27 im Anhang C bieten eine Übersicht der Variablenausprägung der Progress-Patienten.

Folgende Tabelle 12 bietet eine Übersicht der Häufigkeitsverteilung der jeweiligen Progress-Lokalisation.

Tabelle 12: Übersicht zur Progress-Lokalisation mit jeweiliger Häufigkeitsangabe

Lokalisation des Progresses	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Leber	5	22,7 %
Lunge	5	22,7 %
Lokalrezidiv	3	13,6 %
Peritoneum	2	9,1 %
Niere	1	4,5 %

Ergebnis

Fern-Lymphknoten	1	4,5 %
Mehrere	5	22,7 %
k.A.	1	

Legende: k.A.=keine Angabe

Die folgende Graphik (Abbildung 3) zeigt die Verteilung der jeweiligen Progress-Patienten auf dem Zeitstrahl. Der Legende ist die jeweilige Ausprägung des Progresses zu entnehmen.

Es ist zu erkennen, dass der späteste Progress nach 41 Monaten auftrat. Somit wird verdeutlicht, dass eine 5-Jahres-Nachsorge ausreichend ist, da alle Patienten innerhalb dieser fünf Jahre einen Progress entwickelt hatten und zu einem späteren Zeitpunkt kein Ereignis mehr auftrat.

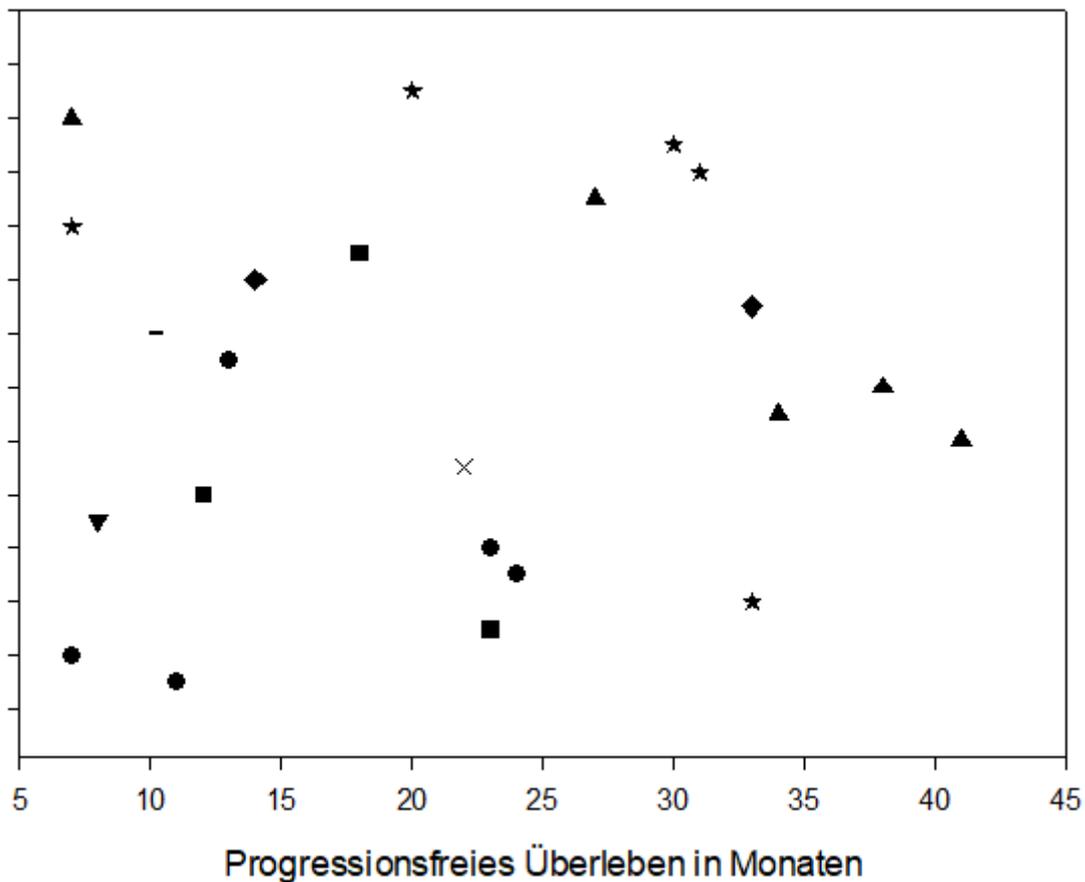




Abbildung 3: Zeitpunkt Diagnose Progress

Innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes waren 33 von 245 Patienten (13,5%) verstorben, davon acht tumorbedingt (24,2%) und 25 nicht tumorbedingt (75,8%). 212 Patienten (86,5%) lebten zum Abschluss der Nachsorge (Datum der letzten Nachsorge: 14.12.2017).

Die Tabelle 28 im Anhang D bietet einen Überblick der Variablenausprägung zu den Patienten, die tumorbedingt verstorben sind.

Abschließend wurden Patienten im Stadium UICC IIb-IIIc, welche eine Chemotherapie erhalten hatten, im Hinblick auf ihr Ansprechen auf die Therapie und damit das Auftreten eines Progress in einer 4-Felder-Tafel gegenübergestellt (Tabelle 13). Patienten im UICC-Stadium IIb-IIIc haben eine ähnlich ungünstige Prognose und werden daher gemeinsam betrachtet. Sofern kein Progress auftritt, haben die Patienten auf die Therapie mit einer Chemotherapie angesprochen. Sobald Patienten einen Progress entwickelt haben, wird dies als Nichtansprechen der Chemotherapie definiert. Lediglich beim CEA-Wert konnte ein signifikantes Ergebnis verzeichnet werden. Weitere Auffälligkeiten konnten nicht herauskristallisiert werden.

Tabelle 13: Kreuztabellen zum Vergleich Chemotherapie-Responder vs. Chemotherapie-Nonresponder im Stadium UICC IIb-IIIc

Variable*	UICC IIb-IIIc mit Chemotherapie		
	Kein Progress/ Therapie- Ansprechen	Progress/ohne Therapie- Ansprechen	Fisher-Test (zweiseitig)
I. Patientenassoziierte Parameter			
1. Alter bei OP in Jahren			1,000
- </= Mittelwert	29	6	
- > Mittelwert	37	8	
2. Geschlecht			0,548
- männlich	39	10	
- weiblich	27	4	
3. BMI			-
- Untergewicht	2	1	
- Normalgewicht	23	5	
- Übergewicht	41	8	
4. Vorerkrankung vorhanden			0,135
- Ja	35	11	
- Nein	31	3	
II. Tumorassoziierte Parameter			
1. Tumorseite Primärtumor ^[1]			-
- Rechtes Colon	26	5	
- Linkes Colon	38	9	
- Mehrere Lokalisationen	2	0	
2. präoperativer CEA-Wert			0,039
- Pathologisch	17	8	
- Normwertig	32	3	
- Keine Angabe n=20			
3. präoperativer CA 19-9 Wert			1,000
- Pathologisch	4	1	
- Normwertig	35	9	
- Keine Angabe			

Ergebnis

Variable*	UICC IIb-IIIc mit Chemotherapie		
	Kein Progress/ Therapie- Ansprechen	Progress/ohne Therapie- Ansprechen	Fisher-Test (zweiseitig)
n=31			
4. Präoperative Metastasensuche			-
- Durchgeführt	66	13	
- Nicht durchgeführt	0	0	
- Keine Angabe n=1			
5. Präoperative Endoskopie			1,000
- Durchgeführt	65	13	
- Nicht durchgeführt	1	0	
- Keine Angabe n=1			
6. Operationsverfahren			1,000
- Offene OP	49	10	
- Laparoskopie	17	4	
7. Adenokarzinom			0,339
- Ja	58	14	
- Nein	8	0	
8. Grading			0,302
- G1 + G2	52	9	
- G3 + G4	14	5	
9. pT-Stadium			1,000
- pT1 + pT2	4	1	
- pT3 + pT4	62	13	
9.1 Risikofaktor pT4			0,322
- pT1-pT3	51	9	
- pT4	15	5	
10. pN-Stadium			-
- pN0	7	3	
- pN1	39	6	
- pN2	20	5	
10. pN-Stadium Zusammenfassung			0,368

Ergebnis

Variable*	UICC IIb-IIIc mit Chemotherapie		
	Kein Progress/ Therapie- Ansprechen	Progress/ohne Therapie- Ansprechen	Fisher-Test (zweiseitig)
- pN0	7	3	
- pN1 + pN2	59	11	
11. Lymphangiosis carcinomatosa			0,225
- L0	40	6	
- L1	22	8	
- Keine Angabe n=4			
12. Blutgefäßinvasion			0,608
- V0	56	12	
- V1	5	2	
- Keine Angabe n=5			
13. Perineural- scheideninvasion			0,228
- Pn0	30	9	
- Pn1	5	4	
- Keine Angabe n=32			
III. chemotherapieassoziierte Parameter			
1. Chemotherapie leitliniengerecht durchgeführt			0,434
- Ja	12	3	
- Nein	42	6	

Legende: *Aufgrund einer zu geringen Fallzahl wurden nicht alle Variablen des Gesamtkollektivs aus Tabelle 2 berücksichtigt. ; OP=Operation, BMI=Body-Mass-Index, ^[1] rechtsseitige Primärtumor: Zökum bis Colon transversum, linksseitigen Primärtumor: Colon descendens bis Rektum, CEA=Carcinoembryonales Antigen, CA 19-9=Carbohydrate Antigen 19-9, k.A.=keine Angabe, T=Ausdehnung Primärtumor, N=Lymphknotenmetastasen

8.2 Überlebenszeitanalysen

8.2.1 univariate Überlebensdaten des Gesamtkollektivs mittels Kaplan-Meier-Überlebenskurven

Nach Abschluss der deskriptiven Statistik erfolgte die univariate Überlebensanalyse mittels Kaplan-Meier-Überlebenskurven und Log-Rank- sowie Breslow-Analysen, sowohl hinsichtlich PFS als auch OS für das ROM0-Gesamtkollektiv (Tabelle 14).

Tabelle 14: Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse zu Patienten-, Tumor- und chemotherapieassoziierten Parametern mit jeweiliger Angabe der Log-Rank- und Breslow-Signifikanz für das Gesamtkollektiv n=245

Variable*	Absolute Häufigkeit (n)	Log-Rank Signifikanz	Breslow Signifikanz
I. Patientenassoziierte Parameter			
1. Alter bei OP in Jahren Mittelwert = 67,38 - <=Mittelwert - >Mittelwert - PFS - OS	113 132	0,136 0,352	0,153 0,838
2. Geschlecht - männlich - weiblich - PFS - OS	155 132	0,926 0,480	0,870 0,843
3. BMI - Untergewicht - Normalgewicht - Übergewicht - k.A. - PFS - OS	6 91 143 5	0,822 0,198	0,852 0,380
4. Vorerkrankung vorhanden - ja - nein - PFS	173 72	0,380	0,314

Ergebnis

Variable*	Absolute Häufigkeit (n)	Log-Rank Signifikanz	Breslow Signifikanz
- OS		0,903	0,365
4.1 vaskuläre Vorerkrankung			
- ja	117		
- nein	118		
- k.A.	10		
- PFS		0,453	0,453
- OS		0,351	0,166
4.2 endokrinologische Vorerkrankung			
- ja	85		
- nein	138		
- k.A.	22		
- PFS		0,229	0,101
- OS		0,916	0,766
4.3 kardiale Vorerkrankung			
- ja	64		
- nein	160		
- k.A.	21		
- PFS		0,671	0,798
- OS		0,829	0,523
4.4 urologische Vorerkrankung			
- ja	48		
- nein	166		
- k.A.	31		
- PFS		0,823	0,930
- OS		0,858	0,715
4.5 Pulmonale Vorerkrankung			
- ja	43		
- nein	164		
- k.A.	38		
- PFS		0,300	0,540
- OS		0,611	0,909
II. Tumorassoziierte Parameter			
1. Tumorseite Primärtumor ^[1]			
- Rechtes Colon	111		
- Linkes Colon	129		

Ergebnis

Variable*	Absolute Häufigkeit (n)	Log-Rank Signifikanz	Breslow Signifikanz
- Mehrere Lokalisationen - PFS - OS	5	0,303 0,558	0,676 0,274
2. präoperativer CEA-Wert - Pathologisch - Normwertig - k.A. - PFS - OS	56 116 73	0,064 0,230	0,041 0,119
3. präoperativer CA 19-9 Wert - Pathologisch - Normwertig - k.A. - PFS - OS	12 135 98	0,932 0,336	0,900 0,115
4.1. Anzahl Methoden präoperative Metastasensuche - 1 Methode - >1 Methode - k.A. - PFS - OS	134 100 6	0,005 0,063	0,006 0,075
4.2 Schnittbildgebung - durchgeführt - nicht durchgeführt - k.A. - PFS - OS	199 35 6	0,740 0,969	0,610 0,446
5. Operationsverfahren - offene OP - Laparoskopie - PFS - OS	203 42	0,699 0,379	0,898 0,393
6. Lokalisation OP - rechts	107		

Ergebnis

Variable*	Absolute Häufigkeit (n)	Log-Rank Signifikanz	Breslow Signifikanz
- links	131		
- links+rechts	4		
- subtotal	3		
- PFS		0,203	0,095
- OS		0,715	0,410
7. Histologie			
- Adenokarzinom	216		
- Muzinöses Adenokarzinom	28		
- Siegelringzellkarzinom	1		
- PFS		0,887	0,882
- OS		0,973	0,809
8. Grading			
- G1 + G2	185		
- G3 + G4	58		
- k.A.	2		
- PFS		0,133	0,143
- OS		0,110	0,088
9. pT-Stadium			
- pT1 + pT2	41		
- pT3 + pT4	204		
- PFS		0,096	0,089
- OS		0,139	0,241
9.1 Risikofaktor pT4			
- pT1-pT3	206		
- pT4	39		
- PFS		0,011	0,009
- OS		0,261	0,885
10. pN-Stadium			
- pN0	156		
- pN1	58		
- pN2	31		
- PFS		0,008	0,016
- OS		0,019	0,002
10.1 pN-Stadium Zusammenfassung			
- pN0	156		
- pN1 + pN2	89		
- PFS		0,005	0,009

Ergebnis

Variable*	Absolute Häufigkeit (n)	Log-Rank Signifikanz	Breslow Signifikanz
- OS		0,006	0,002
11. UICC-Stadium I+II/III			
- UICC I+II	156		
- UICC III	89		
- PFS		0,005	0,009
- OS		0,006	0,002
11.1 UICC-Stadium I+IIa/IIb-IIIc			
- UICC I +IIa	134		
- UICC IIb-IIIc	111		
- PFS		<0,001	<0,001
- OS		0,004	0,006
11.2 UICC-Stadium IIb,c/IIIa,b,c			
- UICC IIb,c	22		
- UICC IIIa,b,c	89		
- PFS		0,504	0,453
- OS		0,684	0,287
11.3 UICC II Risikofaktoren			
- pT1-pT3	99		
- pT4	22		
- PFS		0,001	0,002
- OS		0,051	0,045
12. Lymphangiosis carcinomatosa			
- L0	185		
- L1	44		
- k.A.	16		
- PFS		0,002	0,001
- OS		<0,001	<0,001
13. Blutgefäßinvasion			
- V0	220		
- V1	10		
- k.A.	15		
- PFS		0,292	0,333
- OS		0,142	0,083
14. Perineuralscheideninvasion			
- Pn0	122		

Ergebnis

Variable*	Absolute Häufigkeit (n)	Log-Rank Signifikanz	Breslow Signifikanz
- Pn1 - k.A. - PFS - OS	9 114	0,004 0,608	0,024 0,633
15. Tumordurchmesser Mittelwert=4,83cm - </= Mittelwert - >Mittelwert - k.A. - PFS - OS	110 78 57	0,486 0,994	0,383 0,859
III. chemotherapieassoziierte Parameter			
1. Chemotherapie UICC IIb-IIIc leitliniengerecht - ja - nein - PFS - OS	15 48	0,649 0,237	0,532 0,244
1.1 Chemotherapie UICC III leitliniengerecht - ja - nein - PFS - OS	12 45	0,993 0,272	1,000 0,279
2. Therapierelevanz UICC IIb-IIIc - Chemotherapie Leitliniengerecht durchgeführt - Chemotherapie nicht leitliniengerecht durchgeführt - keine Therapie - PFS - OS	15 48 31	0,781 0,532	0,721 0,590
2.1 Therapierelevanz UICC III - Chemotherapie leitliniengerecht durchgeführt	12		

Ergebnis

Variable*	Absolute Häufigkeit (n)	Log-Rank Signifikanz	Breslow Signifikanz
<ul style="list-style-type: none"> - Chemotherapie nicht leitliniengerecht durchgeführt - keine Therapie - PFS - OS 	45 19	 0,834 0,553	 0,824 0,582
3.1 Wirkstoffreduktion Chemotherapie UICC III <ul style="list-style-type: none"> - Ja - Nein - PFS - OS 	34 23	 0,664 0,084	 0,558 0,086
3.2 Dosisreduktion Chemotherapie UICC III <ul style="list-style-type: none"> - Ja - Nein - PFS - OS 	20 37	 0,204 0,176	 0,160 0,187
3.3 Zyklusreduktion Chemotherapie UICC III <ul style="list-style-type: none"> - Ja - Nein - PFS - OS 	19 38	 0,666 0,066	 0,415 0,032
3.4 Änderung Chemotherapie UICC III <ul style="list-style-type: none"> - 1 Änderung - >1 Änderung - Keine Änderung - PFS - OS 	21 24 12	 1,000 0,287	 0,926 0,183

Legende: *Aufgrund einer zu geringen Fallzahl wurde nicht für alle Variablen des Gesamtkollektivs aus Tabelle 2 eine Überlebenszeitanalyse durchgeführt. OP=Operation, PFS=progressionsfreies Überleben, OS=Gesamtüberleben, BMI=Body-Mass-Index, k.A.=keine Angabe, ^[1] rechtsseitige Primärtumor: Zökum bis Colon transversum, linksseitigen Primärtumor: Colon descendens bis Rektum, CEA=Carcinoembryonales Antigen, CA 19-9=Carbohydrate Antigen 19-9, T=Ausdehnung Primärtumor, N=Lymphknotenmetastasen, UICC=Union international Contre le Cancer

Ergebnis

Für den präoperativen CEA-Wert zeigte sich ein Trend mit $p = 0,064$ für das PFS, wobei Patienten mit einem pathologischen CEA-Wert ein höheres Progress-Risiko hatten im Vergleich zu Patienten mit einem normwertigen CEA-Wert. Allerdings hatte der pathologisch erhöhte CEA-Wert keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Es zeigte sich mit $p = 0,005$ ein signifikantes Ergebnis für die Variable „Anzahl der Methoden bei der Metastasensuche“ im Hinblick auf das PFS und ein Trend ($p = 0,063$) beim Gesamtüberleben. Patienten, bei welchen mehr als eine Methode zur Metastasensuche durchgeführt wurde, hatten eine bessere Prognose und auch ein besseres Gesamtüberleben.

Bei der Einteilung des pT-Stadium errechnete sich für den Risikofaktor pT4 eine Signifikanz ($p=0,011$) und legte damit offen, dass Patienten mit einem pT4-Stadium eine schlechtere Prognose hinsichtlich der Entwicklung eines Progresses hatten. Das pT4-Stadium hatte jedoch keine Auswirkungen auf das Gesamtüberleben ($p=0,261$).

Bei der statistischen Analyse des pN-Stadiums war ein signifikanter Unterschied sowohl in Bezug auf einen Progress als auch auf das Gesamtüberleben (PFS $p=0,005$; OS $p=0,006$) zu erkennen. Patienten mit einem pN1- oder pN2-Stadium hatten demnach eine schlechtere Prognose.

Die Unterteilung des UICC-Stadiums in Niedrigrisiko (UICC I-IIa)- und Hochrisiko (UICC IIb-IIIc)-Patienten bestätigte die signifikante Verteilung des pT- und pN-Stadiums. Patienten der Hochrisiko-Gruppe (UICC-Stadium IIb-IIIc) hatten im Vergleich zur Niedrigrisiko-Gruppe (UICC-Stadium I-IIa) ein signifikant erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines Progresses (PFS $p=<0,001$) und ein prognostisch schlechteres Gesamtüberleben (OS $p=0,004$).

Bei isolierter Betrachtung des UICC-Stadiums III hatten Patienten in diesem fortgeschrittenen UICC-Stadium im Vergleich zum UICC-Stadium I-II ebenfalls

Ergebnis

eine signifikant schlechtere Prognose bezüglich der Entwicklung eines Progresses und des Gesamtüberlebens (PFS $p=0,005$; OS $p=0,006$).

Lediglich bei der detaillierten Betrachtung des prognostisch ungünstigen Kollektivs im UICC-Stadium IIb-IIIc zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeitanalyse für PFS und OS.

Für den Risikofaktor pT-Stadium bei Patienten im UICC II Stadium konnte ebenfalls ein signifikantes Ergebnis bzgl. PFS vermerkt werden ($p=0,001$) und ein Trend hinsichtlich OS ($p=0,051$). Hochrisiko-Patienten im UICC-Stadium II hatten demnach insgesamt eine schlechtere Prognose.

Bei den weiteren histopathologischen Parametern zeigte sich ein signifikanter Überlebensnachteil des progressionsfreien Überlebens bei Vorliegen einer Lymphangiosis carcinomatosa (=L1 ; $p=0,002$) und einer Perineuralscheideninvasion (=Pn1 ; $p=0,004$). Bei dem Nachweis eines L1-Status im Pathologiebericht ergab sich zudem ein signifikanter Nachteil für das Gesamtüberleben (OS $p<0,001$).

Im Hinblick auf die Chemotherapie wurde die Durchführung einer adjuvanten Therapie, sowohl leitlinien- als auch nicht leitliniengerecht, der Nicht-Durchführung einer Therapie im UICC-Stadium IIb-IIIc gegenübergestellt. Es zeigte sich zwar kein signifikantes Ergebnis (PFS $p=0,781$; OS $p=0,532$), anhand des Verlaufs der Überlebenskurve wurde jedoch deutlich, dass Patienten sowohl in Bezug auf das progressionsfreie Überleben als auch auf das Gesamtüberleben eine schlechtere Prognose ohne Therapie aufwiesen.

Der folgende Abschnitt befasst sich damit, welche Auswirkungen die einzelnen Chemotherapie-Veränderungen auf die Prognose der Patienten haben.

Für die Wirkstoffreduktion im UICC-Stadium III zeigte sich im Hinblick auf das Gesamtüberleben ein Trend ($p=0,084$). Patienten, welche die Wirkstoffe vollständig erhalten haben ($n=23$), konnten hinsichtlich OS eine bessere

Ergebnis

Prognose aufweisen im Vergleich zu Patienten, bei denen eine Wirkstoffreduktion erforderlich war (n=34).

Sofern die Zyklen der Chemotherapie vollständig verabreicht wurden, konnte ebenfalls für OS ein Trend (p=0,066) verzeichnet werden. Bei einer Zyklusreduktion (n=19) trat im Vergleich zur Vollständigkeit der Zyklen (n=38) ein schlechteres Gesamtüberleben auf.

Aufgrund der geringen Fallzahl wurde für die Chemotherapie-Veränderungen im UICC Stadium IIb-c keine statistische Überlebenszeitanalyse durchgeführt. Die Kaplan-Meier-Kurven aller betrachteten Variablen des Gesamtkollektivs (Tabelle 14) sind im Anhang E dargestellt.

8.2.2 Multivariate Überlebensanalyse der signifikanten Parameter der Kaplan-Meier-Überlebensdaten mittels Cox-Regressions-Analyse

Für die signifikanten Log-Rank-Parameter der Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse (Tabelle 14) wurde im nächsten Schritt eine multivariate Überlebensanalyse mittels des Cox-Modells durchgeführt.

8.2.2.1 Cox-Regressions-Analyse für PFS

Tabelle 15: Zusammenfassung der Variablen, die das PFS univariat signifikant beeinflussen

Variable	Gruppen	Fallzahlen (n)	Log Rank (p-Wert)
pT-Stadium	pT4 vs. pT1-3	pT1-3=206 pT4=39	0,011
pN-Stadium	pN1-2 vs. pN0	pN1-2=89 pN0=156	0,005
Anzahl Methoden präOP Metastasensuche	1 Methode vs. >1 Methode	1 Methode=134 >1Methode=100 k.A.=6	0,005
Lymphangiosis carcinomatosa	L1 vs. L0	L1=44 L0=185	0,002

Ergebnis

		k.A.=16	
präOP Tumormarker CEA	Path. vs. Norm.	Pathologisch=56 Normwertig=116 k.A.=73	0,064*
Perineural- scheideninvasion	Pn1 vs. Pn0	Pn1=9 Pn0=122 k.A.=114	0,004

Legende: *Einschluss in die Cox-Regressions-Analyse, da dieser p-Wert nahezu signifikant war,

T=Ausdehnung Primärtumor, N=Lymphknotenmetastasen, präOP=präoperativ,

CEA=Carcinoembryonales Antigen, k.A.=keine Angabe

Zunächst wurden mehrere Modelle erstellt, da die Variablen unterschiedlich viele Fallzahlen aufwiesen und dadurch die Modelle unterschiedlich viele Patienten inkludierten.

Im ersten Modell (Tabelle 16) wurde der präoperative CEA-Wert und die Anzahl der Methoden zur präoperativen Metastasensuche gegenübergestellt (n=159).

Für die zweite Variable ergab sich hierbei eine Signifikanz von $p=0,022$, wobei nur eine Methode eine schlechtere Prognose für PFS zeigte.

Tabelle 16: Cox-Regressions-Analyse zu präoperativen Parametern (Modell 1)

Variable	Gruppen	Fallzahlen (n)	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	Signifikanz (p)
Anzahl Methoden präOP Metastasensuche	1 Methode vs. >1 Methode	1 Methode=134 >1 Methode=100 k.A.=6	0,179	0,041-0,780	0,022
präOP Tumormarker CEA	Path. vs. Norm.	Path.=56 Norm.=116 k.A.=73	0,541	0,214-1,364	0,193

Legende: präOP=präoperativ, CEA=Carcinoembryonales Antigen, path.=pathologisch, norm.=normwertig, k.A.=keine Angabe

Ergebnis

Für das zweite Modell (Tabelle 17) wurden die Variablen pN-Stadium, Lymphangiosis carcinomatosa und pT-Stadium korreliert (n=217). Das pN-Stadium sowie pT-Stadium waren signifikant, die jeweils fortgeschrittenen Stadien wiesen eine schlechteres PFS auf. Für L1 zeigte sich ein Trend mit $p=0,057$.

Tabelle 17: Cox-Regressions-Analyse zu Staging-Parametern, ohne Perineuralscheideninvasion (Modell 2)

Variable	Gruppen	Fallzahlen (n)	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	Signifikanz (p)
pT-Stadium	pT4 vs. pT1-3	pT1-3=206 pT4=39	5,043	1,965 – 12,943	<0,001
pN-Stadium	pN1-2 vs. pN0	pN1-2=89 pN0=156	3,415	1,324 – 8,805	0,011
Lymphangiosis carcinomatosa	L1 vs. L0	L1=44 L0=185 k.A.=16	2,407	0,973 – 5,954	0,057

Legende: T=Ausdehnung Primärtumor, N=Lymphknotenmetastasen, k.A.=keine Angabe

Für das dritte Modell (Tabelle 18) wurde zusätzlich zu den Parametern aus Modell 2 die Variable Perineuralscheideninvasion hinzugezogen (n=125). Bei deutlich reduzierter Fallzahl blieben weiterhin das pN-Stadium sowie das pT-Stadium signifikant.

Tabelle 18: Cox-Regression-Analyse zu Staging-Parametern, mit Perineuralscheideninvasion (Modell 3)

Variable	Gruppen	Fallzahlen (n)	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	Signifikanz (p)
pT-Stadium	pT4 vs. pT1-3	pT1-3=206 pT4=39	9,408	2,685 – 32,964	<0,001

Ergebnis

pN-Stadium	pN1-2 vs. pN0	pN1-2=89 pN0=156	4,919	1,635 – 14,802	0,005
Lymphangiosis carcinomatosa	L1 vs. L0	L1=44 L0=185 k.A.=16	1,216	0,415 – 3,563	0,722
Perineural- scheiden- invasion	Pn1 vs. Pn0	Pn1=9 Pn0=122 k.A.=114	1,368	0,358 – 5,233	0,647

Legende: T=Ausdehnung Primärtumor, N=Lymphknotenmetastasen, k.A.=keine Angabe

Als letztes Modell (Tabelle 19) wurden die signifikanten Werte der zuvor erläuterten Modelle gegenübergestellt (n=222). Die Ergebnisse zeigten, dass alle drei Variablen (Anzahl Methoden präOP Metastasensuche, pN-Stadium, pT-Stadium) auch nach der Bonferroni-Korrektur einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit hatten.

Tabelle 19: Cox-Regressions-Analyse zu signifikanten Parametern aus Modell 1-3 (Modell 4)

Variable	Gruppen	Fallzahlen (n)	Hazard Ratio	95% Konfidenz- intervall	Signi- fikanz (p)	Signifi- kanz p nach Bonfer- roni Korrektur
pT- Stadium	pT4 vs. pT1-3	pT1-3=206 pT4=39	4,712	1,891-11,742	<0,001	0,003
pN- Stadium	pN1-2 vs. pN0	pN1-2=89 pN0=156	3,247	1,380-7,640	0,007	0,021
Anzahl Metho- den präOP Metas-	1 Methode vs. >1 Methode	1 Methode= 134 >1Methode= 100 k.A.=6	0,169	0,050-0,577	0,004	0,012

Ergebnis

tasen- suche						
-----------------	--	--	--	--	--	--

Legende: T=Ausdehnung Primärtumor, N=Lymphknotenmetastasen, präOP=präoperativ, k.A.=keine Angabe

8.2.2.2 Cox-Regressions-Analyse für OS

Aufgrund der geringen Fallzahl von tumorbedingt verstorbenen Patienten (n=8) erfolgte keine Cox-Regressions-Analyse für das Gesamtüberleben.

8.3 Statistische Auswertung der Subkollektive des Gesamtkollektivs:

Das Gesamtkollektiv wurde im nächsten Schritt in zwei Subkollektive unterteilt mit der Zielsetzung, Prognosefaktoren von Niedrigrisiko- bzw. Hochrisiko-Patienten jeweils mit bzw. ohne Therapie zu identifizieren. Das erste Subkollektiv beinhaltete die Niedrigrisiko-Patienten des Stadium UICC I+IIa (n=131), welche keine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten (Tabelle 20). Das zweite Subkollektiv umfasste Hochrisiko-Patienten des UICC Stadium IIb-IIIc (n=80), die adjuvant chemotherapiert wurden (Tabelle 21).

8.3.1 Subkollektiv UICC-Stadium I-IIa ohne Chemotherapie

Die folgende Tabelle 20 bietet einen Überblick zur Patientencharakterisierung zum ROMO, UICC-Stadium I-IIa-Kollektiv (n=131), welche keine adjuvante Chemotherapie erhalten haben.

Tabelle 20: Übersicht zu Patienten-, Tumor- und progressassoziierten Parametern im UICC-Stadium I-IIa (n=131) ohne adjuvante Chemotherapie mit jeweiliger Häufigkeitsangabe sowie Log-Rank- und Breslow-Test für PFS

Variable*	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit	Log- Rank Signifikanz	Breslow Signifikanz
I. Patientenassoziierte Parameter				

Ergebnis

Variable*	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit	Log- Rank Signifikanz	Breslow Signifikanz
1. Alter bei OP in Jahren Mittelwert = 68,69 Streubreite 38-88 Median = 70 - </= Mittelwert - > Mittelwert - PFS	55 76	42,0% 58,0%	0,761	0,710
2. Geschlecht - männlich - weiblich - PFS	87 44	66,4% 33,6%	0,428	0,283
3. BMI - Untergewicht - Normalgewicht - Übergewicht - keine Angabe - PFS	2 50 76 3	1,6% 39,1% 59,4%	0,870	0,849
4. Vorerkrankung vorhanden - Ja - Nein - PFS	102 29	77,9% 22,1%	0,911	0,783
II. Tumorassoziierte Parameter				
1. Tumorseite Primärtumor ^[1] - Rechtes Colon - Linkes Colon - Mehrere Lokalisationen - PFS	64 65 2	48,9% 49,6% 1,5%	0,550	0,607
2. präoperativer CEA-Wert - Pathologisch - Normwertig - Keine Angabe - PFS	26 65 40	28,6% 71,4%	0,860	0,824
3. präoperativer CA 19-9 Wert - Pathologisch - Normwertig	6 77	7,2% 92,8%		

Ergebnis

Variable*	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit	Log- Rank Signifikanz	Breslow Signifikanz
- Keine Angabe - PFS	48		0,615	0,619
4. Präoperative Metastasensuche - Durchgeführt - Nicht durchgeführt - Keine Angabe - PFS	127 1 3	99,2% 0,8%	0,897	0,897
4.1 Anzahl Methoden präOP Metastasensuche - 1 Methode - > 1 Methode - k.A. - PFS	70 51 6	55,1% 40,2% 4,7%	0,109	0,110
5. Präoperative Endoskopie - Durchgeführt - Nicht durchgeführt - Keine Angabe - PFS	122 1 8	99,2% 0,8%	0,895	0,895
6. Operationsverfahren - Offene OP - Laparoskopie - PFS	113 18	86,3% 13,7%	0,455	0,458
8. Histologie - Adenokarzinom - Muzinöses Adenokarzinom - PFS	121 10	92,4% 7,6%	0,552	0,557
8. Grading - G1 + G2 - G3 + G4 - Keine Angabe - PFS	106 24 1	81,5% 18,5%	0,840	0,891
9. pT-Stadium - pT1 + pT2 - pT3 - PFS	35 96	26,7% 73,3%	0,238	0,244
10. pN-Stadium - pN0	131	100%		

Ergebnis

Variable*	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit	Log- Rank Signifikanz	Breslow Signifikanz
- pN1 + pN2 - PFS	0	0%	-	-
11. Lymphangiosis carcinomatosa - L0 - L1 - Keine Angabe - PFS	119 6 6	95,2% 4,8%	0,724	0,727
12. Blutgefäßinvasion - V0 - V1 - Keine Angabe - PFS	125 2 4	98,4% 1,6%	0,822	0,824
13. Perineural-scheideninvasion - Pn0 - Pn1 - Keine Angabe - PFS	70 0 61	100% 0%	-	-
III. Progressassoziierte Parameter				
1. Progress - Ja - Nein	4 127	3,1% 96,9%	-	-
1.1 Zeitraum Progress - </= 3 Jahren - > 3 Jahren	4 0	100% 0%	-	-
2. Patientenstatus - Lebt noch - Verstorben	117 14	89,3% 10,7%	-	-
3. Todesursache tumorbedingt - Ja - Nein	1 13	7,1% 92,9%	-	-

Legende: *Aufgrund einer zu geringen Fallzahl wurden nicht alle Variablen des Gesamtkollektivs aus Tabelle 2 in der Charakterisierung des Subkollektivs berücksichtigt. OP=Operation, BMI=Body-Mass-Index, ^[1] rechtsseitige Primärtumor: Zökum bis Colon transversum, linksseitigen Primärtumor: Colon descendens bis Rektum, CEA=Carcinoembryonales Antigen, CA 19-9=Carbohydrate Antigen 19-9, k.A.=keine Angabe, T=Ausdehnung Primärtumor, N=Lymphknotenmetastasen

Ergebnis

Die patientenassoziierten Parameter zeigten bei Geschlecht, BMI und vorhandenen Vorerkrankungen eine annähernd gleiche Verteilung im Vergleich zum Gesamtkollektiv. Die Patienten waren lediglich im Mittelwert 1,31 Jahre älter. Der Median lag bei 69. Sowohl die Streubreite als auch die Verteilung des Alters um den Mittelwert zeigte jedoch ebenfalls ein annähernd gleiches Ergebnis wie bei Betrachtung aller Patienten im Gesamtkollektiv.

Ebenso verhielt es sich mit den tumorassoziierten Parametern. Hierbei zeigte sich ebenfalls eine ähnliche Verteilung der Ausprägung der Variablen im Vergleich zum Gesamtkollektiv, wenn auch ohne signifikante Ergebnisse.

Vier Patienten mit dem UICC-Stadium Ila entwickelten einen Progress, alle innerhalb der ersten drei Jahre. Einer dieser Patienten verstarb zudem tumorbedingt. Für die patientenassoziierten Parameter dieser Progress-Patienten zeigte sich eine breite Varianz in der Variablenausprägung. Bei allen Patienten wurden eine präoperative Metastasensuche und Endoskopie durchgeführt. Es wurde durchgehend eine offene Operation angewandt. Im Pathologiebericht fand sich, soweit angegeben, bei allen vier Progress-Patienten ein pT3- und pN0-Stadium, sowie ein L0-, V0- und pN0-Stadium. Eine Übersicht der Variablenausprägung dieser vier Progress-Patienten (ROM0, UICC-Stadium I-Ila) ist Tabelle 29 im Anhang F zu entnehmen.

Im Vergleich zum Gesamtkollektiv konnten für dieses Subkollektiv keine signifikanten Parameter eruiert werden, welche einen Einfluss auf das Risiko zur Entwicklung eines Progress hatten. Sowohl der präoperative CEA-Wert als auch histopathologische Parameter wie das pT-Stadium, pN-Stadium, Lymphangiosis carcinomatosa und Perineuralscheideninvasion ergaben kein signifikantes Ergebnis. Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven des Subkollektivs UICC-Stadium I-Ila ohne Chemotherapie befinden sich im Anhang G.

8.3.2 Subkollektiv UICC-Stadium IIb-IIIc mit Chemotherapie

Tabelle 21 umfasst die Patientencharakterisierung zum ROM0, UICC-Stadium IIb-IIIc-Kollektiv (n=80), welche eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben.

Tabelle 21: Übersicht zu Patienten-, Tumor-, chemotherapieassoziierte und progressassoziierten Parametern im UICC-Stadium IIb-IIIc (n=80) mit adjuvanter Chemotherapie mit jeweiliger Häufigkeitsangabe sowie Log-Rank- und Breslow-Test für PFS

Variable*	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit	Log-Rank Signifikanz	Breslow Signifikanz
I. Patientenassoziierte Parameter				
1. Alter bei OP in Jahren Mittelwert = 63,45 Streubreite 40-86 Median = 65 - </= Mittelwert - > Mittelwert - PFS	35 45	43,8% 56,3%	0,969	0,791
2. Geschlecht - männlich - weiblich - PFS	49 31	61,3% 38,8%	0,314	0,262
3. BMI - Untergewicht - Normalgewicht - Übergewicht - PFS	3 28 49	3,8% 35,0% 61,3%	0,513	0,603
4. Vorerkrankung vorhanden - Ja - Nein - PFS	46 34	57,5% 42,5%	0,079	0,042
II. Tumorassoziierte Parameter				
1. Tumorseite Primärtumor ^[1] - Rechtes Colon - Linkes Colon - Mehrere Lokalisationen	31 47 2	38,8% 58,8% 2,5%		

Ergebnis

Variable*	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit	Log-Rank Signifikanz	Breslow Signifikanz
- PFS			0,938	0,963
2. präoperativer CEA-Wert				
- Pathologisch	25	41,7%		
- Normwertig	35	58,3%		
- Keine Angabe	20			
- PFS			0,051	0,035
3. präoperativer CA 19-9 Wert				
- Pathologisch	5	10,2%		
- Normwertig	44	89,8%		
- Keine Angabe	31			
- PFS			0,494	0,280
4. Präoperative Metastasensuche				
- Durchgeführt	79	100,0%		
- Nicht durchgeführt	0	0,0%		
- Keine Angabe	1			
- PFS			-	-
4.1 Anzahl Methoden präOP Metastasensuche				
- 1 Methode	42	53,2%		
- > 1 Methode	37	46,8%		
- PFS			0,001	<0,001
5. Präoperative Endoskopie				
- Durchgeführt	78	98,7%		
- Nicht durchgeführt	1	1,3%		
- Keine Angabe	1			
- PFS			0,869	0,869
6. Operationsverfahren				
- Offene OP	59	73,8%		
- Laparoskopie	21	26,3%		
- PFS			0,633	0,825
7. Histologie				
- Adenokarzinom	72	90,0%		
- Muzinöses Adenokarzinom	8	10,0%		
- PFS			0,217	0,225
8. Grading				
- G1 + G2	61	76,3%		

Ergebnis

Variable*	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit	Log-Rank Signifikanz	Breslow Signifikanz
- G3 + G4 - PFS	19	23,8%	0,183	0,183
9. pT-Stadium - pT1 + pT2 - pT3 + pT4 - PFS	5 75	6,3% 93,8%	0,905	0,813
9.1 pT1-pT3 vs. pT4 - pT1-pT3 - pT4 - PFS	60 20	75,0% 25,0%	0,115	0,094
10. pN-Stadium - pN0 - pN1 + pN2 - PFS	10 70	12,5% 87,5%	0,309	0,297
11. Lymphangiosis carcinomatosa - L0 - L1 - Keine Angabe - PFS	46 30 4	60,5% 39,5%	0,151	0,132
12. Blutgefäßinvasion - V0 - V1 - Keine Angabe - PFS	68 7 5	90,7% 9,3%	0,588	0,636
13. Perineuralscheideninvasion - Pn0 - Pn1 - Keine Angabe - PFS	39 9 32	81,3% 18,8%	0,198	0,439
III. chemotherapieassoziierte Parameter				
1. Chemotherapie leitliniengerecht - Ja - Nein - PFS	15 48	23,8% 76,2%	0,649	0,532
IV. Progressassoziierte Parameter				

Ergebnis

Variable*	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit	Log-Rank Signifikanz	Breslow Signifikanz
1. Progress				
- Ja	14	17,5%		
- Nein	66	82,5%	-	-
1.1 Zeitraum Progress				
- </= 3 Jahren	13	92,9%		
- > 3 Jahren	1	7,1%	-	-
2. Patientenstatus				
- Lebt noch	71	88,8%		
- Verstorben	9	11,3%	-	-
3. Todesursache tumorbedingt				
- Ja	5	55,6%		
- Nein	4	44,4%	-	-

Legende: *Aufgrund einer zu geringen Fallzahl wurden nicht alle Variablen des Gesamtkollektivs aus Tabelle 2 in der Charakterisierung des Subkollektivs berücksichtigt. OP=Operation, BMI=Body-Mass-Index, ^[1] rechtsseitige Primärtumor: Zökum bis Colon transversum, linksseitigen Primärtumor: Colon descendens bis Rektum, CEA=Carcinoembryonales Antigen, CA 19-9=Carbohydrate Antigen 19-9, k.A.=keine Angabe, T=Ausdehnung Primärtumor, N=Lymphknotenmetastasen

Die patientenassoziierten Parameter zeigten im Hinblick auf das Alter, das Geschlecht, den BMI und das Vorhandensein einer Vorerkrankung ein ähnliches Verteilungsmuster im Vergleich zum Gesamtkollektiv. Jedoch waren die Patienten im Durchschnitt mit 63,45 Jahren etwas jünger, wodurch auch die Streubreite von 40-86 Jahren und der Median mit 65 Jahren geringer war. Jedoch war die Verteilung um den Mittelwert vergleichbar mit dem Gesamtkollektiv.

Die tumorassoziierten Parameter zeigten bis auf eine Ausnahme ebenfalls eine ähnliche Verteilung der Variablenausprägung wie beim Gesamtkollektiv. Da im prognostisch ungünstigen Kollektiv die fortgeschrittenen UICC-Stadien berücksichtigt wurden, hatten mit 70 von 80 Patienten (87,5%) ein deutlich größerer Patientenanteil Lymphknotenmetastasen (pN1/2) als im

Ergebnis

Gesamtkollektiv (89 von 245 ; 36,3%), welches auch die niedrigeren UICC-Stadien inkludierte.

Dieses Subkollektiv präsentierte 80 Patienten im UICC-Stadium IIb-IIIc, bei welchen entsprechend der Leitlinie eine adjuvante Chemotherapie indiziert war. Daher spiegelten die chemotherapieassoziierten Parameter die gleichen Ergebnisse im Hinblick auf die leitliniengerechte Therapie wider wie die erhobenen Ergebnisse im Gesamtkollektiv.

Es erlitten 14 Patienten einen Progress. Bei einem dieser Patienten trat dieser erst nach über drei Jahren auf.

Wie bereits beim prognostisch günstigen Subkollektiv zeigten die patientenassoziierten Parameter eine breite Varianz der Variablenausprägung. Mit acht Patienten hatte der Großteil der Progress-Patienten einen pathologischen CEA-Wert. Identisch zu den Progress-Patienten im UICC-Stadium I-IIa wurde auch bei den Patienten im UICC-Stadium IIb-IIIc eine präoperative Metastasensuche und Endoskopie durchgeführt. Alle Patienten hatten ein Adenokarzinom. Bei genauerer Betrachtung der histopathologischen Parameter fiel auf, dass bis auf einen Patienten alle Progress-Patienten ein pT3- oder pT4-Stadium hatten. Die Mehrzahl der Patienten wies zudem als prognostisch ungünstige Parameter Lymphknotenmetastasen (pN1, pN2) und eine Lymphangiosis carcinomatosa (L1-Stadium) auf. Bezüglich der adjuvanten Therapie führten lediglich drei Patienten die Chemotherapie leitliniengerecht durch.

Neun Patienten waren zum Zeitpunkt der Nachsorge verstorben, mit 55,6% der überwiegende Anteil tumorbedingt. Einen Überblick zu diesen 14 Progress-Patienten liefert die Tabelle 30 im Anhang H.

Im prognostisch ungünstigen Kollektiv zeigte der präoperative CEA-Wert ebenfalls, wie bereits im Gesamtkollektiv, mit $p = 0,051$ einen Trend. Ein neuer

Trend konnte bei der Variable Vorerkrankung verzeichnet werden. Hierbei wurde ein p-Wert von 0,079 errechnet. Weitere neue signifikante Werte konnten nicht herauskristallisiert werden. Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven des Subkollektivs UICC-Stadium IIb-IIIc mit Chemotherapie sind im Anhang I zu finden.

8.3.3 Variablenvergleich der beiden Subkollektive sowie Identifikation signifikanter Unterschiede

Im nächsten Schritt wurden beide Subkollektive (UICC I-IIa ohne Chemotherapie vs. UICC IIb-IIIc mit Chemotherapie) zum Vergleich gegenübergestellt (Tabelle 22).

Im UICC-Stadium I-IIa waren zu einem größeren Anteil (n=79) Patienten, die älter als der Durchschnitt waren. Die weiteren patientenassoziierten Parameter zeigten eine ähnliche Häufigkeitsverteilung zwischen den Subkollektiven. Im Hinblick auf die tumorassoziierten Parameter wiesen Patienten des prognostisch ungünstigen Kollektivs verhältnismäßig häufiger den Primärtumor auf der linken Seite auf. Des Weiteren wurde im UICC-Stadium IIb-IIIc häufiger ein L1, V1 und Pn1 Stadium diagnostiziert, welche demnach prognostisch ungünstige Parameter darstellten.

Im zweiseitigen Fisher-Test konnten signifikante Unterschiede beim Alter, den Vorerkrankungen, beim Operationsverfahren, der Lymphangiosis carcinomatosa, der Blutgefäß- und der Perineuralscheideninvasion verzeichnet werden.

Tabelle 22: Kreuztabellen zum Vergleich UICC-Stadium I-IIa ohne Chemotherapie vs. UICC-Stadium IIb-IIIc mit Chemotherapie

Variable*	UICC I-IIa ohne Chemo (n=131)	UICC IIb-IIIc mit Chemo (n=80)	Fisher-Test (zweiseitig)
I. Patientenassoziierte Parameter			
1. Alter bei OP in Jahren Mittelwert UICC I-IIa ohne Chemo=68,69 Mittelwert UICC IIb-IIIc mit Chemo=63,45 - </= Mittelwert - > Mittelwert	52 79	52 28	<0,001
2. Geschlecht - männlich - weiblich	87 44	49 31	0,462
3. BMI - Untergewicht - Normalgewicht - Übergewicht	2 50 76	3 28 49	_**
4. Vorerkrankung vorhanden - Ja - Nein	102 29	46 34	0,002
II. Tumorassoziierte Parameter			
1. Tumorseite Primärtumor ^[1] - Rechtes Colon - Linkes Colon - Mehrere Lokalisationen	64 65 2	31 47 2	_**
2. präoperativer CEA- Wert - Pathologisch - Normwertig - Keine Angabe	26 65 40	25 35 20	0,115
3. präoperativer CA 19- 9 Wert - Pathologisch - Normwertig	6 77	5 44	0,536

Ergebnis

Variable*	UICC I-IIa ohne Chemo (n=131)	UICC IIb-IIIc mit Chemo (n=80)	Fisher-Test (zweiseitig)
- Keine Angabe	48	31	
4. Präoperative Metastasensuche			1,000
- Durchgeführt	127	79	
- Nicht durchgeführt	1	0	
- Keine Angabe	3	1	
5. Präoperative Endoskopie			1,000
- Durchgeführt	122	78	
- Nicht durchgeführt	1	1	
- Keine Angabe	8	1	
6. Operationsverfahren			0,028
- Offene OP	113	59	
- Laparoskopie	18	21	
7. Adenokarzinom			0,615
- Ja	121	72	
- Nein	10	8	
8. Grading			0,382
- G1 + G2	106	61	
- G3 + G4	24	19	
9. Lymphangiosis carcinomatosa			<0,001
- L0	119	46	
- L1	6	30	
- Keine Angabe	6	4	
10. Blutgefäßinvasion			0,014
- V0	125	68	
- V1	2	7	
- Keine Angabe	4	5	
11. Perineuralscheiden- invasion			<0,001
- Pn0	70	39	
- Pn1	0	9	
- Keine Angabe	61	32	

Legende: *Aufgrund einer zu geringen Fallzahl und der Gegenüberstellung der UICC-Stadien wurden nicht alle Variablen des Gesamtkollektivs aus Tabelle 2 in der Charakterisierung des Subkollektivs

Ergebnis

berücksichtigt. **aufgrund von 2x2-Felder-Tafeln keine statistische Berechnung erfolgt,
OP=Operation, BMI=Body-Mass-Index, ^[1] rechtsseitige Primärtumor: Zökum bis Colon transversum,
linksseitigen Primärtumor: Colon descendens bis Rektum, CEA=Carcinoembryonales Antigen, CA 19-
9=Carbohydrate Antigen 19-9

9 Diskussion

9.1 Vergleich des Gesamtkollektivs mit repräsentativen Literaturangaben

Zunächst wurde ein Literaturvergleich vorgenommen, um die Vergleichbarkeit dieses Patientenkollektivs mit den Kollektivcharakteristika der Literatur zu überprüfen. Identisch zu dem vorgelegten Patientenkollektiv wurde zum Vergleich Literatur mit ROM0-Kollektiven herausselektiert.

Im Patientenkollektiv waren die Patienten durchschnittlich 67,38 Jahre zum Zeitpunkt der OP. In der Literatur war der Altersdurchschnitt geringer [60, 61, 67, 71, 99].

Jedoch waren bei Saltz et al. [68] und Ychou et al. [69] die Mehrheit der Patienten älter als der Durchschnitt, was in diesem Patientenkollektiv ebenfalls der Fall war.

Insgesamt waren mehr Männer als Frauen eingeschlossen, sowohl in diesem Patientenkollektiv als auch in der Literatur [60, 61, 67-69, 71, 73, 99]. Lediglich eine überprüfte Studie hatte zu einem geringen Prozentsatz mehr Frauen als Männer rekrutiert [72].

Im Patientenkollektiv war der Primärtumor zu 52,7% auf der linken Seite lokalisiert. In der Literatur wurde der Primärtumor größtenteils ebenfalls auf der linken Seite diagnostiziert [69-71, 99]. In einem Kollektiv hatte die Mehrheit mit 57% der Patienten einen rechtseitigen Primärtumor [68].

Der präoperative CEA-Wert zeigte ebenfalls überwiegend Normwerte, sowohl im Patientenkollektiv als auch in der Literatur [60, 67, 68].

Bei Taieb et al. wurde bestätigt, dass eine offene Operation häufiger durchgeführt wurde [71], entsprechend dem Patientenkollektiv in dieser Studie. Dieses Patientenkollektiv zeigte zudem vergleichend zur Literatur eine gleiche Häufigkeitsverteilung der prognostisch ungünstigen Parameter im Hinblick auf das pT-Stadium pT3-pT4 bzw. auch unter isolierter Betrachtung von pT4 [71],

sowie V1 und Pn1 [68]. Im Hinblick auf das Grading wurde das häufigere Auftreten eines G1-G2 Stadiums bestätigt [71]. In den Kollektiven der Literatur war jedoch häufiger eine Lymphknotenmetastasierung zu finden als bei den Patienten in diesem Kollektiv [67, 69, 72, 73]. Diese Verteilung ließ sich jedoch dadurch erklären, dass in der Literatur die Mehrheit der Patienten ein UICC-Stadium III hatten [61, 67, 73, 99], wohingegen in diesem Patientenkollektiv mit 63,7% der Großteil der Patienten das UICC-Stadium I und II aufwies und damit auch ein N0-Stadium.

Identisch zu diesem Patientenkollektiv hatte in der Literatur der Großteil der Patienten keine Blutgefäß- oder Perineuralscheideninvasion [68].

Somit konnte hiermit das Resümee gezogen werden, dass es sich um ein repräsentatives ROMO-Kollektiv handelt und dass bis auf das pN-Stadium eine vergleichbare Verteilung insbesondere der prognostisch ungünstigen Parameter vorliegt. Insgesamt fällt zudem auf, dass im vorgelegten Patientenkollektiv eine Vielzahl von Variablen für die Kollektivcharakterisierung berücksichtigt werden. Eine tabellarische Übersicht des Literaturvergleichs ist in Tabelle 31 im Anhang J einsehbar.

9.2 Vergleich der S3-Leitlinien 2013 und 2019 hinsichtlich adjuvanter Chemotherapie

Die Promotion orientierte sich im Hinblick auf die adjuvante Chemotherapie des R0-resezierten Primärtumors an der S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom Version 1.0 vom Juni 2013. Diese Leitlinie hatte zum Zeitpunkt der Rekrutierung Gültigkeit [15]. Im Januar 2019 wurde die neueste Version der S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom veröffentlicht [49], welche sich aktuell in Überarbeitung befindet (Stand 22.03.2024). In dieser Arbeit kommen einerseits die Empfehlungen der zum Rekrutierungszeitraum geltenden S3-Leitlinien von 2013

Diskussion

als auch ein Ausblick auf die aktualisierten Empfehlungen der S3-Leitlinie von 2019 zur Anwendung. In Vorbereitung auf den Diskussionsabschnitt zu den Ergebnissen zur adjuvanten Chemotherapie werden daher im Folgenden die Neuerungen von 2013 auf 2019 im Bereich der adjuvanten Therapie des Primärtumors aufgeführt.

Tabelle 23: Vergleich der S3-Leitlinien zum kolorektalen Karzinom von 2013 und 2019 bezüglich Änderungen im Abschnitt zur adjuvanten Chemotherapie

S3-Leitlinie 06/2013	S3-Leitlinie 01/2019
Nicht explizit erwähnt	postoperativ zeitnaher Beginn der adjuvanten Therapie (innerhalb von 8 Wochen)
Keine Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie durch Mikrosatelliten-Status	Im UICC-Stadium II vor Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie Mikrosatelliten-Status bestimmen, bei MSI-H keine adjuvante Chemotherapie im UICC-Stadium II
Für UICC-Stadium III nur FOLFOX4-Schema definiert	Für UICC-Stadium III FOLFOX4, FOLFOX6 und XELOX -Schema definiert
Keine Altersbeschränkung bzgl. Oxaliplatin	>70 Jahren kein Oxaliplatin
Keine Erwähnung dieser Substanzen	Kein Einsatz von monoklonalen Antikörpern (Cetuximab, Bevacizumab) oder Irinotecan

Diskussion

Chemotherapie im UICC-Stadium II kann mit FP als Monotherapie erfolgen	Chemotherapie im UICC-Stadium II sollte mit FP als Monotherapie erfolgen
adjuvante Therapie über 6 Monate	Oxaliplatinhaltige Therapie über 3 Monate bei niedrigem Rezidivrisiko (T1-3, N1), über 6 Monate bei hohem Risiko (T4, N2)

Legende: MSI=Mikrosatelliteninstabilität, FP=Fluoropyrimidin

In der Leitlinie von 2019 wurde ein zeitnaher Beginn (innerhalb von 8 Wochen) der adjuvanten Chemotherapie nach der Operation des Primärtumors empfohlen. Diese Empfehlung wurde 2013 noch nicht ausgesprochen. Seit 01/2019 sollte im UICC-Stadium II der Mikrosatelliteninstabilitäts-Status bei der Indikationsstellung zur Chemotherapie geprüft werden. Sobald eine Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) nachgewiesen wurde, sollte bei Patienten im UICC II Stadium keine Chemotherapie durchgeführt werden [49]. Im Jahr 2013 sollte der MSI-Status noch nicht in die Entscheidung zur Indikationsstellung der Chemotherapie miteinbezogen werden. In der Leitlinie von 2013 waren Chemotherapieprotokolle zur Capecitabin-Monotherapie und FOLFOX4 aufgeführt [15]. Im Jahr 2019 wurde diese Liste der Protokolle im UICC-Stadium III durch FOLFOX6 und XELOX ergänzt [49], welche zuvor jedoch bereits im Tumormanual des Tumorzentrum München zu finden waren [45].

Seit 2019 sollen Patienten über 70 Jahren im UICC-Stadium III kein Oxaliplatin erhalten. Zudem sollte auf die monoklonalen Antikörper Cetuximab und Bevacizumab oder Irinotecan verzichtet werden [49]. Diese Einschränkung wurde 2013 noch nicht ausgesprochen [15].

Als nächsten Punkt empfahl die Leitlinie von 2019 für Patienten im UICC-Stadium II, dass eine Chemotherapie mit Fluoropyrimidinen (FP) eingesetzt

werden sollte. Hierbei gab es eine Änderung der strikten Formulierung [49]. 2013 war die Empfehlung noch weniger streng, es wurde lediglich ausgesprochen, dass eine Chemotherapie mit Fluoropyrimidinen erfolgen kann [15]. Die Fluoropyrimidine umfassen das Infusionsschema mit 5-FU/Folinsäure bzw. das orale Schema mit Capecitabin.

Als letzte Neuerung wurde seit 2019 eine Empfehlung zur expliziten Dauer der oxaliplatinhaltigen adjuvanten Therapie ausgesprochen. Demnach sollte bei einem niedrigem Rezidivrisiko (pT1-3, pN1) über 3 Monate eine Therapie mit Oxaliplatin (CAPOX/XELOX-Schema) erfolgen. Sobald ein hohes Rezidivrisiko (pT4, pN2) vorlag, sollte weiterhin über 6 Monate eine oxaliplatinbasierte Therapie (FOLFOX-, CAPOX/XELOX-Schema) verabreicht werden [49]. In der Leitlinie von 2013 wurden allgemein sechs Monate als ideale Therapiedauer der Chemotherapie empfohlen [15].

9.3 Analyse der Notwendigkeit einer intensivierten präoperativen Diagnostik

9.3.1 Intensiviertes Staging mit mehreren Diagnostikmethoden

Im Ergebnis der univariaten sowie multivariaten Datenanalyse zeigten sich signifikante Ergebnisse im Hinblick auf die Anzahl der Methoden zur Metastasensuche. Sobald im Rahmen des präoperativen Staging mehr als eine Methode zur Diagnostik durchgeführt wurde, verbesserte sich einerseits das progressfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben. Bei Patienten, bei denen nur eine Methode zur präoperativen Metastasensuche durchgeführt wurde, trat in diesem Patientenkollektiv häufiger ein Progress auf. Kjellmo et al. [100] betonte in seiner Rezension ebenfalls wie grundlegend ein präoperatives Staging für die Prognose des Patienten ist. Balyasnikova et al. sahen eine dringliche Notwendigkeit in der Anwendung mehrerer bildgebender Verfahren in Kombination zur Diagnostik der Fernmetastasierung [101]. Ähnliche Staging-

Vorgaben wurden in der Rezension von Engelen et al. [102] diskutiert. Nasseri et al. empfehlen routinemäßig eine umfangreiche präoperative Bildgebung [103]. In der S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom werden multiple Untersuchungen präoperativ empfohlen, insbesondere bei unklaren Befunden, beim Verdacht auf Fernmetastasen oder Infiltration von benachbarten Arealen [15]. Damit kann die Vermutung aufgestellt werden, je gründlicher die Diagnostik durchgeführt wurde, desto geringer war das Progress-Risiko und die damit verbundene Wahrscheinlichkeit eines tumorbedingten Versterbens. In der Literatur wurde ebenfalls aufgeführt, dass durch ein gründliches Staging das Risiko eines Progress reduziert werden kann [104].

9.3.2 Vergleich der verschiedenen präoperativen Diagnostikmethoden

In diesem Patientenkollektiv zeigte sich keine Signifikanz der Überlebensdaten in Bezug auf die Durchführung einer Schnittbildgebung. Patienten, welche eine Magnetresonanztomographie oder Computertomographie präoperativ erhielten, hatten keinen Überlebensvorteil im Vergleich zur Sonographie. Die genannten Diagnostikmethoden zeigten hinsichtlich PFS und OS nahezu gleichwertige Ergebnisse.

Wie auch in diesem Kollektiv identifizierten Martínez-Ares et al. die Abdomensonographie ebenfalls als spezifische und sensitive Diagnostik [105]. Bor et al. beschrieben die Abdomensonographie als günstige und nicht-invasive Diagnostikmethode, welche eine einfach zugängliche Alternative zur Schnittbildgebung darstellt [106]. Rafaelsen et al. hatten herausgefunden, dass ein kontrastverstärkter Ultraschall eine vergleichbare Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur Multidetektor-Computertomographie hat und demnach eine alternative Diagnostik beim Screening auf Lebermetastasen darstellt [107]. Dieses Ergebnis wurden bei Quiaia et al. bestätigt [20]. Die S3-Leitlinie zum

kolorektalen Karzinom empfiehlt die Abdomen-Sonographie als präoperative Basisuntersuchung [15], welche dementsprechend auch in der Empfehlung der deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zu finden ist [108]. Auch die ESMO-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom von 2013 betonte den Nutzen einer Ultraschalluntersuchung des Abdomens im Rahmen des Stagings, eine CT-Abdomen-Untersuchung wurde jedoch als geeigneter eingestuft, um Lebermetastasen und Tumorkomplikationen wie eine Perforation oder Obstruktion festzustellen [109]. Die Durchführung eines CT-Abdomens wurde auch zur Erhebung des pT-Stadiums empfohlen [110]. Das Manual zu gastrointestinalen Tumoren des Tumorzentrum München schließt sich der routinemäßigen Durchführung der Abdomensonographie an. Lediglich bei Auffälligkeiten in der Sonographie bzw. Verdacht auf eine Metastasierung der Lunge kann ein CT des Abdomens bzw. der Lunge diskutiert werden [45]. Die MRT-Bildgebung eignete sich ebenfalls zur Diagnostik von Lebermetastasen [111]. Tudyka et al. hatten eine hochauflösende MRT-Bildgebung zudem als geeignet erwiesen, um eine genaue Einstufung des Rektumkarzinoms vornehmen zu können [110]. Dieser Ansicht schlossen sich auch Bauer [112], Moreno et al. [113] und Kaur et al. [114] an. Die Ergebnisse von Hogan et al. weisen darauf hin, dass ein CT Thorax präoperativ nicht zwingend notwendig ist, da Lungenmetastasen beim kolorektalen Karzinom seltener auftreten [115]. Yongue et al. sahen ebenfalls keine Notwendigkeit eines CT-Thorax zum Ausschluss von Lungenmetastasen, solange auch keine Lebermetastasen nachgewiesen wurden [116]. Eine CT-Thorax Untersuchung zur Diagnose von Lungenmetastasen sollte Hochrisiko-Patienten vorbehalten sein. Hierbei muss zudem im Vorfeld eine therapeutische Konsequenz diskutiert werden. Demnach sollte der Patient der Strahlenbelastung nur ausgesetzt werden, sofern auch eine Lungenresektion als

therapeutische Option in Frage kommt [117]. Es sollte somit vor der Indikationsstellung zur Computertomographie eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Im Hinblick auf die CT-Untersuchung könnte somit, insbesondere im Bereich des Thorax, auf die zusätzliche Strahlenbelastung verzichtet werden, um den Patient vor potenziell strahleninduzierten Folgeschäden zu schützen. Nach Gegenüberstellung der Schnittbildgebung und der Sonographie haben beide Diagnostikmethoden einen Stellenwert in der präoperativen Diagnostik des kolorektalen Karzinoms. Die Indikationsstellung sollte anhand des individuellen Risikoprofils des Patienten erfolgen.

9.3.3 Bedeutung der Tumormarker CEA und CA 19-9 in der präoperativen Diagnostik

Die präoperative Erhebung des Tumormarkers CEA wurde in diesem Kollektiv als wichtiger Prognosefaktor identifiziert. Patienten mit einem pathologischen CEA-Wert zeigten eine ungünstigere Prognose, sowohl im Hinblick auf das Auftreten eines Progresses als auch bezüglich des Gesamtüberlebens. Der zusätzlich erhobene Tumormarker CA 19-9 stellte sich in diesem Patientenkollektiv nicht als prognostisch relevant heraus.

Hofmann et al. identifizierten CEA ebenfalls als prognostischen Parameter [118]. Zudem wurde in der Literatur empfohlen, diesen Tumormarker auch bei der Indikationsstellung zur adjuvanten Therapie zu berücksichtigen [118]. Die Studie von Baqar et al. stuft den CEA-Wertes als verlässlichen Parameter im Hinblick auf das Anzeigen eines Progresses und als Prognosefaktor für das Gesamtüberleben nach initial kurativer Operation ein [119]. Der Artikel von Giessen-Jung et al. unterstützte die Ansicht, dass der präoperative CEA-Wert einen wichtigen Prognosefaktor beim Kolonkarzinom darstellt [120]. Weitere Literaturangaben bestätigten ebenfalls CEA als richtungsweisenden

prognostischen Parameter beim Staging [121-125]. Im Vergleich zu diesem Kollektiv stuften anderer Patientenkollektive die Bestimmung beider Tumormarker, CEA und CA 19-9, auch in Kombination, als prognostisch relevant ein [120, 126, 127].

Ergänzend ist jedoch zu erwähnen, dass diese Labordiagnostik mit höheren Kosten verbunden war [121, 128].

Auf Grundlage der Überlebensdaten dieses Kollektivs könnte zukünftig auf günstigere bildgebende Verfahren wie die Sonographie zurückgegriffen werden. Die somit verfügbaren finanziellen Mittel könnten dadurch in die Tumormarker-Labordiagnostik investiert werden. Somit könnte gleichzeitig eine ausgewogene Wirtschaftlichkeit erreicht werden.

9.4 Untersuchung von prognostischen histopathologischen Parametern

In diesem Kollektiv konnten mehrere histopathologische Parameter als Risikofaktoren identifiziert werden. Patienten mit einem pT4-Stadium hatten eine schlechtere Prognose. Dies zeigte sich sowohl im Hinblick auf das Gesamtkollektiv als auch bei isolierter Betrachtung der Hochrisiko-Patienten im UICC-Stadium II, welche als Risikosituation ein pT4-Stadium vorwiesen. Ein positiver Lymphknotenstatus stellte sich in diesem Kollektiv ebenfalls als prognostisch ungünstig heraus. Das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen erhöhte damit das Risiko eines Rezidivs. Das Gleiche galt für Patienten mit einer Perineuralscheideninvasion und einer Lymphangiosis carcinomatosa. Ein Pn1-beziehungsweise L1-Stadium stellte sich als ungünstiger Prognose-Parameter heraus.

Baxter et al. definierten einen pT4-Tumor im UICC-Stadium II ebenfalls als Risikofaktor für einen Progress [129]. Santos et al. hatten ein pT4-Stadium im UICC-Stadium II durch signifikante Ergebnisse in der multivariaten Analyse als

Diskussion

Prognoseparameter identifiziert [130]. Wiesmueller et al. erkannten ein pT3/4 - Stadium und ein positives pN-Stadium als Risikofaktoren für ein frühzeitiges Rezidiv innerhalb von 16 Monaten postoperativ [131]. Ein positiver Lymphknotenstatus wurde von Pedrazzani et al. ebenfalls als Risikoparameter bestätigt [132].

Der Nachweis von einem pN1/pN2-Stadium erhöhte die Mortalität im UICC-Stadium III, weshalb eine umfangreiche Untersuchung der Lymphknoten essentiell war und somit auch die Mortalität senken konnte und einen Überlebensvorteil bot [133]. Das R0-resezierte Kollektiv mit Patienten des UICC-Stadiums I-III von Weber et al. hatte durch eine radikale Lymphknotenexstirpation ein besseres Überleben [134].

Die Ergebnisse von Liebig et al. ordneten die Perineuralscheideninvasion äquivalent zu diesem Kollektiv als prognostisch ungünstigen Faktor ein und empfahlen zukünftig eine Miteinbeziehung dieses Parameters bei der Indikationsstellung für eine adjuvante Therapie [135]. Diese Erkenntnisse hinsichtlich der Perineuralscheideninvasion wurden von Poeschl et al. bestätigt [136]. Cienfuegos et al. empfahlen bei Vorliegen einer perineuralen Invasion im UICC-Stadium II (pT3-4 pN0 pM0) eine adjuvante Chemotherapie, da dieser Parameter anderenfalls signifikant das Überleben verschlechterte [137].

Van Wyk et al. identifizierten das Vorliegen einer Lymphangiosis carcinomatosa bei Patienten im pN0-Stadium als unabhängigen Prognoseparameter [138]. Die Patienten des UICC-Stadiums II der Studie von Skancke et al. hatten durch ein positives L-, V- und Pn-Stadium ebenfalls einen Überlebensnachteil, welcher durch eine Chemotherapie verbesserte werden konnte [139]. Die Indikation zur adjuvanten Therapie wird laut Leitlinienempfehlung von 2013 und 2019 unabhängig vom Blut- und Lymphgefäßstatus getroffen [15, 49]. Laut Leitlinie stellt das L-Stadium jedoch einen wichtigen Parameter bei der Festlegung des

therapeutischen Prozedere für pT1-Tumore dar und sollte daher Bestandteil der histologischen Untersuchung sein [15, 49]. Laut Leitlinien-Empfehlung von 2019 sollte die Blutgefäßinvasion bei pT1-Tumoren ebenfalls erhoben werden, eine weiterführende therapeutische Bedeutung ist jedoch noch unklar [49].

Zur Festlegung einer R0-Situation, welche auch in diesem Kollektiv eine Voraussetzung war, sollten die genannten Risikoparameter pN+, L1, Pn1 sowie V1 leitliniengerecht mit einbezogen werden [15, 49].

Eine umfangreiche und lückenlose histopathologische Untersuchung des Primärtumors ist somit essenziell, um insbesondere alle genannten Risikoparameter identifizieren zu können. Folglich sollten Patienten, welche diese prognostisch ungünstigen Risikofaktoren und damit ein erhöhtes Rezidivrisiko aufweisen, engmaschig in die Nachsorge eingebunden werden.

9.5 Diskussion der adjuvante Chemotherapie unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlung

Die Patienten in diesem Kollektiv hatten ein besseres PFS sofern generell eine Therapie durchgeführt wurde. Patienten ohne eine Therapie hatten demnach ein höheres Progressrisiko. Hinsichtlich OS hatten Patienten mit einer leitliniengerechte Therapie einen Überlebensvorteil im Vergleich zu Patienten, welche die adjuvante Chemotherapie nicht leitliniengerecht durchführten.

Die Empfehlung zur adjuvanten Therapie orientierte sich an der zum Rekrutierungszeitraum geltenden S3-Leitlinie von Juni 2013. Demnach war nur bei Patienten mit einem Kolonkarzinom im Stadium III ist eine oxaliplatinhaltige Chemotherapie nach Leitlinie empfohlen [15].

Im Gegensatz dazu legte die Literatur offen, dass eine Therapie mit Oxaliplatin sowohl im Stadium II [99] als auch in Stadium III [60] eine Verbesserung des PFS

bedeutete. Zudem konnten durch die Zugabe von Oxaliplatin sowohl bessere Ergebnisse für OS als auch für PFS verzeichnet werden [59, 61].

Die S3-Leitlinie von 2013 gab jedoch vor, dass beim Kolonkarzinom Stadium II eine adjuvante Chemotherapie erfolgen konnte und in ausgewählten Risikosituationen erwogen werden sollte. In diesem Fall wurde eine Monotherapie mit Fluoropyrimidinen empfohlen und kein Oxaliplatin [15].

Teufel et al. bestätigten für Patienten im UICC-Stadium II mit einem pT4-Stadium als Risikofaktor das verbesserte Überleben durch eine adjuvante Chemotherapie. Die Zugabe von Oxaliplatin zeigte hierbei keinen Unterschied in den Ergebnissen im Vergleich zu einer Fluoropyrimidin-Monotherapie [140].

Kumar et al. kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Risikopatienten mit einem pT4-Tumor im UICC-Stadium II durch eine adjuvante Chemotherapie sowohl ein signifikant besseres OS als auch PFS aufwiesen [37].

Die Empfehlungen der nationalen S3-Leitlinie spiegelt die Empfehlungen der internationalen ESMO-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom von 2013 wider [109]. Auch die NCCN-Leitlinie sieht für Patienten im Stadium UICC II mit Hochrisikofaktoren eine adjuvante Therapie vor. Diese inkludiert regulär eine Fluoropyrimidin-Monotherapie. Im Gegensatz zu den bisher angesprochenen Leitlinien diskutiert die NCCN-Leitlinie den Einsatz von Oxaliplatin im UICC-Stadium II. Diese Empfehlung wird jedoch sehr kritisch angesehen, da durch den Zusatz von Oxaliplatin kein Überlebensvorteil herauskristallisiert werden konnte. Im UICC-Stadium III wird laut NCCN äquivalent zur Empfehlung der S3-Leitlinie in diesem Kollektiv der Einsatz der Chemotherapie-Schemata mit Oxaliplatin empfohlen [141]. Im Rahmen der Planung der adjuvanten Therapie sollte jedoch auch insbesondere der individuelle Patientenwunsch berücksichtigt werden [51].

9.5.1 Nebenwirkungsprofil der oxaliplatinbasierten Chemotherapie im UICC-Stadium III und Behandlungsmanagement der Begleiterscheinungen

Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Durchführung einer leitliniengerechten Therapie im UICC-Stadium III und dem Auftreten einer Nebenwirkung unter einer oxaliplatinbasierten Chemotherapie (Tabelle 11). Sobald eine Nebenwirkung auftrat, wurde auch zum Großteil die oxaliplatinbasierte Chemotherapie nicht leitliniengerecht durchgeführt. Wie der Tabelle 25 im Anhang B zu entnehmen ist, waren die Veränderung des Chemotherapie-Schemas eine Reaktion auf das Auftreten einer Nebenwirkung. Die häufigste Nebenwirkungen in diesem Kollektiv war die Polyneuropathie, gefolgt von Blutbildveränderungen wie eine Thrombozytopenie und gastrointestinalen Beschwerden mit Übelkeit und Erbrechen. Weniger häufig traten allgemeine Beschwerden wie eine AZ-Minderung und Fatigue auf. In vier Fällen wurden Thrombosen unter der Chemotherapie diagnostiziert. Seltener traten allergische Reaktionen und ein Hand-Fuß-Syndrom auf. Am wenigsten waren Nebenwirkungen aus den Organsystemen Niere und Harnwegen (z.B. Harnwegsinfekte), Herz (kardiale Dekompensation) oder Leber- und Gallenwegen (Leberwerterhöhung) aufgetreten.

Aktuelle Studien bestätigten, dass unerwünschte Nebenwirkungen ursächlich für Veränderungen in der Chemotherapie sind [142].

Van Erning et al. kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die Chemotherapie mit Oxaliplatin toxischer war als die Capecitabin Monotherapie und damit auch ursächlich für eine Veränderung der empfohlenen adjuvanten Chemotherapie, vor allem im Hinblick auf die erhaltene Dosis und die Zyklen [98]. Insgesamt ließ sich somit zusammenfassen, dass durch das Auftreten einer Nebenwirkung auch die Compliance der Patienten sank [143].

Identisch zu diesem Kollektiv wurde auch in der Literatur unter Oxaliplatin häufig das Auftreten einer Polyneuropathie beobachtet [144-146].

Eine genaue Einteilung und Dokumentation der Nebenwirkungen wurde durch die allgemeinen Toxizitätskriterien (CTC = Common Toxicity Criteria) ermöglicht [147]. Dabei handelte es sich um eine Modifikation der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO = World Health Organization), welche auf Nebenwirkungen durch Chemotherapeutika spezialisiert war [148].

In diesem Kollektiv war eine Kategorisierung des Schweregrades aufgrund lückenhafter Angaben nicht möglich.

Speziell für Oxaliplatin war die jeweilige Inzidenz der Nebenwirkungen für Grad 3 und 4 der Arznei-Fachinformation zu entnehmen [149].

Um Nebenwirkungen in einem frühen Stadium zu erkennen und einen leitliniengerechten Ablauf der Chemotherapie zu garantieren, könnte in individueller Absprache dem Patienten eine ambulante oder auch (teil-)stationäre Durchführung der adjuvanten Chemotherapie angeboten werden. Auf diese Weise könnte bei Auftreten einer Nebenwirkungen frühzeitig gegengesteuert werden und eine adäquate Therapie vorgenommen werden [150]. Im stationären Setting kann ein engmaschiges klinisches und diagnostisches Monitoring erfolgen, wodurch eine optimale Begleitung während der Chemotherapie ermöglicht wird.

Vermeulin et al. identifizierten zudem eine weite Entfernung zwischen Wohnort und Krankenhaus als einen Risikofaktor, wodurch Patienten verspätet (>56 Tage) mit der adjuvanten Chemotherapie begonnen haben, was wiederum mit einer verschlechterten Prognose einherging [151].

Sollten Patienten eine ambulante Chemotherapie präferieren, muss dennoch eine Überwachung der Nebenwirkungen sichergestellt werden. Diesbezüglich stellten Maguire et al. ein System zur Fernüberwachung vor, welches beim

kolorektalen Karzinom zum Einsatz kommen konnte [152]. Zusätzlich ist eine enge Zusammenarbeit mit dem Hausarzt empfohlen, um den Patient ambulant optimal zu betreuen, sowohl hinsichtlich physischer als auch psychischer Beschwerden [153, 154].

Zur Bestimmung der Lebensqualität onkologischer Patienten existieren bereits verschiedene Erhebungsbögen wie der EORTC-QLQ-C30-Fragebogen, der FACT-Fragebogen und der SF-36-Fragebogen [155]. Die Erfassung der Lebensqualität, insbesondere durch den QLQ-C30-Score, hatte sich zudem als wichtiger prognostischer Parameter bewährt [156]. Hierbei wäre eine Erweiterung zur Erfassung der Nebenwirkungen zu diskutieren, da diese ebenfalls Auswirkungen auf die individuelle Lebensqualität des Patienten bedeuten.

Lonardi et al. veröffentlichten eine Studie, welche eine Verkürzung des Therapiezeitraums der Chemotherapie für ROM0-Patienten im UICC-Stadium II-III diskutierte [157]. Dadurch könnte sich eine weitere Möglichkeit eröffnen, die Compliance der Patienten zu erhöhen. Des Weiteren war eine individuell angepasste Anschlussheilbehandlung von großem Nutzen, um den Patienten postoperativ zu betreuen [158]. Dadurch konnte auch langfristig die Mortalitätsrate reduziert werden [159]. In der Literatur wurde ebenfalls belegt, dass Patienten unabhängig vom Alter von einer adjuvanten Chemotherapie profitierten, weshalb vor allem für Patienten in fortgeschrittenen Alter und mit Komorbiditäten eine intensive Betreuung erfolgen muss, um die optimale Durchführung der Therapie sicherzustellen [65, 97].

Grundlegend wäre bei jedem Patienten als Nebenwirkungs-Management die Einhaltung einer Tertiärprävention essentiell, welche auch in der Leitlinie aufgeführt wurde [15]. Diesbezüglich konnten die Studien von Meyerhardt et al. ein verringertes Rezidivrisiko und einen Rückgang der Mortalität bei regelmäßiger körperlicher Aktivität verzeichnen [160, 161]. Aufgrund der am

häufigsten unter einer oxaliplatinbasierten Chemotherapie auftretenden Nebenwirkung Polyneuropathie wurden manche Patienten jedoch an ihrer Beweglichkeit gehindert. Die Studie von Lagerstedt et al. kam zu dem Ergebnis, dass durch die Anwendung von Akupunktur Polyneuropathie-bedingte Schmerzen und Empfindungsstörungen gelindert werden können [162]. Durch die Anwendung dieser Methode der traditionellen chinesischen Medizin können somit einerseits Nebenwirkungen gelindert und protektive Faktoren wie vermehrte körperliche Aktivität gefördert werden.

Die Supplementierung von Vitaminpräparaten wie Vitamin A, B6, B12, C, D und E, Fولات, Calcium oder Retinol im Rahmen der adjuvanten Chemotherapie bewirkte jedoch keine signifikante Verbesserung des Überlebens [163].

Die aktuelle Forschung von Kvakova et al. befasste sich mit dem ergänzenden Einsatz von Probiotika, welche vor allem als Ergänzung zur herkömmlichen Therapie etabliert werden kann [164]. Bajramagic et al. kamen zu dem Ergebnis, dass der Einsatz von Probiotika zudem die postoperativen Komplikationen reduziert [165]. Ergänzend könnte in Rahmen einer adjuvanten Behandlung zusätzlich die Komplementär- und Alternativmedizin zum Einsatz kommen [166-168]. Die komplementäre und alternative Medizin findet in der Leitlinie von 2013 und 2019 ebenfalls Erwähnung, ein wissenschaftlicher Nutzen ist jedoch noch nicht durchgängig bewiesen, weshalb leitliniengerechte Empfehlungen diesbezüglich zurückgehalten werden [15, 49].

Oxaliplatin wurde leitliniengerecht im fortgeschrittenen Tumorstadium empfohlen, mit dieser Therapie gingen jedoch wie zuvor erwähnt vermehrt Nebenwirkungen und damit Therapieveränderungen und Einschränkungen der Lebensqualität einher. Trotz der erhöhten Toxizität ist Oxaliplatin dennoch effektiver im Vergleich zur Monotherapie mit 5-FU [58]. Durch ein optimiertes Patienten-Management während der Chemotherapie kann die Compliance

verbessert und eine aggressivere Therapie kontrolliert durchgeführt werden [169]. Dadurch haben die Patienten einerseits einen Überlebensvorteil und profitieren von einem umfangreichen Nebenwirkungs-Management, wodurch eine langfristige Stabilisierung des Gesundheitszustandes erreicht werden könnte.

9.6 Überprüfung der Nachsorge zur Verbesserung der postoperativen Betreuung

Die Ergebnisse der Nachsorgedaten zeigen, dass eine 5-Jahres-Nachsorge notwendig, aber der Zeitraum ausreichend ist. In diesem Kollektiv entwickelten 23 von 245 Patienten (9,4%) einen Progress innerhalb von 41 Monaten. Um während dieses 5-Jahres-Zeitraums die Compliance der Patienten zur Durchführung der Nachsorge aufrechtzuerhalten, sollte auch eine psychologischen Betreuung erfolgen.

Der genaue Zeitraum, die beinhaltete Diagnostik und demnach die Intensität der Nachsorge ist jedoch noch umstritten und Bestandteil der aktuellen Forschung [80, 170-172]. Jedoch sollten insbesondere Patienten mit zuvor genannten Risikofaktoren in Form von prognostisch ungünstigen Parametern gezielt in der Nachsorgeplanung berücksichtigt werden [173].

Da es sich bereits in der präoperativen Diagnostik bewährt hatte, eine umfangreiche Diagnostik mit mehr als einer Methode durchzuführen, sollte dieses Konzept im Rahmen der Nachsorge fortgesetzt werden [171].

Wie bereits beim Staging war hierbei vor allem die Sonographie ein geeignetes diagnostisches Verfahren. Diese Diagnostik ermöglicht eine einfache Zugänglichkeit und schnelle Durchführbarkeit [174]. Diese Vorgehensweise war auch eine leitliniengerechte Empfehlung [15]. Norwegische Leitlinien schlossen sich dem Nachsorge-Plan der S3-Leitlinie an. Die Ergebnisse der Analyse

zeigten, dass die Compliance zur Durchführung einer Sonographie der Leber mit 85% im Vergleich zu anderen diagnostischen Maßnahmen am höchsten war [175]. Diese Erkenntnis untermauert die Praktikabilität und Eignung der Sonographie im Rahmen der Nachsorge.

Des Weiteren verglichen Pöhler et al. die Notwendigkeit einer CT- versus MRT-Bildgebung. Durch die Computertomographie sind die radiologischen Bilder schnell angefertigt. Im Gegensatz dazu war die Magnetresonanztomographie hoch sensitiv vor allem bei Metastasen kleiner 1cm. Um eine operative Therapie des Progresses planen zu können, war auch eine Kombination der Bildgebung von Nöten [176]. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer umfangreichen Diagnostik mit mehreren Methoden.

Die ESMO-Leitlinie erwähnte die Möglichkeit einer CT-Bildgebung des Abdomens und Thorax halbjährlich in den ersten 3 Jahren, sofern ein erhöhtes Progressrisiko vorlag. Zur Diagnostik der Leber kann die Schnittbildgebung jedoch auch durch einen kontrastverstärkenden Ultraschall ersetzt werden [109]. Die NCCN-Leitlinie empfahl ein CT des Thorax, Abdomens und Becken für Patienten im UICC-Stadium III. Im UICC-Stadium II war die Empfehlung auf Patienten mit einem erhöhten Rezidivrisiko beschränkt, beispielsweise bei Vorliegen einer Lymph- oder Gefäßinvasion [141].

Zusammenfassend eignete sich diagnostisch zur Fernmetastasensuche sowohl eine Sonographie als auch eine Schnittbildgebung. Die Auswahl der geeigneten Diagnostik sollte dabei individualisiert auf jeden einzelnen Patienten und die jeweilige Verdachtsdiagnose zugeschnitten werden [80].

Die Bestimmung des Tumormarkers CEA im Rahmen der Nachsorge wurde allgemein empfohlen [80, 123, 171, 177], da dieser sich vor allem als Verlaufsparemeter bewährt hatte [121]. Internationale Leitlinien wie die ESMO und NCCN inkludieren die Bestimmung des CEA-Wertes ebenfalls in der

Nachsorge [109, 141]. Insbesondere bei einem Rezidiv in Form von Lebermetastasen war der CEA-Wert am empfindlichsten [125]. Dies untermauert die dringliche Notwendigkeit, diesen Parameter bereits im Rahmen des Stagings zu bestimmen, um dadurch einen Ausgangswert zum Vergleich vorliegen zu haben.

Zum Ausschluss eines Lokalrezidiv sollte die Nachsorge auch regelmäßig eine Endoskopie beinhalten. Durch diese Diagnostik konnte eine Kontrolle des Lokalbefundes sichergestellt werden [178-180]. Die Studie von Rodríguez-Moranta et al. kam zu dem Ergebnis, dass vor allem Patienten im UICC-Stadium II von einer intensiven Nachsorge profitieren, welche vor allem durch eine regelmäßige Koloskopie bedingt war [181]. Sowohl die nationale als auch die internationale Leitlinie empfehlen eine Koloskopie nach einem Jahr. Falls präoperativ keine vollständige Koloskopie erfolgen konnte, muss diese bereits innerhalb von 6 Monaten postoperativ nachgeholt werden [15, 109, 141].

Aktuell existiert nur ein allgemeiner Nachsorgekalender, übergeordnet für alle Tumorentitäten [182]. Zur Optimierung der Nachsorge könnte ein spezifizierter Kalender explizit für das kolorektale Karzinom angefertigt werden, welcher für jeden Patienten den individuell festgelegten Zeitraum mit geplanter Diagnostik beinhaltet. Die Überarbeitung der Dokumentation wurde auch bereits in der Literatur diskutiert [183]. Zudem ist die Digitalisierung von Gesundheitsdaten Gegenstand der aktuellen Forschung [184]. Im Rahmen der Erhebung der Nachsorge hatte sich gezeigt, dass der festgelegte Nachsorgeplan häufig nicht eingehalten wurde. Durch die Digitalisierung könnte jeder Patient zeitgerecht an seine Nachsorge erinnert werden, um einen Progress rechtzeitig zu erkennen und somit auch frühzeitig intervenieren zu können [185-187]. Um das Durchhaltevermögen der Patienten für die 5-jährige Nachsorge zusätzlich zu stärken, sollte bereits postoperativ ein voraussichtlicher Endpunkt der

Nachsorge festgelegt werden, auf welchen der Patient hinarbeiten kann. Zudem muss verdeutlicht werden, dass durch die intensive Nachsorge auch ein Überlebensvorteil besteht [188].

Neben dem klinischen und diagnostischen Nachsorge-Management sollte zudem die psychologische Betreuung mit im Fokus stehen, um den Patienten auch auf emotionaler Ebene während der Nachsorge zu begleiten [189-191]. Hierbei können auch die Angehörigen miteinbezogen werden [192]. Laut Cummings et al. wirkt sich eine soziale Unterstützung insbesondere bei Patienten ≥ 65 Jahren positiv auf die Lebensqualität aus [193]. Eine psychologische Betreuung der Darmkrebspatienten wird auch von Cheng et al. befürwortet, da diese Tumorerkrankung auch mit einer erhöhten Gefahr für Depression und Angstzuständen einhergeht [194]. Husebø et al. überprüften das Unterstützungsprogramm eHealth, welches im Rahmen der Nachsorge eine Verbesserung der psychischen Betreuung ermöglichte und insbesondere Angststörungen lindern konnte [195]. Insgesamt sollte im Rahmen der Nachsorge auf eine Prävention der psychischen Gesundheit geachtet werden, um über die gesamten fünf Jahre einen Erhalt der Lebensqualität der Patienten sicherzustellen [196].

Abschließend lässt sich somit festhalten, dass eine umfangreiche 5-jährige Nachsorge zwar eine konsequente Compliance vom Patienten fordert, welche jedoch langfristig durch ein tumorfreies Therapieergebnis und eine zurückgewonnene Lebensqualität belohnt wird.

9.7 Beantwortung der Fragen aus der Zielsetzung

- Für den BMI zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse, weshalb dieser Parameter in diesem Kollektiv keine prognostische Relevanz besitzt.
- Das Vorliegen von Vorerkrankungen hat keine Auswirkungen auf die Durchführung der adjuvanten Chemotherapie. Stattdessen stellte sich heraus, dass das Auftreten von Chemotherapie induzierten Nebenwirkungen ursächlich für Abweichungen von der leitliniengerechten Durchführung der adjuvanten Therapie ist.
- Der Tumormarker CEA stellte sich als prognostisch ungünstiger Parameter heraus. Im Gegensatz dazu hatte CA 19-9 keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebensdaten.
- Ein pT4-Stadium, Lymphknotenmetastasen, eine Lymphangiosis carcinomatosa und eine Perineuralscheideninvasion konnten als histopathologische Risikofaktoren identifiziert werden.
- Die leitliniengerechte Therapie bedeutete für die Patienten in diesem Kollektiv eine Verbesserung des Gesamtüberlebens, weshalb eine adjuvante, insbesondere oxaliplatinbasierte Chemotherapie entsprechend der Leitlinie zu empfehlen ist. Aufgrund der Nebenwirkungen müssen die Patienten jedoch umfassend individuell betreut werden, um auf die physischen und psychischen Begleitsymptome adäquat reagieren zu können.
- Durch ein präoperatives Staging mit mehreren Diagnostikmethoden hatten die Patienten einen Überlebensvorteil. Die Nachsorge über einen 5-jährigen Zeitraum ist ausreichend und sollte individuell angepasst erfolgen, um die Compliance der Patienten zur Einhaltung der Nachsorgemaßnahmen aufrechtzuerhalten. Somit profitieren die

Patienten insgesamt von einem individuellen perioperativen Management.

- Um eine optimale Betreuung des Patienten postoperativ sicherzustellen, bietet sich eine Anschlussheilbehandlung an, welche sowohl ambulant als auch stationär erfolgen kann. Diese sollte neben klinischen und diagnostischen Kontrollen auch gezielt die Tertiärprävention miteinbeziehen.

10 Literaturverzeichnis

1. Baidoun, F., et al., *Colorectal Cancer Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes*. *Curr Drug Targets*, 2021. **22**(9): p. 998-1009.
2. Argilés, G., et al., *Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*, 2020. **31**(10): p. 1291-1305.
3. Robert-Koch-Institut, Z.f.K., Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. *Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe*. 17.08.2020; Available from: www.rki.de.
4. Auclin, E., et al., *Subgroups and prognostication in stage III colon cancer: future perspectives for adjuvant therapy*. *Ann Oncol*, 2017. **28**(5): p. 958-968.
5. München., T. *Überleben ICD-10 C18-C20: Darmtumor [Internet]*. 2021 [aktualisiert 03.01.2022]; Available from: <https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC1820G-ICD-10-C18-C20-Darmtumor-Survival.pdf>.
6. Gunderson, L.L., et al., *Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(2): p. 264-71.
7. al., L.K.e. *Consensus-Bericht Kolorektalkarzinom*. 2023; Available from: <https://www.aco-asso.at/publikationen/aco-asso-consensusberichte/consensusbericht-kolorektalkarzinom/8-stadieneinteilung-und-prognose-des-kolorektalenkarzinoms/>.
8. Society, A.C. *Colorectum Cancer Statistics*. 2024.
9. Schumacher, D.B., *Seit Beginn der 2000er: Rezidivrate nach Darmkrebs-OP laut Analyse stark zurückgegangen*. *ÄrzteZeitung, Springer Medizin*, 2023.
10. Nors, J., et al., *Incidence of Recurrence and Time to Recurrence in Stage I to III Colorectal Cancer: A Nationwide Danish Cohort Study*. *JAMA Oncol*, 2024. **10**(1): p. 54-62.
11. Thanikachalam, K. and G. Khan, *Colorectal Cancer and Nutrition*. *Nutrients*, 2019. **11**(1).
12. Dekker, E., et al., *Colorectal cancer*. *Lancet*, 2019. **394**(10207): p. 1467-1480.
13. Arnold, M., et al., *Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality*. *Gut*, 2017. **66**(4): p. 683-691.
14. Tamandl, D., T. Mang, and A. Ba-Ssalamah, *Imaging of colorectal cancer - the clue to individualized treatment*. *Innov Surg Sci*, 2018. **3**(1): p. 3-15.
15. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF), *S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.0*. 2013.
16. Shaukat, A. and T.R. Levin, *Current and future colorectal cancer screening strategies*. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022. **19**(8): p. 521-531.
17. Boeding, J.R.E., et al., *Ileus caused by obstructing colorectal cancer-impact on long-term survival*. *Int J Colorectal Dis*, 2018. **33**(10): p. 1393-1400.
18. Elnaggar, M., et al., *The Accuracy of Different Modalities Used for Preoperative Primary Tumour Localisation in Operated Colorectal Cancer Patients*. *Cureus*, 2023. **15**(3): p. e36737.
19. Horvat, N., et al., *Clinical Value of CT Colonography Versus Preoperative Colonoscopy in the Surgical Management of Occlusive Colorectal Cancer*. *AJR Am J Roentgenol*, 2018. **210**(2): p. 333-340.
20. Quaia, E., et al., *Comparison of contrast-enhanced ultrasonography versus baseline ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in metastatic disease of the liver: diagnostic performance and confidence*. *Eur Radiol*, 2006. **16**(7): p. 1599-609.

21. Tsili, A.C., et al., *Imaging of colorectal cancer liver metastases using contrast-enhanced US, multidetector CT, MRI, and FDG PET/CT: a meta-analysis*. Acta Radiol, 2021. **62**(3): p. 302-312.
22. Maino, C., et al., *Liver metastases: The role of magnetic resonance imaging*. World J Gastroenterol, 2023. **29**(36): p. 5180-5197.
23. Hall, C., et al., *A Review of the Role of Carcinoembryonic Antigen in Clinical Practice*. Ann Coloproctol, 2019. **35**(6): p. 294-305.
24. Ghadimi, M., et al., *Multimodal Treatment of Rectal Cancer*. Dtsch Arztebl Int, 2022. **119**(33-34): p. 570-580.
25. Fleming, M., et al., *Colorectal carcinoma: Pathologic aspects*. J Gastrointest Oncol, 2012. **3**(3): p. 153-73.
26. M. Krams, S.O.F., U. Kellner, C. Mawrin, *Kurzlehrbuch Pathologie*. Vol. 2. Auflage. 2013: Georg Thieme Verlag.
27. Fearon, E.R. and B. Vogelstein, *A genetic model for colorectal tumorigenesis*. Cell, 1990. **61**(5): p. 759-67.
28. Harada, S. and D. Morlote, *Molecular Pathology of Colorectal Cancer*. Adv Anat Pathol, 2020. **27**(1): p. 20-26.
29. Puppa, G., et al., *Venous invasion detection in colorectal cancer specimens: risk assessment of modifying the dissection method using a tangential approach*. J Clin Pathol, 2018. **71**(2): p. 186-188.
30. Dawson, H., et al., *Optimizing the detection of venous invasion in colorectal cancer: the ontario, Canada, experience and beyond*. Front Oncol, 2014. **4**: p. 354.
31. Knijn, N., et al., *Perineural Invasion is a Strong Prognostic Factor in Colorectal Cancer: A Systematic Review*. Am J Surg Pathol, 2016. **40**(1): p. 103-12.
32. Kaya, T. and A. Dursun, *Can Lymphovascular and Perineural Invasion be Additional Staging Criteria in Colorectal Cancer?* J Coll Physicians Surg Pak, 2021. **30**(6): p. 657-662.
33. Al-Sukhni, E., et al., *Lymphovascular and perineural invasion are associated with poor prognostic features and outcomes in colorectal cancer: A retrospective cohort study*. Int J Surg, 2017. **37**: p. 42-49.
34. Leijssen, L.G.J., et al., *Perineural Invasion Is a Prognostic but not a Predictive Factor in Nonmetastatic Colon Cancer*. Dis Colon Rectum, 2019. **62**(10): p. 1212-1221.
35. Henne-Bruns, D., *Duale Reihe Chirurgie*. Vol. 4. Auflage. 2012: Georg Thieme Verlag.
36. Rosberg, V., et al., *Impact of adjuvant chemotherapy on long-term overall survival in patients with high-risk stage II colon cancer: a nationwide cohort study*. Acta Oncol, 2023. **62**(9): p. 1076-1082.
37. Kumar, A., et al., *Adjuvant chemotherapy use and outcomes of patients with high-risk versus low-risk stage II colon cancer*. Cancer, 2015. **121**(4): p. 527-34.
38. Schmoll, H.J., et al., *ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making*. Ann Oncol, 2012. **23**(10): p. 2479-2516.
39. van der Vlies, E., et al., *Survival of surgical and non-surgical older patients with non-metastatic colorectal cancer: A population-based study in the Netherlands*. Eur J Surg Oncol, 2021. **47**(12): p. 3144-3150.
40. Simões, P., et al., *Lymph node yield in the pathological staging of resected nonmetastatic colon cancer: The more the better?* Surg Oncol, 2022. **43**: p. 101806.

41. Struys, M. and W. Ceelen, *Incidence of lymph node recurrence after primary surgery for non-metastatic colon cancer: A systematic review*. Eur J Surg Oncol, 2022. **48**(8): p. 1679-1684.
42. Feng, H., et al., *Laparoscopic Complete Mesocolic Excision for Stage II/III Left-Sided Colon Cancers: A Prospective Study and Comparison with D3 Lymph Node Dissection*. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2016. **26**(8): p. 606-13.
43. Deijen, C.L., et al., *Ten-year outcomes of a randomised trial of laparoscopic versus open surgery for colon cancer*. Surg Endosc, 2017. **31**(6): p. 2607-2615.
44. Duraes, L.C., et al., *The use of laparoscopy for T4a and T4b colon cancer: are we playing with fire?* Surg Endosc, 2023. **37**(7): p. 5679-5686.
45. al., P.D.C.J.B.e., *Manual Gastrointestinale Tumoren*. Tumorzentrum München, W. Zuckschwerdt Verlag, 2013. **9. überarbeitete Auflage**.
46. Devoto, L., et al., *Colorectal cancer surgery in the very elderly patient: a systematic review of laparoscopic versus open colorectal resection*. Int J Colorectal Dis, 2017. **32**(9): p. 1237-1242.
47. Franklyn, J., et al., *Prognosis of non-operative management of non-metastatic colorectal cancer in octa- and nonagenarians*. Ann R Coll Surg Engl, 2020. **102**(7): p. 504-509.
48. Yuval, J.B., et al., *Comparison of Robotic, Laparoscopic, and Open Resections of Nonmetastatic Colon Cancer*. Dis Colon Rectum, 2023. **66**(10): p. 1347-1358.
49. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF), *S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom*. 2019.
50. Walker, T.L.J., R. Bamford, and M. Finch-Jones, *Intraoperative ultrasound for the colorectal surgeon: current trends and barriers*. ANZ J Surg, 2017. **87**(9): p. 671-676.
51. Lordick, F., et al., *[What is confirmed in the treatment of colon cancer?]*. Inn Med (Heidelb), 2022. **63**(12): p. 1250-1256.
52. Kouladouros, K., et al., *The role of the multidisciplinary tumor board after endoscopic resection of malignant tumors: is it worth it?* Surg Endosc, 2023.
53. Teufel, A., et al., *Benefit of adjuvant chemotherapy in high-risk colon cancer: A 17-year population-based analysis of 6131 patients with Union for International Cancer Control stage II T4N0M0 colon cancer*. Eur J Cancer, 2020. **137**: p. 148-160.
54. Gao, S., et al., *Identification and Construction of Combinatory Cancer Hallmark-Based Gene Signature Sets to Predict Recurrence and Chemotherapy Benefit in Stage II Colorectal Cancer*. JAMA Oncol, 2016. **2**(1): p. 37-45.
55. Roseweir, A.K., et al., *Histological phenotypic subtypes predict recurrence risk and response to adjuvant chemotherapy in patients with stage III colorectal cancer*. J Pathol Clin Res, 2020. **6**(4): p. 283-296.
56. Lang-Schwarz, C., et al., *Adjuvant chemotherapy in stage II and III colon cancer: the role of the "budding and TILs-(tumor-infiltrating lymphocytes) combination" as tumor-host antagonists*. Int J Colorectal Dis, 2021. **36**(8): p. 1765-1779.
57. Li, X., et al., *A retrospective analysis using deep-learning models for prediction of survival outcome and benefit of adjuvant chemotherapy in stage II/III colorectal cancer*. J Cancer Res Clin Oncol, 2022. **148**(8): p. 1955-1963.
58. Meyers, B.M., et al., *Adjuvant Chemotherapy for Stage II and III Colon Cancer Following Complete Resection: A Cancer Care Ontario Systematic Review*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2017. **29**(7): p. 459-465.

59. Schmoll, H.J., et al., *Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: Final Results of the NO16968 Randomized Controlled Phase III Trial*. J Clin Oncol, 2015. **33**(32): p. 3733-40.
60. Haller, D.G., 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): p. 1465-71.
61. André, T., et al., *Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial*. J Clin Oncol, 2009. **27**(19): p. 3109-16.
62. Akdeniz, N., et al., *The comparison of FOLFOX regimens with different doses of 5-FU for the adjuvant treatment of colorectal cancer: a multicenter study*. Int J Colorectal Dis, 2021. **36**(6): p. 1311-1319.
63. Uncu, D., et al., *Results of adjuvant FOLFOX regimens in stage III colorectal cancer patients: retrospective analysis of 667 patients*. Oncology, 2013. **84**(4): p. 240-5.
64. Grothey, A., et al., *Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer*. N Engl J Med, 2018. **378**(13): p. 1177-1188.
65. André, T., et al., *Effect of duration of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer (IDEA collaboration): final results from a prospective, pooled analysis of six randomised, phase 3 trials*. Lancet Oncol, 2020. **21**(12): p. 1620-1629.
66. Klingbiel, D., et al., *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): p. 126-132.
67. Van Cutsem, E., 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): p. 3117-25.
68. Saltz, L.B., et al., *Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803*. J Clin Oncol, 2007. **25**(23): p. 3456-61.
69. Ychou, M., et al., *A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802)*. Ann Oncol, 2009. **20**(4): p. 674-80.
70. Papadimitriou, C.A., et al., *A randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with irinotecan, leucovorin and fluorouracil versus leucovorin and fluorouracil for stage II and III colon cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study*. BMC Med, 2011. **9**: p. 10.
71. Taieb, J., et al., *Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer (PETACC-8): an open-label, randomised phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2014. **15**(8): p. 862-73.
72. Allegra, C.J., et al., *Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08*. J Clin Oncol, 2011. **29**(1): p. 11-6.
73. de Gramont, A., et al., *Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial*. Lancet Oncol, 2012. **13**(12): p. 1225-33.
74. Juszczak, K., et al., *Evaluating whether KRAS/BRAF mutation status, anaemia and obstruction are associated with recurrence and mortality in non-metastatic colorectal cancer*. ANZ J Surg, 2023. **93**(10): p. 2457-2463.
75. Cornista, A.M., et al., *Colorectal Cancer Immunotherapy: State of the Art and Future Directions*. Gastro Hep Adv, 2023. **2**(8): p. 1103-1119.

76. Jin, Z. and F.A. Sinicrope, *Prognostic and Predictive Values of Mismatch Repair Deficiency in Non-Metastatic Colorectal Cancer*. *Cancers (Basel)*, 2021. **13**(2).
77. Sinicrope, F.A. *Combination Chemotherapy with or without Atezolizumab in treating patients with stage III colon cancer and deficient DNA mismatch repair ; NCT02912559*. 2022-2023 2024-05-16; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02912559#study-overview>.
78. Lau, D., et al., *Rationale and design of the POLEM trial: avelumab plus fluoropyrimidine-based chemotherapy as adjuvant treatment for stage III mismatch repair deficient or POLE exonuclease domain mutant colon cancer: a phase III randomised study*. *ESMO Open*, 2020. **5**(1).
79. Pita-Fernández, S., et al., *Intensive follow-up strategies improve outcomes in nonmetastatic colorectal cancer patients after curative surgery: a systematic review and meta-analysis*. *Ann Oncol*, 2015. **26**(4): p. 644-656.
80. Bastiaenen, V.P., et al., *Consensus and controversies regarding follow-up after treatment with curative intent of nonmetastatic colorectal cancer: a synopsis of guidelines used in countries represented in the European Society of Coloproctology*. *Colorectal Dis*, 2019. **21**(4): p. 392-416.
81. Qaderi, S.M., et al., *Follow-up practice and healthcare utilisation of colorectal cancer survivors*. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2021. **30**(5): p. e13472.
82. Calman, L., et al., *Prevalence and determinants of depression up to 5 years after colorectal cancer surgery: results from the ColoRECTal Wellbeing (CREW) study*. *Colorectal Dis*, 2021. **23**(12): p. 3234-3250.
83. Wheelwright, S., et al., *Does quality of life return to pre-treatment levels five years after curative intent surgery for colorectal cancer? Evidence from the ColoRECTal Wellbeing (CREW) study*. *PLoS One*, 2020. **15**(4): p. e0231332.
84. Meyerhardt, J.A., et al., *Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement*. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(35): p. 4465-70.
85. Nicholson, B.D., et al., *Blood CEA levels for detecting recurrent colorectal cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015. **2015**(12): p. Cd011134.
86. Duffy, M.J., et al., *Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines*. *Eur J Cancer*, 2003. **39**(6): p. 718-27.
87. Kim, S.S., T.R. Donahue, and M.D. Girgis, *Carcinoembryonic Antigen for Diagnosis of Colorectal Cancer Recurrence*. *Jama*, 2018. **320**(3): p. 298-299.
88. Mitry, E., et al., *Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study*. *Gut*, 2010. **59**(10): p. 1383-8.
89. Steenhuis, E.G.M., et al., *High Yield of Chest X-ray in the Follow-Up of Colorectal Cancer*. *J Clin Med*, 2022. **11**(13).
90. Chau, I., et al., *The value of routine serum carcino-embryonic antigen measurement and computed tomography in the surveillance of patients after adjuvant chemotherapy for colorectal cancer*. *J Clin Oncol*, 2004. **22**(8): p. 1420-9.
91. Kahi, C.J., et al., *Colonoscopy Surveillance After Colorectal Cancer Resection: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer*. *Gastroenterology*, 2016. **150**(3): p. 758-768.e11.
92. Patel, A., et al., *Risk factors for metachronous adenoma in the residual colon of patients undergoing curative surgery for colorectal cancer*. *Int J Colorectal Dis*, 2017. **32**(11): p. 1609-1616.

93. Thasler, W.E., et al., *Charitable State-Controlled Foundation Human Tissue and Cell Research: Ethic and Legal Aspects in the Supply of Surgically Removed Human Tissue For Research in the Academic and Commercial Sector in Germany*. Cell Tissue Bank, 2003. **4**(1): p. 49-56.
94. Petrelli, F., et al., *Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA Oncol, 2017. **3**(2): p. 211-219.
95. K. Arastéh, H.B., C. Bieber, R. Brandt, T. Chatterjee, T. Dill, T. Ditting, M. Duckert, W. Eich et al., *Duale Reihe Innere Medizin*. Vol. 4. 2018: Thieme.
96. Hemmerich, W. *StatistikGuru: Rechner zur Adjustierung des alpha-Niveaus*. 2016; Available from: <https://statistikguru.de/rechner/adjustierung-des-alphaniveaus.html>.
97. Ko, J.J., et al., *Reasons for Underuse of Adjuvant Chemotherapy in Elderly Patients With Stage III Colon Cancer*. Clin Colorectal Cancer, 2016. **15**(2): p. 179-85.
98. van Erning, F.N., et al., *Intensity of adjuvant chemotherapy regimens and grade III-V toxicities among elderly stage III colon cancer patients*. Eur J Cancer, 2016. **61**: p. 1-10.
99. Kuebler, J.P., et al., *Severe enteropathy among patients with stage II/III colon cancer treated on a randomized trial of bolus 5-fluorouracil/leucovorin plus or minus oxaliplatin: a prospective analysis*. Cancer, 2007. **110**(9): p. 1945-50.
100. Kjellmo, A. and A. Drolsum, [*Diagnosis and staging of colorectal cancer*]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2007. **127**(21): p. 2824-8.
101. Balyasnikova, S. and G. Brown, *Optimal Imaging Strategies for Rectal Cancer Staging and Ongoing Management*. Curr Treat Options Oncol, 2016. **17**(6): p. 32.
102. Engelen, S.M., G.L. Beets, and R.G. Beets-Tan, *Role of preoperative local and distant staging in rectal cancer*. Onkologie, 2007. **30**(3): p. 141-5.
103. Nasserri, Y. and S.J. Langenfeld, *Imaging for Colorectal Cancer*. Surg Clin North Am, 2017. **97**(3): p. 503-513.
104. Lincender-Cvijetić, L., et al., *Radiological imaging of rectal cancer*. Acta Med Acad, 2012. **41**(2): p. 199-209.
105. Martínez-Ares, D., et al., *The value of abdominal ultrasound in the diagnosis of colon cancer*. Rev Esp Enferm Dig, 2005. **97**(12): p. 877-86.
106. Bor, R., A. Fábíán, and Z. Szepes, *Role of ultrasound in colorectal diseases*. World J Gastroenterol, 2016. **22**(43): p. 9477-9487.
107. Rafaelsen, S.R. and A. Jakobsen, *Contrast-enhanced ultrasound vs multidetector-computed tomography for detecting liver metastases in colorectal cancer: a prospective, blinded, patient-by-patient analysis*. Colorectal Dis, 2011. **13**(4): p. 420-5.
108. Schmiegel, P.D.W. *Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)*. 2011/2012; Available from: <https://www.dgvs.de>.
109. R. Labianca, B.N., G.D. Beretta, S. Mosconi, M. Mandalà, A. Cervantes, D. Arnold. *Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. 2013; Available from: <https://www.annalsofoncology.org>.
110. Tudyka, V., et al., *EURECCA consensus conference highlights about colon & rectal cancer multidisciplinary management: the radiology experts review*. Eur J Surg Oncol, 2014. **40**(4): p. 469-75.
111. Floriani, I., 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): p. 19-31.
112. Bauer, F., *The Importance of Preoperative Staging of Rectal Cancer Using Multiparametric MRI. A Systematic Review*. Chirurgia (Bucur), 2016. **111**(5): p. 379-392.

113. Moreno, C.C., et al., *Magnetic resonance imaging of rectal cancer: staging and restaging evaluation*. *Abdom Imaging*, 2015. **40**(7): p. 2613-29.
114. Kaur, H., et al., *MR imaging for preoperative evaluation of primary rectal cancer: practical considerations*. *Radiographics*, 2012. **32**(2): p. 389-409.
115. Hogan, J., et al., *Preoperative staging CT thorax in patients with colorectal cancer: its clinical importance*. *Dis Colon Rectum*, 2014. **57**(11): p. 1260-6.
116. Yongue, G., et al., *The diagnostic yield of preoperative staging computed tomography of the thorax in colorectal cancer patients without hepatic metastases*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2015. **27**(4): p. 467-70.
117. Lazzaron, A.R., M.V. Vieira, and D.C. Damin, *Should preoperative chest computed tomography be performed in all patients with colorectal cancer?* *Colorectal Dis*, 2015. **17**(10): p. O184-90.
118. Hofmann, D., et al., *Prognosis in non-metastatic colorectal cancer: multivariate evaluation of preoperative levels of six tumor markers in addition to clinical parameters / Multivariate Analyse der prognostischen Aussagekraft von sechs präoperativen Tumormarkern zusätzlich zu klinischen Parametern beim nicht metastasierten kolorektalen Karzinom*. *LaboratoriumsMedizin*, 2007. **31**(2): p. 76-85.
119. Baqar, A.R., et al., *The role of preoperative CEA in the management of colorectal cancer: A cohort study from two cancer centres*. *Int J Surg*, 2019. **64**: p. 10-15.
120. Giessen-Jung, C., et al., *Preoperative serum markers for individual patient prognosis in stage I–III colon cancer*. *Tumor Biology*, 2015. **36**(10): p. 7897-7906.
121. Goldstein, M.J. and E.P. Mitchell, *Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer*. *Cancer Invest*, 2005. **23**(4): p. 338-51.
122. Iacuzzo, C., et al., *Serum carcinoembryonic antigen pre-operative level in colorectal cancer: revisiting risk stratification*. *ANZ J Surg*, 2021. **91**(6): p. E367-e374.
123. Khan, M.A., et al., *THE Role of Preoperative carcinoembryonic antigen in recurrence of resectable colorectal carcinoma*. *Acta Clin Croat*, 2020. **59**(2): p. 216-222.
124. Gunawardene, A., et al., *Pre-operative carcinoembryonic antigen predicts survival following colorectal cancer surgery with curative intent*. *ANZ J Surg*, 2018. **88**(12): p. 1311-1315.
125. Ramphal, W., et al., *Serum carcinoembryonic antigen to predict recurrence in the follow-up of patients with colorectal cancer*. *Int J Biol Markers*, 2019. **34**(1): p. 60-68.
126. Lakemeyer, L., et al., *Diagnostic and Prognostic Value of CEA and CA19-9 in Colorectal Cancer*. *Diseases*, 2021. **9**(1).
127. Basbug, M., et al., *Prognostic value of preoperative CEA and CA 19-9 levels in patients with colorectal cancer*. *Hepatogastroenterology*, 2011. **58**(106): p. 400-5.
128. Meyerhardt, J.A. and R.J. Mayer, *Follow-up strategies after curative resection of colorectal cancer*. *Semin Oncol*, 2003. **30**(3): p. 349-60.
129. Baxter, N.N., et al., *Adjuvant Therapy for Stage II Colon Cancer: ASCO Guideline Update*. *J Clin Oncol*, 2022. **40**(8): p. 892-910.
130. Santos, C., et al., *Clinicopathological risk factors of Stage II colon cancer: results of a prospective study*. *Colorectal Dis*, 2013. **15**(4): p. 414-22.
131. Wiesmueller, F., et al., *Defining early recurrence in patients with resected primary colorectal carcinoma and its respective risk factors*. *Int J Colorectal Dis*, 2021. **36**(6): p. 1181-1191.
132. Pedrazzani, C., et al., *Management of nodal disease from colon cancer in the laparoscopic era*. *Int J Colorectal Dis*, 2015. **30**(3): p. 303-14.

133. Vather, R., et al., *Lymph node evaluation and long-term survival in Stage II and Stage III colon cancer: a national study*. Ann Surg Oncol, 2009. **16**(3): p. 585-93.
134. Weber, K., et al., *Is there a disadvantage to radical lymph node dissection in colon cancer?* Int J Colorectal Dis, 2013. **28**(2): p. 217-26.
135. Liebig, C., et al., *Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2009. **27**(31): p. 5131-7.
136. Poeschl, E.M., et al., *Perineural invasion: correlation with aggressive phenotype and independent prognostic variable in both colon and rectum cancer*. J Clin Oncol, 2010. **28**(21): p. e358-60; author reply e361-2.
137. Cienfuegos, J.A., et al., *Perineural Invasion is a Major Prognostic and Predictive Factor of Response to Adjuvant Chemotherapy in Stage I-II Colon Cancer*. Ann Surg Oncol, 2017. **24**(4): p. 1077-1084.
138. van Wyk, H.C., et al., *The detection and role of lymphatic and blood vessel invasion in predicting survival in patients with node negative operable primary colorectal cancer*. Crit Rev Oncol Hematol, 2014. **90**(1): p. 77-90.
139. Skancke, M., et al., *Lymphovascular Invasion and Perineural Invasion Negatively Impact Overall Survival for Stage II Adenocarcinoma of the Colon*. Dis Colon Rectum, 2019. **62**(2): p. 181-188.
140. Teufel, A., et al., *Benefit of adjuvant chemotherapy in patients with T4 UICC II colon cancer*. BMC Cancer, 2015. **15**: p. 419.
141. Benson, A.B., 3rd, et al., *Localized colon cancer, version 3.2013: featured updates to the NCCN Guidelines*. J Natl Compr Canc Netw, 2013. **11**(5): p. 519-28.
142. Boakye, D., et al., *Early discontinuation and dose reduction of adjuvant chemotherapy in stage III colon cancer patients*. Ther Adv Med Oncol, 2021. **13**: p. 17588359211006348.
143. Aprile, G., et al., *Treatment-related gastrointestinal toxicities and advanced colorectal or pancreatic cancer: A critical update*. World J Gastroenterol, 2015. **21**(41): p. 11793-803.
144. Teng, C., et al., *Systematic review of long-term chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) following adjuvant oxaliplatin for colorectal cancer*. Support Care Cancer, 2022. **30**(1): p. 33-47.
145. Besora, S., et al., *Rechallenge with oxaliplatin and peripheral neuropathy in colorectal cancer patients*. J Cancer Res Clin Oncol, 2018. **144**(9): p. 1793-1801.
146. Griffith, K.A., et al., *Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy and Identification of Unique Severity Groups in Colorectal Cancer*. J Pain Symptom Manage, 2017. **54**(5): p. 701-706.e1.
147. M. Heinrich, S., R.-P. Müller, K. Höffken, T. Junginger, H. Sauer, *Common Toxicity Criteria (CTC), Dokumentation von Nebenwirkungen in der Onkologie*. Deutsches Ärzteblatt, 26.Februar.1999. **96**, Heft 8.
148. Miller, A.B., et al., *Reporting results of cancer treatment*. Cancer, 1981. **47**(1): p. 207-14.
149. mbH, m.G.f.k.S. *Fachinformation medoxa 5mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*. 01/2023 01/2023; Available from: <http://www.medac.eu>.
150. Jansman, F.G., et al., *Management of chemotherapy-induced adverse effects in the treatment of colorectal cancer*. Drug Saf, 2001. **24**(5): p. 353-67.
151. Vermeulin, T., et al., *Are patients living far from hospital at higher risk of late adjuvant chemotherapy for colon cancer?* Br J Clin Pharmacol, 2022. **88**(8): p. 3903-3910.

152. Maguire, R., et al., *Real time remote symptom monitoring during chemotherapy for cancer: European multicentre randomised controlled trial (eSMART)*. *Bmj*, 2021. **374**: p. n1647.
153. Brandenburg, D., et al., *Increased primary health care use in the first year after colorectal cancer diagnosis*. *Scand J Prim Health Care*, 2014. **32**(2): p. 55-61.
154. Fidjeland, H.L., et al., *Exploring why patients with cancer consult GPs: a 1-year data extraction*. *BJGP Open*, 2019. **3**(4).
155. Holm, E., *Stoffwechsel und Ernährung bei Tumorkrankheiten*. Vol. 1. Edition. 2007: Thieme.
156. Husson, O., et al., *The EORTC QLQ-C30 Summary Score as Prognostic Factor for Survival of Patients with Cancer in the "Real-World": Results from the Population-Based PROFILES Registry*. *Oncologist*, 2020. **25**(4): p. e722-e732.
157. Lonardi, S., et al., *Phase III trial comparing 3-6 months of adjuvant FOLFOX4/XELOX in stage II-III colon cancer: safety and compliance in the TOSCA trial*. *Ann Oncol*, 2016. **27**(11): p. 2074-2081.
158. Goldenberg, B.A., et al., *Moving forward after cancer: successful implementation of a colorectal cancer patient-centered transitions program*. *J Cancer Surviv*, 2020. **14**(1): p. 4-8.
159. van Heinsbergen, M., et al., *Follow-up after surgical treatment in older patients with colorectal cancer: The evaluation of emerging health problems and quality of life after implementation of a standardized shared-care model*. *J Geriatr Oncol*, 2019. **10**(1): p. 126-131.
160. Meyerhardt, J.A., et al., *Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(22): p. 3535-41.
161. Meyerhardt, J.A., et al., *Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(22): p. 3527-34.
162. Lagerstedt, K. and A. Efverman, *A Randomized Sham-Controlled Mixed Methods Pilot Study of the Feasibility of Acupuncture for Chemotherapy-Induced Neuropathy: Lessons Learned From Patient Experiences in Integrative Cancer Care*. *Integr Cancer Ther*, 2023. **22**: p. 15347354231178877.
163. Ng, K., et al., *Multivitamin use is not associated with cancer recurrence or survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(28): p. 4354-63.
164. Kvakova, M., et al., *Probiotics and postbiotics in colorectal cancer: Prevention and complementary therapy*. *World J Gastroenterol*, 2022. **28**(27): p. 3370-3382.
165. Bajramagic, S., et al., *Usage of Probiotics and its Clinical Significance at Surgically Treated Patients Suffering from Colorectal Carcinoma*. *Med Arch*, 2019. **73**(5): p. 316-320.
166. Sewitch, M.J. and Y. Rajput, *A literature review of complementary and alternative medicine use by colorectal cancer patients*. *Complement Ther Clin Pract*, 2010. **16**(1): p. 52-6.
167. Mármol, I., et al., *Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer*. *Int J Mol Sci*, 2017. **18**(1).
168. Molassiotis, A., et al., *Complementary and alternative medicine use in colorectal cancer patients in seven European countries*. *Complement Ther Med*, 2005. **13**(4): p. 251-7.

169. Lund, C.M., et al., *The effect of geriatric intervention in frail older patients receiving chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial (GERICO)*. Br J Cancer, 2021. **124**(12): p. 1949-1958.
170. Rosati, G., *Intensive or not surveillance of patients with colorectal cancer after curative resection*. World J Gastroenterol, 2010. **16**(12): p. 1427-9.
171. Haggstrom, D.A. and T.F. Imperiale, *Surveillance approaches among colorectal cancer survivors after curative-intent*. Minerva Gastroenterol Dietol, 2009. **55**(4): p. 483-500.
172. Wysocki, P.T., *A comprehensive review on posttreatment surveillance in colorectal patients*. Pol Arch Intern Med, 2021. **131**(3): p. 276-287.
173. Betge, J. and C. Langner, *Vascular invasion, perineural invasion, and tumour budding: predictors of outcome in colorectal cancer*. Acta Gastroenterol Belg, 2011. **74**(4): p. 516-29.
174. Qaderi, S.M., et al., *Health care provider and patient preparedness for alternative colorectal cancer follow-up; a review*. Eur J Surg Oncol, 2020. **46**(10 Pt A): p. 1779-1788.
175. Körner, H., et al., *Systematic follow-up after curative surgery for colorectal cancer in Norway: a population-based audit of effectiveness, costs, and compliance*. J Gastrointest Surg, 2005. **9**(3): p. 320-8.
176. Pöhler, G.H. and K.I. Ringe, *[Computed tomography and/or magnetic resonance imaging of the liver : How, why, what for?]*. Radiologe, 2019. **59**(9): p. 804-811.
177. Yavorkovsky, L.L., et al., *Unrecognized Value of Carcinoembryonic Antigen in Recurrent Rectal and Sigmoid Colon Cancer: Case Series*. Perm J, 2019. **23**.
178. Li Destri, G., A. Di Cataldo, and S. Puleo, *Colorectal cancer follow-up: useful or useless?* Surg Oncol, 2006. **15**(1): p. 1-12.
179. Ramphal, W., et al., *Colonoscopy Surveillance After Colorectal Cancer: the Optimal Interval for Follow-Up*. J Gastrointest Cancer, 2020. **51**(2): p. 469-477.
180. Pikó, B., et al., *[Detection of multiple colon and rectal tumors during diagnostic treatment and follow-up]*. Magy Onkol, 2011. **55**(4): p. 244-9.
181. Rodríguez-Moranta, F., et al., *Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial*. J Clin Oncol, 2006. **24**(3): p. 386-93.
182. Landesärztekammer, B. *Tumornachsorgekalender*. 2024; Available from: <https://www.blaek.de/wegweiser/tumornachsorgekalender>.
183. Chodoff, A., et al., *Colorectal cancer survivorship care plans: Variations in documentation and posttreatment surveillance recommendations*. J Surg Oncol, 2022. **125**(4): p. 678-691.
184. Baumann, L.A., J. Baker, and A.G. Elshaug, *The impact of electronic health record systems on clinical documentation times: A systematic review*. Health Policy, 2018. **122**(8): p. 827-836.
185. Vera, R., et al., *Recommendations for follow-up of colorectal cancer survivors*. Clin Transl Oncol, 2019. **21**(10): p. 1302-1311.
186. Rodrigues, R.V., et al., *Intensive Follow-Up After Curative Surgery for Colorectal Cancer*. Acta Med Port, 2017. **30**(9): p. 633-641.
187. Abir, F., et al., *The postoperative surveillance of patients with colon cancer and rectal cancer*. Am J Surg, 2006. **192**(1): p. 100-8.
188. Suh, K., V. Shankaran, and A. Bansal, *Assessing surveillance utilization and value in commercially insured patients with colorectal cancer*. Am J Manag Care, 2022. **28**(5): p. e163-e169.

189. Bulkley, J., et al., *Spiritual well-being in long-term colorectal cancer survivors with ostomies*. *Psychooncology*, 2013. **22**(11): p. 2513-21.
190. Lashbrook, M., et al., *Physical functioning and psychological morbidity among regional and rural cancer survivors: A report from a regional cancer centre*. *Aust J Rural Health*, 2018. **26**(3): p. 211-219.
191. Vos, J.A.M., et al., *Addressing colon cancer patients' needs during follow-up consultations at the outpatient clinic: a multicenter qualitative observational study*. *Support Care Cancer*, 2022. **30**(10): p. 7893-7901.
192. Samuelsson, M., et al., *Cancer specialist nurses' experiences of supporting family members of persons diagnosed with colorectal cancer: A qualitative study*. *Eur J Oncol Nurs*, 2022. **61**: p. 102205.
193. Cummings, A., et al., *Quality of life and health status in older adults (≥ 65 years) up to five years following colorectal cancer treatment: Findings from the ColoREctal Wellbeing (CREW) cohort study*. *PLoS One*, 2022. **17**(7): p. e0270033.
194. Cheng, V., et al., *Colorectal Cancer and Onset of Anxiety and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Curr Oncol*, 2022. **29**(11): p. 8751-8766.
195. Husebø, A.L.M., et al., *eHealth interventions to support colorectal cancer patients' self-management after discharge from surgery-an integrative literature review*. *Support Care Cancer*, 2023. **32**(1): p. 11.
196. Orive, M., et al., *Anxiety, depression, health-related quality of life, and mortality among colorectal patients: 5-year follow-up*. *Support Care Cancer*, 2022. **30**(10): p. 7943-7954.

11 Anhang A

Tabelle 24: Gegenüberstellung der deskriptiven Statistik und Kaplan Meier Überlebenszeitanalyse für das HTCR-Kollektiv und SpheroPCT-Teilkollektiv n=315

Variable	HTCR		PCT-Teilkollektiv		HTCR		PCT-Teilkollektiv	
	Abso- lute Häu- figkeit	Rela- tive Häu- figkeit	Abso- lute Häu- figkeit	Rela- tive Häu- figkeit	Log- Rank Signifikanz	Breslow Signifikanz	Log- Rank Signifikanz	Breslow Signifikanz
I. Patientenassoziierte Parameter								
1. Alter bei OP - </= Mittelwert - > Mittelwert - PFS - OS	33 40	45,2% 54,8%	109 133	45,0% 55,0%	0,732 0,327	0,807 0,337	0,469 0,092	0,508 0,410
2. Geschlecht - männlich - weiblich - PFS - OS	44 29	60,3% 39,7%	147 95	60,7% 39,3%	0,227 0,532	0,274 0,476	0,515 0,090	1,000 0,017
3. BMI - Untergewicht - Normalgewicht - Übergewicht - PFS - OS	3 29 41	4,1% 39,7% 56,2%	5 87 141	2,1% 37,3% 60,5%	0,194 0,038	0,172 0,064	0,731 0,204	0,753 0,443
4. Vorerkrankung vorhanden - Ja - Nein - PFS - OS	61 12	83,6% 16,4%	167 75	69,0% 31,0%	0,728 0,207	1,000 0,305	0,133 0,381	0,370 0,484
4.1 vaskuläre Vorerkrankung - Ja - Nein - k.A. - PFS - OS	37 36 0	50,7% 49,3%	117 115 10	50,4% 49,6%	0,620 0,973	1,000 0,509	0,165 0,905	0,172 0,751
4.2 endokrinologische Vorerkrankung - Ja - Nein - k.A. - PFS - OS	29 43 1	40,3% 59,7%	79 140 23	36,1% 63,9%	0,872 0,115	0,453 0,301	0,038 0,007	0,046 0,010
4.3 kardiale Vorerkrankung - Ja - Nein - k.A. - PFS - OS	27 45 1	37,5% 62,5%	62 157 23	28,3% 71,7%	0,030 0,397	0,046 0,412	0,218 0,628	0,116 0,705
4.4 urologische Vorerkrankung - Ja - Nein - k.A.	13 60 0	17,8% 82,2%	51 156 35	24,6% 75,4%				

Anhang A

- PFS					0,243	0,371	0,166	0,260
- OS					0,405	0,328	0,260	0,355
4.5 Pulmonale Vorerkrankung								
- Ja	22	30,6%	32	16,2%				
- Nein	50	69,4%	166	83,8%				
- k.A.	1		44					
- PFS					0,348	0,132	0,481	0,185
- OS					0,285	0,319	0,571	0,575
5. positive Tumoranamnese								
- Ja	4	5,5%	14	5,8%				
- Nein	69	94,5%	228	94,2%				
- PFS					0,484	0,303	0,655	0,879
- OS					0,225	0,294	0,092	0,262
6. Tumorerkrankung im Verlauf								
- Ja								
- Nein	5	6,8%	7	2,9%				
- PFS	68	93,2%	235	97,1%				
- OS					0,243	0,371	0,188	0,275
					0,660	0,531	0,587	0,821
II. Tumorassoziierte Parameter								
1. Tumorseite Primärtumor ^[1]								
- Rechtes Colon	36	50,0%	114	48,5%				
- Linkes Colon	36	50,0%	121	51,5%				
- Mehrere Lokalisationen	1		7					
- PFS					0,732	0,807	0,023	0,011
- OS					0,886	0,745	0,908	0,967
2. präoperativer CEA-Wert								
- Pathologisch	34	48,6%	48	31,0%				
- Normwertig	36	51,4%	107	69,0%				
- k.A.	3		87					
- PFS					0,955	0,886	0,161	0,337
- OS					0,077	0,038	0,242	0,200
3. präoperativer CA 19-9 Wert								
- Pathologisch	12	17,6%	15	11,7%				
- Normwertig	56	82,4%	113	88,3%				
- k.A.	5		114					
- PFS					0,083	0,083	0,998	0,696
- OS					0,0001	0,001	0,100	0,014
4. Präoperative Metastasensuche								
- Durchgeführt	65	97,0%	196	82,4%				
- Nicht durchgeführt	2	3,0%	42	17,6%				
- k.A.	6		4					
- PFS					-	-	0,456	0,735
- OS					0,524	0,527	0,725	0,833
4.1. Anzahl Methoden Metastasensuche								
- 1 Methode	51	78,5%	110	56,1%				
- > 1 Methode	14	21,5%	86	43,9%				
- PFS					0,920	0,747	0,958	0,530
- OS					0,391	0,409	0,364	0,751
4.2 Schnittbildgebung								
- Durchgeführt	64	98,5%	159	81,1%				

Anhang A

- Nicht durchgeführt	1	1,5%	37	18,9%	-	-	0,196	0,181
- PFS					-	-	0,068	0,464
- OS								
5. Präoperative Endoskopie	60	95,2%	182	77,8%				
- Durchgeführt	3	4,8%	52	22,2%				
- Nicht durchgeführt	10		8		-	-	0,157	0,224
- k.A.					0,434	0,464	0,699	0,932
- PFS								
- OS								
6. OP-Verfahren	70	95,9%	198	81,8%				
- Offene OP	3	4,1%	44	18,2%				
- Laparoskopie					-	-	0,645	0,249
- PFS					-	-	0,243	0,289
- OS								
7. Lokalisation OP	36	49,3%	106	43,8%				
- Rechts	37	50,7%	125	51,7%				
- Links	0	0,0%	8	3,3%				
- Links+rechts	0	0,0%	3	1,2%	0,732	0,807	0,016	0,018
- Subtotal					0,677	0,956	0,743	0,805
- PFS								
- OS								
8. Histologie/Adeno-Ca	58	79,5%	213	88,0%				
- Ja	15	20,5%	29	12,0%				
- Nein					0,387	0,713	0,437	0,852
- PFS					0,788	0,837	0,343	0,350
- OS								
9. Grading	43	58,9%	182	75,8%				
- G1 + G2	30	41,1%	58	24,2%				
- G3 + G4	0		2		0,338	0,712	0,425	0,840
- k.A.					0,322	0,240	0,674	0,955
- PFS								
- OS								
10. T-Stadium	16	21,9%	38	15,7%				
- pT1 + pT2	57	78,1%	204	84,3%				
- pT3 + pT4					-	-	0,965	0,724
- PFS					0,320	0,326	0,278	0,331
- OS								
11. N-Stadium	50	68,5%	130	53,7%				
- pN0	23	31,5%	112	46,3%				
- pN1 + pN2					0,194	0,172	0,411	0,239
- PFS					0,006	0,008	0,118	0,062
- OS								
12. M-Stadium	61	83,6%	219	90,5%				
- cM0 + pM0	12	16,4%	23	9,5%				
- cM1 + pM1					-	-	0,953	0,913
- PFS					0,0001	0,0001	0,026	0,023
- OS								
12.1 Lebermetastasen	56	76,7%	221	91,3%				
- Keine	10	13,7%	14	5,8%				
- Synchron	7	9,6%	7	2,9%				
- Metachron					0,219	0,380	0,096	0,136
- PFS					0,014	0,009	0,111	0,122
- OS								
12.2 Lungenmetastasen	67	91,8%	223	92,1%				
- Keine	1	1,4%	7	2,9%				
- Metachron								

Anhang A

- Synchron - PFS - OS	5	6,8%	12	5,0%	0,107 0,001	0,218 0,003	0,136 0,114	0,187 0,551
12.3 Lymphknotenmetastase								
- Keine	72	98,6%	239	98,8%				
- Synchron	1	1,4%	2	0,8%				
- Metachron	0	0,0%	1	0,4%				
- PFS					-	-	0,020	0,028
- OS					0,0001	0,001	0,491	0,517
12.4 Peritonealkarzinose								
- keine	68	93,2%	227	93,8%				
- Synchron	3	4,1%	6	2,5%				
- Metachron	2	2,7%	9	3,7%				
- PFS					0,484	0,303	0,072	0,077
- OS					0,0001	0,0001	0,021	0,140
12.5 weitere Metastasen								
- Keine	67	91,8%	237	97,9%				
- Synchron	4	5,5%	1	0,4%				
- Metachron	2	2,7%	4	1,7%				
- PFS					0,031	0,056	0,337	0,441
- OS					0,0001	0,0001	0,267	0,691
13.1 UICC I+II / III+IV								
- UICC I+II	47	64,4%	130	53,7%				
- UICC III+IV	26	35,6%	112	46,3%				
- PFS					0,194	0,172	0,411	0,239
- OS					0,0001	0,0001	0,066	0,053
13.2 UICC I+IIa/IIb,c+III+IV								
- UICC I+IIa	43	58,9%	111	45,9%				
- UICC IIb,c + III + IV	30	41,1%	131	54,1%				
- PFS					0,974	0,679	0,548	0,359
- OS					0,0001	0,0001	0,232	0,148
14. Lymphangiosis carcinomatosa								
- L0	57	78,1%	169	76,1%				
- L1	16	21,9%	53	23,9%				
- k.A.	0		20					
- PFS					0,005	0,005	0,119	0,325
- OS					0,053	0,039	0,064	0,035
15. Gefäßinvasion								
- V0	69	94,5%	211	94,6%				
- V1	4	5,5%	12	5,4%				
- k.A.	0		19					
- PFS					-	-	0,244	0,349
- OS					0,001	0,002	0,009	0,036
16. Perineuralscheiden- invasion								
- Pn0	60	93,8%	98	88,3%				
- Pn1	4	6,3%	13	11,7%				
- k.A.	9		131					
- PFS					-	-	0,669	0,336
- OS					0,185	0,355	0,668	0,234
17. R-Stadium								
- R0	70	95,9%	235	97,1%				
- R1+2	3	4,1%	7	2,9%				
- PFS					-	-	0,011	0,017
- OS					0,005	0,007	0,001	0,002

Anhang A

18. Tumordurchmesser in cm								
- </= Mittelwert	43	58,9%	93	56,4%				
- > Mittelwert	30	41,1%	72	43,6%				
- k.A.	0		77					
- PFS					0,974	0,679	0,114	0,219
- OS					0,515	0,309	0,138	0,134
III. Chemotherapieassoziierte Parameter								
1. adjuvante Therapie Primärtumor								
- Ja	27	37,0%	97	40,1%				
- Nein	46	63,0%	145	59,9%				
- PFS					0,488	0,628	0,559	0,301
- OS					0,0001	0,001	0,012	0,153
2. leitliniengerechte Therapie								
- Ja	48	65,8%	148	61,2%				
- Nein	25	34,2%	94	38,8%				
- PFS					0,423	0,397	0,336	0,598
- OS					0,0001	0,0001	0,143	0,079
IV. Progressassoziierte Parameter								
1. Progress								
- Ja	9	12,3%	22	9,4%	-	-	-	-
- Nein	64	87,7%	213	90,6%				
- Keine Nachsorge erfolgt	0		7					
1.1 Zeitraum Progress								
- </= 3 Jahren	7	77,8%	19	86,4%	-	-	-	-
- > 3 Jahren	2	22,2%	3	13,6%				
1.2 Therapie Progress erfolgt								
- ja	6	66,7%	18	81,8%	-	-	-	-
- nein	3	33,3%	4	18,2%				
1.3 chemohaltige Therapie Progress								
- Ja	6	66,7%	15	68,2%	-	-	-	-
- Nein	3	33,3%	7	31,8%				
2. Patientenstatus								
- Lebt noch	44	60,3%	203	83,9%	-	-	-	-
- Verstorben	29	39,7%	39	16,1%				
3. Todesursache tumorbedingt								
- Ja	14	48,3%	15	38,5%	-	-	-	-
- Nein	15	51,7%	24	61,5%				

Legende: OP=Operation, PFS=progressionsfreies Überleben, OS=Gesamtüberleben, BMI=Body-Mass-Index, k.A.=keine Angabe, ^[1] rechtsseitige Primärtumor: Zökum bis Colon transversum, linksseitigen Primärtumor: Colon descendens bis Rektum, CEA=Carcinoembryonales Antigen, CA 19-9=Carbohydrate Antigen 19-9, Ca=Karzinom, T=Ausdehnung Primärtumor, N=Lymphknotenmetastasen, M=Metastasierung, R=Resektionsstatus, UICC=Union international Contre le Cancer

12 Anhang B

Tabelle 25: Patientenübersicht zur adjuvanten Therapie des Primärtumors hinsichtlich Veränderung des Schemas und Therapieverlaufs

Batch-Nummer	UICC-Stadium	Leitlinien-gerecht	adjuvante Therapie Primärtumor						Bemerkung zu Nebenwirkung/Verlauf
			Schema	Wirkstoffe vollständig erhalten	bei nein: Erläuterung Medikamenten-reduktion	Zyklen	Dosis vollständig erhalten	bei nein: Erläuterung Dosisreduktion	
UICC-Stadium IIB-c									
4350	IIB	nein	Capecitabin mono	ja		2/8	nein	2. Zyklus auf 2000mg reduziert wegen NW	Hand-Fuß-Syndrom
4522	IIB	ja	Capecitabin mono	ja		8/8	ja		Diarrhoe, Hand-Fuß-Syndrom, Rhagadenbildung an Fingerspitzen & Zehen
4816	IIB	nein	Capecitabin mono	ja		8/8	nein	1., 3., 6., 7., 8. Zyklus jeweils Reduktion um 500mg wegen NW	Mukositis, Diarrhoe, Hand-Fuß-Syndrom
5571	IIB	ja	Capecitabin mono	ja		8/8	ja		unauffällig
5145	IIC	nein	Capecitabin mono	ja		1/8	ja		Abbruch auf Wunsch des Patienten
4983	IIC	ja	Capecitabin mono	ja		8/8	ja		unauffällig
UICC-Stadium IIIa-c									
4925	IIIA	nein	Folfox 4	nein	7. Zyklus ohne Oxaliplatin	7/12	nein	2.-6. Zyklus Dosisreduktion Oxaliplatin, 7. Zyklus Reduktion 5-FU	Abbruch wegen Hämatoxizität, Polyneuropathie
4991	IIIA	ja	Folfox 4	ja		12/12	ja		unauffällig
4095	IIIB	ja	Folfox 4	ja		12/12	ja		unauffällig
4098	IIIB	ja	Folfox 4	ja		12/12	ja		Polyneuropathie
4127	IIIB	nein	Xelox	Nein	Abbruch nach 2 Zyklen	2/8	ja		Abbruch wegen kardialer Dekompensation, Nierenversagen
4158	IIIB	nein	Folfox 4	nein	Abbruch nach 3 Zyklen	3/12	ja		Abbruch wegen Leukopenie
4186	IIIB	nein	Folfox 4	nein	nach 6 Monaten Verzicht auf Oxaliplatin	k.A.	nein	Oxaliplatin auf 60% reduziert wegen NW	Hämatoxizität, Übelkeit, Polyneuropathie
4214	IIIB	nein	Folfox 4	Nein	Abbruch nach 5 Zyklen	5/12	ja		Abbruch wegen Polyneuropathie, Eisenmangelanämie, tumorassoziierte Fatigue

Anhang B

4415	IIIB	nein	Folfox 4	Nein	Abbruch nach 8 Zyklen	8/12	ja		Abbruch wegen Polyneuropathie
4620	IIIB	nein	Xelox	Nein	Abbruch nach 1 Zyklus	1/8	ja		Abbruch wegen allergischer Reaktion auf Oxaliplatin
4378	IIIB	nein	Folfox 4	nein	Oxaliplatin nach 6. Zyklus wegen NW abgebrochen	12/12	ja		Polyneuropathie
4458	IIIB	nein	Folfox 4	Nein	Abbruch nach 2 Zyklen	2/12	ja		Abbruch wegen Exanthem, Polyneuropathie, Schleimhauttoxizität
4464	IIIB	ja	Folfox 4	ja		12/12	ja		Polyneuropathie
4479	IIIB	nein	Folfox 4	nein	ab 11. Zyklus ohne Oxaliplatin wegen NW	12/12	ja		allergische Reaktion: Hautausschlag an Stamm & Hals, Engegefühl im Hals
4491	IIIB	nein	Folfox 4	nein	ab 10. Zyklus ohne Oxaliplatin wegen NW	12/12	ja		Fieber
4538	IIIB	nein	Folfox 4	ja		12/12	nein	Dosisreduktion 5-FU wegen Polyneuropathie in Akren	Polyneuropathie
4600	IIIB	nein	Folfox 4	nein	ab 6. Zyklus ohne Oxaliplatin wegen NW	12/12	ja		allergische Reaktion, Polyneuropathie
4547	IIIB	nein	Folfox 6	ja		12/12	nein	ab 2. Zyklus Reduktion Oxaliplatin auf 80% wegen NW	Polyneuropathie
4741	IIIB	nein	Folfox 6	nein	ab 8. Zyklus ohne Oxaliplatin wegen Unverträglichkeit	9/12	ja		Abbruch & Wirkstoffreduktion wegen Einschränkung Allgemeinzustand
4659	IIIB	ja	Folfox 4	ja		12/12	ja		unauffällig
4688	IIIB	ja	Folfox 6	ja		12/12	ja		unauffällig
4838	IIIB	nein	Xelox	nein	ab 5. Zyklus ohne Oxaliplatin wegen NW	8/8	ja		Thrombozytopenie
4702	IIIB	nein	Folfox 4	ja		12/12	nein	1. Zyklus halbe Dosis Oxaliplatin, 2. Zyklus 5-FU Bolus & Infusion halbe Dosis	8. Zyklus wegen Leukozytopenie pausiert
4778	IIIB	nein	Xelox	ja		8/8	nein	ab 4. Zyklus Oxaliplatin 70% wegen NW	Polyneuropathie

Anhang B

4781	IIIB	nein	Xelox	nein	ab 4. Zyklus ohne Oxaliplatin auf Patientenwunsch	8/8	ja		unauffällig
4804	IIIB	nein	Xelox	ja		8/8	nein	ab 3. Zyklus Xelox 75% wegen NW	Bilirubinanstieg, Thrombozytopenie
5038	IIIB	nein	Folfox 4	Nein	Abbruch nach 5 Zyklen	5/12	ja		Abbruch wegen Polyneuropathie, Diarrhoe, hämolytische Anämie
5059	IIIB	nein	Folfox 4	Nein	Abbruch nach 3 Zyklen	3/12	nein	2. Zyklus Dosisreduktion wegen NW	Leukopenie, Hyperemesis, Polyneuropathie
5182	IIIB	nein	Xelox	ja		8/8	nein	Dosisreduktion Capecitabin auf 75% wegen NW	Polyneuropathie
5166	IIIB	nein	Folfox 4	Nein	Abbruch nach 3 Zyklen	3/12	ja		Abbruch auf Wunsch des Pat. wegen Hypotension, Übelkeit, Erbrechen, grenzwertiges Blutbild
5328	IIIB	nein	Xelox	ja		8/8	nein	Oxaliplatin auf 80% wegen bekannter Polyneuropathie	Polyneuropathie
5245	IIIB	nein	Folfox 4	ja		12/12	nein	Oxaliplatin reduziert wegen NW	Polyneuropathie, Beinvenenthrombose
5185	IIIB	nein	Folfox 6	nein	nach 2 Monaten 5-FU Bolusverzicht	12/12	ja		Parästhesien, Ödembildung
4878	IIIB	nein	Folfox 4	nein	ab 4. Zyklus kein 5-FU Bolus wegen NW	9/12	ja		Abbruch wegen Polyneuropathie, Thrombozytopenie
5359	IIIB	nein	Folfox 4	nein	7.-12. Zyklus ohne 5-FU Bolus	12/12	nein	6.-12. Zyklus Oxaliplatin reduziert wegen NW	Thrombopenie, Polyneuropathie
5133	IIIB	ja	Folfox 4	ja		12/12	ja		Polyneuropathie
4797	IIIB	nein	Folfox 4	Nein	Abbruch nach 11 Zyklen	11/12	nein	5. Zyklus 75%, 6.-8. Zyklus 80%, 9. Zyklus 75%, 11. Zyklus 75% wegen Leberwerterhöhung	Abbruch wegen Leberwerterhöhung, Armvenenthrombose
5399	IIIB	nein	Xelox	nein	ab 3. Zyklus ohne Oxaliplatin wegen schlechter Verträglichkeit	5/8	nein	ab 3. Zyklus Capecitabin reduziert wegen NW	Abbruch wegen Kälteempfindlichkeit, Übelkeit, Erbrechen, Thrombopenie
5046	IIIB	nein	Xelox	nein	8. Zyklus ohne 5-FU	8/8	ja		Neuropathie, Hand-Fuß-Syndrom
5279	IIIB	ja	Folfox 4	ja		12/12	ja		unauffällig

Anhang B

5337	IIIB	nein	Xelox	ja		8/8	nein	nach 2 Monaten Dosisreduktion 80% Capecitabin	Diarrhoe, Leukopenie, Harnwegsinfekt
5438	IIIB	nein	Folfox 4	Nein	Abbruch nach 10 Zyklen	10/12	ja		Abbruch wegen Polyneuropathie
5063	IIIB	ja	Folfox 4	ja		12/12	ja		Polyneuropathie
5459	IIIB	nein	Folfox 4	nein	10.-11. Zyklus ohne Oxaliplatin	11/12	ja		Abbruch wegen progredienter Neuropathie
4615	IIIB	nein	Folfox 6	nein	ab 6. Zyklus ohne Oxaliplatin wegen NW	12/12	nein	ab 3. Zyklus Reduktion auf 80%	prolongierte Myelotoxizität
5475	IIIB	nein	Folfox	Nein	Abbruch nach 10 Zyklen	10/11	ja		Abbruch wegen Neuropathie
5517	IIIB	nein	Folfox 4	ja		12/12	nein	ab 5. Zyklus Dosisreduktion auf 75% wegen NW	Parästhesien
5497	IIIB	nein	Folfox 4	nein	ab 4. Zyklus Verzicht auf 5-FU Bolus wegen NW	12/12	nein	ab 4. Zyklus Oxaliplatin auf 60% reduziert wegen NW	Polyneuropathie, Zytopenie
5472	IIIB	nein	Folfox 4	ja		12/12	nein	ab 4. Zyklus Dosisreduktion auf 80% wegen NW	Polyneuropathie, Thrombopenie
5466	IIIC	ja	Xelox	ja		8/8	ja		unauffällig
4376	IIIC	nein	Xelox	nein	Zyklus 7 & 8 ohne Oxaliplatin	8/8	ja		Polyneuropathie
5538	IIIC	Ja	Folfox 4	ja		k.A.	ja		unauffällig
5455	IIIC	nein	Folfox 4	Nein	Abbruch nach 11 Zyklen	11/12	ja		Abbruch wegen Neuropathie
5365	IIIC	nein	Xelox	nein	ab 6. Zyklus ohne Oxaliplatin wegen NW	8/8	ja		Polyneuropathie
4554	IIIC	nein	Folfox 4	Nein	Abbruch nach 2 Zyklen	1/12	ja		Abbruch wegen Koronarspasmus
4731	IIIC	ja	Folfox 4	ja		12/12	ja		unauffällig
4965	IIIC	nein	Folfox 4	nein	Zyklus 7-12 ohne 5-FU Bolus	12/12	nein	ab 5. Zyklus Dosisreduktion Oxaliplatin & 5-FU	Diarrhoe, Polyneuropathie

Legende: NW=Nebenwirkung, 5-FU=5-Fluorouracil, Pat.=Patient, UICC=Union international Contre le Cancer

13 Anhang C

Zu jedem Progress-Patient erfolgte die Auflistung der jeweiligen klinisch und histopathologischen Parameter (Tabelle 26 und 27). In den letzten 3 Spalten wird auf die Überlebensanalyse eingegangen (Tabelle 27). Zunächst wird eine Aussage darüber getroffen, welche Variablenausprägung die schlechtere Prognose bezüglich des progressionsfreien Überlebens in der Kaplan-Meier-Überlebenskurve aufweist. Im Anschluss wird diese ins Verhältnis zu den anderen Progress-Patienten gesetzt und damit eine Aussage darüber getroffen, wie oft die schlechtere prognostische Ausprägung im Falle eines Progresses vorliegt. Abschließend wird eine Angabe zur Signifikanz der jeweiligen Variable aufgeführt.

Aufgrund der Menge an Patienten mussten diese auf zwei identische Tabellen aufgeteilt werden. Tabelle 26 beinhaltet die ersten 13 Patienten, Tabelle 27 die restlichen 10 Patienten.

Tabelle 26: Übersicht aller Parameter der Progress-Patienten (Teil 1, n=13/23)

Variable	Patient (Batch-Nummer)												
	4103	4127	4151	4161	4197	4214	4210	4219	4376	4479	4530	4591	4708
I. Patientenassoziierte Parameter													
Alter in J.	65	67	72	64	54	78	73	60	49	58	83	73	71
Geschlecht	M	M	W	W	M	M	M	W	W	W	M	M	M
BMI	Über	Über	Norm	Norm	Norm	Über	Über	Norm	Unter	Über	Über	Norm	Norm
VE	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja
Vaskulär	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	-	-	-	-	Ja	k.A.
Endokrin.	Ja	Ja	Ja	Ja	-	-	Ja	-	-	-	-	-	Ja
Kardial	-	Ja	Ja	-	-	-	-	-	-	-	Ja	-	-
Urolog.	-	-	Ja	-	-	-	-	-	-	-	-	-	k.A.
Pulmonal	-	-	Ja	-	Ja	Ja	-	-	-	-	-	Ja	k.A.
II. Tumorassoziierte Parameter													
Tumorseite	Li	Li	Li	Li	Li	Re	Re	Li	Re	Li	Mehr	Re	Re
CEA	Path	Path	Norm	Norm	Path	Path	Norm	Norm	Path	Norm	Norm	Norm	Path
CA 19-9	Norm	Path	Norm	Norm	Norm	Norm	Norm	Norm	Norm	Norm	k.A.	Norm	k.A.
Metastassuche	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	k.A.	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Anzahl Methoden M-Suche	1	1	1	1	1	-	1	1	1	>1	1	1	1
Schnittbildgebung	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Endoskopie	k.A.	Ja	Ja	k.A.	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
OP	Offen	Offen	Offen	Offen	Offen	Offen	Offen	Offen	Offen	Offen	Offen	Offen	Offen
Lokalisation OP	Li	Li	Li	Li	Li	Re	Re	Li	Re	Li	Re	Re	Re
Histologie	Adeno	Ade-no	Adeno	Muzinös	Adeno	Adeno	Muzinös	Ade-no	Ade-no	Ade-no	Ade-no	Adeno	Adeno
Grading	G2	G3	G3	G3	G3	G2	G3	G2	G3	G2	G2	G2	G2

Anhang C

T	pT3	pT3	pT4	pT4	pT3	pT3	pT3	pT3	pT3	pT3	pT3	pT3	pT4
N	pN2	pN1	pN0	pN0	pN0	pN1	pN2	pN0	pN2	pN2	pN0	pN1	pN1
UICC	IIIC	IIb	IIb	IIb	IIa	IIb	IIc	IIa	IIc	IIb	IIa	IIb	IIb
L	L0	L1	L1	L0	L0	L0	L1	L0	L1	L0	L0	k.A.	L1
V	V0	V0	V0	V0	V0	V0	V0	V0	V0	V0	V0	k.A.	V0
Pn	Pn0	Pn0	Pn1	Pn0	Pn0	Pn0	Pn0	Pn0	Pn0	Pn0	k.A.	k.A.	k.A.
Tumor-Durchmesser	Über	Über	Über	Über	Über	Unter	Über	Unter	Unter	Unter	Unter	Unter	Unter
III. chemotherapieassoziierte Parameter													
Chemo UICC IIb-IIIc LL-gerecht	Anders Schema	Nicht LL	Überdosis	Keine Chemo	IIa	Nicht LL	Keine Chemo	IIa	Nicht LL	Nicht LL	IIa	Keine Chemo	Unter-dosis
Chemo UICC III LL-gerecht	-	Nicht LL	-	-	-	Nicht LL	-	-	Nicht LL	Nicht LL	-	-	-
Therapie-relevanz UICC IIb-IIIc	-	Nicht LL	-	Keine Th	-	Nicht LL	Keine Th	-	Nicht LL	Nicht LL	-	Keine Th	-
Therapie-relevanz UICC III	-	Nicht LL	-	Keine Th	-	Nicht LL	Keine Th	-	Nicht LL	Nicht LL	-	Keine Th	-
IV. Progressassoziierte Parameter													
Zeitraum in J.	</=3	</=3	</=3	3-5	</=3	</=3	</=3	</=3	</=3	3-5	</=3	3-5	</=3
Therapie	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	k.A.	Ja	Nein	Ja	Ja
Chemo-haltige Th.	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	-	Nein	Ja	-	Ja	-	Nein	Nein
Status	Lebt	Tot	Lebt	Tot	Tot	Tot	Tot	Tot	Tot	Lebt	Lebt	Lebt	Tot
Tod tumor-bedingt	-	Ja	-	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Ja	-	-	-	Ja
PFS in Mo	11	7	23	33	24	23	8	12	22	41	34	38	13
Lokalisation Progress	Leber	Leber	Lokal	Haut,LK Lunge	Leber	Leber	Niere	Lokal	LK	Lunge	Lunge	Lunge	Leber
OS in Mo	52	31	115	72	80	41	17	74	50	70	53	44	44

Legende: J.=Jahren, m=männlich, w=weiblich, BMI=Body-Mass-Index, Über=Übergewicht, Unter=Untergewicht, Norm=Normalwertig, VE=Vorerkrankungen, endokrin.=endokrinologisch, urolog.=urologisch, k.A.=keine Angabe, li=links, re=rechts, CEA=Carcinoembryonales Antigen, path.=pathologisch, CA 19-9=Carbohydrate Antigen 19-9, M=Metastasierung, OP=Operation, T=Ausdehnung Primärtumor, N=Lymphknotenmetastasen, L=Lymphangiosis carcinomatosa, V=Blutgefäßinvasion, Pn=Perineuralscheideninvasion, über=über dem Mittelwert, unter=unter dem Mittelwert, LL=Leitlinie, Th=Therapie, PFS=progressionsfreies Überleben, Mo=Monate, OS=Gesamtüberleben, LK=Lymphknoten, UICC=Union international Contre le Cancer

Tabelle 27: Übersicht aller Parameter der Progress-Patienten (Teil 2, n=10/23), Angabe des schlechteren Prognoseparameters, Verhältnis und Signifikanz

Variable	Patient (Batch-Nummer)										Schlechte Prognose PFS	Verhältnis	Signifikanz PFS
	4723	4804	5166	5136	4982	5299	5217	5279	5571	5466			
I. Patientenassoziierte Parameter													
Alter in J.	79	58	66	52	79	67	59	69	52	49	Jünger	14/23	Nein
Geschlecht	W	M	M	W	M	M	M	M	M	W	M	15/23	Nein
BMI	Über	Über	Über	Über	Über	Norm	Über	Norm	Über	Norm	Unter	1/23	Nein
VE	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	18/23	Nein						
Vaskulär	Ja	-	Ja	-	Ja	k.A.	Ja	Ja	-	-	Ja	12/21	Nein
Endokrin.	Ja	-	-	-	Ja	k.A.	k.A.	k.A.	Ja	Ja	Ja	10/20	Nein
Kardial	Ja	-	-	-	Ja	k.A.	k.A.	k.A.	Ja	Ja	Ja	10/20	Nein
Urolog.	Ja	-	-	-	Ja	Ja	k.A.	k.A.	-	-	Nein	0/20	Nein
Pulmonal	k.A.	-	-	-	-	k.A.	Ja	Ja	-	-	Ja	6/20	Nein
II. Tumorassoziierte Parameter													
Tumorseite	Re	Li	Re	Li	Re	Li	Li	Li	Li	Re	Mehrere	1/23	Nein
CEA	Norm	k.A.	Norm	k.A.	Path	Path	Path	k.A.	k.A.	Path	Path	10/19	Nein
CA 19-9	k.A.	Norm	Norm	k.A.	Norm	Norm	Norm	k.A.	k.A.	Norm	Norm	15/16	Nein

Anhang C

Metastassuche	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	FNV	-	Nein	
Anzahl Methoden M-Suche	1	1	1	>1	>1	1	1	1	1	1	1	19/22	Ja	
Schnittbildgebung	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	KU	-	nein	
Endoskopie	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	FNV	-	Nein	
OP	Offen	Lap	Offen	Offen	Offen	Lap	Offen	Lap	Lap	Offen	Lap	4/23	Nein	
Lokalisation OP	Subtotal	Li	Re	Li	Re	Li	Li	Li	Li	Re	Subtotal	1/23	Nein	
Histologie	Ade-no	Ade-no	Ade-no	Muzinös	Ade-no	Ade-no	Ade-no	Ade-no	Ade-no	Ade-no	Muzinös	3/23	Nein	
Grading	G2	G2	G2	k.A.	G2	G2	G3	G2	G2	G3	G3-G4	8/23	Nein	
T	pT3	pT3	pT3	pT3	pT4	pT2	pT4	pT3	pT4	pT4	pT3-pT4	22/23	nein	
N	pN0	pN1	pN1	pN1	pN0	pN1	pN0	pN2	pN0	pN2	pN1-pN2	13/23	ja	
UICC	Ila	IIlb	IIIb	IIIb	IIb	IIIa	IIc	IIIb	IIb	IIIc	III	13/23	Ja	
L	k.A.	L1	L1	L0	L0	L0	L0	L1	L0	L1	L1	9/21	Ja	
V	k.A.	V0	V1	V0	V0	V0	V0	V1	V0	V0	V1	2/23	Nein	
Pn	k.A.	Pn1	Pn0	Pn0	k.A.	Pn0	Pn0	Pn1	Pn0	Pn1	Pn1	4/18	Ja	
Tumor-Durchmesser	Unter	Unter	Unter	Über	Über	Unter	Über	Über	k.A.	k.A.	Über	9/21	nein	
III. chemotherapieassoziierte Parameter														
Chemo UICC IIb-IIIc LL-gerecht	Ila	Nicht LL	Nicht LL	Keine Chemo	Keine Chemo	Unter-dosis	Über-dosis	LL	LL	LL	LL	3/9	Nein	
Chemo UICC III LL-gerecht	-	Nicht LL	Nicht LL	-	-	-	-	LL	-	LL	Nicht LL	6/8	Nein	
Therapie-relevanz UICC IIb-IIIc	-	Nicht LL	Nicht LL	Keine Th	Keine Th	-	-	LL	LL	LL	Keine Th	5/14	Nein	
Therapie-relevanz UICC III	-	Nicht LL	Nicht LL	Keine Th	Keine Th	-	-	LL	-	LL	Keine Th	5/13	nein	
IV. progressionsassoziierte Parameter														
Zeitraum in J.	</=3	</=3	</=3	</=3	</=3	</=3	</=3	</=3	</=3	</=3	</=3	-	-	-
Therapie	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	-	-	-	-
Chemohaltige Th.	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	-	Nein	-	-	-	-	-
Status	Tot	Lebt	Tot	Lebt	Tot	Lebt	Lebt	Lebt	Lebt	Lebt	-	-	-	-
Tod tumorbedingt	Nein	-	Ja	-	Nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PFS in Mo	10	33	14	18	7	27	31	30	7	20	-	-	-	-
Lokalisation Progress	k.A.	Peritoneum	Peritoneum	Lokal	Leber, Peritoneum	Lunge	Ureter Dünndarm, O.majus	Peritoneum, Lunge	Lunge	Leber, Lunge, Milz, Peritoneum				
OS in Mo	35	45	24	41	27	32	31	31	7	20				

Legende: J.=Jahren, m=männlich, w=weiblich, BMI=Body-Mass-Index, Über=Übergewicht, Unter=Untergewicht, Norm=Normalgewicht, VE=Vorerkrankungen, endokrin.=endokrinologisch, urolog.=urologisch, k.A.=keine Angabe, li=links, re=rechts, CEA=Carcinoembryonales Antigen, path.=pathologisch, CA 19-9=Carbohydrate Antigen 19-9, FNV=Fallzahlen nicht vergleichbar, M=Metastasierung, KU=kein Unterschied der Überlebenskurven, OP=Operation, T=Ausdehnung Primärtumor, N=Lymphknotenmetastasen, L=Lymphangiomas carcinomatosa, V=Blutgefäßinvasion, Pn=Perineuralscheideninvasion, über=über dem Mittelwert, unter=unter dem Mittelwert, LL=Leitlinie, Th=Therapie, PFS=progressionsfreies Überleben, Mo=Monate, OS=Gesamtüberleben, LK=Lymphknoten, O. majus=Omentum majus, UICC=Union international Contre le Cancer

14 Anhang D

Wie bereits bei der Übersicht der Progress Patienten werden zu allen Patienten, die tumorbedingt verstorben sind, deren jeweilige klinische und histopathologische Parameter aufgeführt. In der drittletzten Spalte wird definiert, welche Variablenausprägung die schlechtere Prognose im Hinblick auf das Gesamtüberleben aufweist. In der darauffolgenden Spalte wird die Häufigkeit dieser Ausprägung ins Verhältnis zu den anderen Patienten gesetzt. Abschließend wird nochmals aufgeführt, ob die jeweilige Variable signifikant ist. Im letzten Abschnitt ist eine genaue Auflistung der jeweiligen Lokalisation des Progress und das Progress-Datum aufgeführt.

Tabelle 28: Übersicht aller Parameter der tumorbedingt verstorbenen Patienten (n=8), Angabe des schlechteren Prognoseparameters, Verhältnis und Signifikanz

Variablen	Patient (Batch-Nummer)								Schlechte Prognose OS	Verhältnis	Signifikanz OS
	4127	4161	4214	4219	4376	4708	5166	5112			
I. Patientenassozierte Parameter											
Alter in J.	67	64	78	60	49	71	66	84	Jünger	5/8	nein
Geschlecht	M	W	M	W	W	M	M	W	W	4/8	nein
BMI	Über	Norm	Über	Norm	Unter	Norm	Über	k.A.	Unter	1/7	nein
VE	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	2/8	nein
Vaskulär	Ja	ja	Ja	Nein	Nein	k.A.	Ja	k.A.	Ja	4/6	nein
Endokrin.	Ja	Ja	Nein	5/8	nein						
kardial	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	6/8	Nein
urologisch	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	k.A.	Nein	Ja	Nein	6/7	nein
pulmonal	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	k.A.	Nein	k.A.	Nein	5/6	nein
II. Tumorassozierte Parameter											
Tumorseite Primärtumor	Li	Li	Re	Li	Re	Re	Re	Re	links	3/8	nein
CEA	Path	Norm	Path	Norm	Path	Path	Norm	k.A.	KU	-	nein
CA 19-9	Path.	Norm	Norm	Norm	Norm	k.A.	Norm	k.A.	Path	1/6	nein
präOP M-Suche	Ja	Ja	k.A.	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	FNV	-	nein
Anzahl Methoden M-Suche	1	1	k.A.	1	1	1	1	1	1	7/7	nein
Schnittbildgebung	Ja	Ja	k.A.	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	KU	-	nein
Endoskopie	Ja	k.A.	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	FNV	-	nein
OP	Offen	Offen	Offen	Offen	Offen	Offen	Offen	Offen	Offen	8/8	nein
Lokalisation OP	Li	Li	Re	Li	Re	Re	Re	Re	Li	3/8	nein
Histologie	Adeno	Muzinös	Adeno	Adeno	Adeno	Adeno	Adeno	Adeno	Muzinös	1/8	nein
Grading	G3	G3	G2	G2	G3	G2	G2	G4	G3-G4	4/8	nein
T	pT3	pT4	pT3	pT3	pT3	pT4	pT3	pT3	pT3-pT4	8/8	nein
N	pN1	pN0	pN1	pN0	pN2	pN1	pN1	pN1	pN1-pN2	6/8	ja

Anhang D

UICC	IIIb	IIb	IIIb	IIa	IIIc	IIIb	IIIb	IIIb	UICC III	6/8	ja
L	L1	LO	LO	LO	L1	L1	L1	L1	L1	5/8	ja
V	V0	V0	V0	V0	V0	V0	V1	V0	V1	1/8	nein
Pn	Pn0	Pn0	Pn0	Pn0	Pn0	k.A.	Pn0	k.A.	Pn0	6/6	nein
Tumor- durch- messer	Über	Über	Unter	Unter	Unter	Unter	Unter	Über	Über	3/8	nein
III. chemotherapieassoziierte Parameter											
Chemo UICC IIb-IIIc LL- gerecht	Keine LL	Keine Chemo	Keine LL	-	Keine LL	Unter- Dosis	Keine LL	Keine Chemo	Keine LL	4/4	nein
Chemo UICC III LL- gerecht	Keine LL	Keine Chemo	Keine LL	-	Keine LL	Unter- Dosis	Keine LL	Keine Chemo	Keine LL	4/4	nein
Th-Relevanz UICC IIb-IIIc	Keine LL	Keine Th	Keine LL	-	Keine LL	Unter- dosis	Keine LL	Keine Th	Keine Th	2/7	nein
Th-Relevanz UICC III	Keine LL	-	Keine LL	-	Keine LL	Unter- Dosis	Keine LL	Keine Th	Keine LL	4/6	nein
IV. Progressassoziierte Parameter											
Progress	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	-	-	-
Zeitraum Progress	</= 3 J.	3-5 J.	</= 3 J.	</= 3 J.	</= 3 J.	</= 3 J.	</= 3 J.	-	-	-	-
Therapie Progress	Ja	Ja	Nein	Ja	k.A.	Ja	Ja	-	-	-	-
Chemo- haltige Th.	Ja	Ja	Nein	Ja	k.A.	nein	Ja	-	-	-	-
Todes- datum	18.02. 2010	30.03. 2014	29.03. 2012	19.02. 2015	06.08. 2014	12.12. 2015	08.12. 2015	11.10. 2013	-	-	-
PFS	7	33	23	12	22	13	14	1	-	-	-
Progress- datum	21.02. .2008	01.12. 2010	01.10. 2010	04.12 .2009	10.04. 2012	14.04. 2013	18.02. 2015	-	-	-	-
Progress- lokalisation	Leber	Haut,LK Lunge	Leber	Lokal	LK	Leber	Perito- neum	-	-	-	-
OS	31	72	41	74	50	44	24	1	-	-	-

Legende: J.=Jahren, m=männlich, w=weiblich, BMI=Body-Mass-Index, Über=Übergewicht, Unter=Untergewicht, Norm=Normalwertig, VE=Vorerkrankungen, endokrin.=endokrinologisch, k.A.=keine Angabe, li=links, re=rechts, CEA=Carcinoembryonales Antigen, path.=pathologisch, CA 19-9=Carbohydrate Antigen 19-9, FNV=Fallzahlen nicht vergleichbar, M=Metastasierung, KU=kein Unterschied der Überlebenskurven, OP=Operation, T=Ausdehnung Primärtumor, N=Lymphknotenmetastasen, L=Lymphangiosis carcinomatosa, V=Blutgefäßinvasion, Pn=Perineuralscheideninvasion, über=über dem Mittelwert, unter=unter dem Mittelwert, LL=Leitlinie, Th=Therapie, PFS=progressionsfreies Überleben, Mo=Monate, OS=Gesamtüberleben, LK=Lymphknoten, UICC=Union international Contre le Cancer

15 Anhang E

I. Patientenassoziierte Parameter

1. Alter bei OP

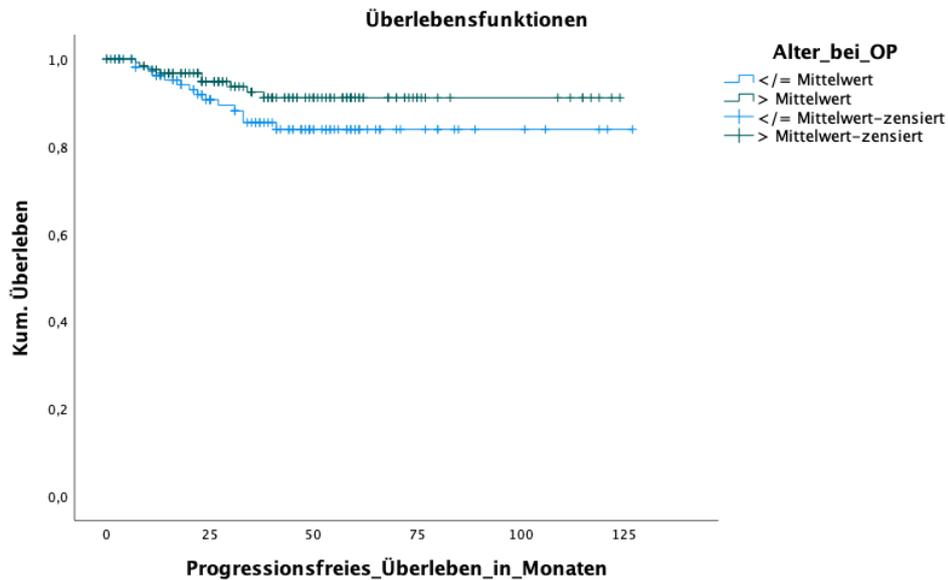


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Alter bei OP hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv

Legende: OP=Operation, PFS=progressionsfreies Überleben ; Mittelwert=67,38 Jahre ; grün=>Mittelwert n=132 ; blau=<=Mittelwert n=113 ; Log-Rank PFS p=0,136

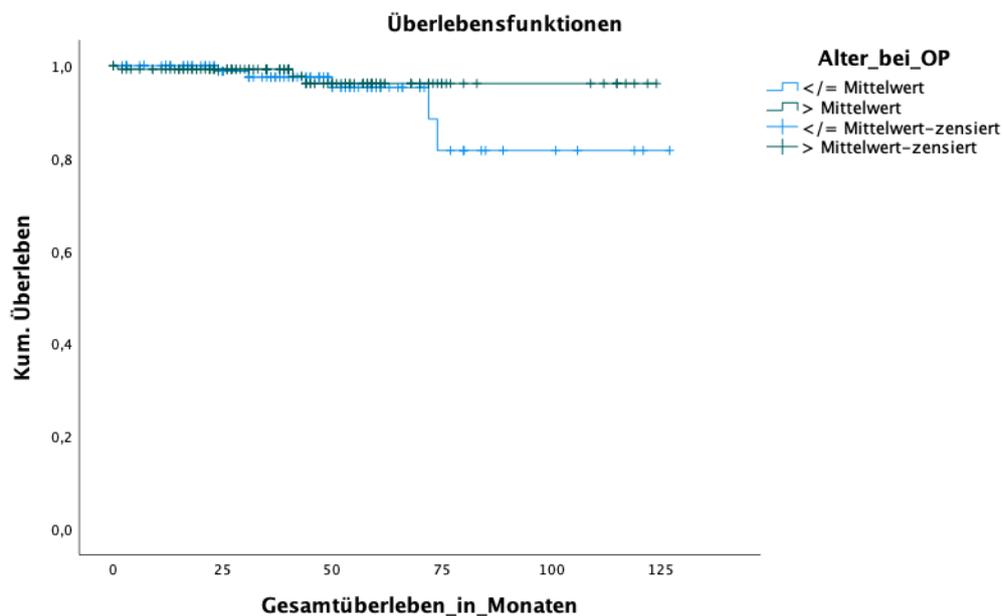


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Alter bei OP hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv

Legende: OP=Operation, OS=Gesamtüberleben ; Mittelwert=67,38 Jahre; grün=>Mittelwert n=132 ; blau=<=Mittelwert n=113 ; Log-Rank OS p=0,352

2. Geschlecht

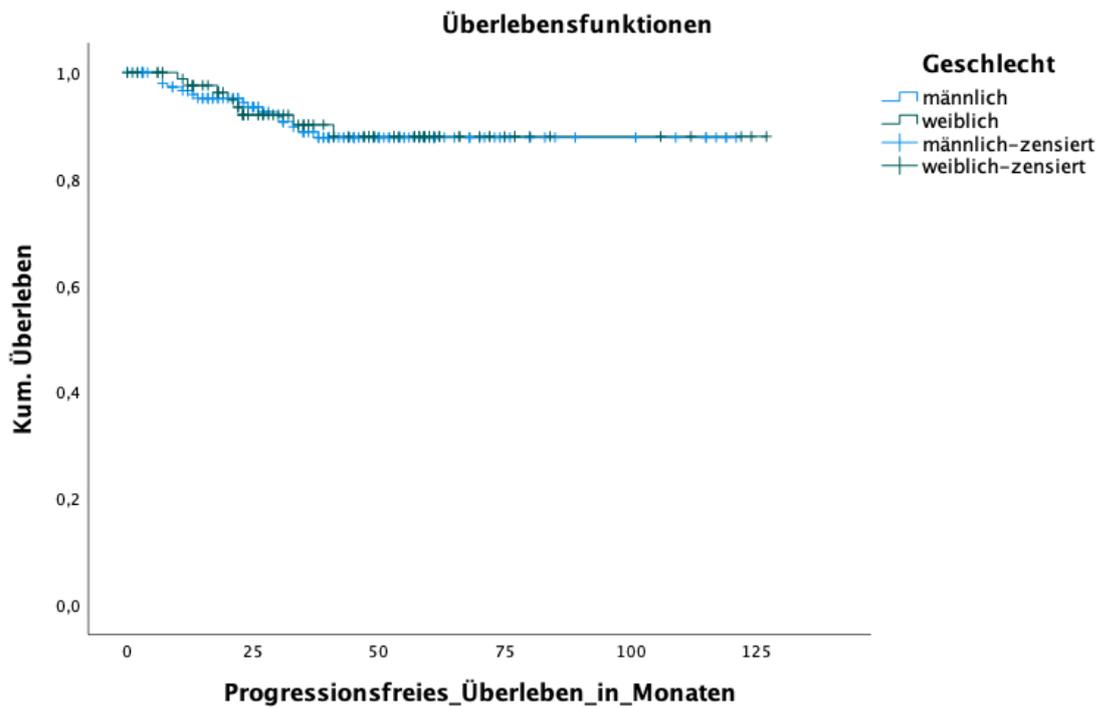


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Geschlecht hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv

Legende: PFS=progressionsfreies Überleben ; grün=weiblich n=132; blau=männlich n=155 ; Log-Rank PFS p=0,926

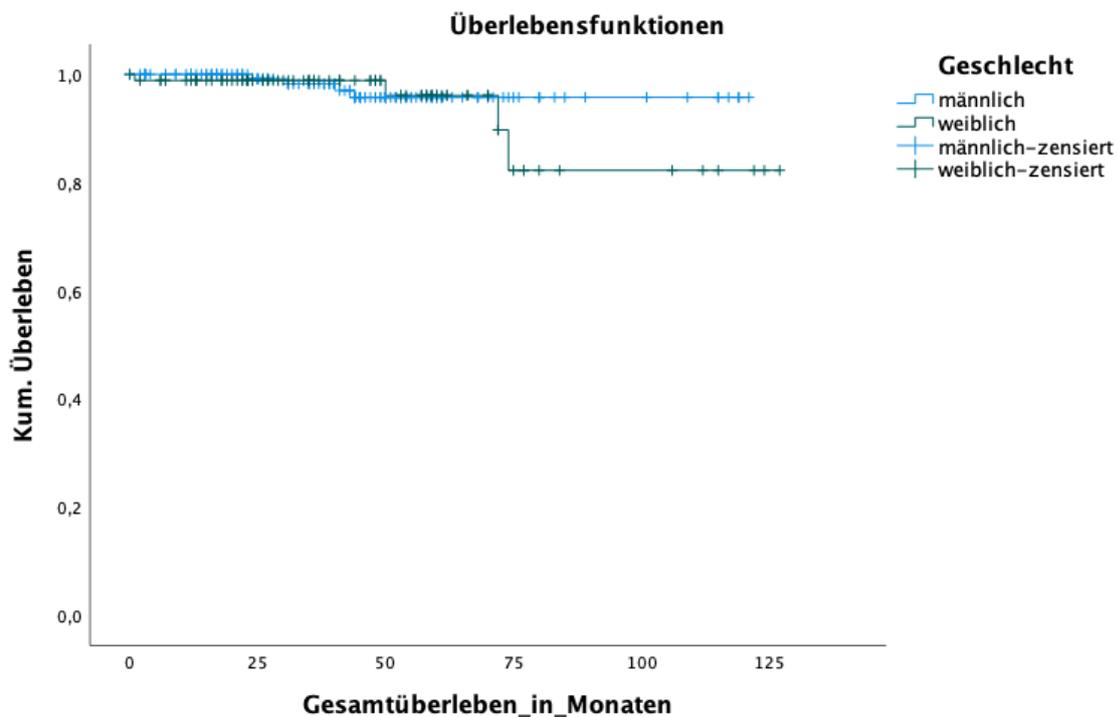


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Geschlecht hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv

Legende: OS=Gesamtüberleben ; grün= weiblich n=132; blau=männlich n=155 ; Log-Rank OS p=0,480

3. BMI

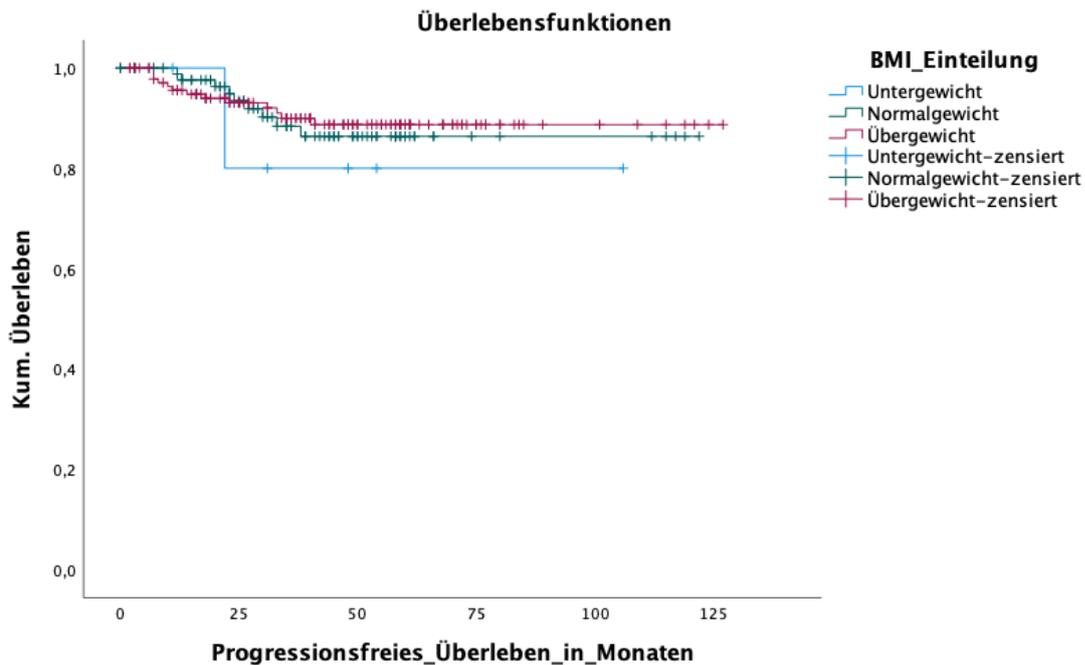


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable BMI hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv

Legende: PFS=progressionsfreies Überleben, BMI=Body-Mass-Index ; rot=Übergewicht n=143 ; grün=Normalgewicht n=91 ; blau=Untergewicht n=6 ; Log-Rank PFS p=0,822

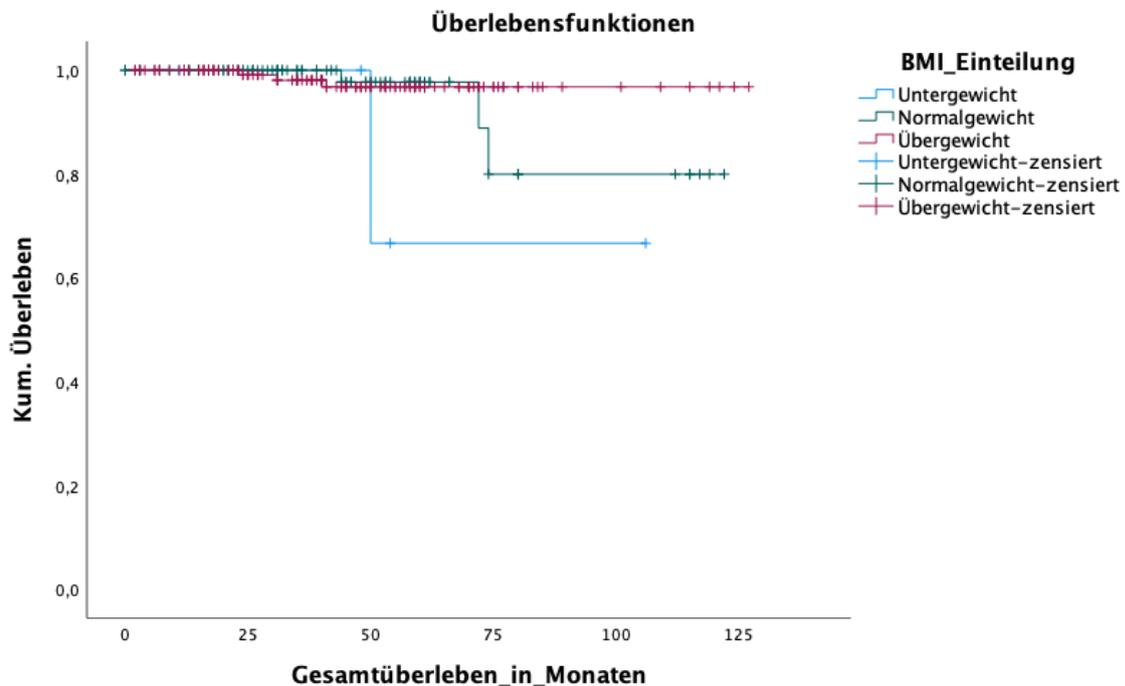


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable BMI hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv

Legende: BMI=Body-Mass-Index, OS=Gesamtüberleben ; rot=Übergewicht n=143 ; grün=Normalgewicht n=91 ; blau=Untergewicht n=6 ; Log-Rank OS p=0,198

4. Vorerkrankungen

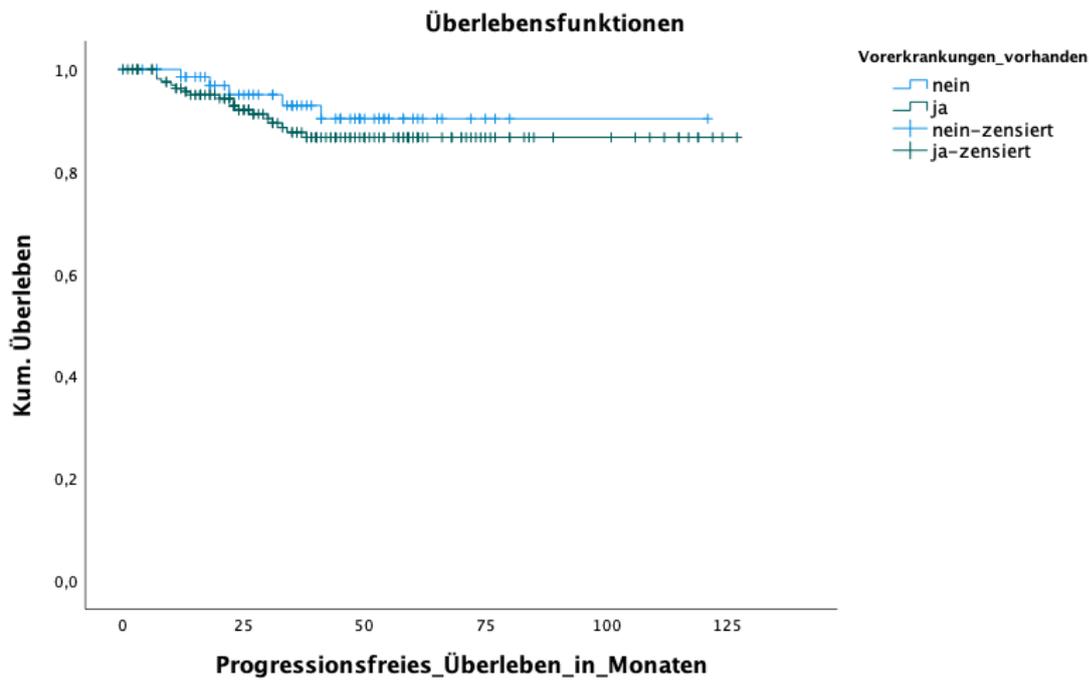


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Vorerkrankungen vorhanden hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv

Legende: PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=nein n=72 ; grün=ja n=173 ; Log-Rank PFS p=0,380

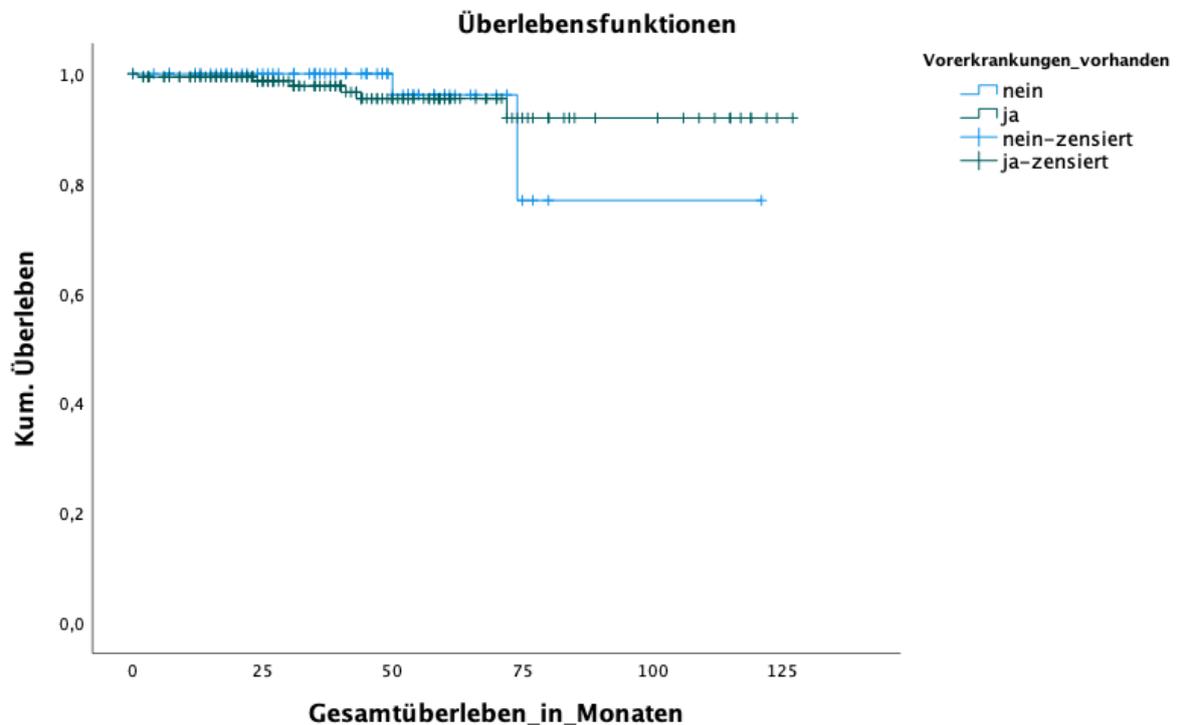


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Vorerkrankungen vorhanden hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv

Legende: OS=Gesamtüberleben ; blau=nein n=72 ; grün=ja n=173 ; Log-Rank OS p=0,903

4.1 vaskuläre VE

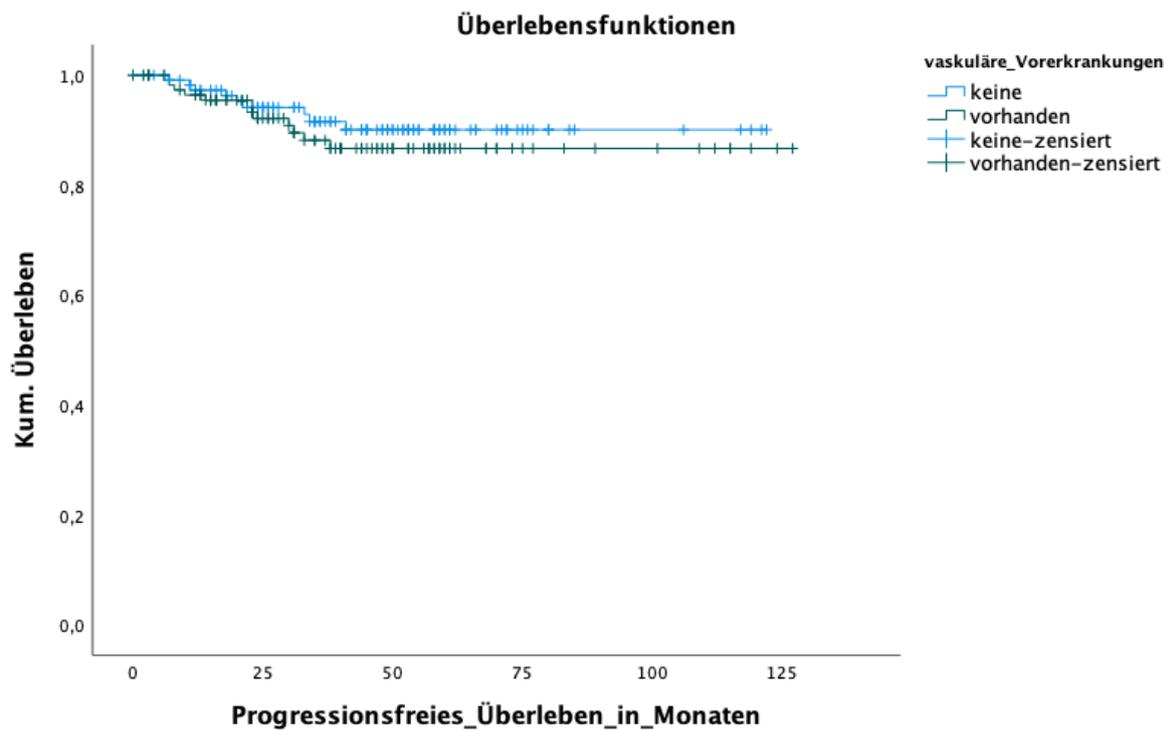


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable vaskuläre Vorerkrankungen hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv

Legende: PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=keine n=118 ; grün=vorhanden n=117 ; Log-Rank PFS p=0,453

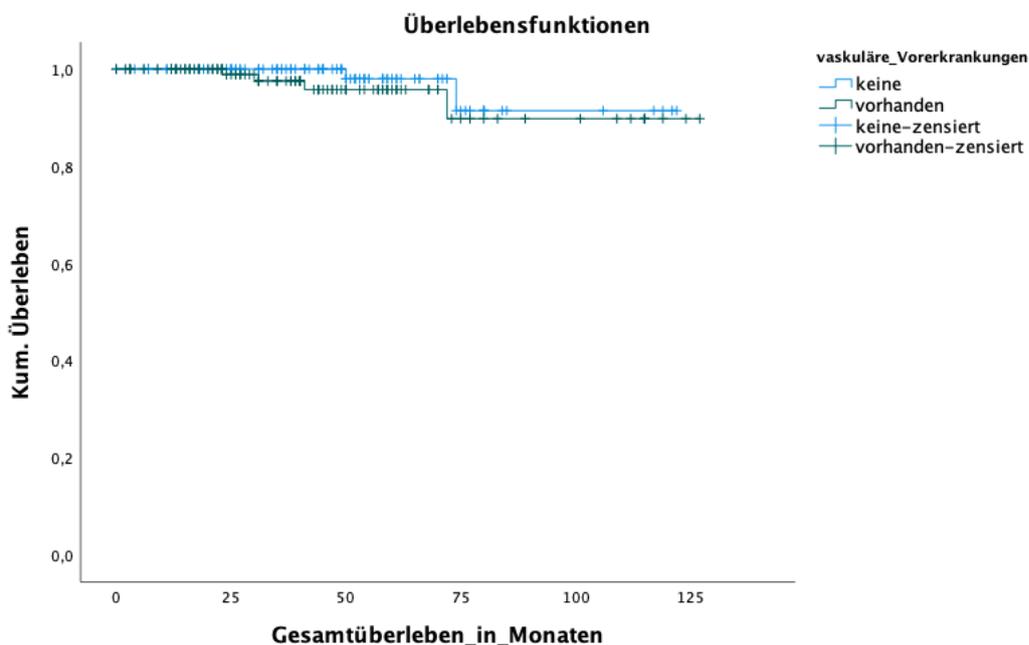


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable vaskuläre Vorerkrankungen hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv

Legende: OS=Gesamtüberleben ; blau=keine n=118 ; grün=vorhanden n=117 ; Log-Rank OS p=0,351

4.2 endokrinologische VE

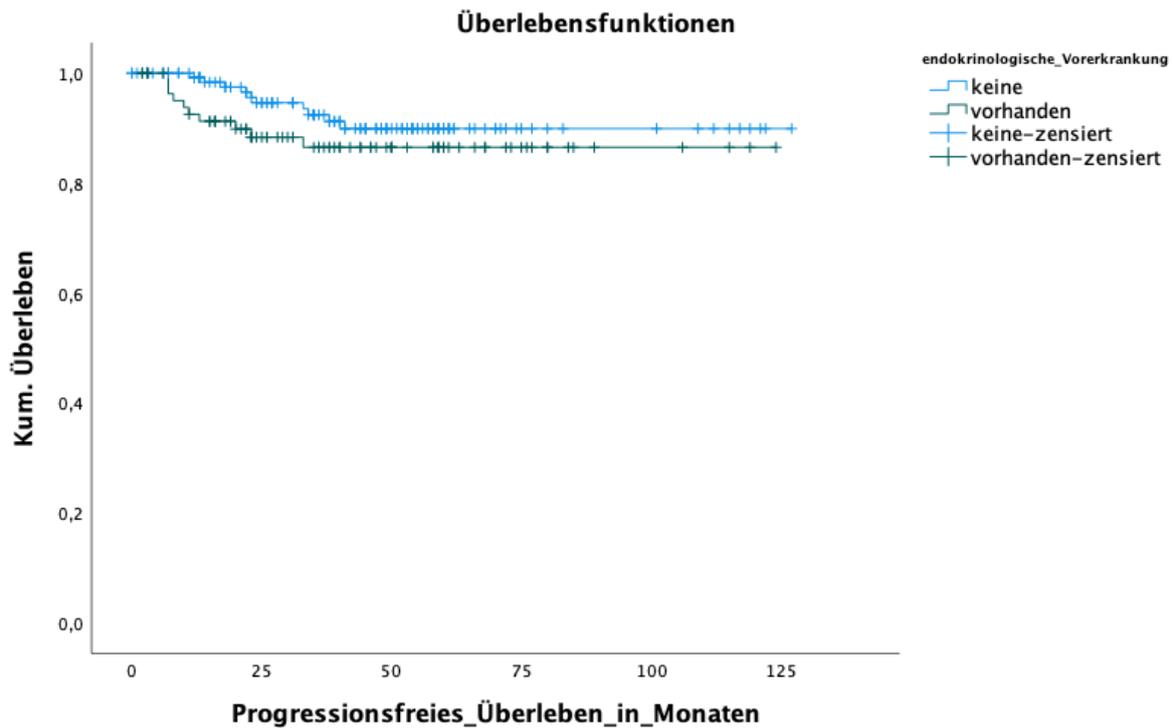


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable endokrinologische Vorerkrankungen hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv

Legende: PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=keine n=138 ; grün=vorhanden n=85 ; Log-Rank PFS n=0,229

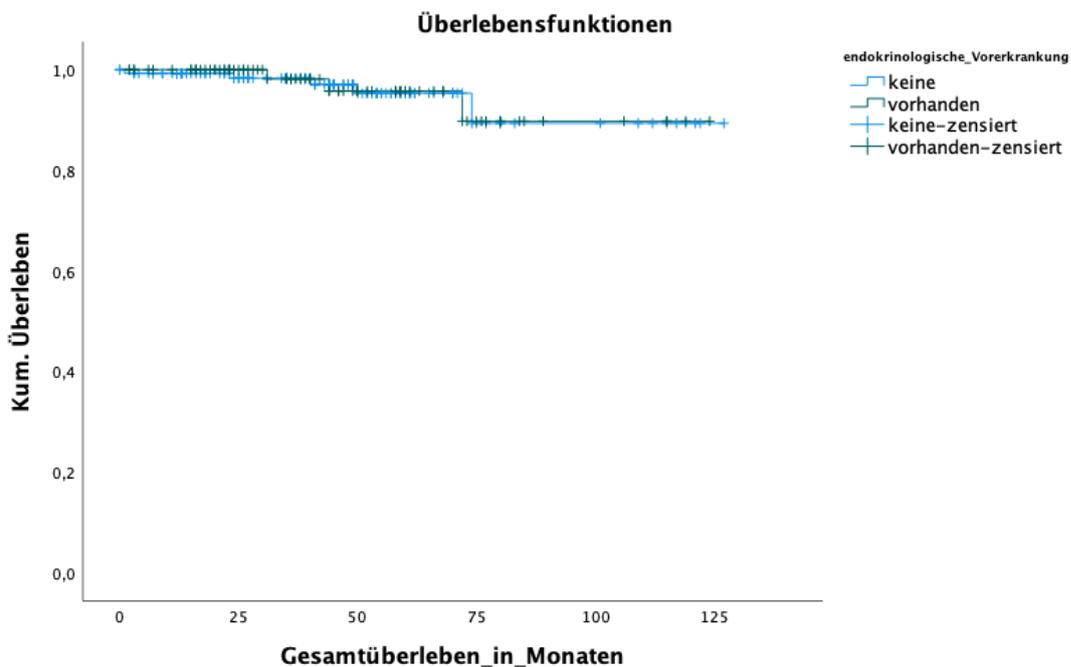


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable endokrinologische Vorerkrankungen hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv

Legende: OS=Gesamtüberleben ; blau=keine n=138 ; grün=vorhanden n=85 ; Log-Rank OS n=0,916

4.3 kardiale VE

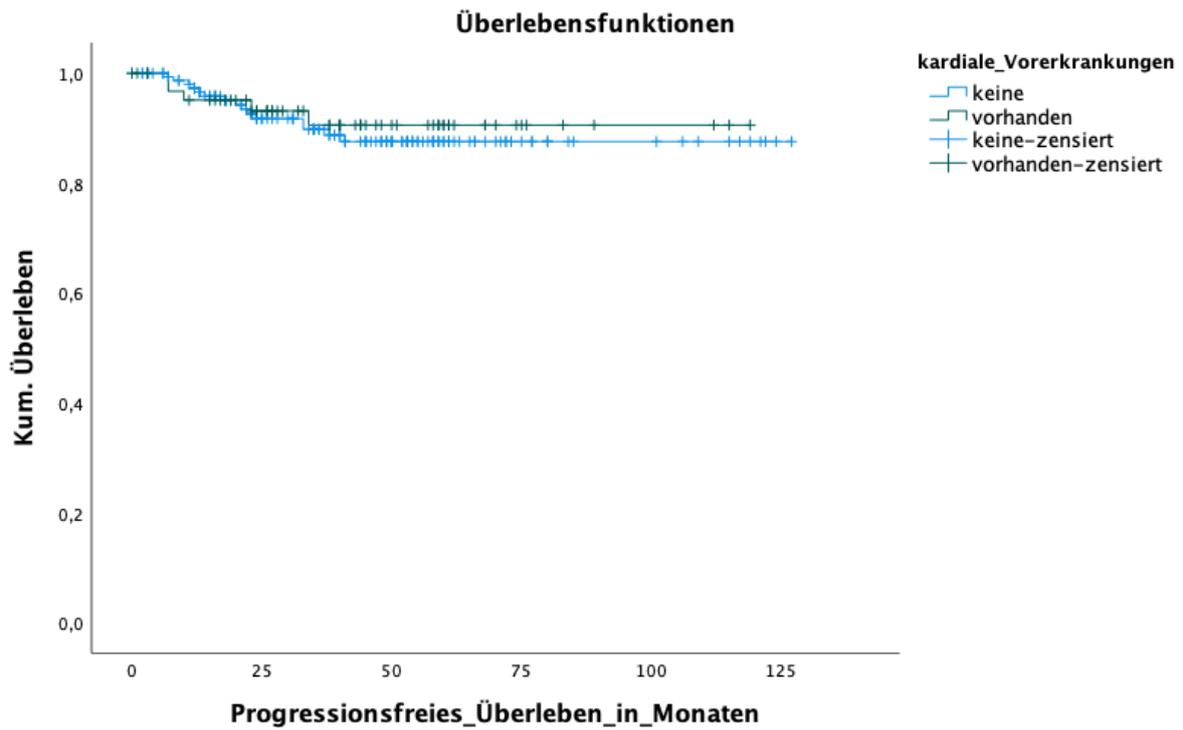


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable kardiale Vorerkrankungen hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv

Legende: PFS=progressionsfreies Überleben ; grün=vorhanden n=64 ; blau=keine n=160 ; Log-Rank PFS p=0,671

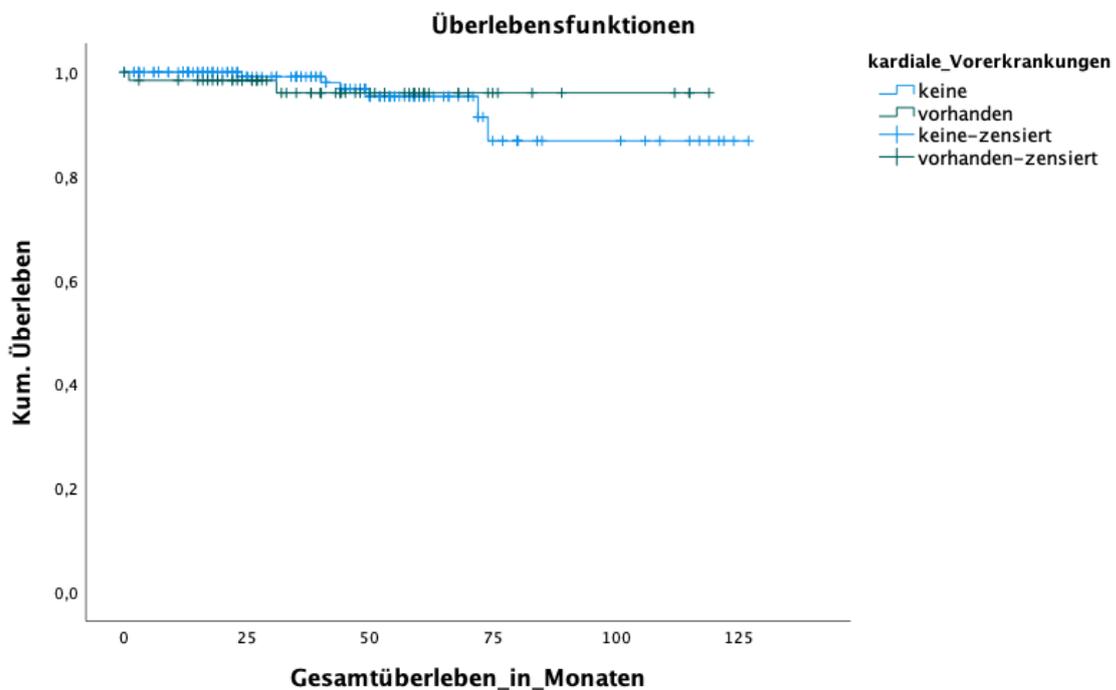


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable kardiale Vorerkrankungen hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv

Legende: OS=Gesamtüberleben ; grün=vorhanden n=64 ; blau=keine n=160 ; Log-Rank OS p=0,829

4.4 urologische VE

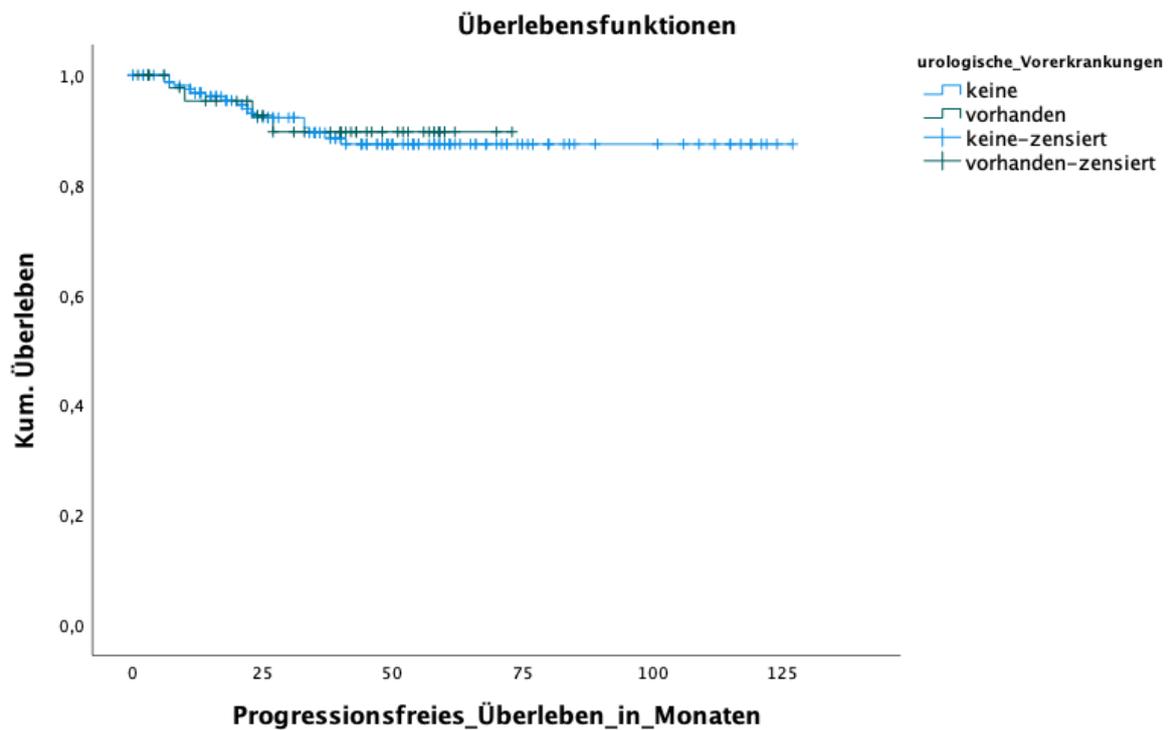


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable urologische Vorerkrankungen hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv

Legende: PFS=progressionsfreies Überleben ; grün=vorhanden n=48 ; blau=keine n=166 ; Log-Rank PFS p=0,823

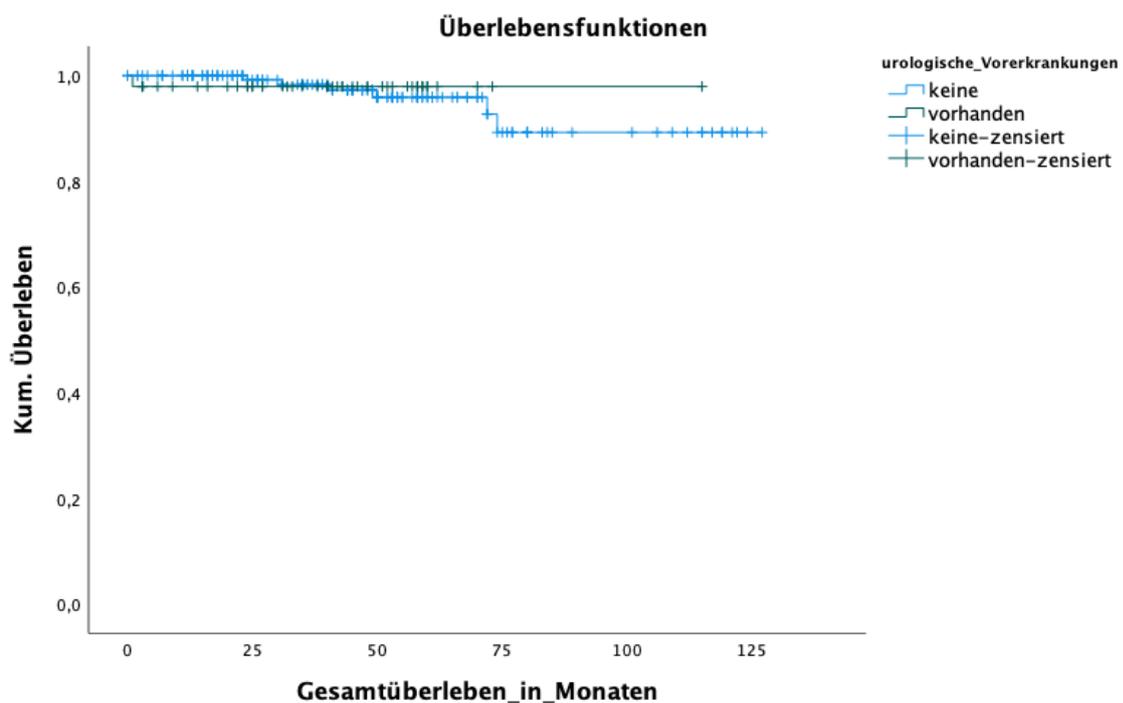


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable urologische Vorerkrankungen hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv

Legende: OS=Gesamtüberleben ; grün=vorhanden n=48 ; blau=keine n=166 ; Log-Rank OS p=0,858

4.5 pulmonale VE

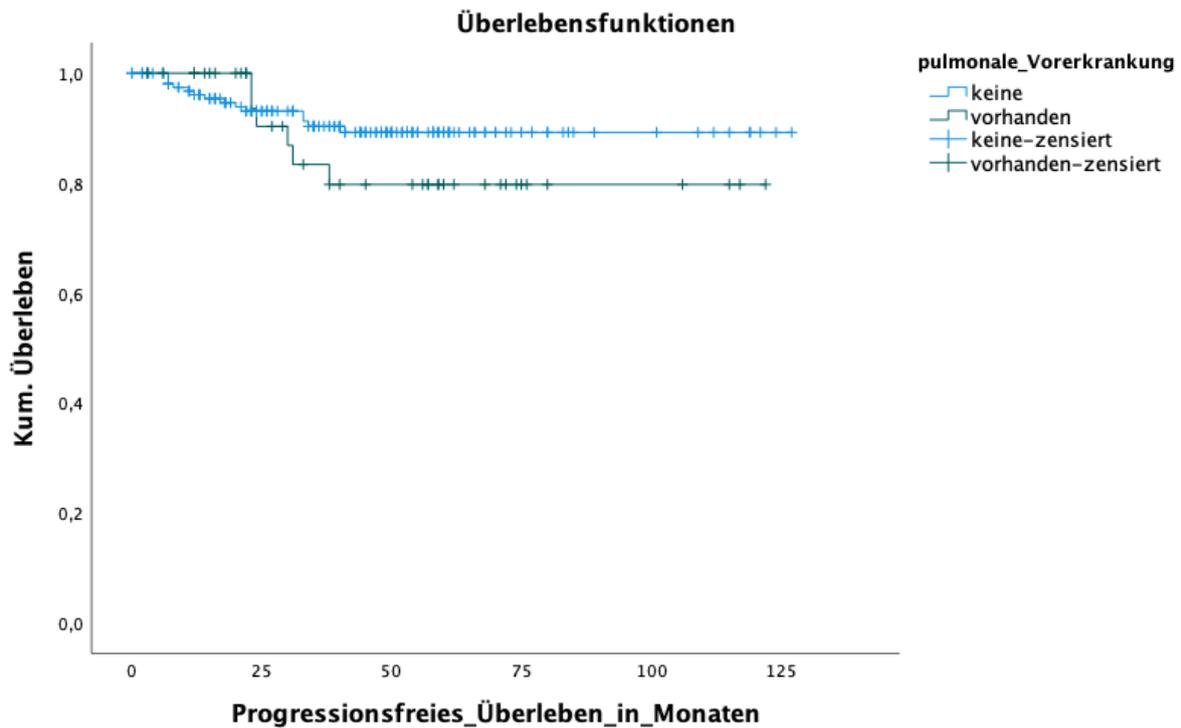


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable pulmonale Vorerkrankungen hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv

Legende: PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=keine n=164 ; grün=vorhanden n=43 ; Log-Rank PFS p=0,300

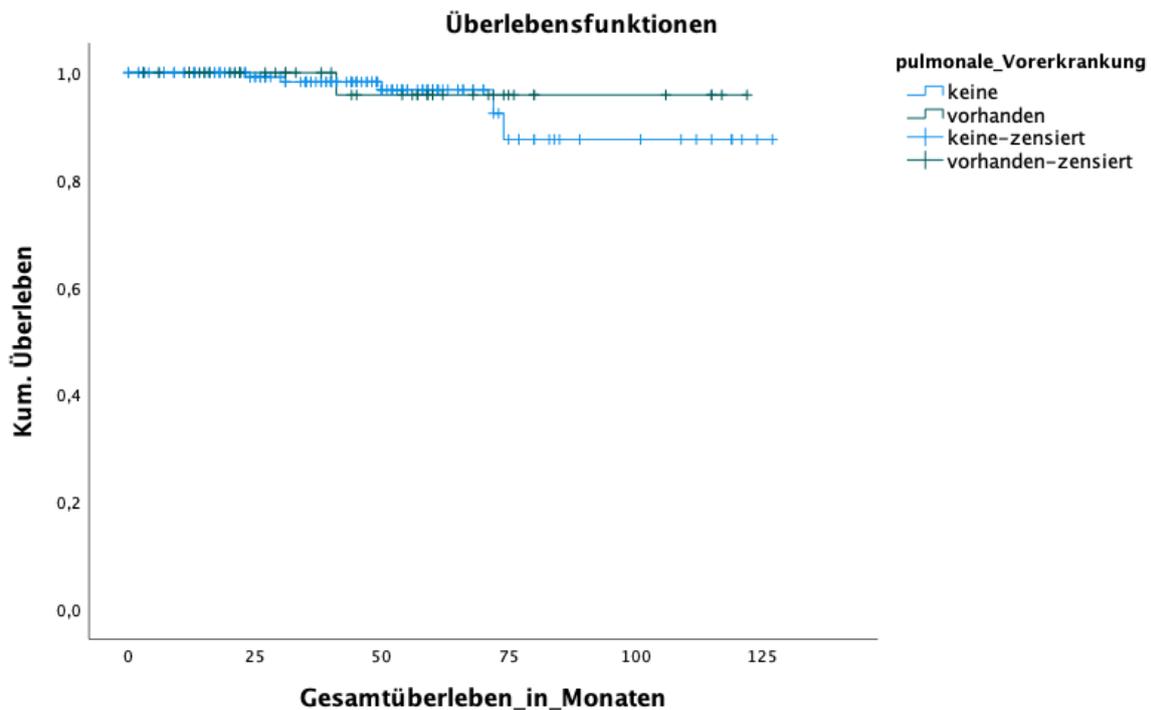


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable pulmonale Vorerkrankungen hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv

Legende: OS=Gesamtüberleben ; blau=keine n=164 ; grün=vorhanden n=43 ; Log-Rank OS p=0,611

II. Tumorassoziierte Parameter

1. Tumorseite Primärtumor

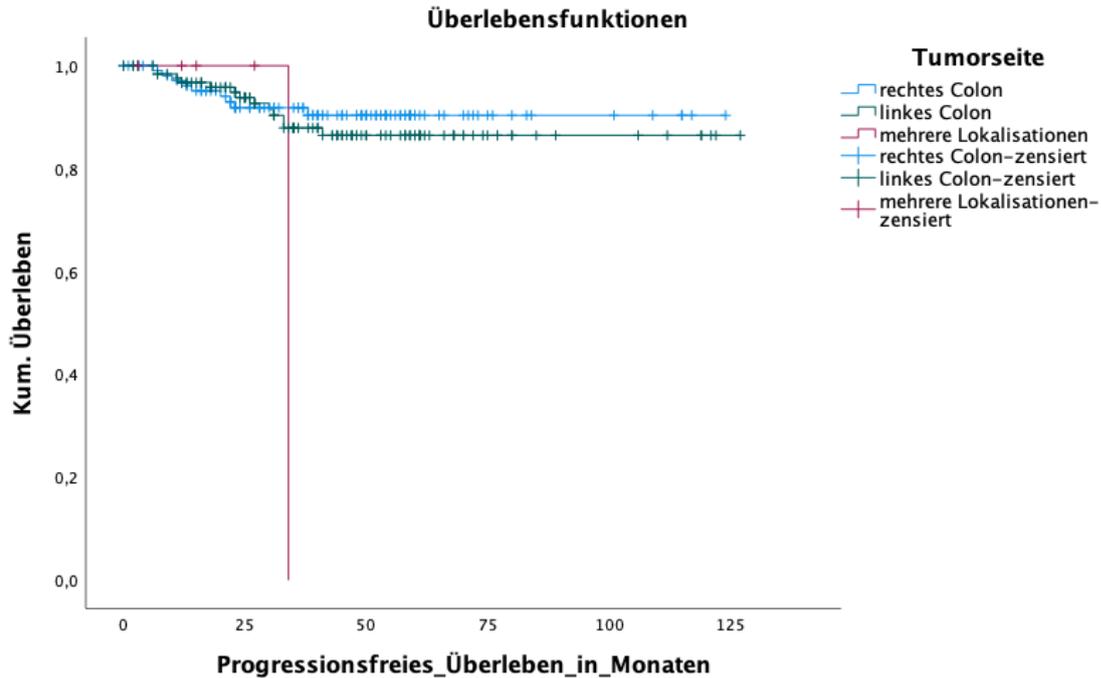


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Tumorseite Primärtumor hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv

Legende: PFS=progressionsfreies Überleben ; rot=mehrere Lokalisationen n=5 ; blau=rechtes Colon n=111 ; grün=linkes Colon n=129 ; Log-Rank PFS p=0,303

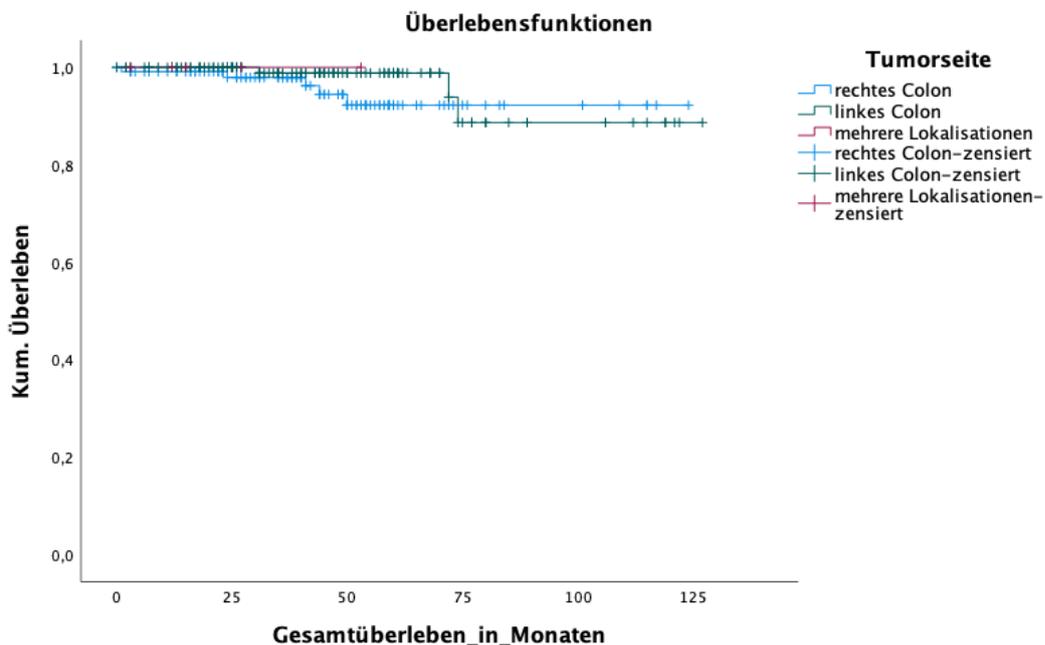


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Tumorseite Primärtumor hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv

Legende: OS=Gesamtüberleben ; rot=mehrere Lokalisationen n=5 ; blau=rechtes Colon n=111 ; grün=linkes Colon n=129 ; Log-Rank OS p=0,558

2. präOP CEA-Wert

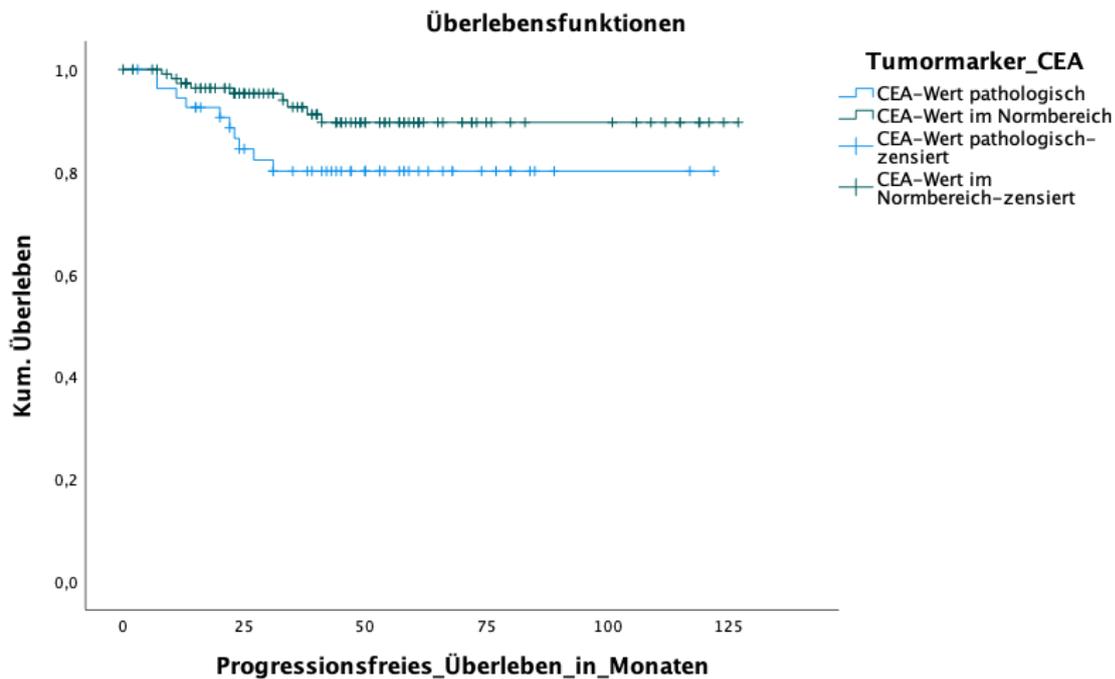


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable präOP CEA-Wert hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv

Legende: CEA= carcinoembryonales Antigen, PFS=progressionsfreies Überleben ; grün=normwertig n=116 ; blau=pathologisch n=56 ; Log-Rank PFS $p=0,064$

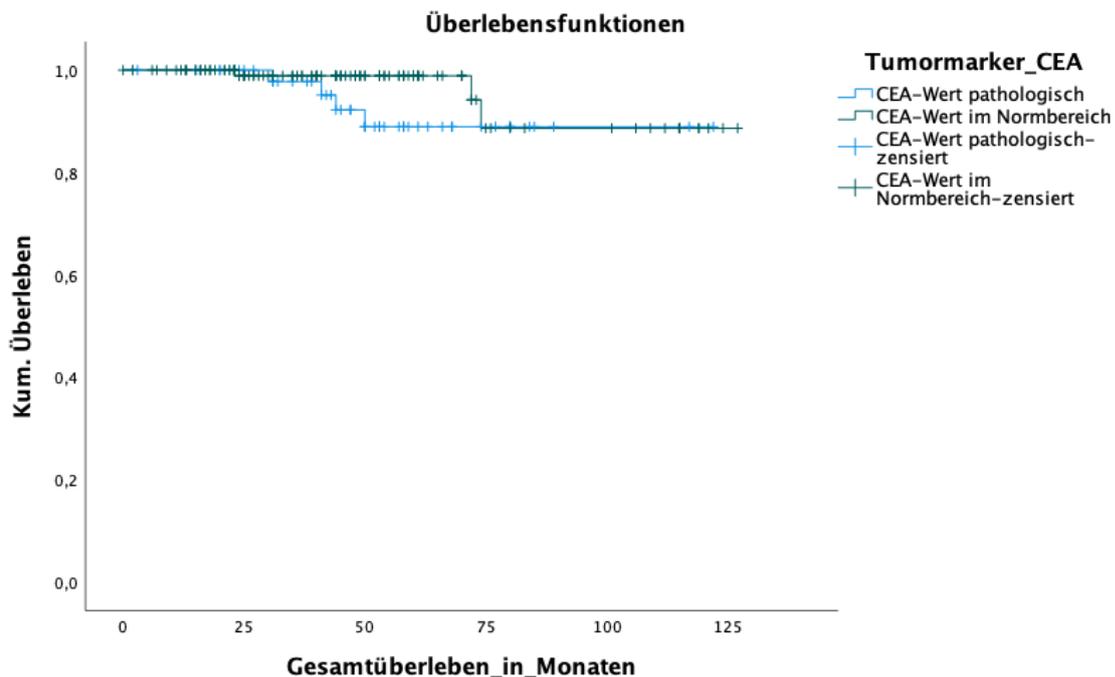


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable präOP CEA-Wert hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv

Legende: CEA= carcinoembryonales Antigen, OS=Gesamtüberleben ; grün=normwertig n=116 ; blau=pathologisch n=56 ; Log-Rank OS $p=0,230$

3. präOP CA 19-9-Wert

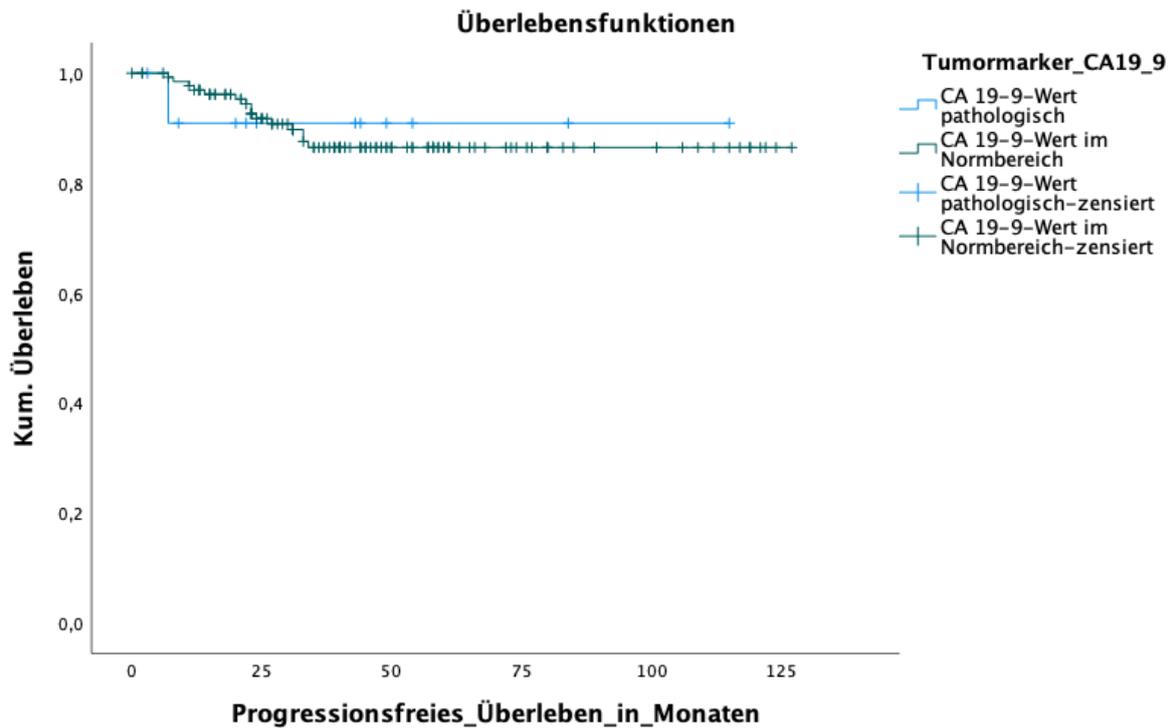


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable präOP CA 19-9-Wert hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv

Legende: CA-19-9=Carbohydrate-Antigen 19-9, PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=pathologisch n=12 ; grün=normwertig n=135 ; Log-Rank PFS p=0,932

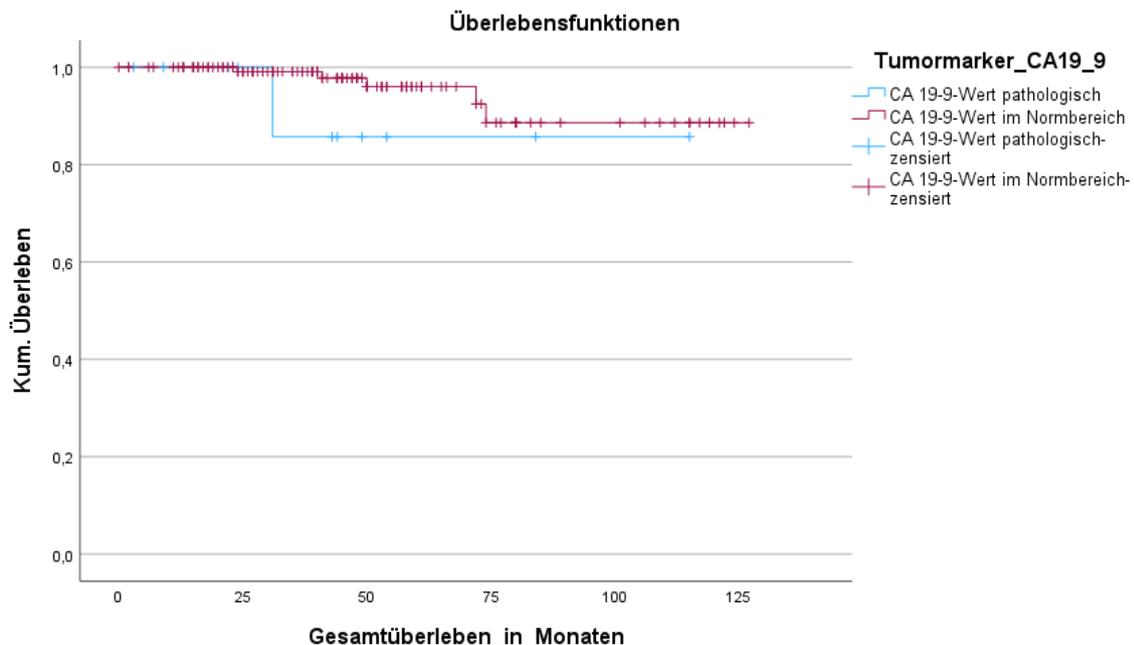


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable präOP CA 19-9-Wert hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv

Legende: CA-19-9=Carbohydrate-Antigen 19-9, OS=Gesamtüberleben ; blau=pathologisch n=12 ; grün=normwertig n=135 ; Log-Rank OS p=0,336

4.1 Anzahl Methoden Metastasensuche

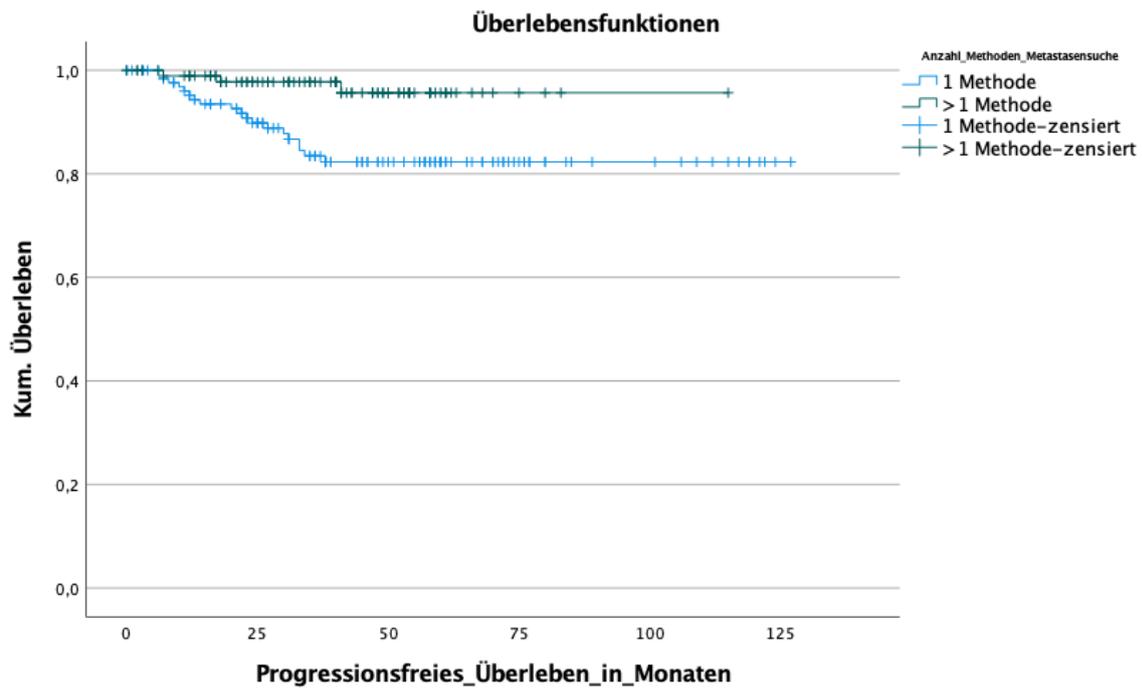


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Anzahl Methoden Metastasensuche hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv

Legende: PFS=progressionsfreies Überleben ; grün=>1 Methode n=100 ; blau=1 Methode n=134 ; Log-Rank PFS p=0,005

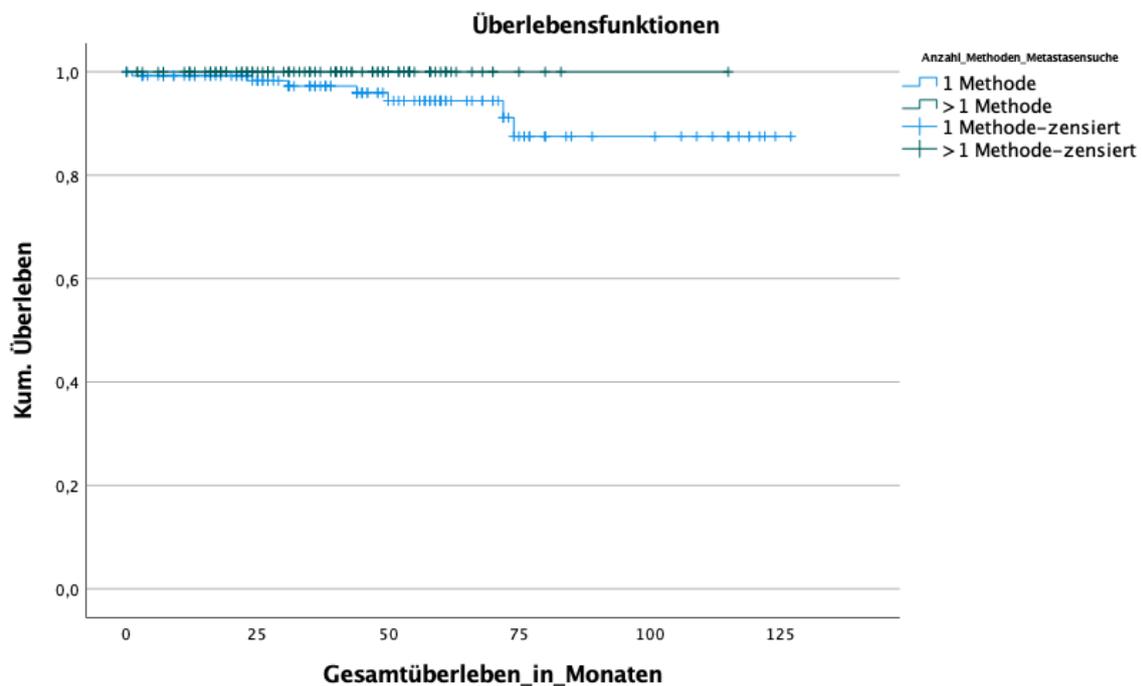


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Anzahl Methoden Metastasensuche hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv

Legende: OS=Gesamtüberleben ; grün=>1 Methode n=100 ; blau=1 Methode n=134 ; Log-Rank OS p=0,063

4.2 Schnittbildgebung durchgeführt

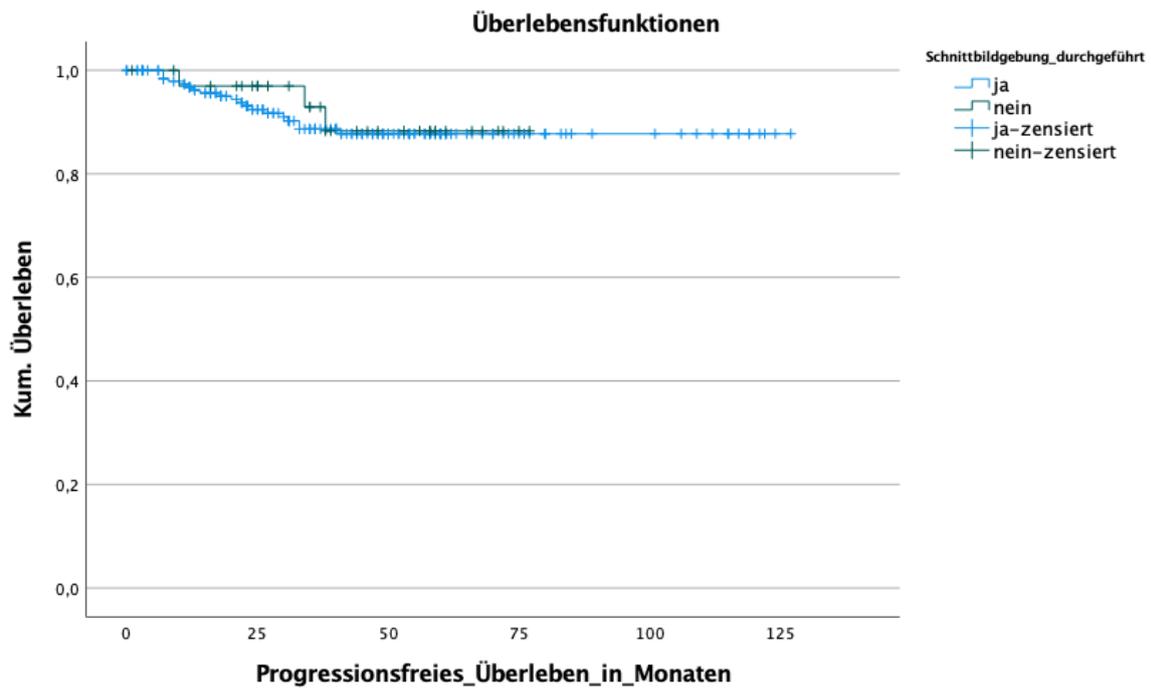


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Schnittbildgebung durchgeführt hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv

Legende: PFS=progressionsfreies Überleben ; grün=nein n=35 ; blau=ja n=199 ; Log-Rank PFS p=0,740

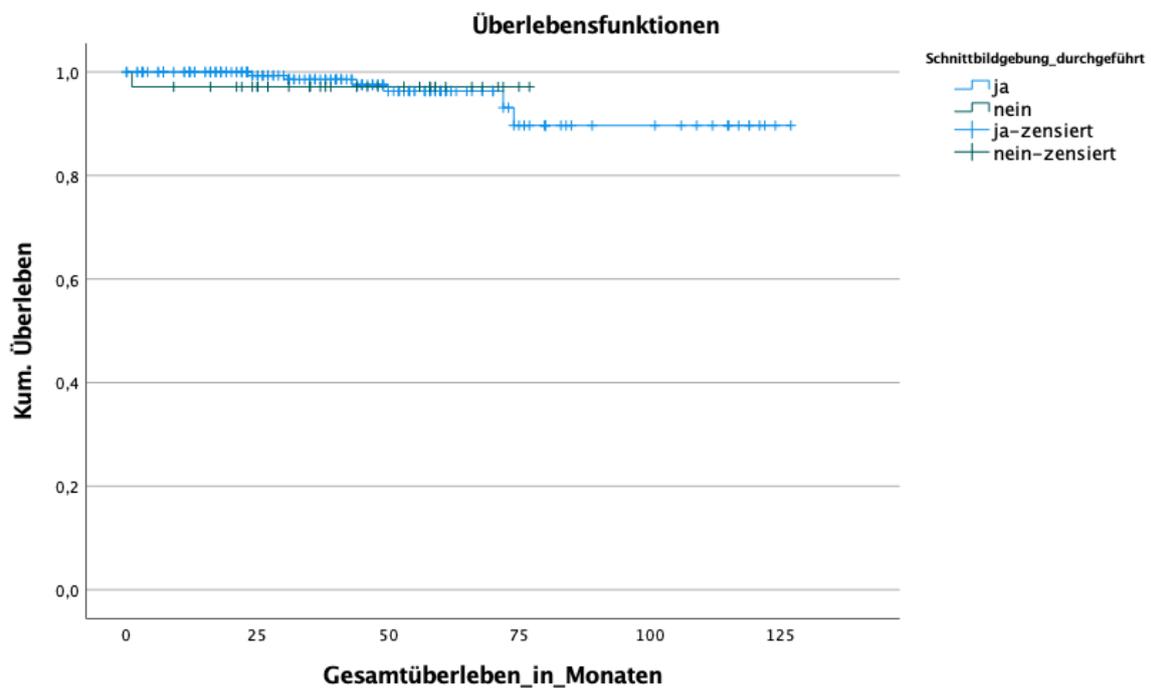


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Schnittbildgebung durchgeführt hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv

Legende: OS=Gesamtüberleben ; grün=nein n=35 ; blau=ja n=199 ; Log-Rank OS p=0,969

5. OP-Verfahren

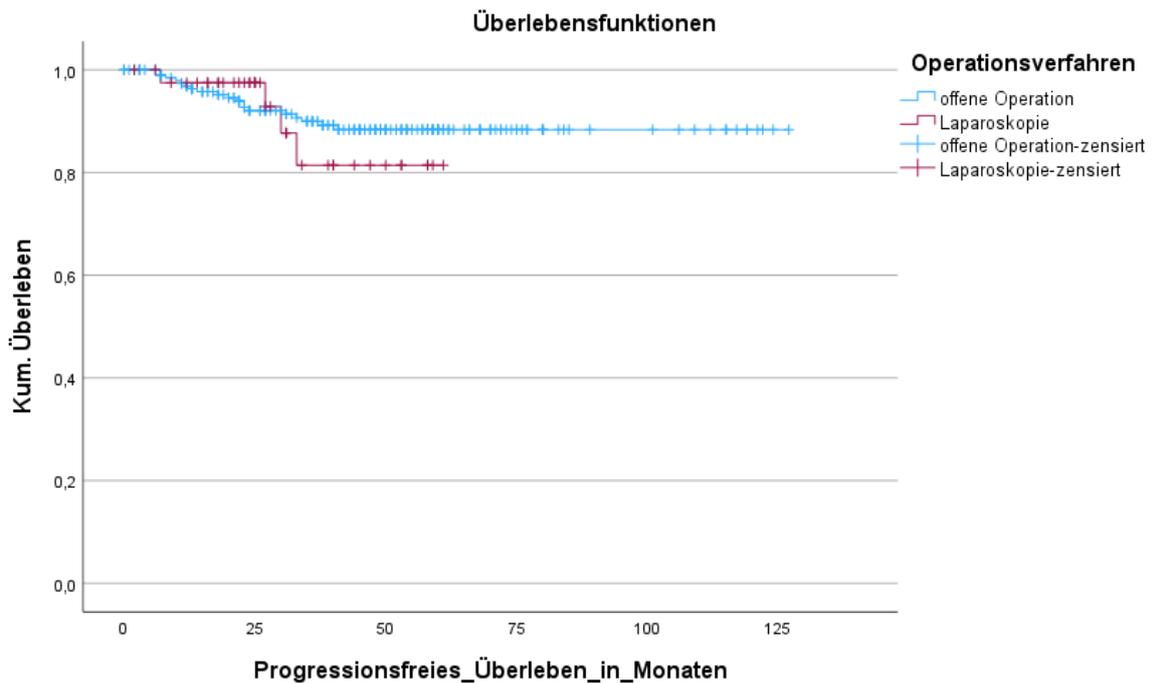


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable OP-Verfahren hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv

Legende: PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=offene Operation n=203 ; grün=Laparoskopie n=42 ; Log-Rank PFS p=0,699

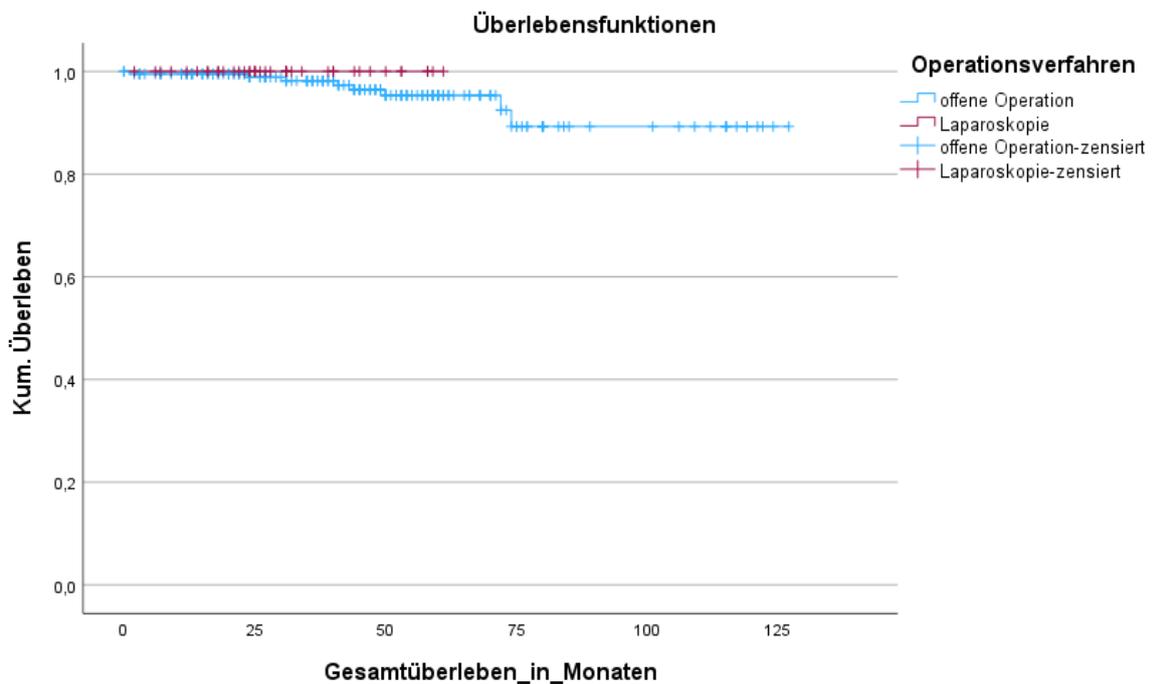


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable OP-Verfahren hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv

Legende: OS=Gesamtüberleben ; blau=offene Operation n=203 ; grün=Laparoskopie n=42 ; Log-Rank OS p=0,379

6. Lokalisation OP

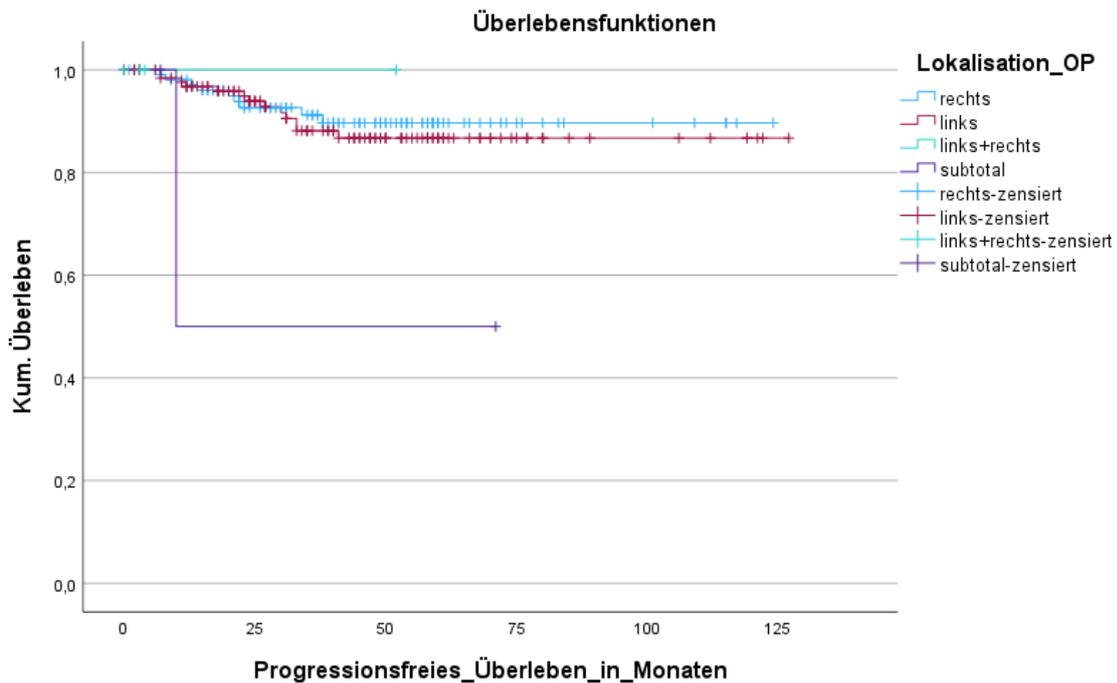


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Lokalisation OP hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv

Legende: OP=Operation, PFS=progressionsfreies Überleben ; grün=links+rechts n=4 ; blau=rechts n=107 ; rot=links n=131 ; lila=subtotal n=3 ; Log-Rank PFS p=0,203

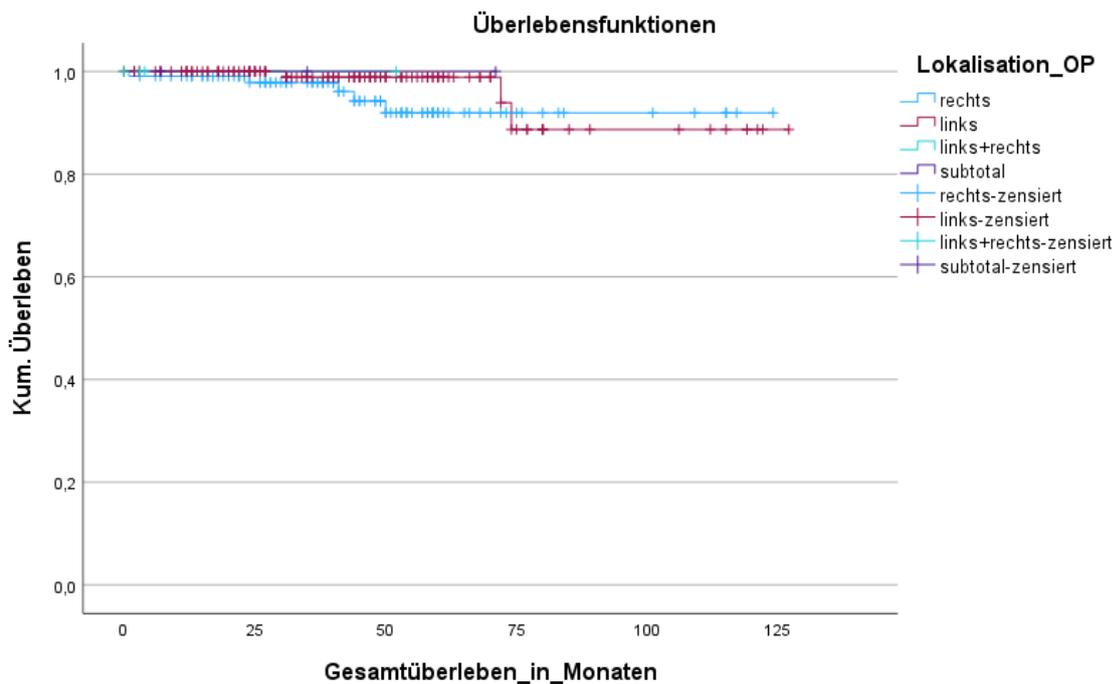


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Lokalisation OP hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv

Legende: OP=Operation, OS=Gesamtüberleben ; grün=links+rechts n=4 ; blau=rechts n=107 ; rot=links n=131 ; lila=subtotal n=3 ; Log-Rank OS p=0,715

7. Histologie

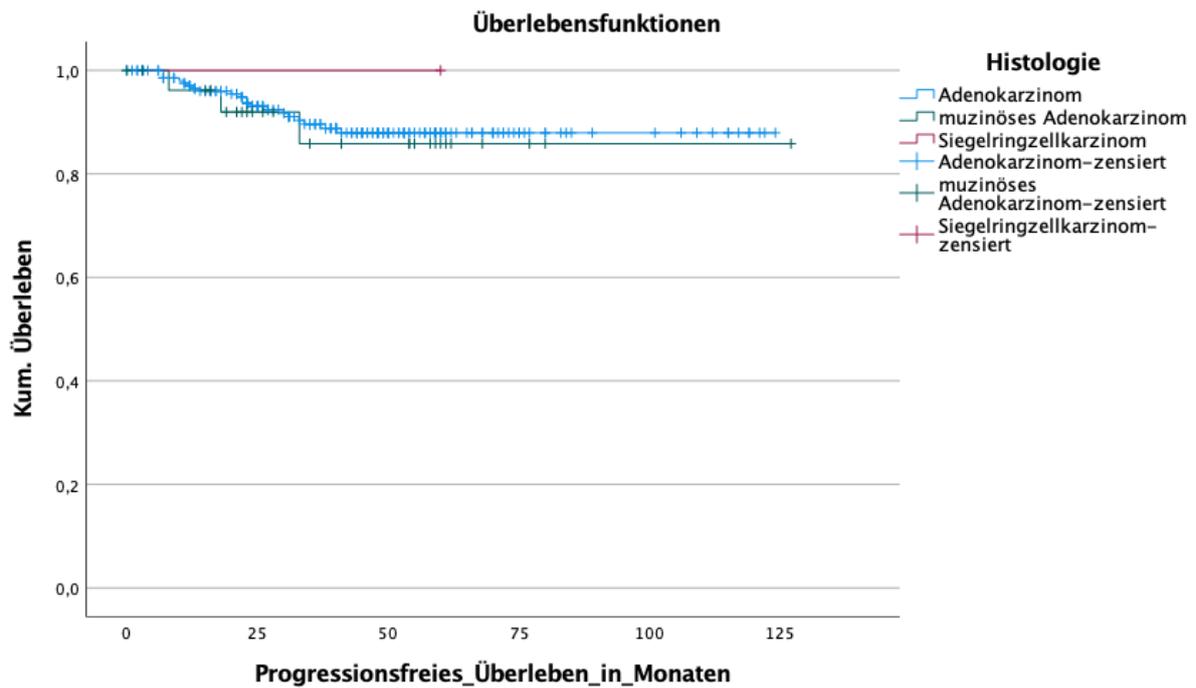


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Histologie hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv

Legende: PFS=progressionsfreies Überleben ; rot=Siegelringzellkarzinom n=1 ; blau=Adenokarzinom n=216 ; muzinöses Adenokarzinom n=28 ; Log-Rank PFS p=0,887

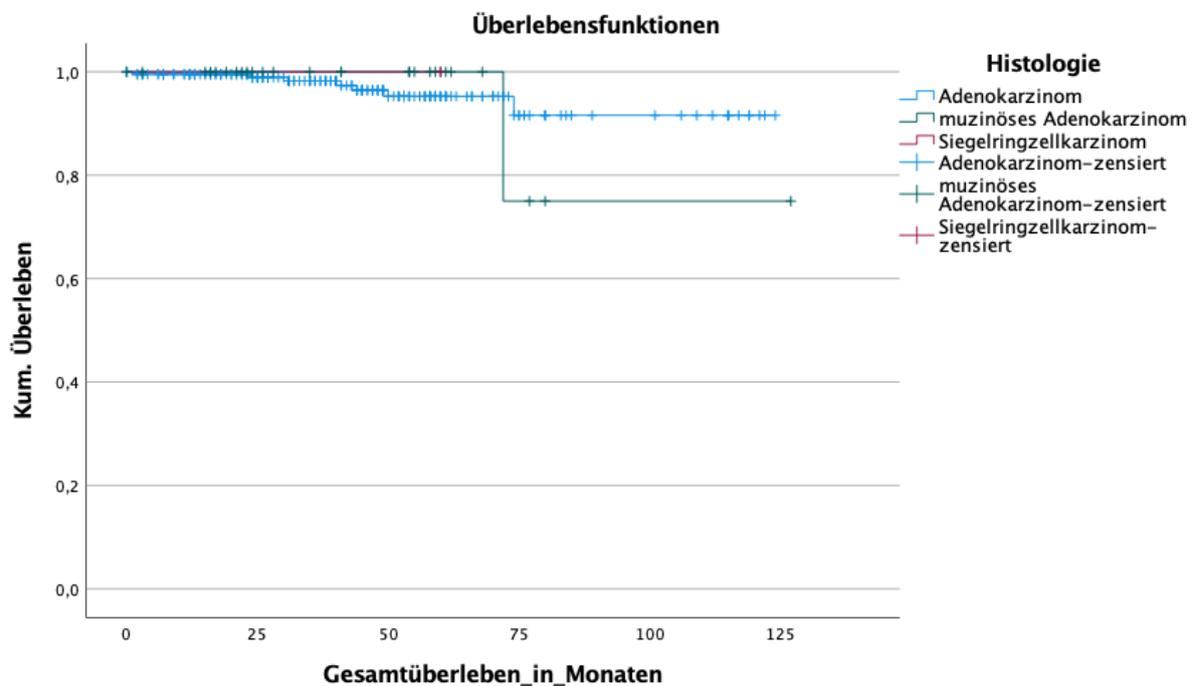


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Histologie hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv

Legende: OS=Gesamtüberleben ; rot=Siegelringzellkarzinom n=1 ; blau=Adenokarzinom n=216 ; muzinöses Adenokarzinom n=28 ; Log-Rank OS p=0,973

8. Grading

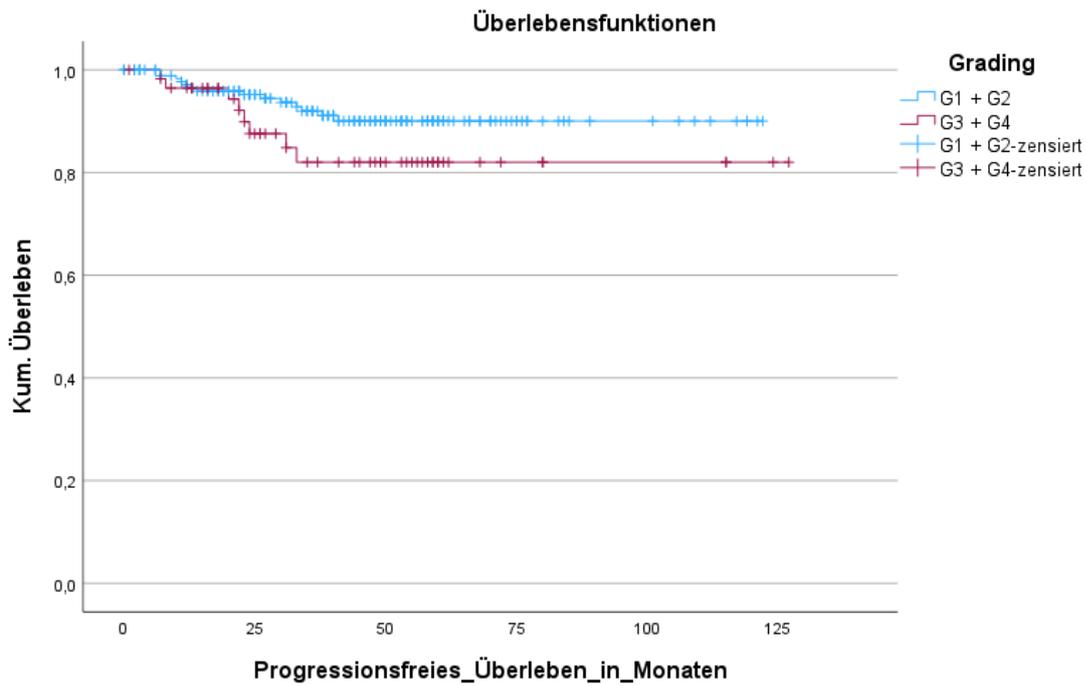


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Grading hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv

Legende: PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=G1+G2 n=185 ; rot=G3+G4 n=58 ; Log-Rank PFS p=0,133

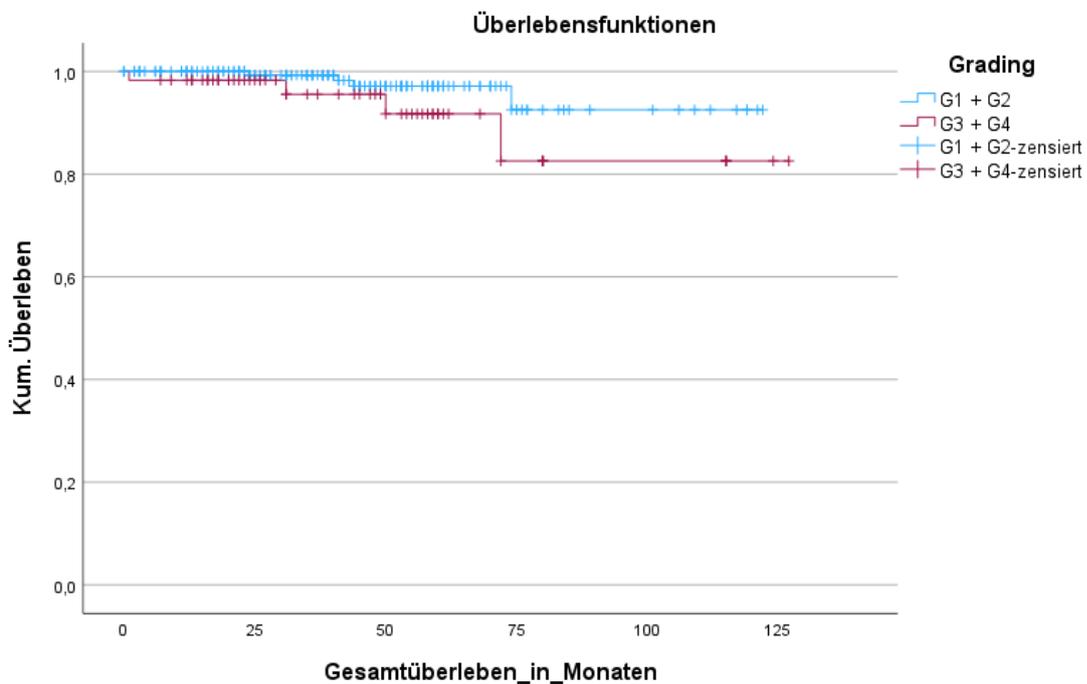


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Grading hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv

Legende: OS=Gesamtüberleben ; blau=G1+G2 n=185 ; rot=G3+G4 n=58 ; Log-Rank OS p=0,110

9. pT-Stadium

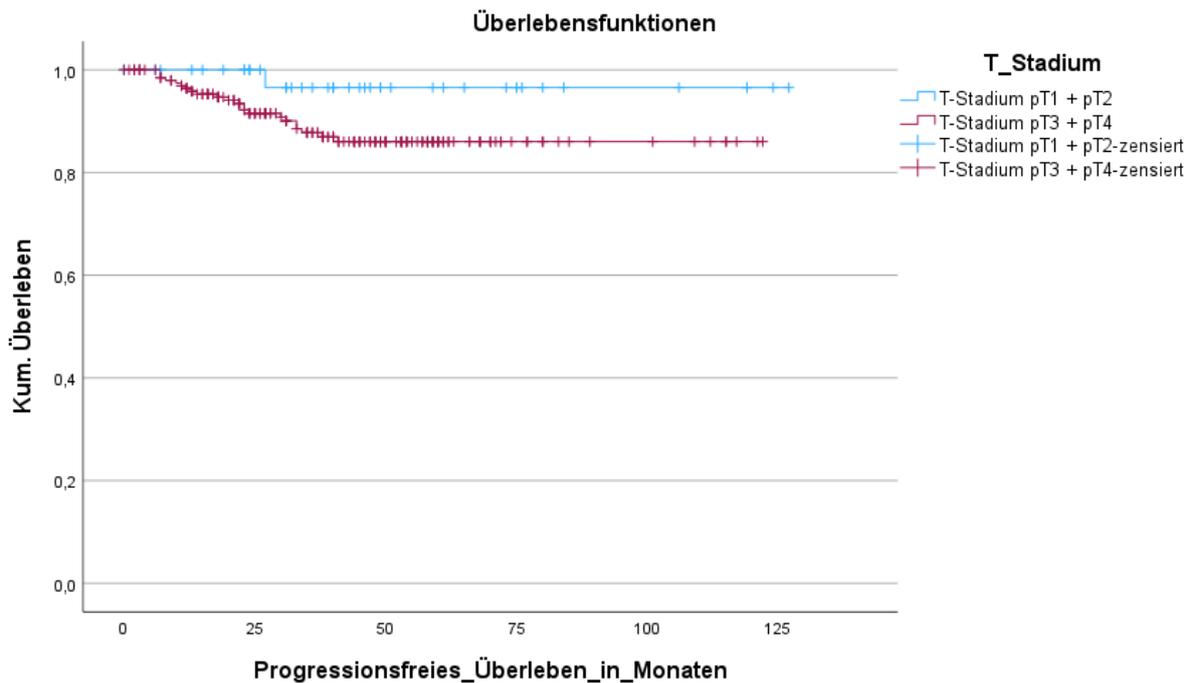


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable T-Stadium hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv

Legende: T=Ausdehnung Primärtumor, PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=pT1+pT2 n=41 ; rot=pT3+pT4 n=204 ; Log-Rank PFS p=0,096

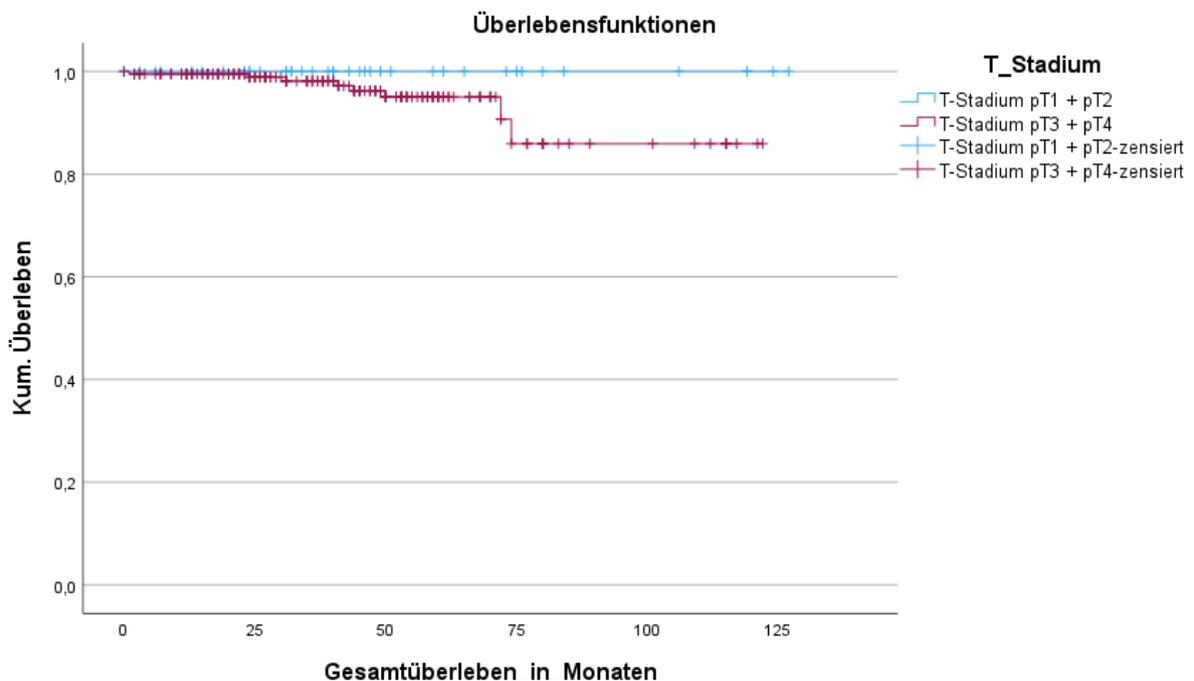


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable T-Stadium hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv

Legende: T=Ausdehnung Primärtumor, OS=Gesamtüberleben ; blau=pT1+pT2 n=41 ; rot=pT3+pT4 n=204 ; Log-Rank OS p=0,139

9.1 Risikofaktor pT4

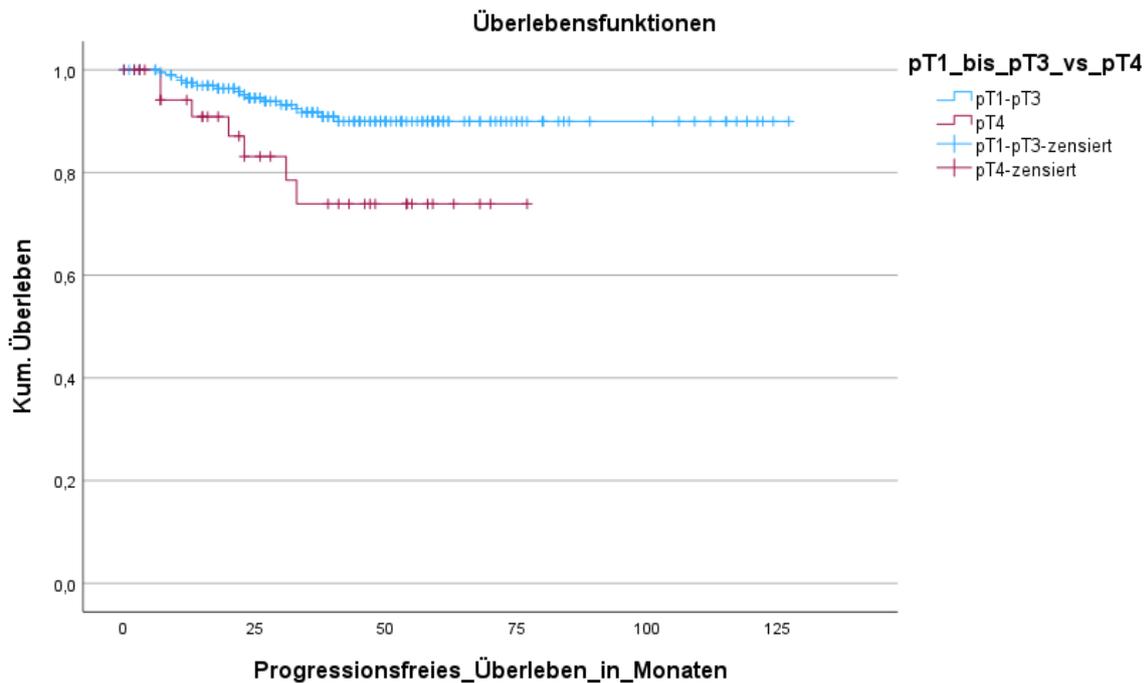


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable pT1-pT3 vs. pT4 hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv

Legende: T=Ausdehnung Primärtumor, PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=pT1-3 n=206 ; rot=pT4 n=39 ; Log-Rank PFS p=0,011

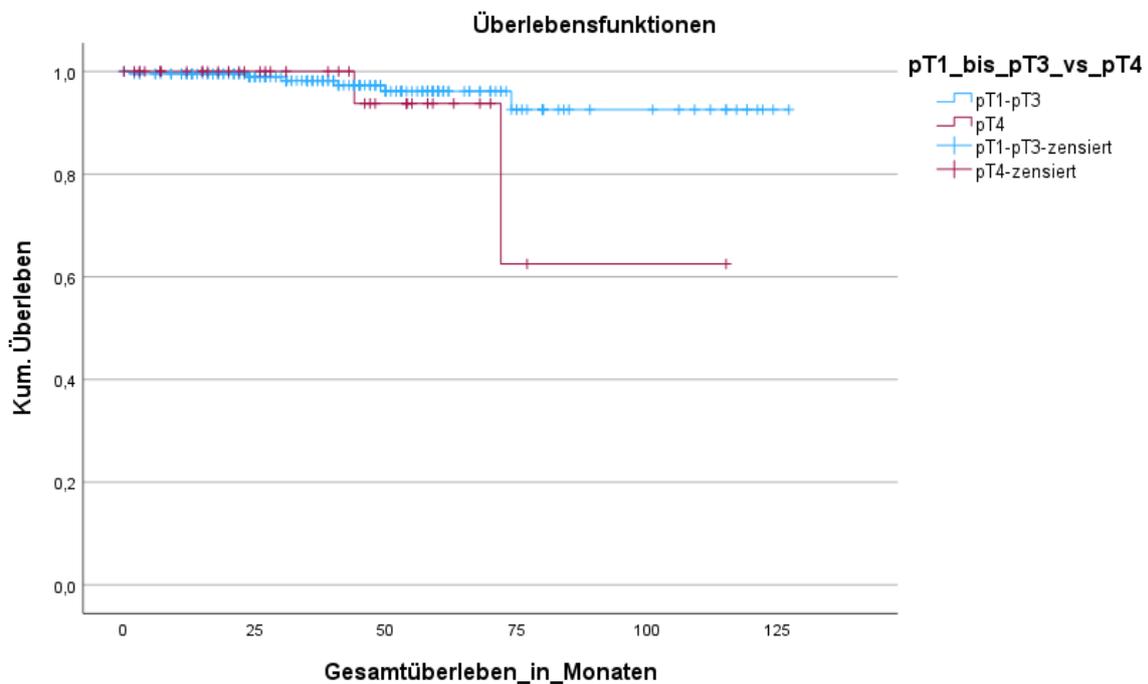


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable pT1-pT3 vs. pT4 hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv

Legende: T=Ausdehnung Primärtumor, OS=Gesamtüberleben ; blau=pT1-3 n=206 ; rot=pT4 n=39 ; Log-Rank OS p=0,261

10. pN-Stadium

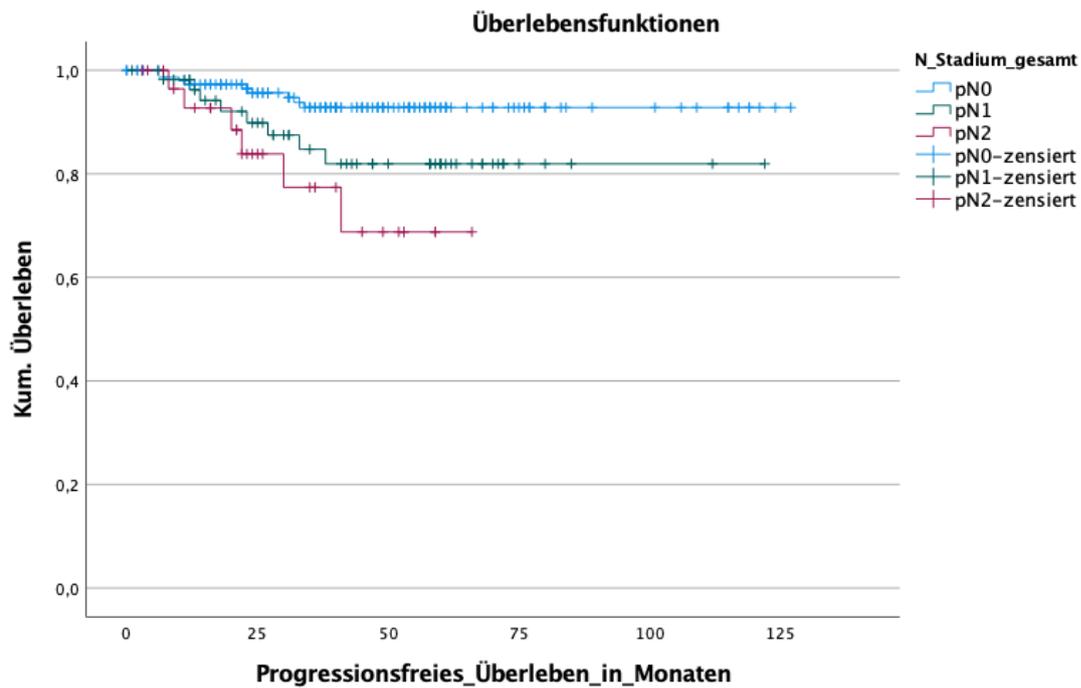


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable N-Stadium hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv

Legende: N=Lymphknotenmetastasen, PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=pN0 n=156 ; grün=pN1 n=58 ; rot=pN2 n=31 ; Log-Rank PFS p=0,008

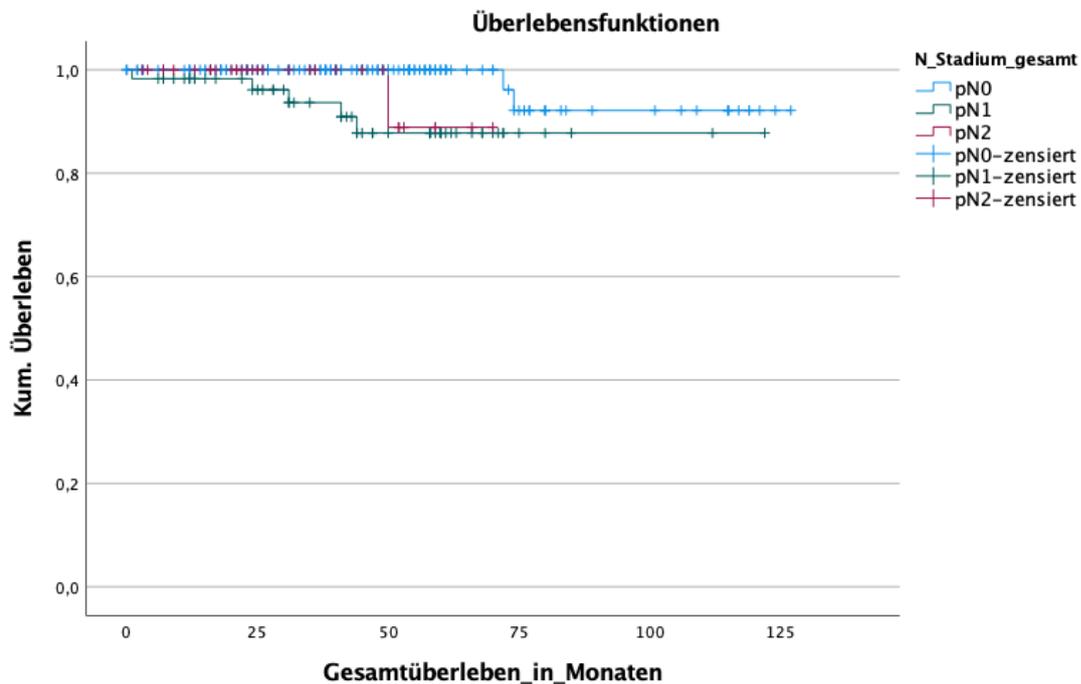


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable N-Stadium hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv

Legende: N=Lymphknotenmetastasen, OS=Gesamtüberleben ; blau=pN0 n=156 ; grün=pN1 n=58 ; rot=pN2 n=31 ; Log-Rank OS p=0,019

10.1 pN-Stadium Zusammenfassung

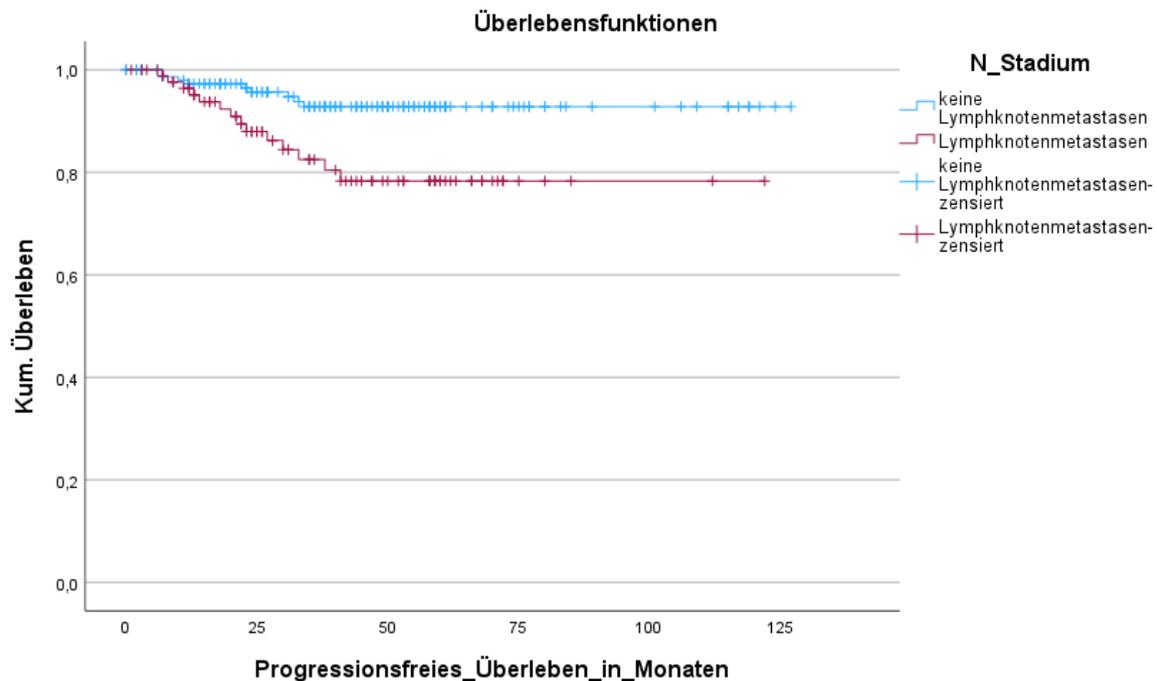


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable N-Stadium Zusammenfassung hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv

Legende: N=Lymphknotenmetastasen, PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=keine Lymphknotenmetastasen n=156 ; rot=Lymphknotenmetastasen n=89 ; Log-Rank PFS p=0,005

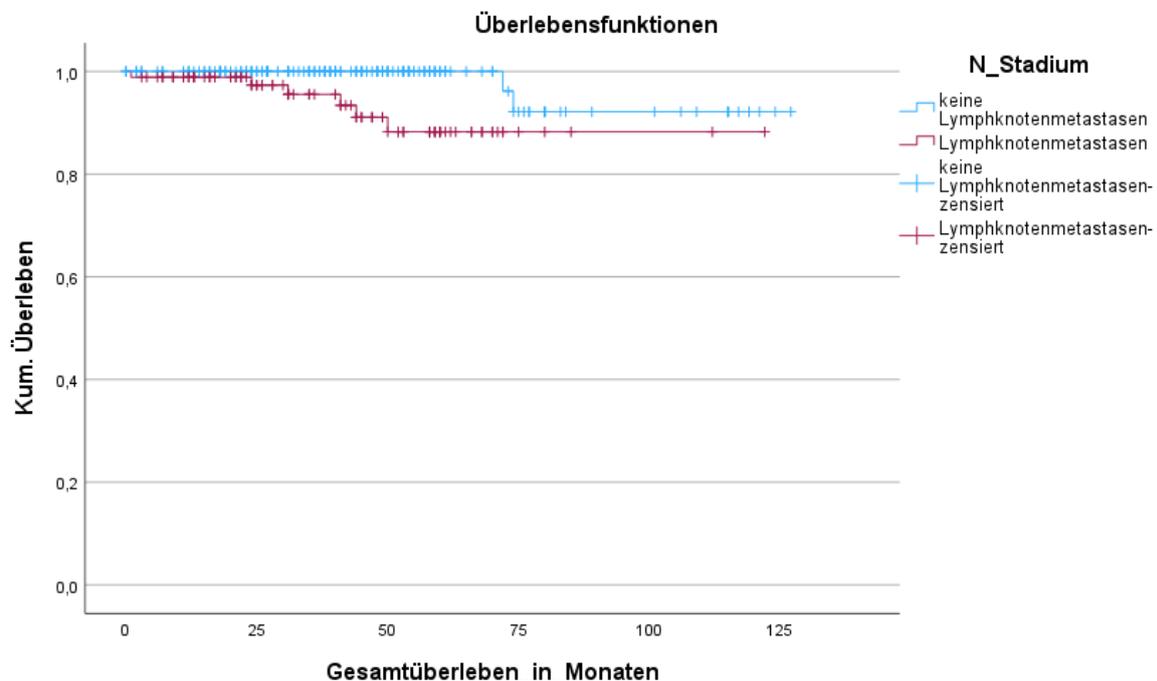


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable N-Stadium Zusammenfassung hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv

Legende: N=Lymphknotenmetastasen, OS=Gesamtüberleben ; blau=keine Lymphknotenmetastasen n=156 ; rot=Lymphknotenmetastasen n=89 ; Log-Rank OS p=0,006

11. UICC I+II / III

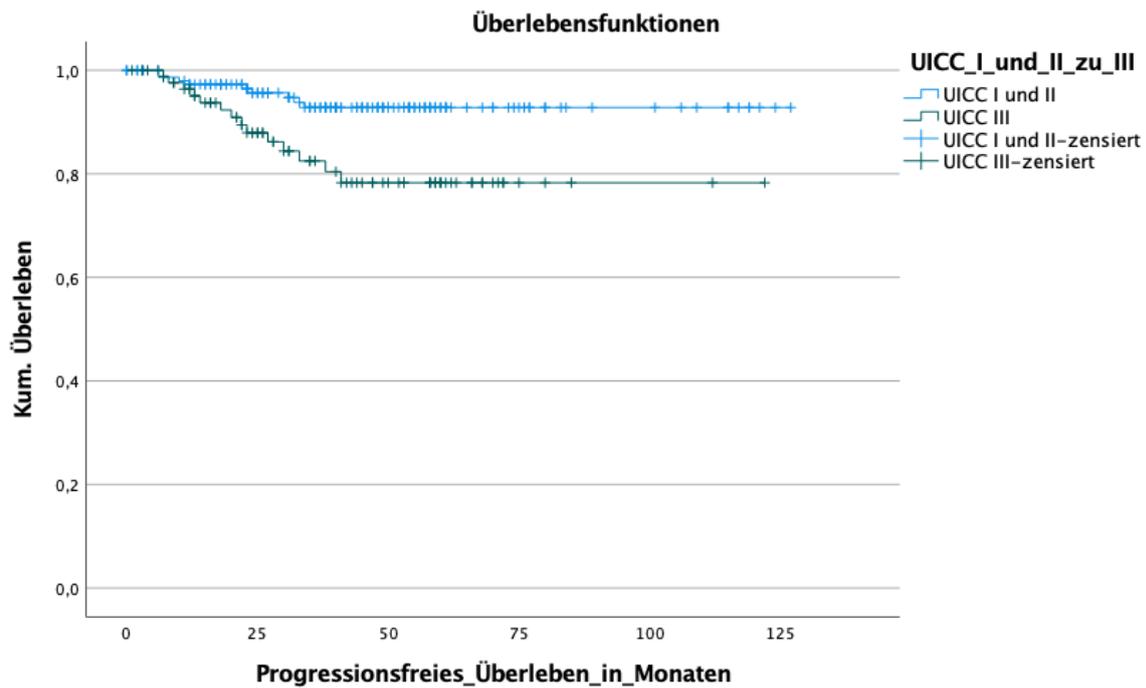


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable UICC I+II vs. III hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv

Legende: UICC=Union internationale contre le cancer , PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=UICC I+II n=156 ; UICC III n=89 ; Log-Rank PFS p=0,005

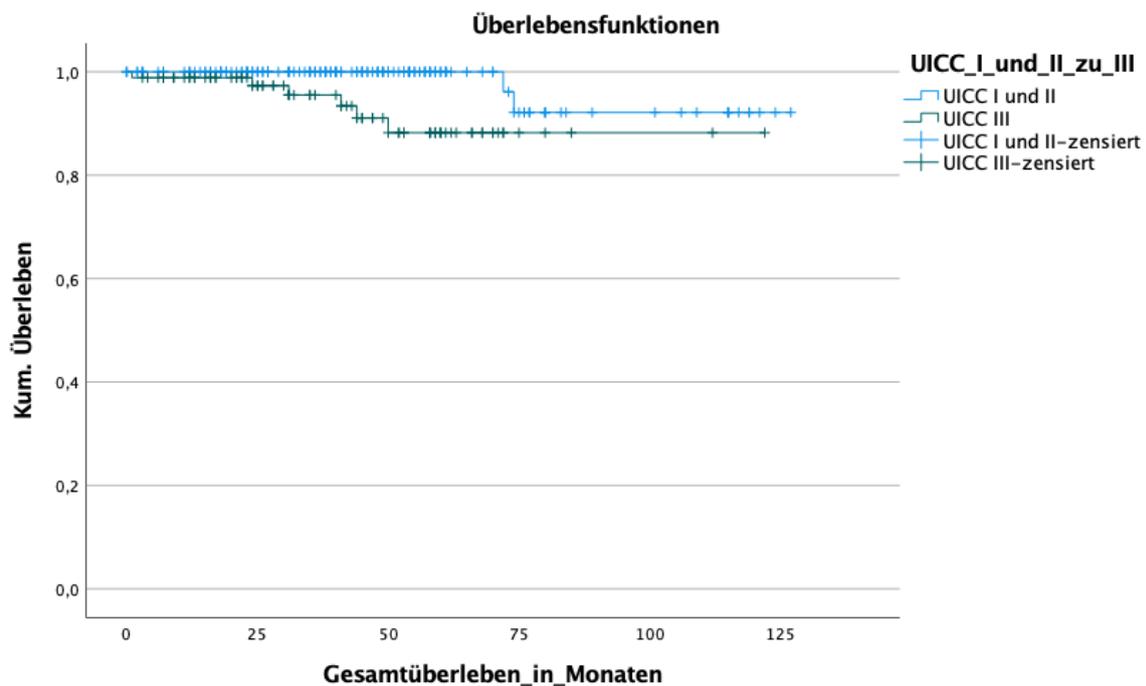


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable UICC I+II vs. III hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv

Legende: UICC=Union internationale contre le cancer, OS=Gesamtüberleben ; blau=UICC I+II n=156 ; UICC III n=89 ; Log-Rank OS p=0,006

11.1 UICC I+IIa / IIb-IIIc

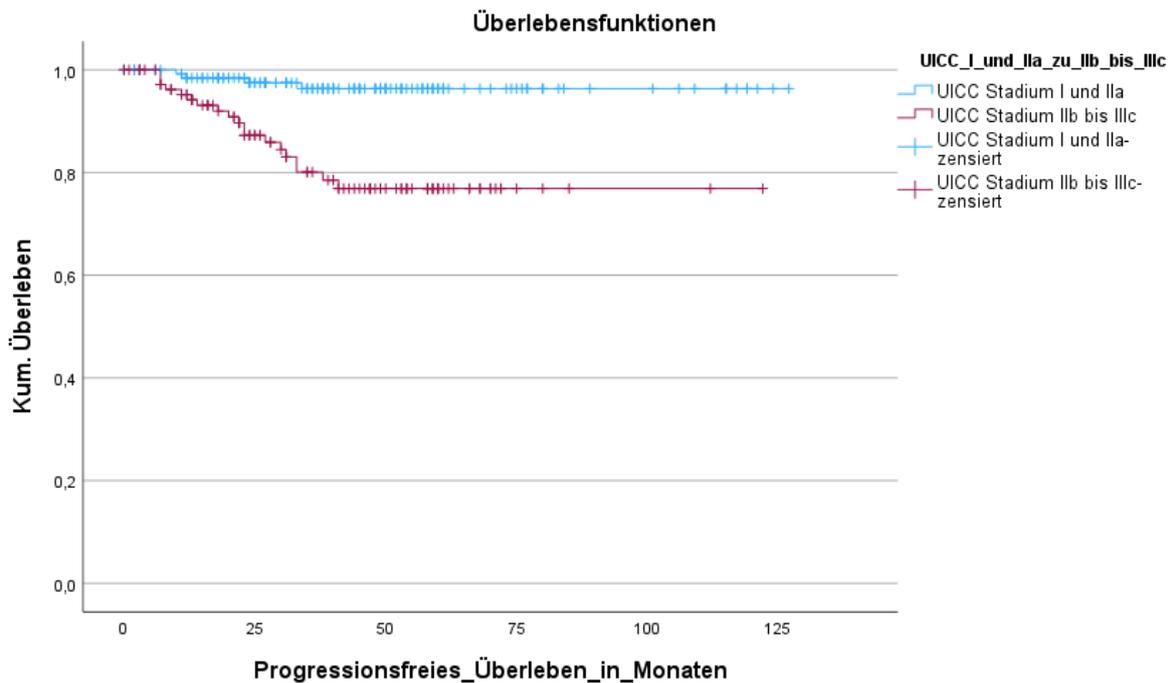


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable UICC I+IIa vs. IIb-IIIc hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv

Legende: UICC=Union internationale contre le cancer, PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=UICC I+IIa n=134 ; UICC IIb-IIIc n=111 ; Log-Rank PFS p=<0,001

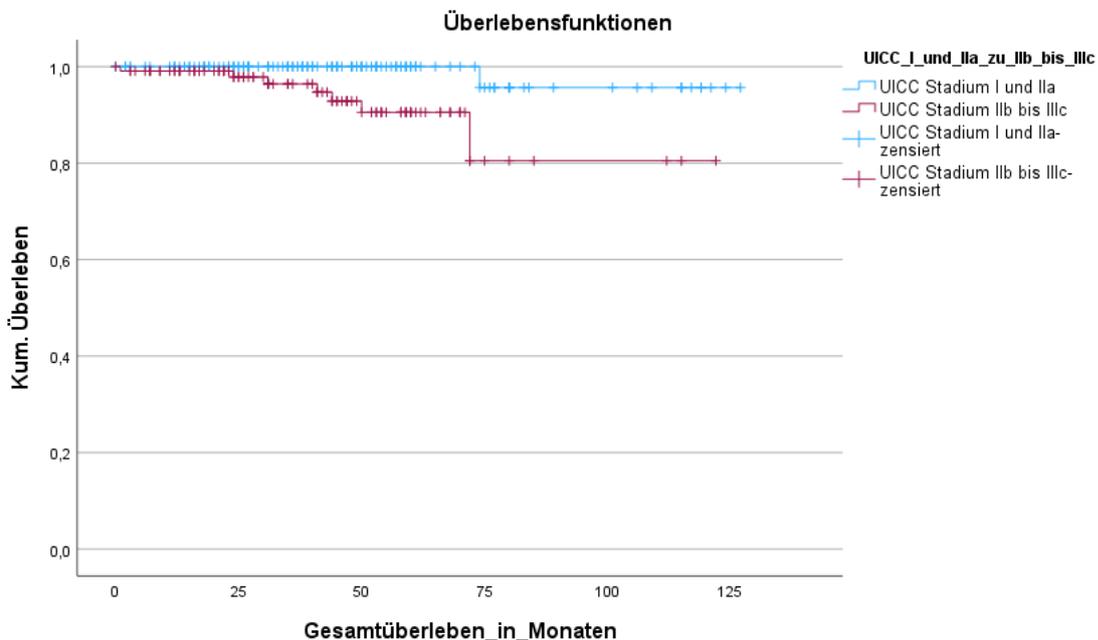


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable UICC I+IIa vs. IIb-IIIc hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv

Legende: UICC=Union internationale contre le cancer, OS=Gesamtüberleben ; blau=UICC I+IIa n=134 ; UICC IIb-IIIc n=111 ; Log-Rank OS p=0,004

11.2 UICC IIb,c / IIIa,b,c

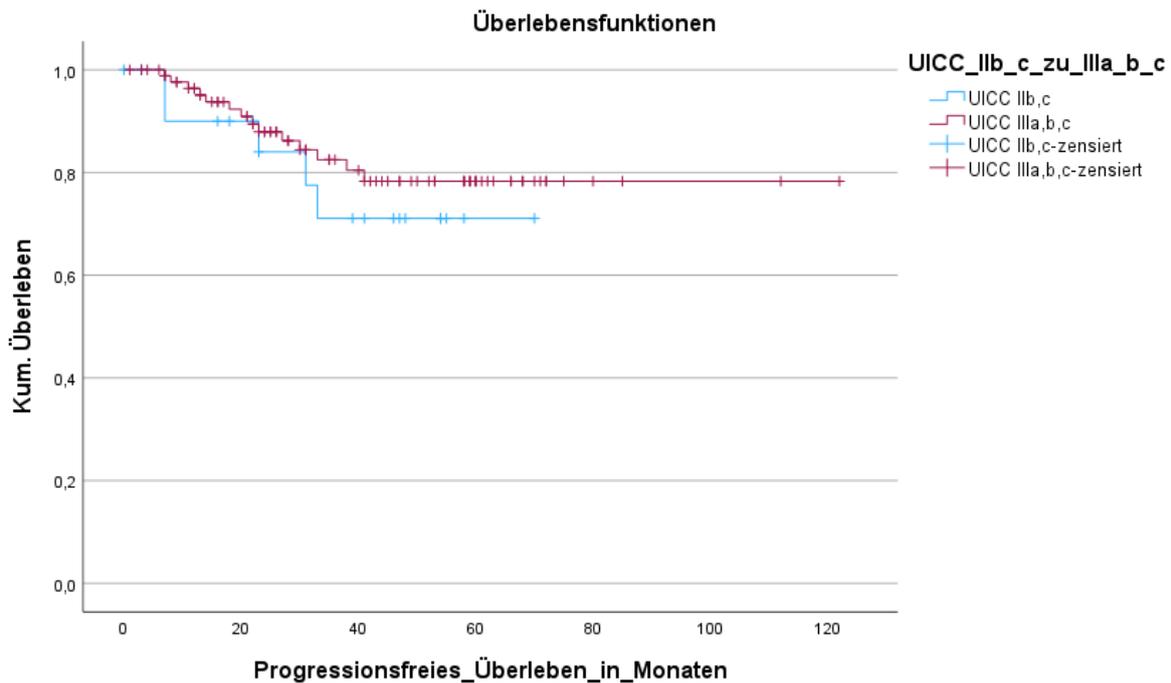


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable UICC IIb,c vs. IIIa,b,c hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv

Legende: UICC=Union internationale contre le cancer , PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=UICC IIb,c n=22 ; rot=UICC IIIa,b,c n=89 ; Log-Rank PFS p=0,504

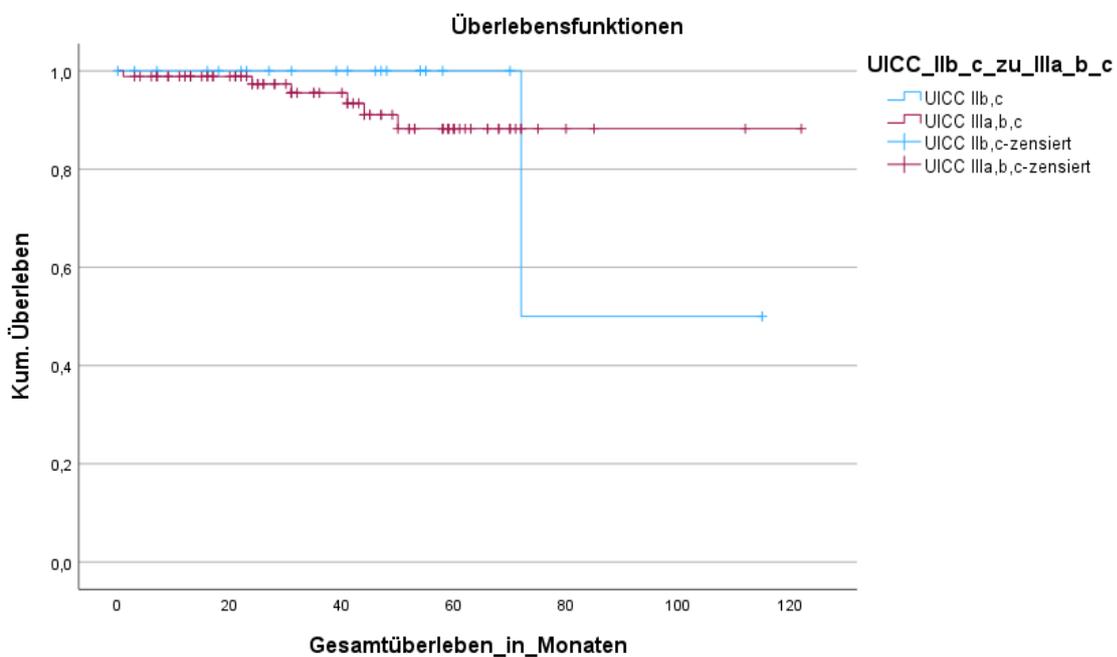


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable UICC IIb,c vs. IIIa,b,c hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv

Legende: UICC=Union internationale contre le cancer, OS=Gesamtüberleben ; blau=UICC IIb,c n=22 ; rot=UICC IIIa,b,c n=89 ; Log-Rank OS p=0,684

11.3 UICC II Risikofaktoren

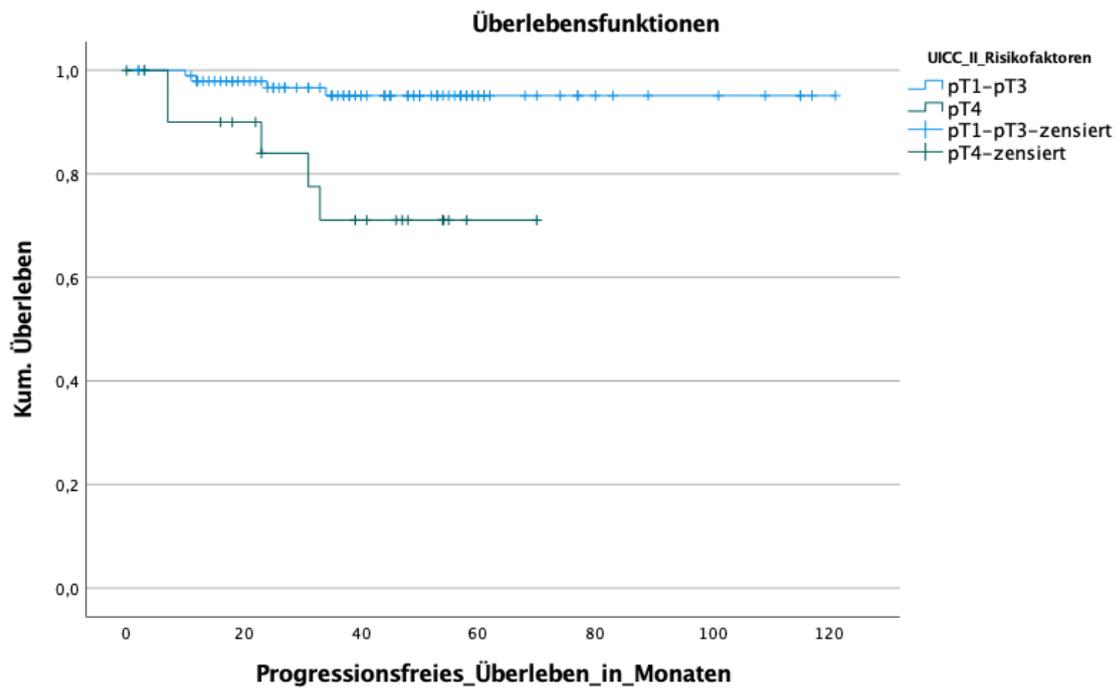


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable UICC II Risikofaktoren hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv

Legende: UICC=Union internationale contre le cancer, T=Ausdehnung Primärtumor, PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=pT1-pT3 n=99; grün=pT4 n=22 ; Log-Rank PFS p=0,001

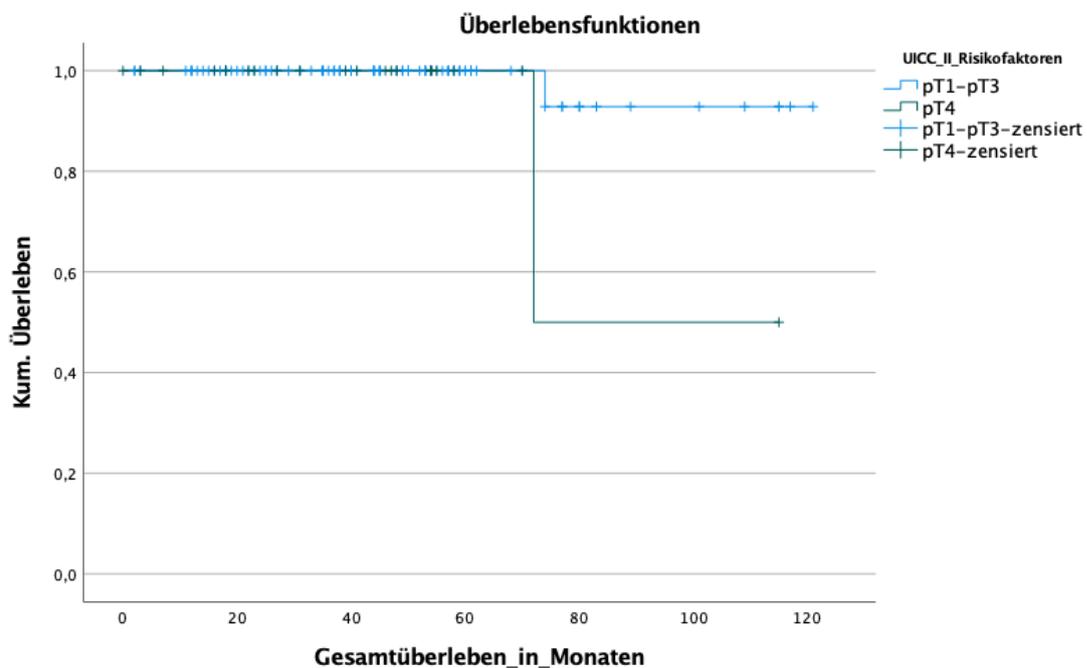


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable UICC II Risikofaktoren hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv

Legende: UICC=Union internationale contre le cancer, T=Ausdehnung Primärtumor, OS=Gesamtüberleben ; blau=pT1-pT3 n=99; grün=pT4 n=22 ; Log-Rank OS p=0,051

12. Lymphangiosis carcinomatosa

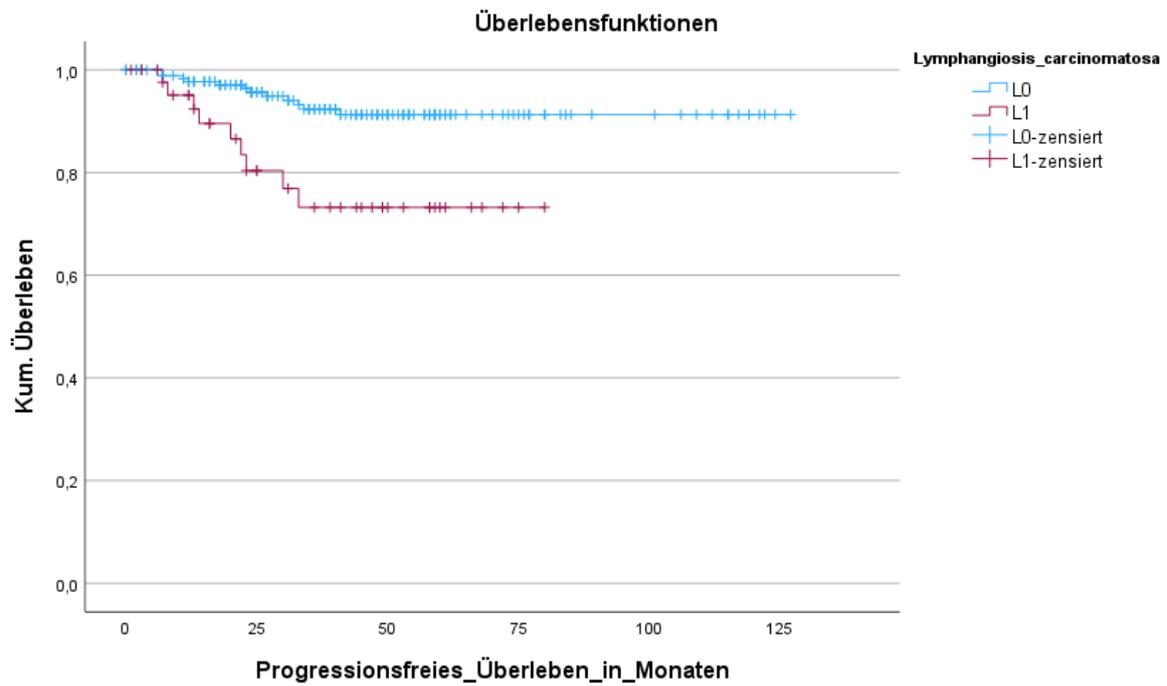


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Lymphangiosis carcinomatosa hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv

Legende: PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=L0 n=185 ; rot=L1 n=44 ; Log-Rank PFS p=0,002

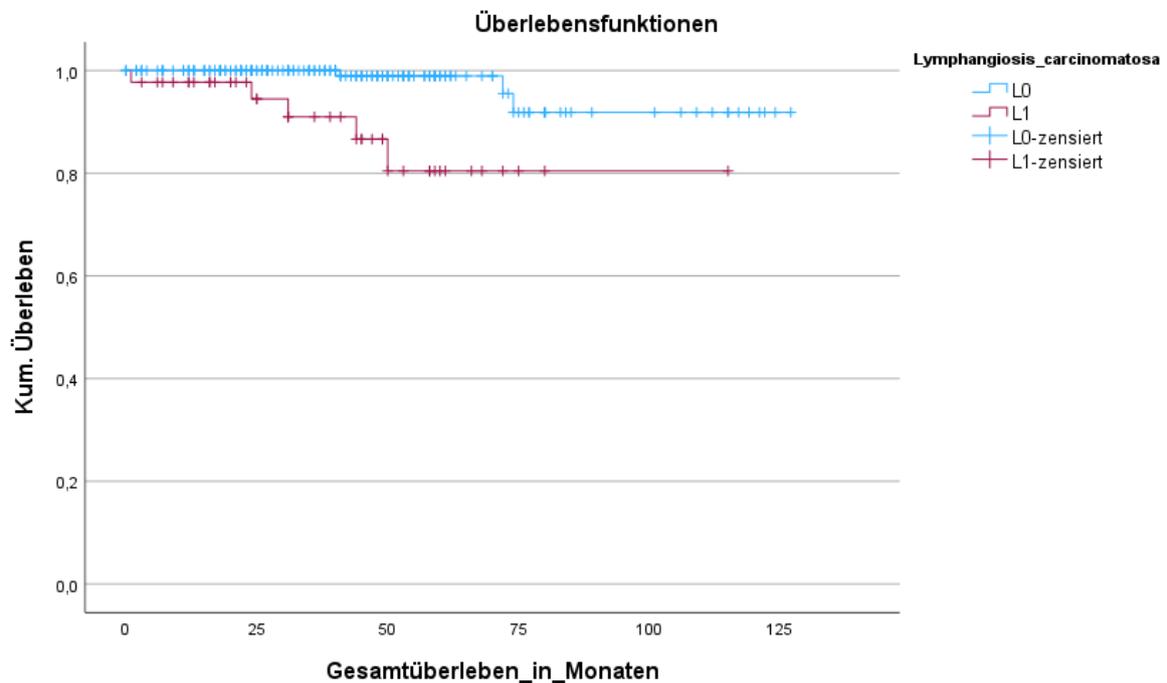


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Lymphangiosis carcinomatosa hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv

Legende: OS=Gesamtüberleben ; blau=L0 n=185 ; rot=L1 n=44 ; Log-Rank OS p=<0,001

13. Blutgefäßinvasion

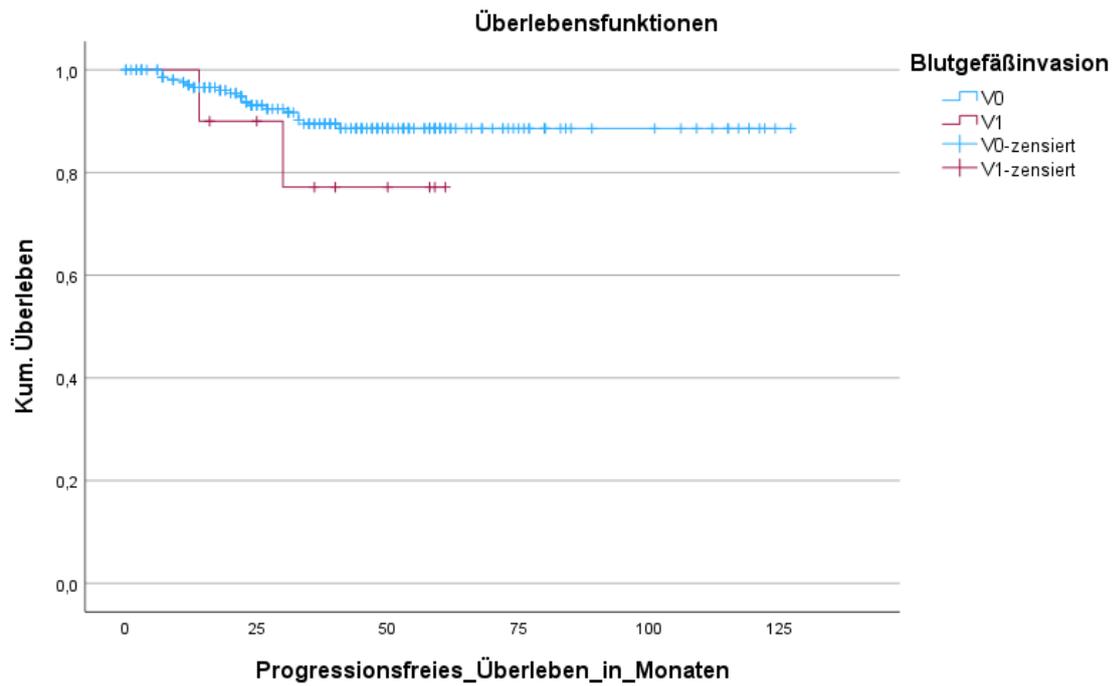


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Blutgefäßinvasion hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv

Legende: PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=V0 n=220 ; rot=V1 n=10 ; Log-Rank PFS p=0,292

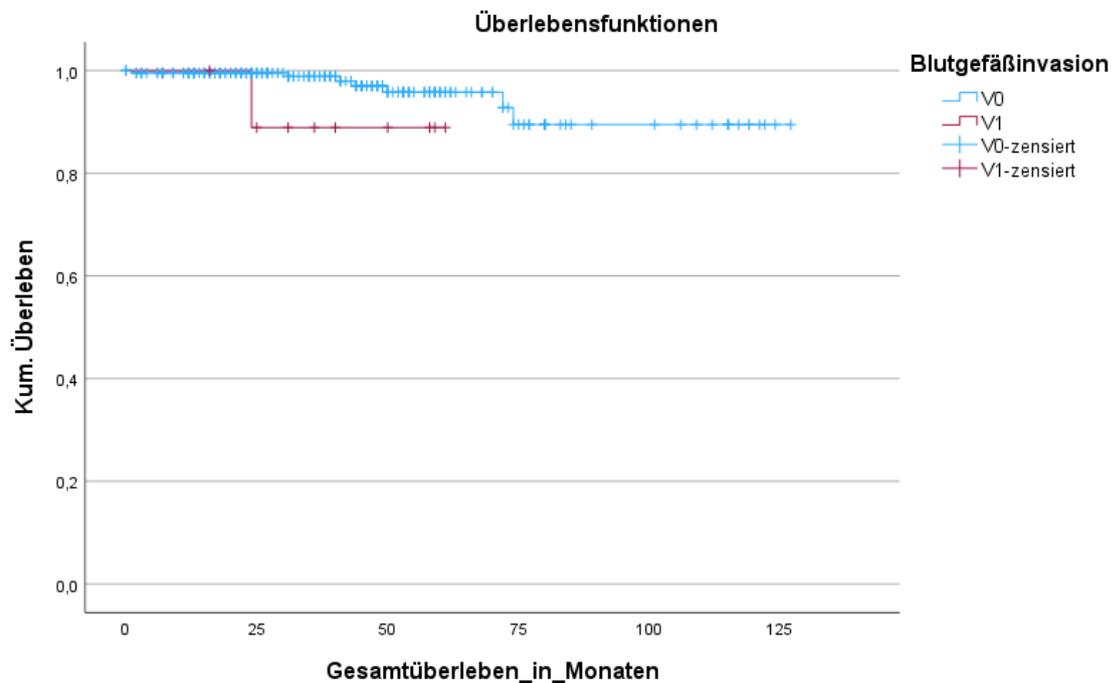


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Blutgefäßinvasion hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv

Legende: OS=Gesamtüberleben ; blau=V0 n=220 ; rot=V1 n=10 ; Log-Rank OS p=0,142

14. Perineuralscheideninvasion

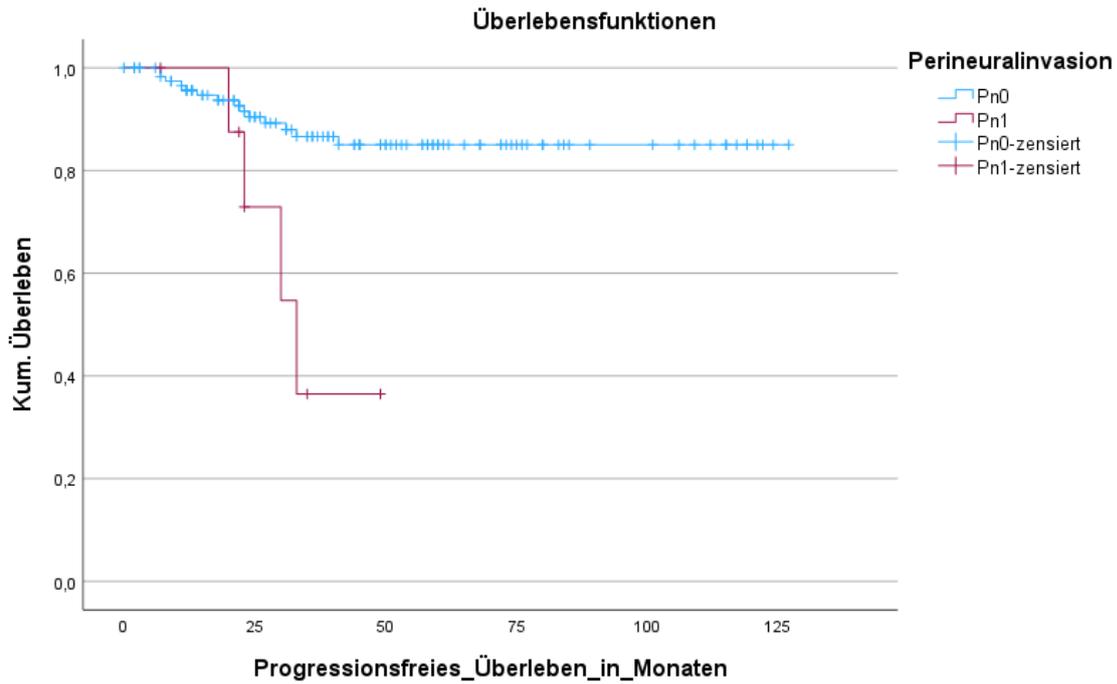


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Perineuralscheideninvasion hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv

Legende: PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=Pn0 n=122 ; rot=Pn1 n=9 ; Log-Rank PFS p=0,004

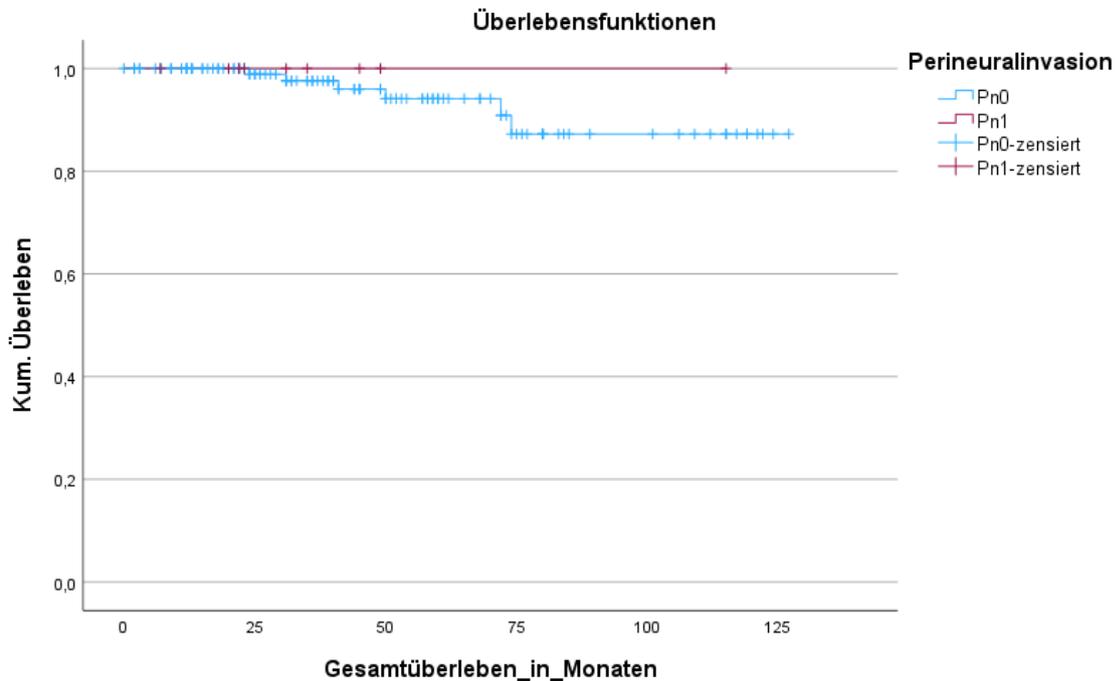


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Perineuralscheideninvasion hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv

Legende: OS=Gesamtüberleben ; blau=Pn0 n=122 ; rot=Pn1 n=9 ; Log-Rank OS p=0,608

15. Tumordurchmesser in cm

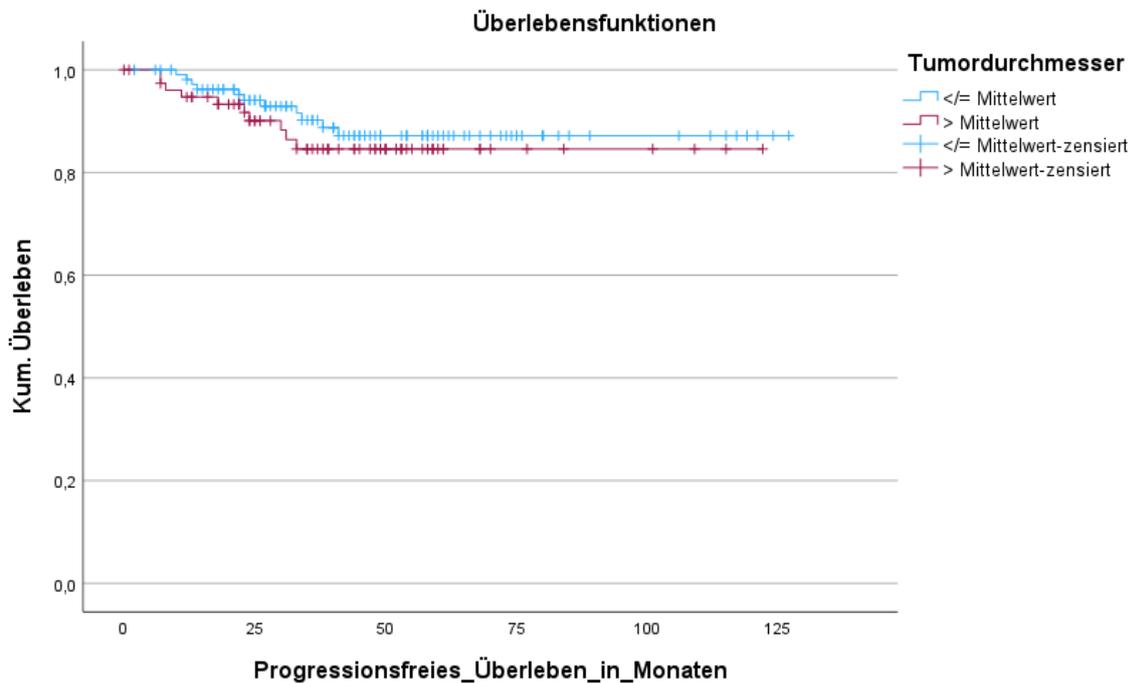


Abbildung 62: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Tumordurchmesser hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv

Legende: Mittelwert=4,83cm, PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=≤Mittelwert n=110 ; rot=>Mittelwert n=78 ; Log-Rank PFS p=0,486

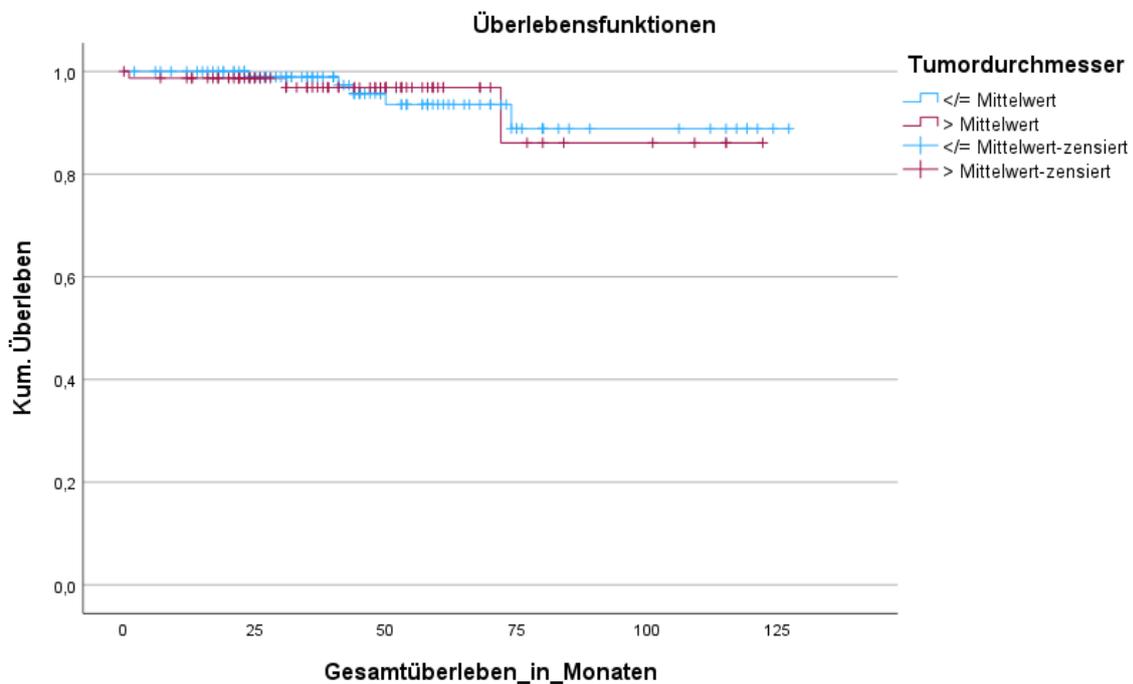


Abbildung 63: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Tumordurchmesser hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv

Legende: Mittelwert=4,83cm, OS=Gesamtüberleben ; blau=≤Mittelwert n=110 ; rot=>Mittelwert n=78 ; Log-Rank OS p=0,994

III. chemotherapieassoziierte Parameter

1. Chemotherapie UICC IIb-IIIc leitliniengerecht

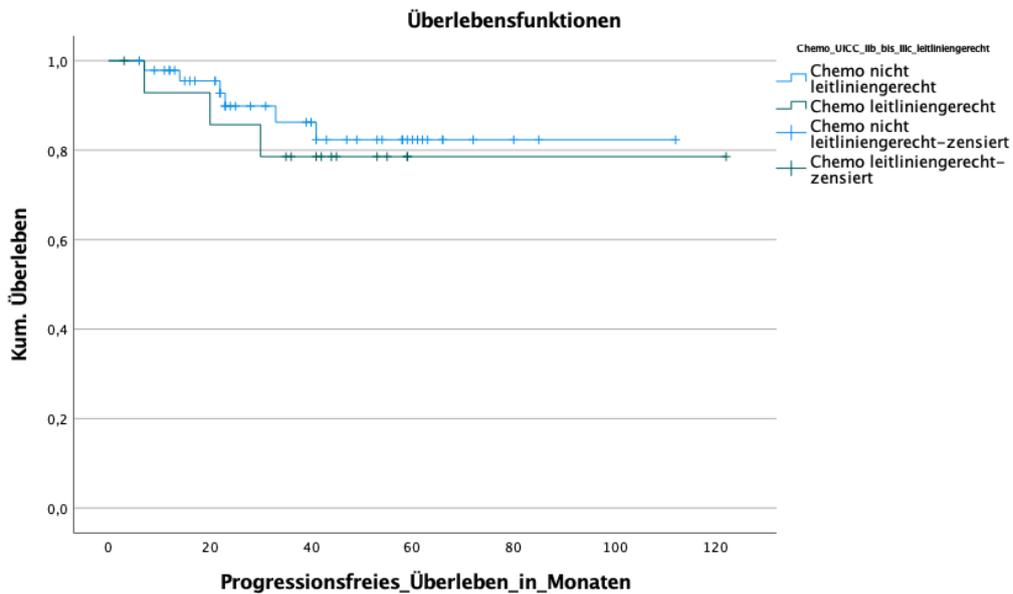


Abbildung 64: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Chemotherapie UICC IIb-IIIc leitliniengerecht hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv

Legende: UICC=Union internationale contre le cancer, PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=Chemo nicht leitliniengerecht n=48 ; grün=Chemo leitliniengerecht n=15 ; Log-Rank PFS p=0,649

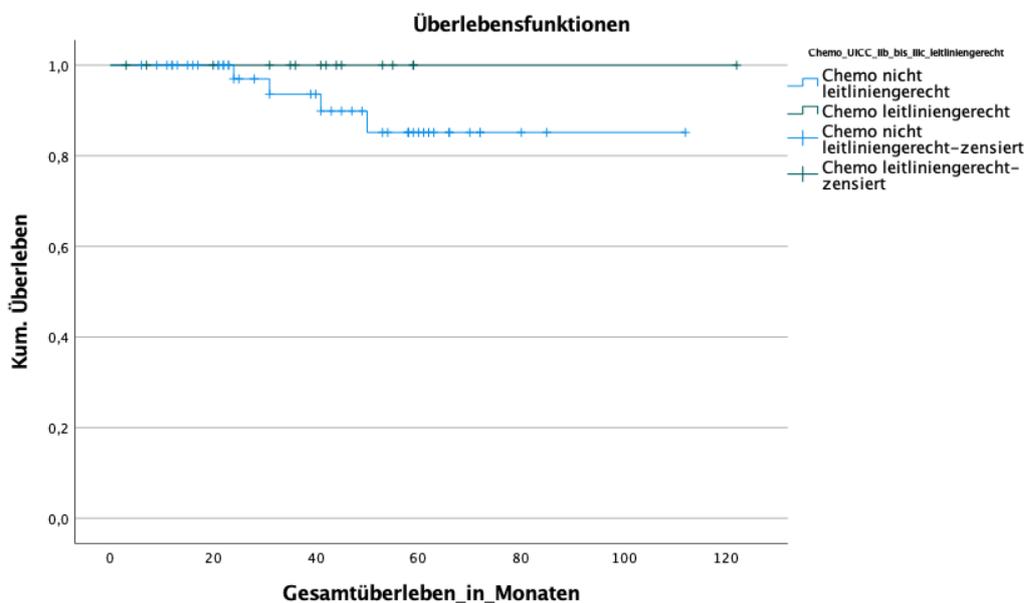


Abbildung 65: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Chemotherapie UICC IIb-IIIc leitliniengerecht hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv

Legende: UICC=Union internationale contre le cancer, OS=Gesamtüberleben ; blau=Chemo nicht leitliniengerecht n=48 ; grün=Chemo leitliniengerecht n=15 ; Log-Rank OS p=0,237

1.1 Chemotherapie UICC III leitliniengerecht

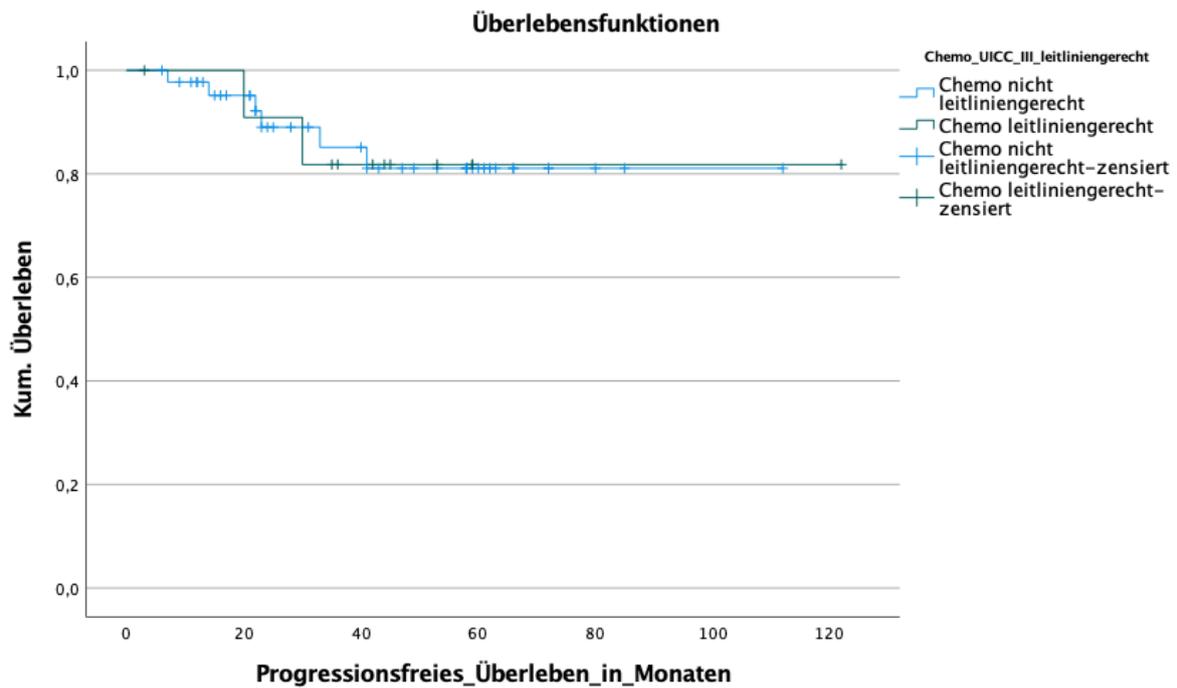


Abbildung 66: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Chemotherapie UICC III leitliniengerecht hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv

Legende: UICC=Union internationale contre le cancer, PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=Chemo nicht leitliniengerecht n=45 ; grün=Chemo leitliniengerecht n= 12; Log-Rank PFS p=0,993

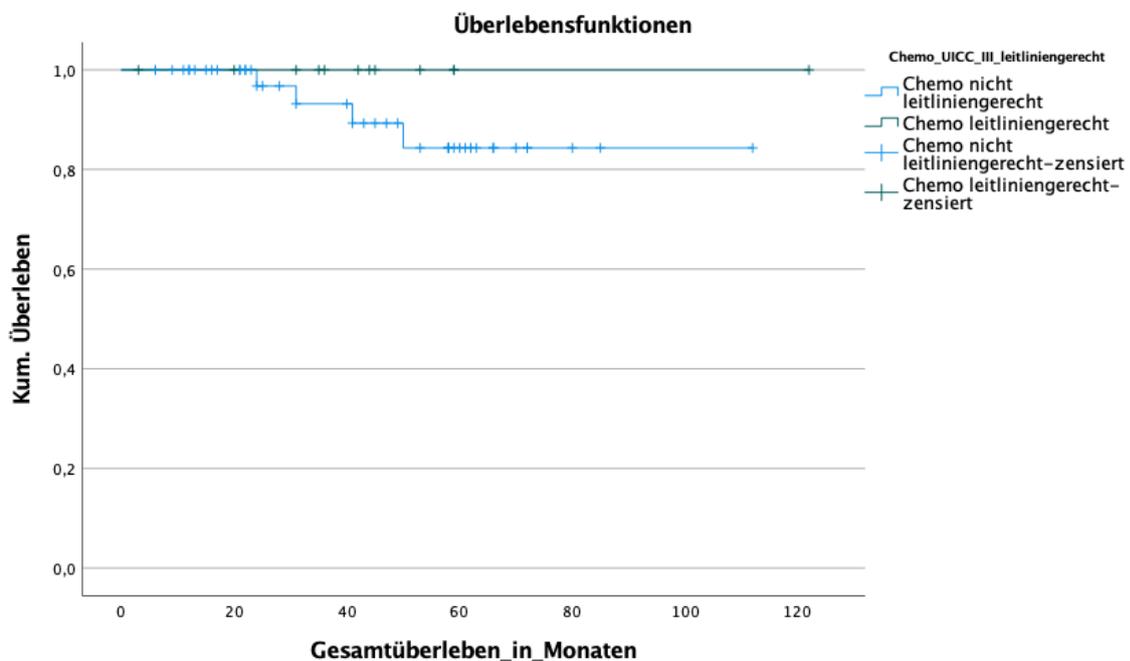


Abbildung 67: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Chemotherapie UICC III leitliniengerecht hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv

Legende: UICC=Union internationale contre le cancer, OS=Gesamtüberleben ; blau=Chemo nicht leitliniengerecht n=45 ; grün=Chemo leitliniengerecht n= 12; Log-Rank OS p=0,272

2. Therapierelevanz UICC IIB-IIIc

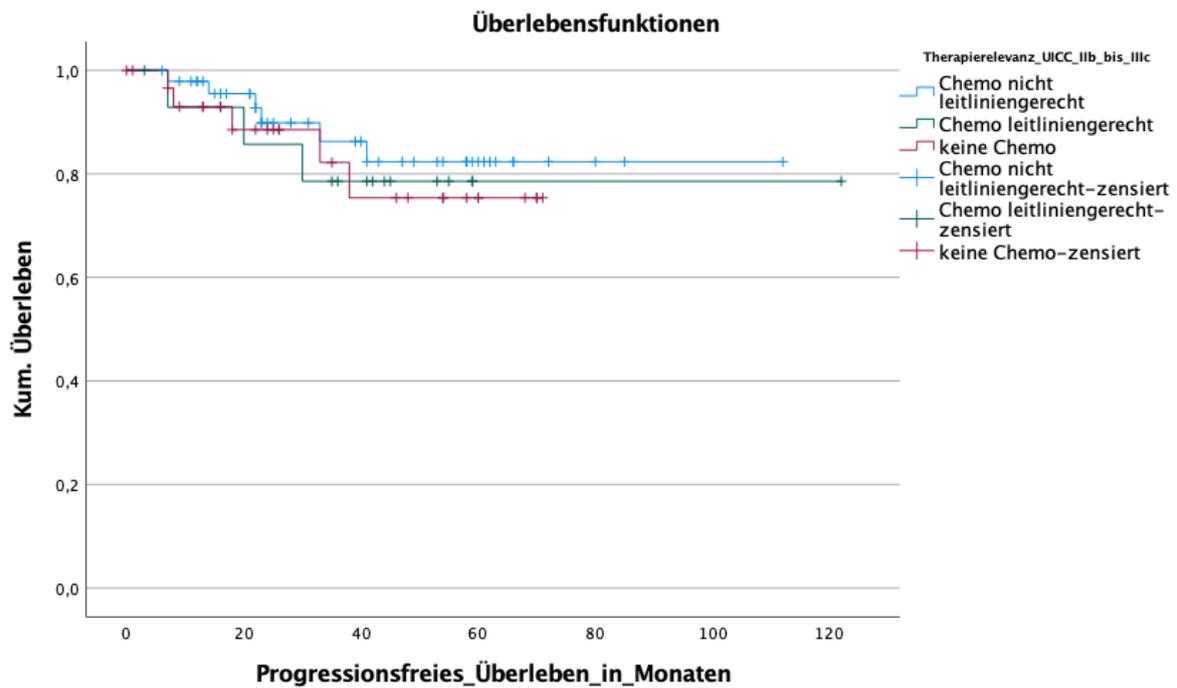


Abbildung 68: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Therapierelevanz UICC IIB-IIIc hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv

Legende: UICC=Union internationale contre le cancer, PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=Chemo nicht leitliniengerecht n=48 ; grün=Chemo leitliniengerecht n= 15; rot=keine Chemo n=48 ; Log-Rank PFS p=0,781

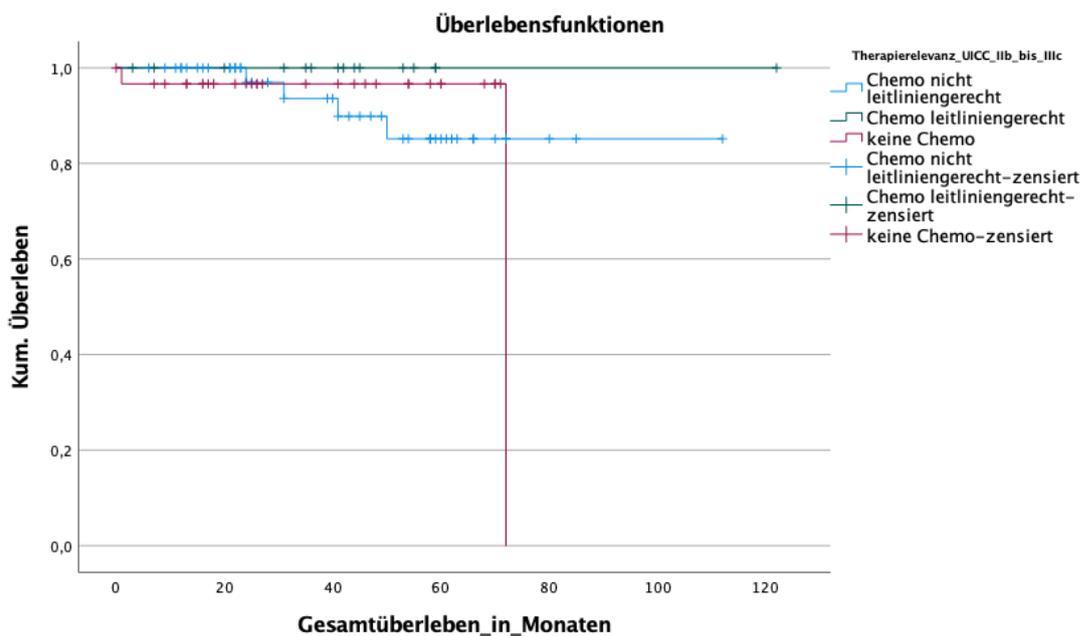


Abbildung 69: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Therapierelevanz UICC IIB-IIIc hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv

Legende: UICC=Union internationale contre le cancer, OS=Gesamtüberleben ; blau=Chemo nicht leitliniengerecht n=48 ; grün=Chemo leitliniengerecht n= 15; rot=keine Chemo n=48 ; Log-Rank OS p=0,532

2.1 Therapierelevanz UICC III

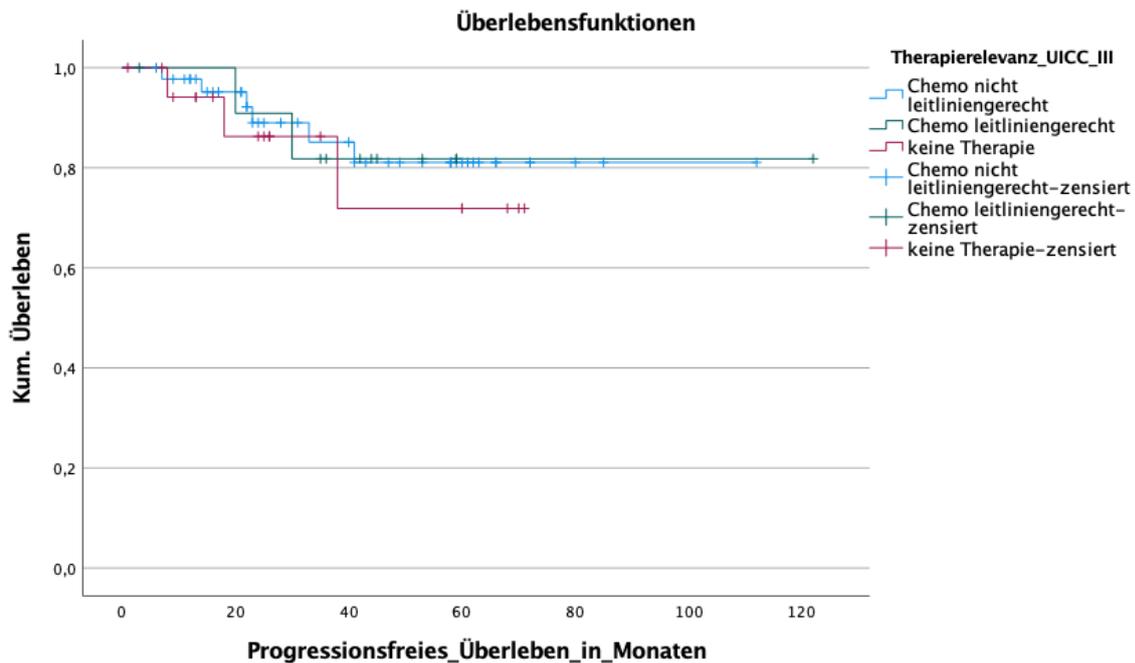


Abbildung 70: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Therapierelevanz UICC III hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv

Legende: UICC=Union internationale contre le cancer, PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=Chemo nicht leitliniengerecht n=45 ; grün=Chemo leitliniengerecht n= 12; rot=keine Therapie n=19 ; Log-Rank PFS p=0,834

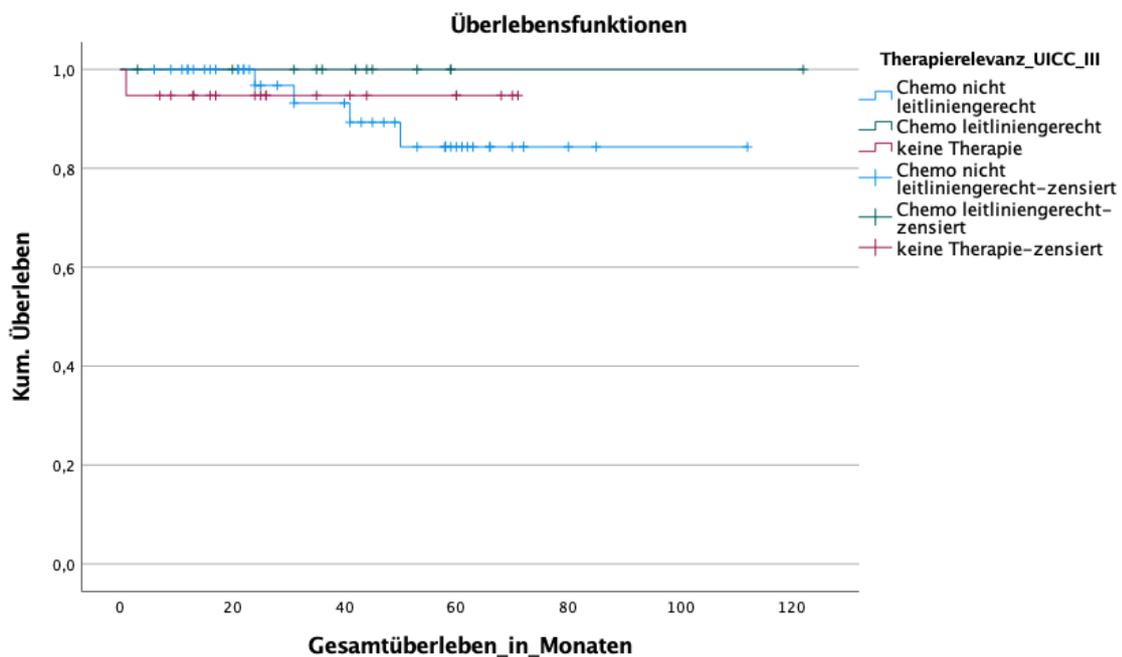


Abbildung 71: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Therapierelevanz UICC III hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv

Legende: UICC=Union internationale contre le cancer, OS=Gesamtüberleben ; blau=Chemo nicht leitliniengerecht n=45 ; grün=Chemo leitliniengerecht n= 12; rot=keine Therapie n=19 ; Log-Rank OS p=0,553

3.1 Wirkstoffreduktion Chemotherapie UICC III

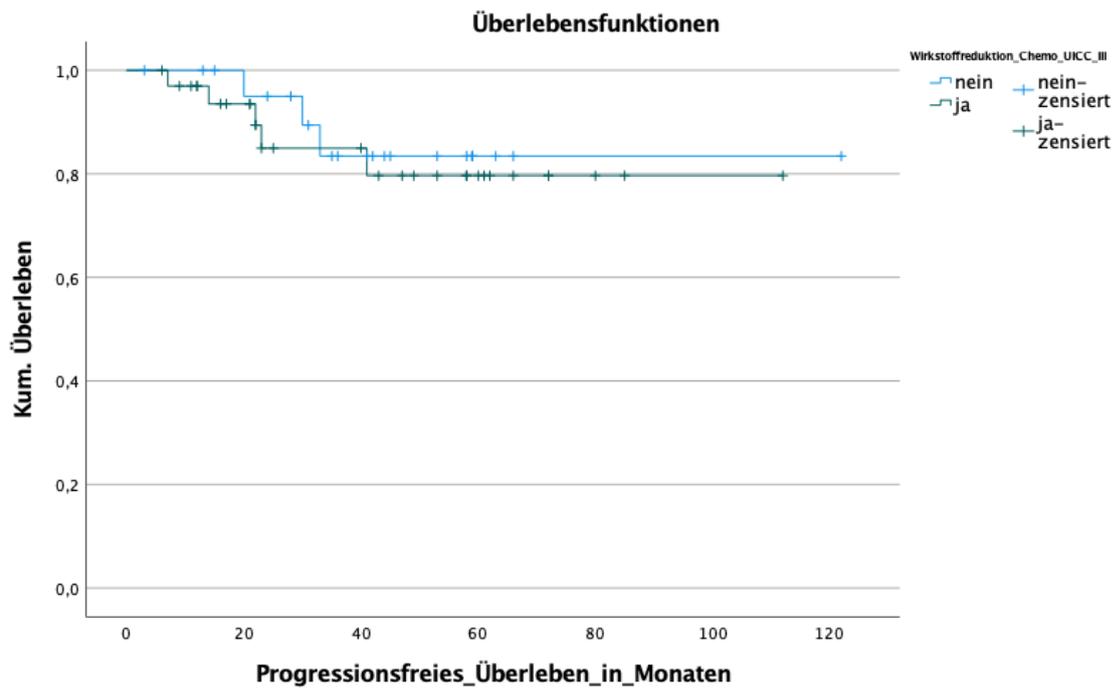


Abbildung 72: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Wirkstoffreduktion Chemotherapie UICC III hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv

Legende: UICC=Union internationale contre le cancer, PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=nein n=23 ; grün=ja n=20; Log-Rank PFS p=0,664

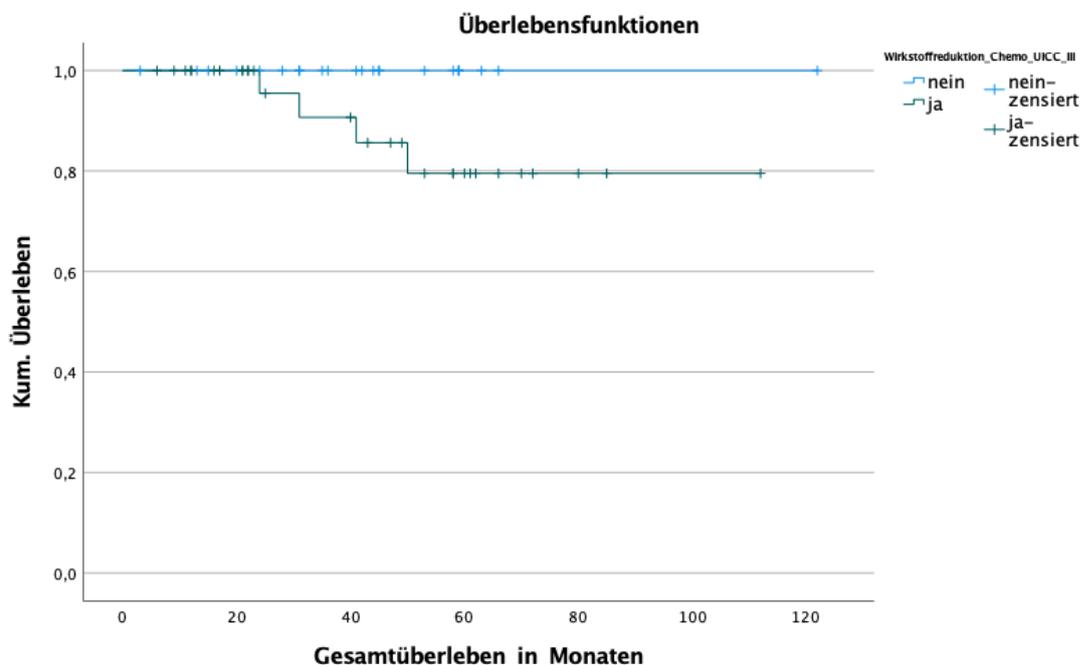


Abbildung 73: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Wirkstoffreduktion Chemotherapie UICC III hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv

Legende: UICC=Union internationale contre le cancer, OS=Gesamtüberleben ; blau=nein n=23 ; grün=ja n=20; Log-Rank OS p=0,084

3.2 Dosisreduktion Chemotherapie UICC III

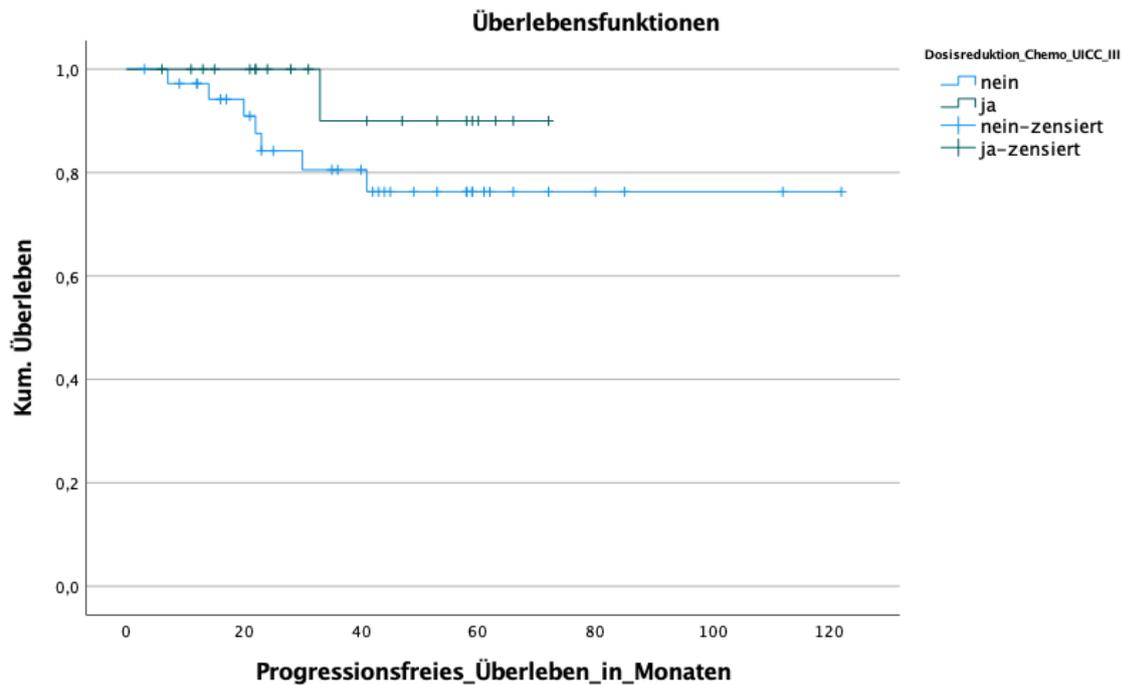


Abbildung 74: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Dosisreduktion Chemotherapie UICC III hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv

Legende: UICC=Union internationale contre le cancer, PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=nein n=37 ; grün=ja n=20; Log-Rank PFS p=0,204

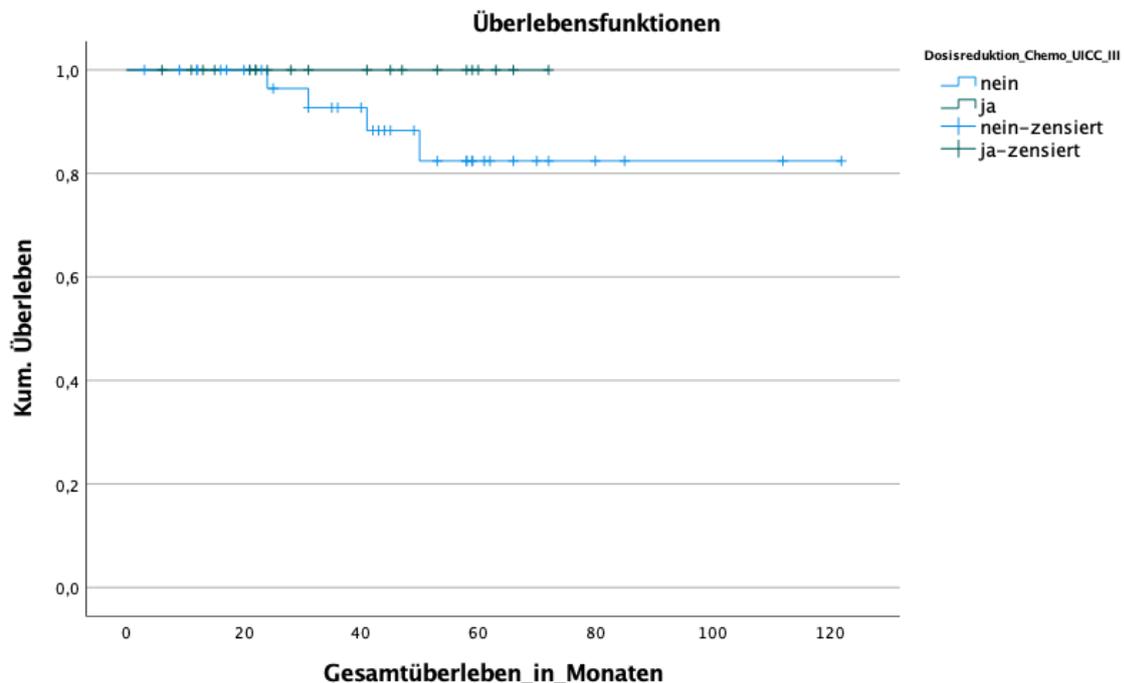


Abbildung 75: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Dosisreduktion Chemotherapie UICC III hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv

Legende: UICC=Union internationale contre le cancer, OS=Gesamtüberleben ; blau=nein n=37 ; grün=ja n=20; Log-Rank OS p=0,176

3.3 Zyklusreduktion Chemotherapie UICC III

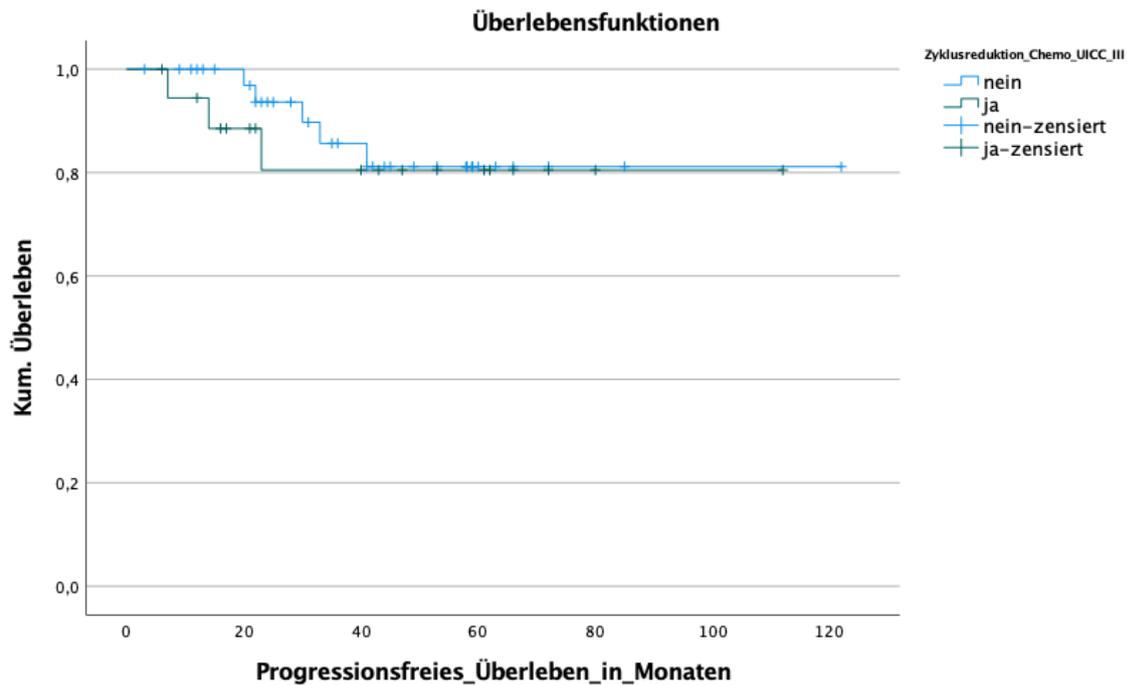


Abbildung 76: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Zyklusreduktion Chemotherapie UICC III hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv

Legende: UICC=Union internationale contre le cancer, PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=nein n=38 ; grün=ja n=19; Log-Rank PFS p=0,666

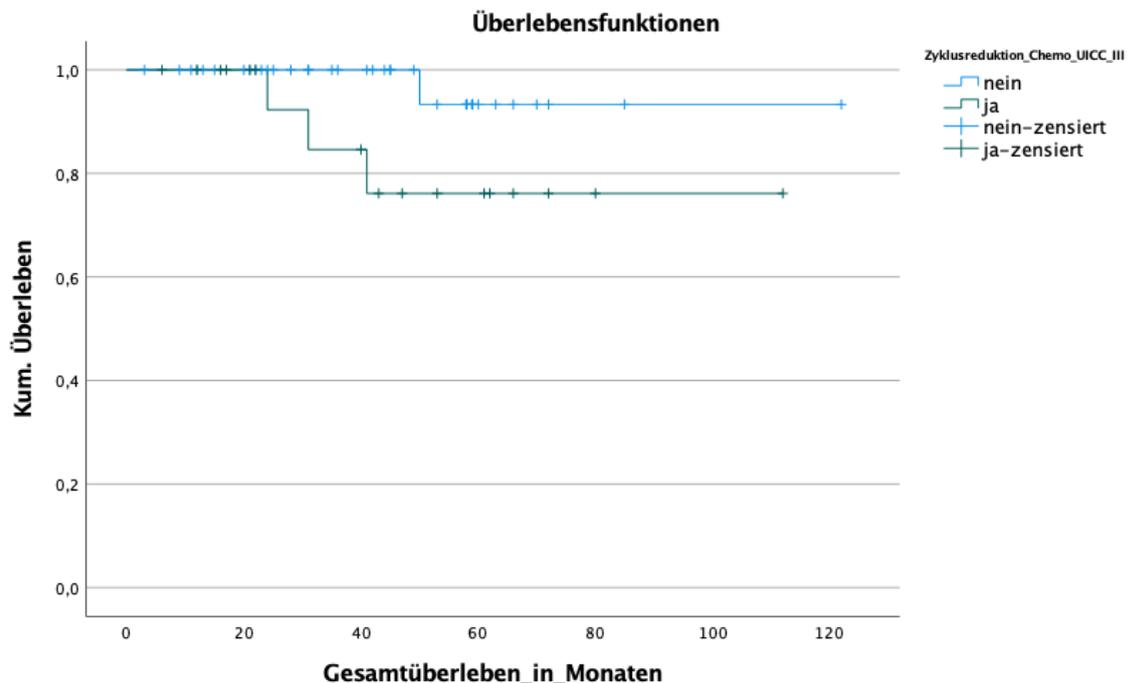


Abbildung 77: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Zyklusreduktion Chemotherapie UICC III hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv

Legende: UICC=Union internationale contre le cancer, OS=Gesamtüberleben ; blau=nein n=38 ; grün=ja n=19; Log-Rank PFS p=0,066

3.4 Änderung Chemotherapie UICC III

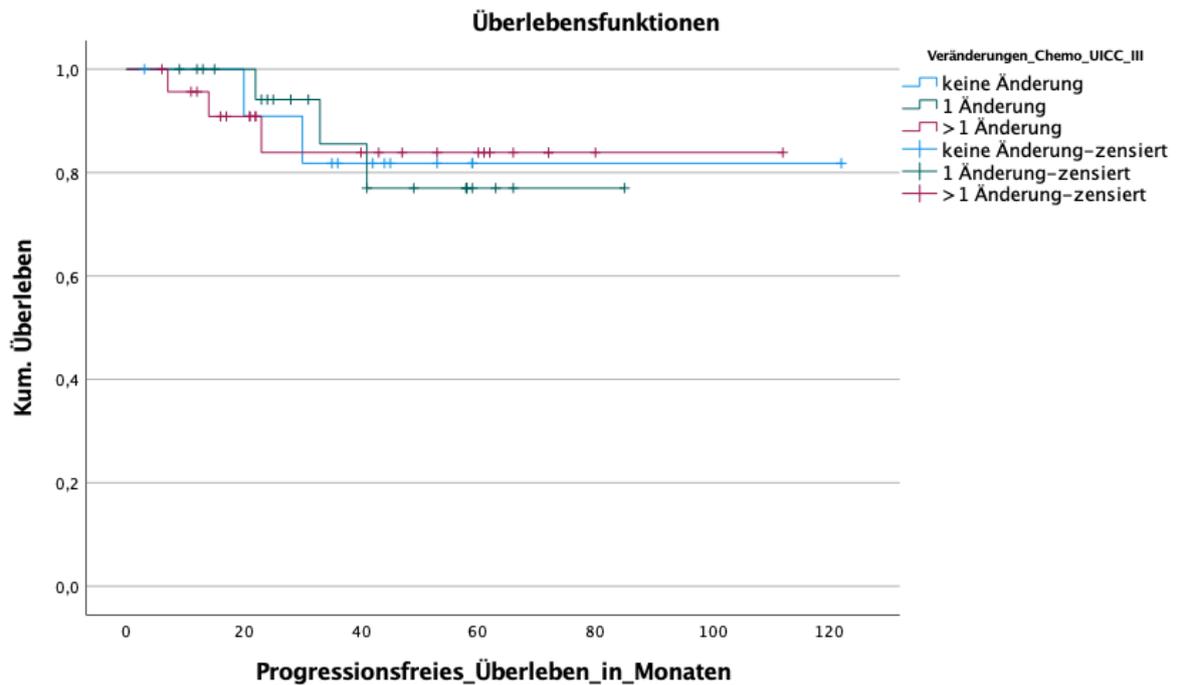


Abbildung 78: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Änderung Chemotherapie UICC III hinsichtlich PFS im Gesamtkollektiv

Legende: UICC=Union internationale contre le cancer, PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=keine Änderung n=12 ; grün=1Änderung n=21 ; rot=>1 Änderung n=24 ; Log-Rank PFS p=1,000

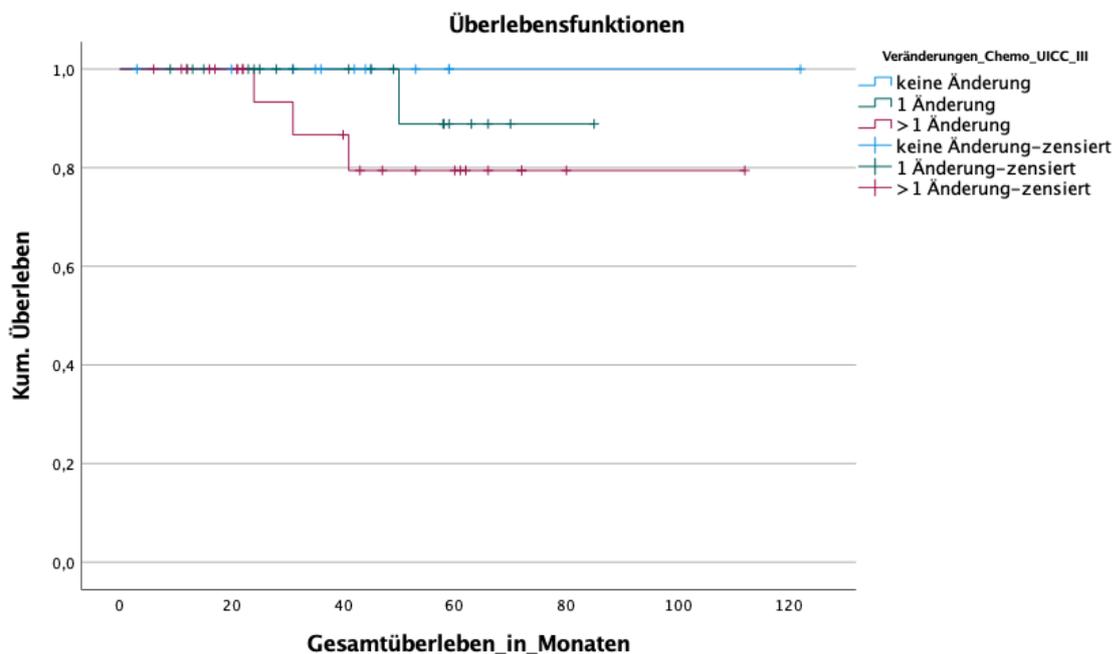


Abbildung 79: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Änderung Chemotherapie UICC III hinsichtlich OS im Gesamtkollektiv

Legende: UICC=Union internationale contre le cancer, OS=Gesamtüberleben ; blau=keine Änderung n=12 ; grün=1 Änderung n=21 ; rot=>1 Änderung n=24 ; Log-Rank OS p=0,287

16 Anhang F

Tabelle 29: Parameter-Übersicht der Progress-Patienten im UICC-Stadium I-IIa

Variable	Patient / Batch-Nummer			
	4197	4219	4530	4723
I. Patientenassoziierte Parameter				
1. Alter bei OP in Jahren	54	60	83	79
2. Geschlecht	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich
3. BMI	Normal	Normal	Übergewicht	Übergewicht
4. Vorerkrankung vorhanden	Ja	Nein	Ja	Ja
II. Tumorassoziierte Parameter				
1. Tumorseite Primärtumor	Links	Links	Mehrere	Rechts
2. präoperativer CEA-Wert	Pathologisch	Normwertig	Normwertig	Normwertig
3. präoperativer CA 19-9-Wert	Normwertig	Normwertig	Normwertig	k.A.
4. Präoperative Metastasensuche	Ja	Ja	Ja	Ja
5. Präoperative Endoskopie	Ja	Ja	Ja	Ja
6. Operationsverfahren	Offen	Offen	Offen	Offen
7. Adenokarzinom	Ja	Ja	Ja	Ja
8. Grading	G3	G2	G2	G2
9. T-Stadium	pT3	pT3	pT3	pT3
10. N-Stadium	pN0	pN0	pN0	pN0
11. Lymphangiosis carcinomatosa	L0	L0	L0	k.A.
12. Blutgefäßinvasion	V0	V0	V0	k.A.
13. Perineuralscheideninvasion	Pn0	Pn0	k.A.	k.A.
III. Progressassoziierte Parameter				
1. Zeitraum Progress	</= 3 Jahren	</= 3 Jahren	</= 3 Jahren	</= 3 Jahren
2. Patientenstatus	verstorben	verstorben	lebt noch	verstorben
3. Todesursache tumorbedingt	Nein	Ja	-	Nein

Legende: OP=Operation, BMI=Body-Mass-Index, CEA=Carcinoembryonales Antigen, CA 19-9=Carbohydrate Antigen 19-9, T=Ausdehnung Primärtumor, N=Lymphknotenmetastasen

17 Anhang G

I. Patientenassoziierte Parameter

1. Alter bei OP

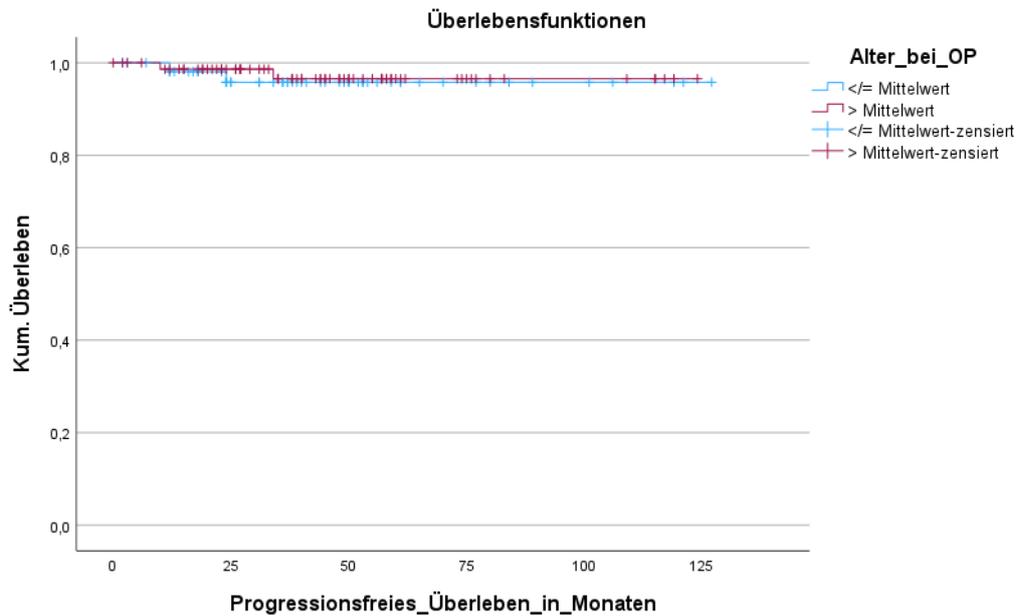


Abbildung 80: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Alter bei OP hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC I-IIa ohne Chemotherapie

Legende: OP=Operation, PFS=progressionsfreies Überleben, Mittelwert=68,69 Jahre ; blau= \leq Mittelwert n=55 ; rot= $>$ Mittelwert n=76 ; Log-Rank PFS p=0,761

2. Geschlecht

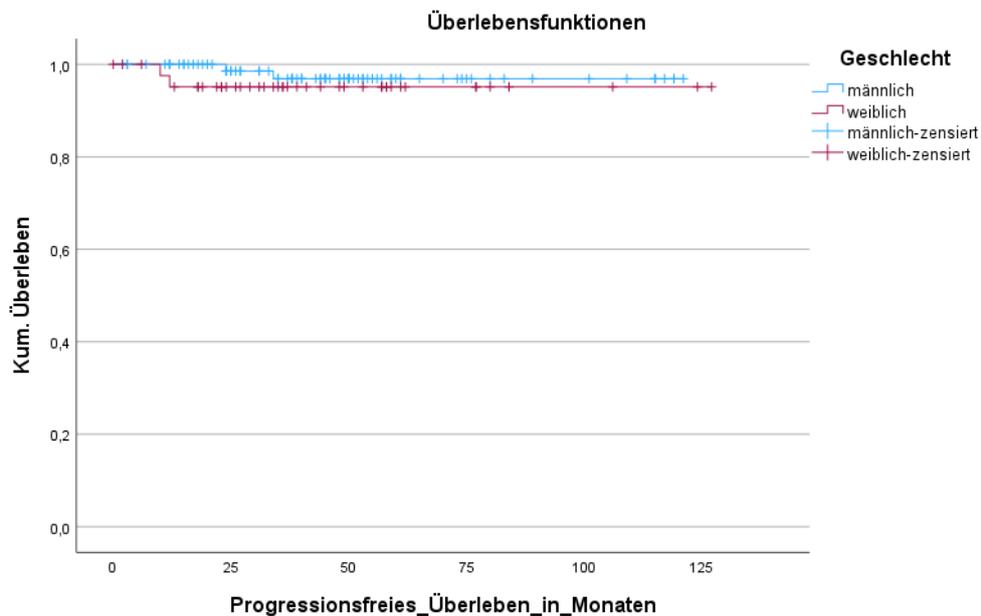


Abbildung 81: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Geschlecht hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC I-IIa ohne Chemotherapie

Legende: PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=männlich n=87 ; rot=weiblich n=44; Log-Rank PFS p=0,428

3. BMI

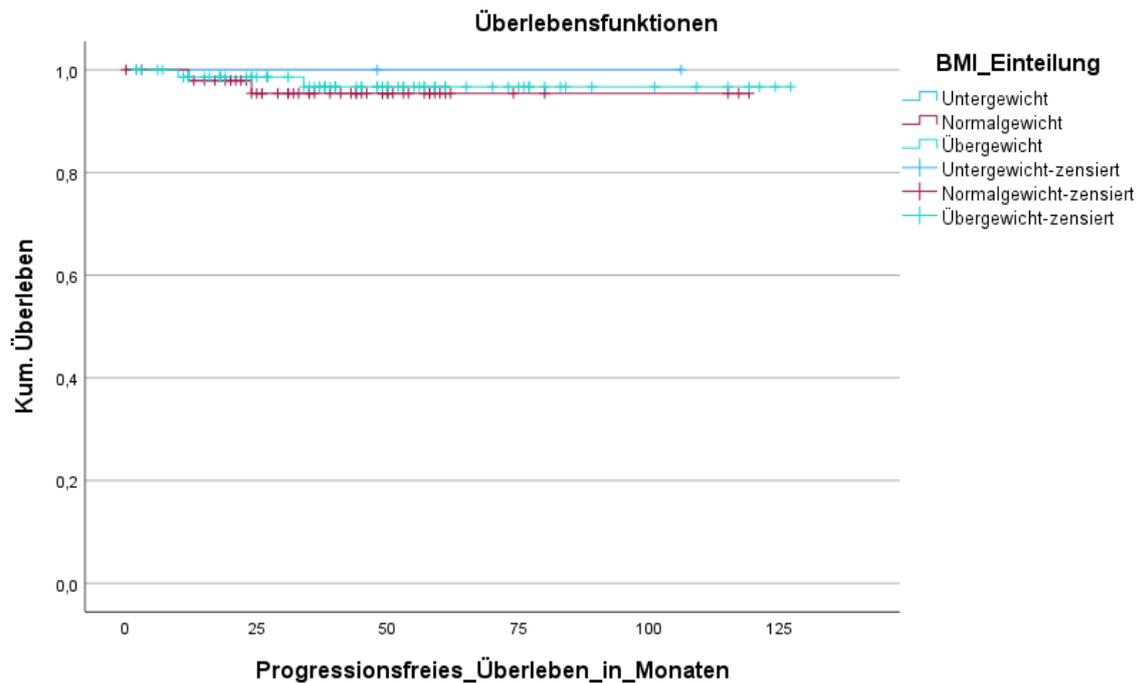


Abbildung 82: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable BMI hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC I-IIa ohne Chemotherapie

Legende: BMI=Body-Mass-Index, PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=Untergewicht n=2 ; rot=Normalgewicht n=50 ; grün=Übergewicht n=76 ; Log-Rank PFS p=0,870

4. Vorerkrankungen vorhanden

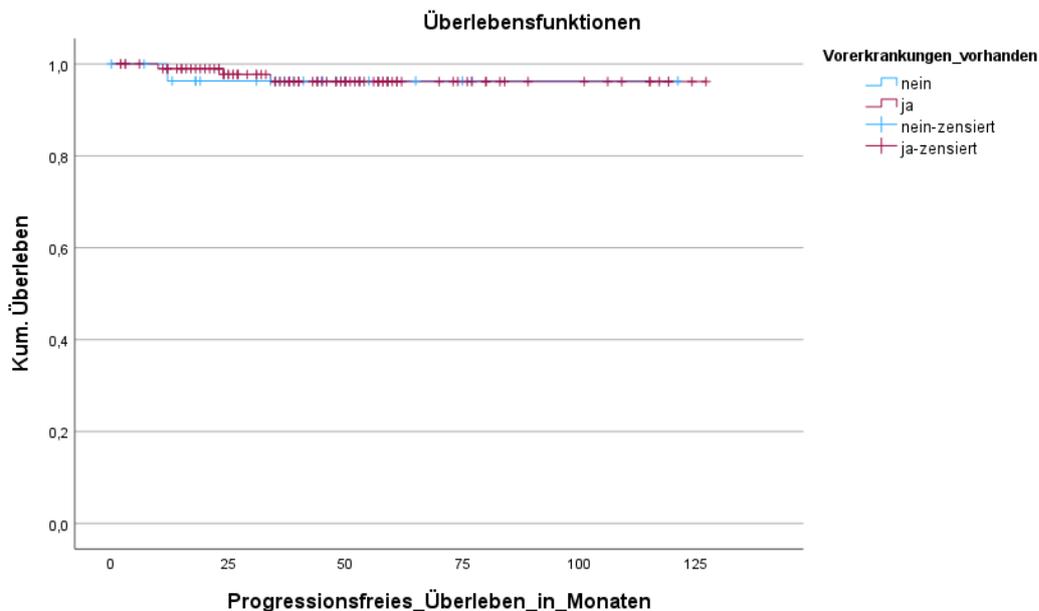


Abbildung 83: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Vorerkrankungen vorhanden hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC I-IIa ohne Chemotherapie

Legende: PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=nein n=29 ; rot=ja n=102 ; Log-Rank PFS p=0,911

II. Tumorassoziierte Parameter

1. Tumorseite Primärtumor

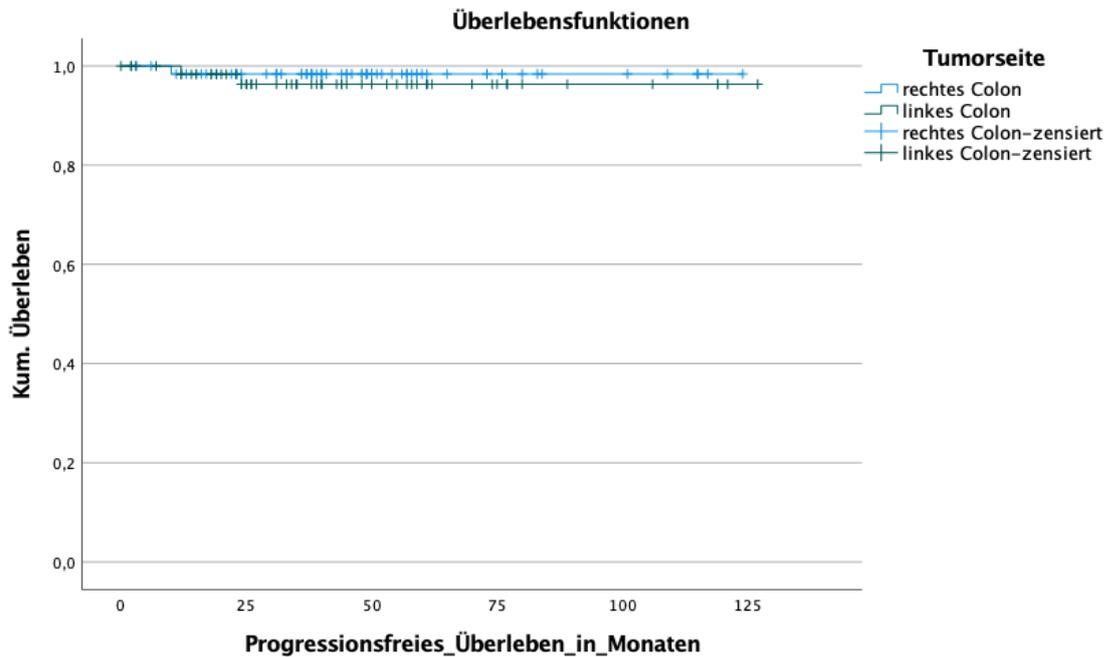


Abbildung 84: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Tumorseite Primärtumor hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC I-IIa ohne Chemotherapie

Legende: PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=rechtes Kolon n=64 ; grün=linkes Kolon n=65 ; Log-Rank PFS p=0,550

2. präOP CEA-Wert

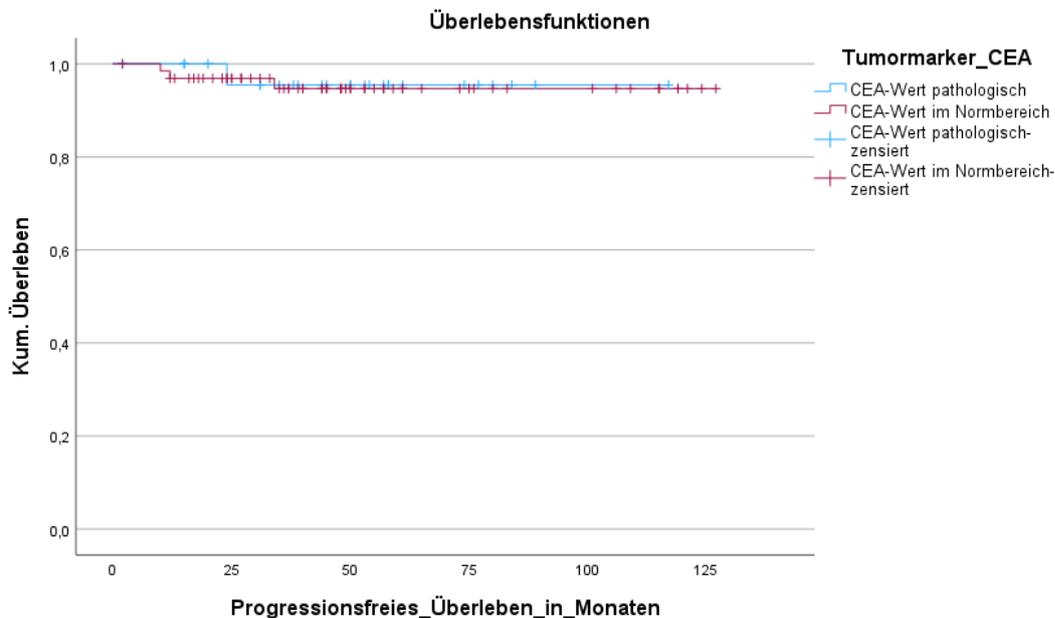


Abbildung 85: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable präOP CEA-Wert hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC I-IIa ohne Chemotherapie

Legende: CEA=carcinoembryonales Antigen, PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=pathologisch n=26 ; rot=normwertig n=65 ; Log-Rank PFS p=0,860

3. präOP CA 19-9-Wert

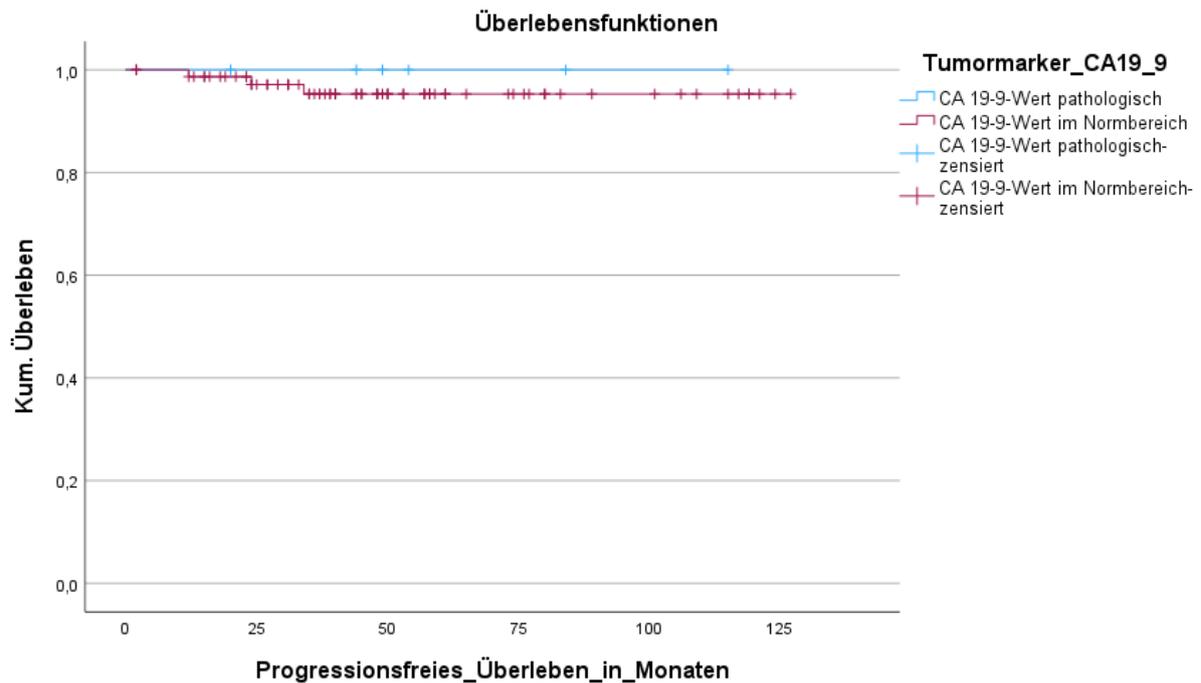


Abbildung 86: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable präOP CA 19-9-Wert hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC I-IIa ohne Chemotherapie

Legende: CA 19-9=Carbohydrate-Antigen 19-9, PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=pathologisch n=6 ; rot=normwertig n=77 ; Log-Rank PFS p=0,615

4. präOP Metastasensuche

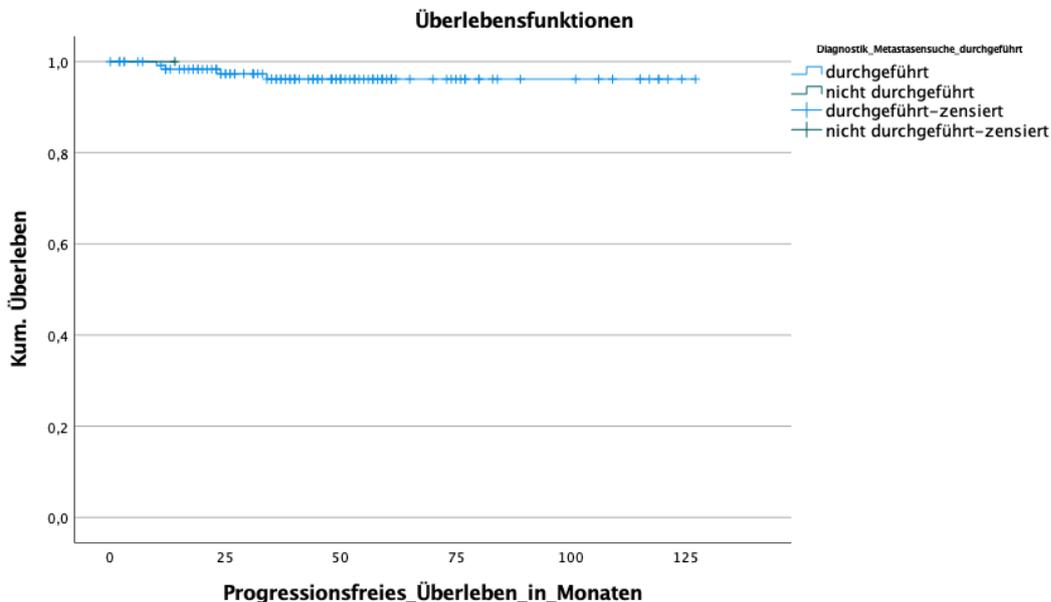


Abbildung 87: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable präOP Metastasensuche hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC I-IIa ohne Chemotherapie

Legende: PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=durchgeföhrt n=127 ; grün=nicht durchgeföhrt n=1 ; Log-Rank PFS n=0,897

4.2 Anzahl Methoden Metastasensuche

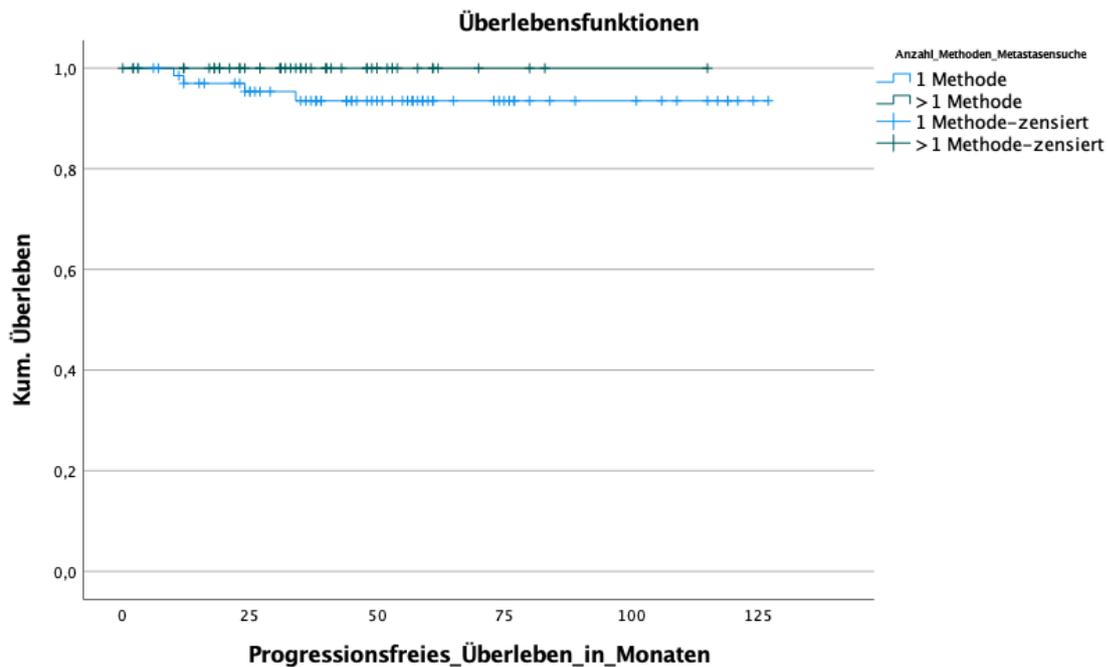


Abbildung 88: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Anzahl Methoden Metastasensuche hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC I-IIa ohne Chemotherapie

Legende: PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=1 Methode n=70 ; grün=>1 Methode n=51 ; Log-Rank PFS p=0,109

5. präOP Endoskopie

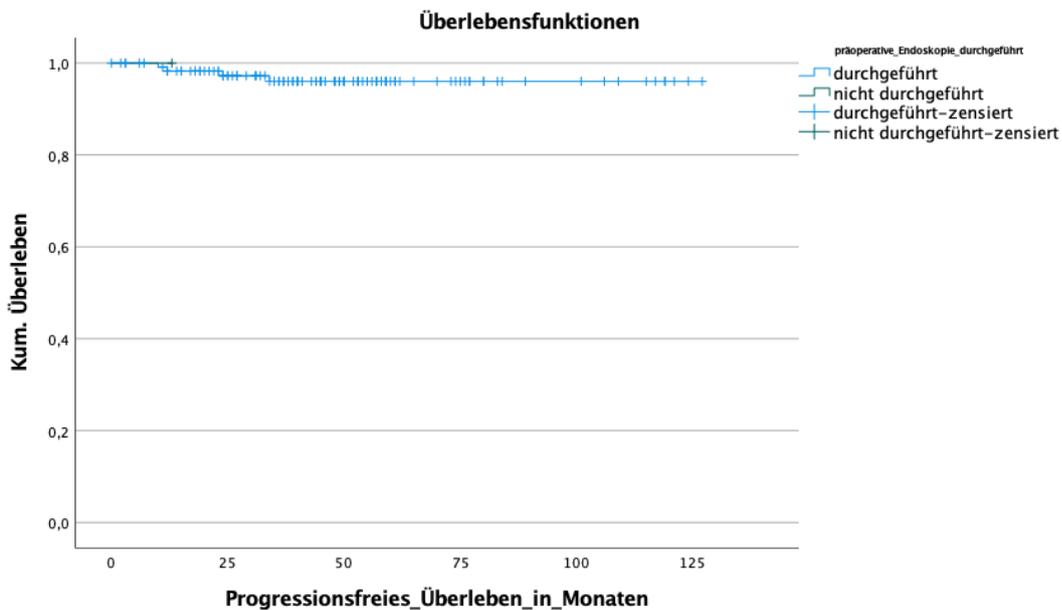


Abbildung 89: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable präOP Endoskopie hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC I-IIa ohne Chemotherapie

Legende: PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=durchgeführt n=122 ; grün=nicht durchgeführt n=1 ; Log-Rank PFS p=0,895

6. OP-Verfahren

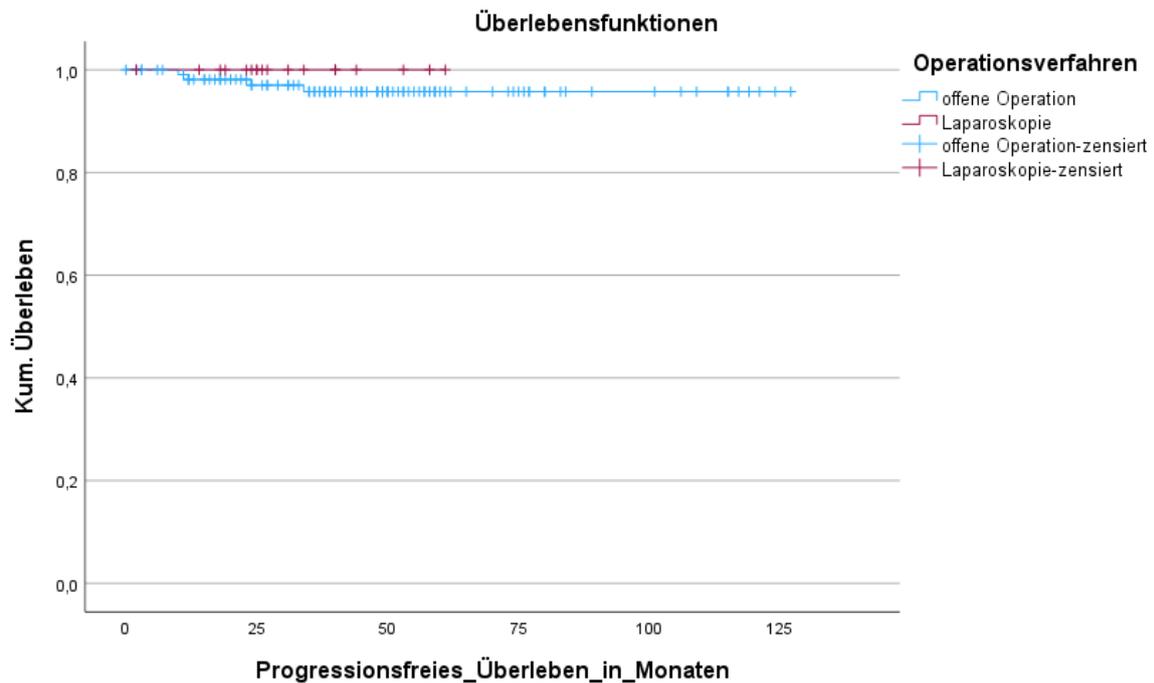


Abbildung 90: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable OP-Verfahren hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC I-IIa ohne Chemotherapie

Legende: PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=offene Operation n=113 ; rot=Laparoskopie n=18 ; Log-Rank PFS p=0,455

7. Histologie

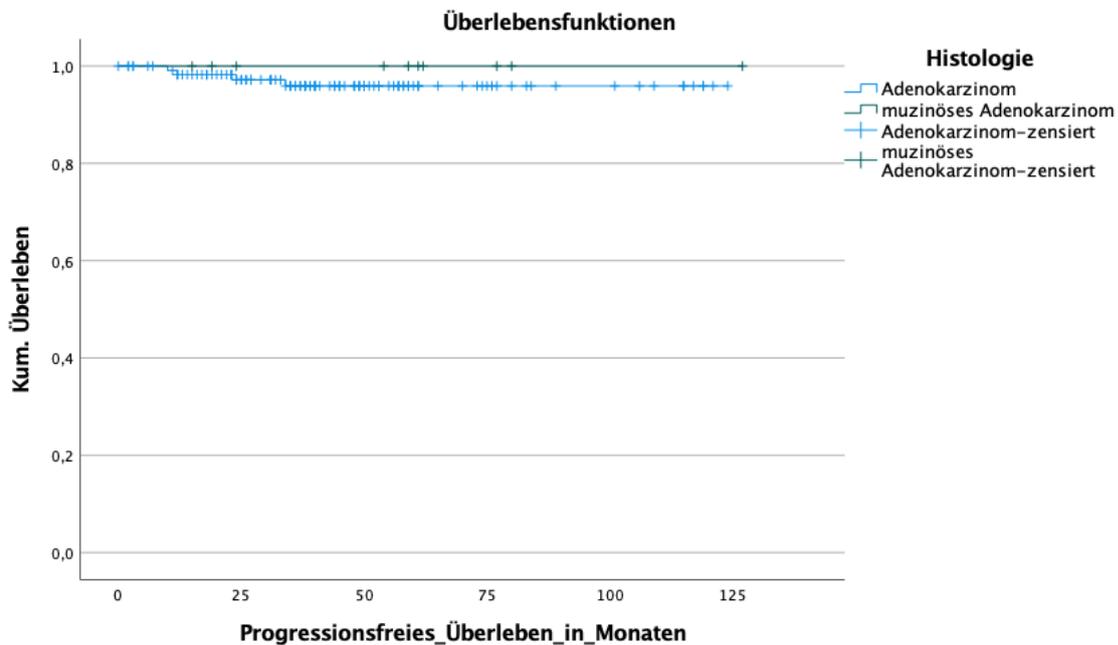


Abbildung 91: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Histologie hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC I-IIa ohne Chemotherapie

Legende: PFS=progressionsfreies Überleben ; grün=muzinöses Adenokarzinom n=10 ; blau=Adenokarzinom n=121 ; Log-Rank PFS p=0,552

8. Grading

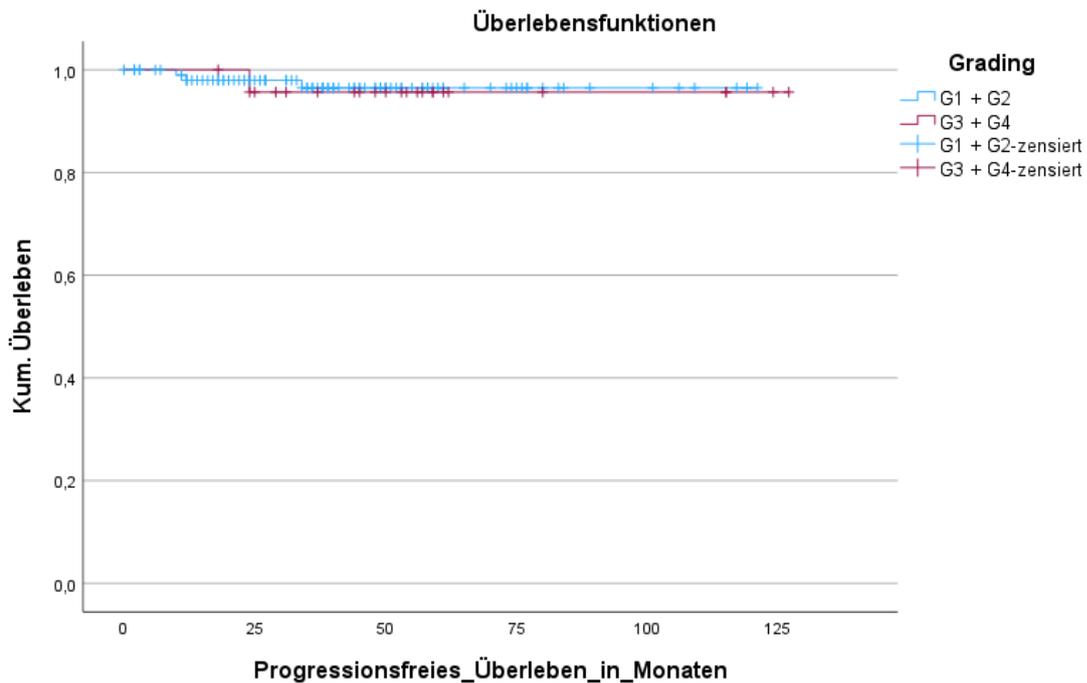


Abbildung 92: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Grading hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC I-IIa ohne Chemotherapie

Grading: PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=G1+G2 n=106 ; rot=G3+G4 n=24 ; Log-Rank PFS p=0,840

9. pT-Stadium

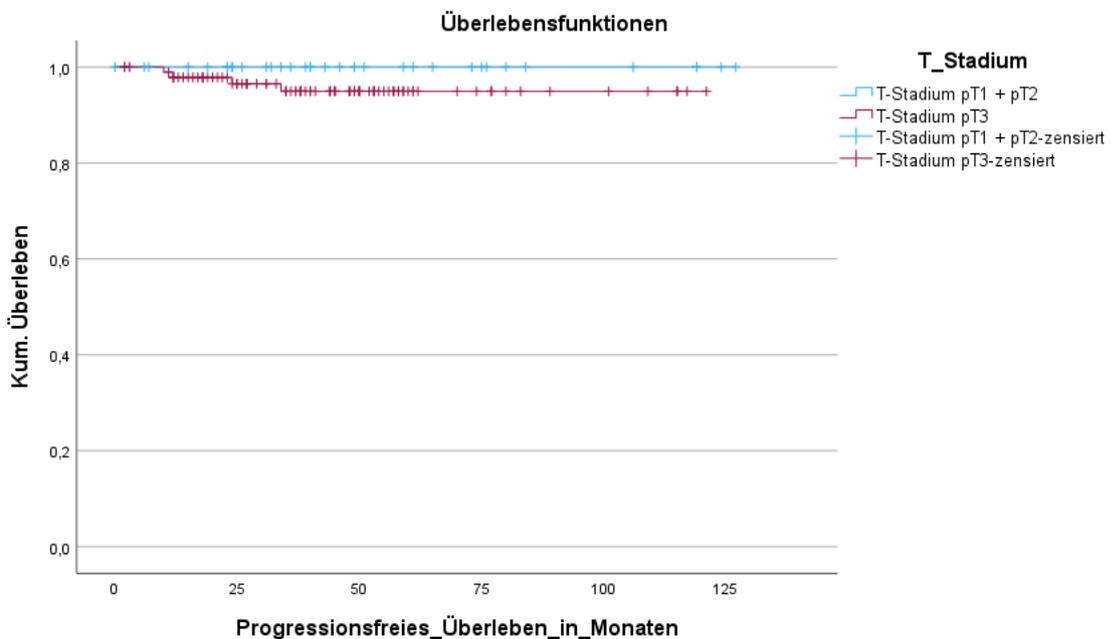


Abbildung 93: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable T-Stadium hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC I-IIa ohne Chemotherapie

Legende: T=Ausdehnung Primärtumor, PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=pT1+pT2 n=35 ; rot=pT3 n=96 ; Log-Rank PFS p=0,238

10. pN-Stadium

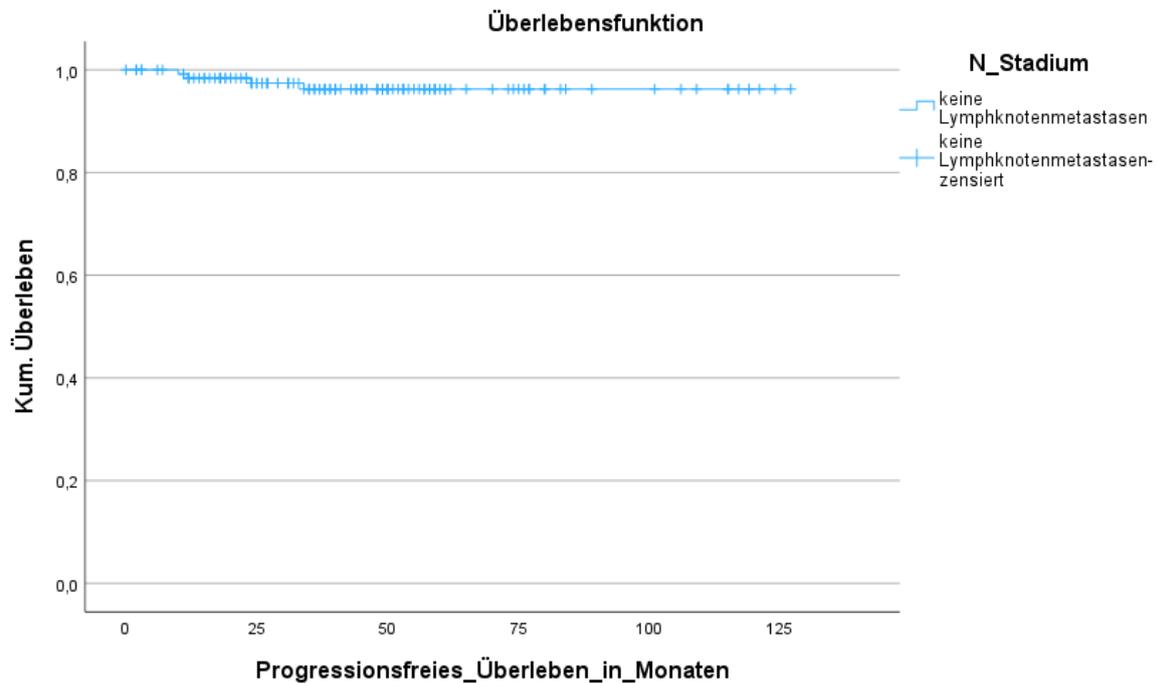


Abbildung 94: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable N-Stadium hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC I-IIa ohne Chemotherapie

Legende: N=Lymphknotenmetastasen, PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=keine Lymphknotenmetastasen n=131

11. Lymphangiosis carcinomatosa

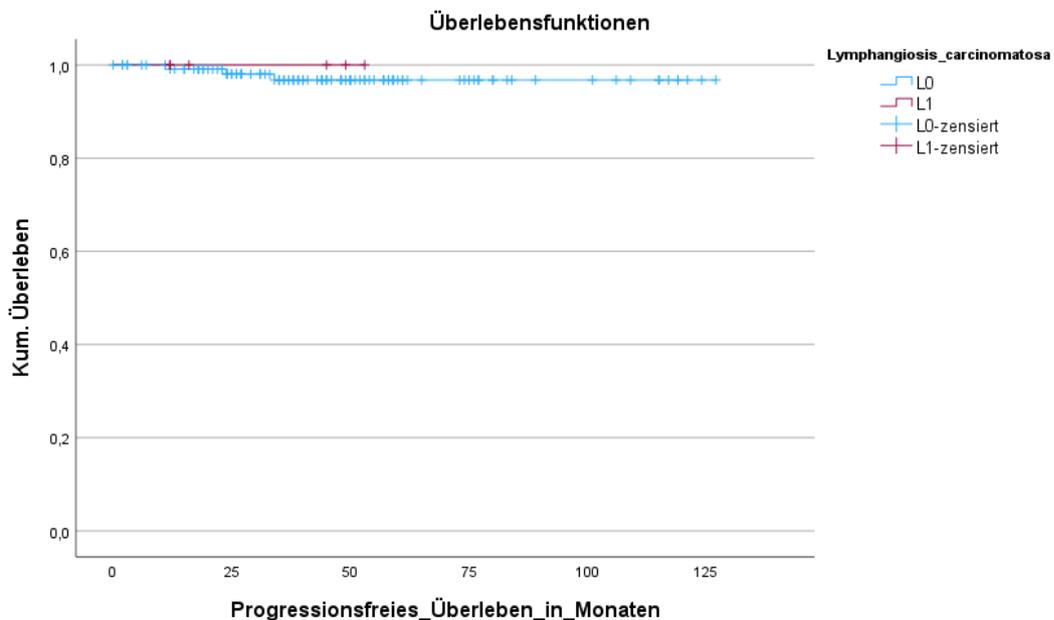


Abbildung 95: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Lymphangiosis carcinomatosa hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC I-IIa ohne Chemotherapie

Legende: PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=L0 n=119 ; rot=L1 n=6 ; Log-Rank PFS p=0,724

12. Blutgefäßinvasion

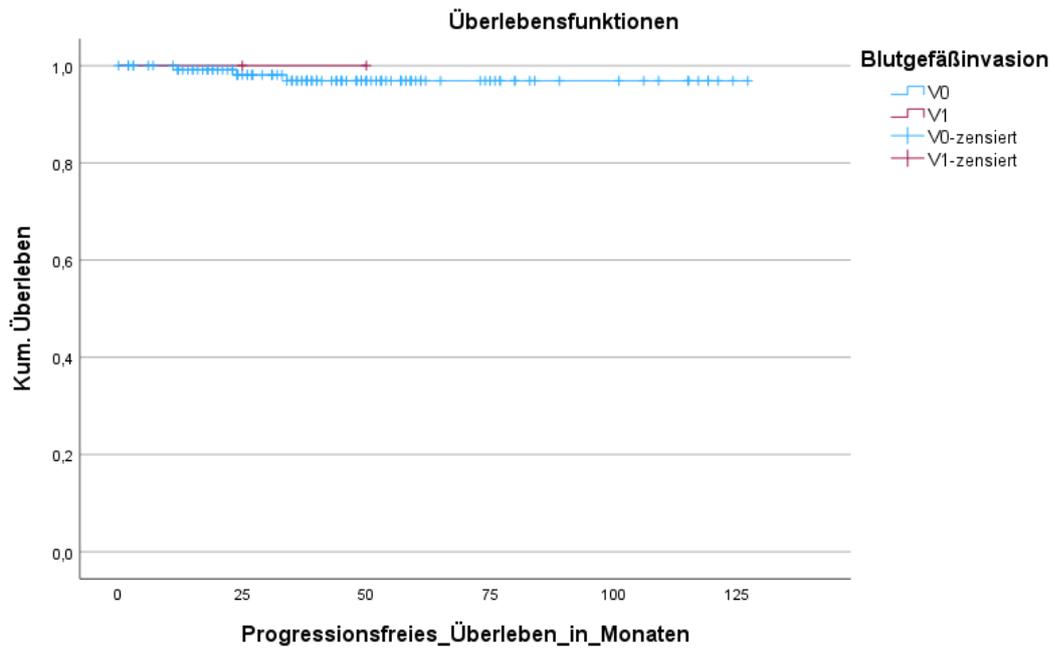


Abbildung 96: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Blutgefäßinvasion hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC I-IIa ohne Chemotherapie

Legende: PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=V0 n=125 ; rot=V1 n=2 ; Log-Rank PFS p=0,822

13. Perineuralscheideninvasion

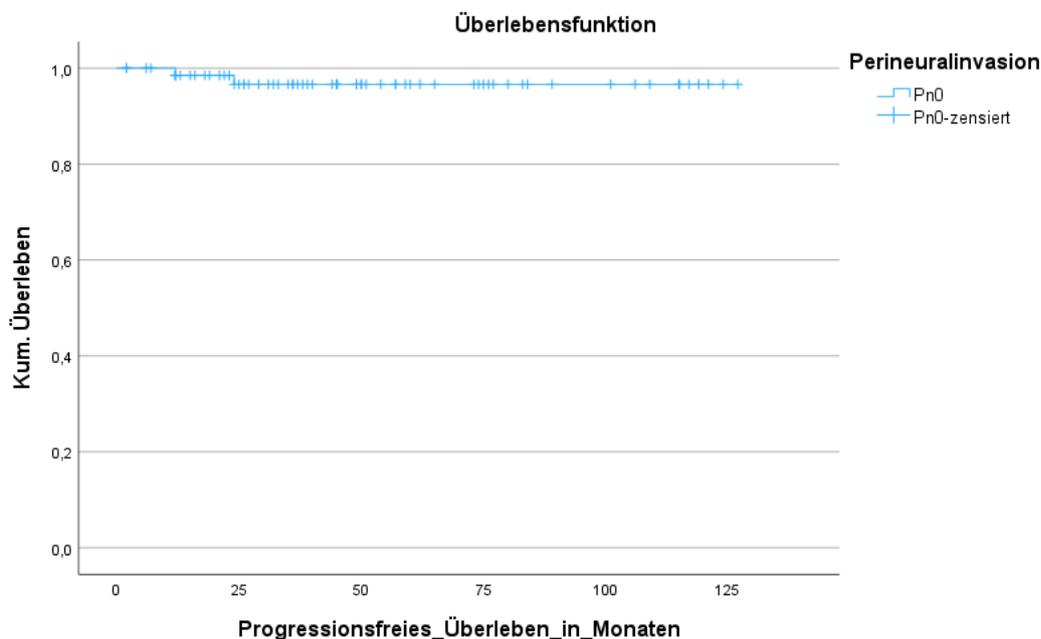


Abbildung 97: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Perineuralscheideninvasion hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC I-IIa ohne Chemotherapie

Legende: PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=Pn0 n=70

18 Anhang H

Tabelle 30: Übersicht der Progress-Patienten des Subkollektivs UICC-Stadium IIb-IIIc (n=14)

Variable	Patient (Batch-Nummer)													
	4103	4127	4151	4214	4376	4479	4708	4804	5166	5217	5279	5571	5466	5299
I. Patientenassoziierte Parameter														
Alter bei OP in J.	65	67	72	78	49	58	71	58	66	59	69	52	49	67
Geschlecht	M	M	W	M	W	W	M	M	M	M	M	M	W	M
BMI	Über	Über	Norm	Über	Unter	Über	Norm	Über	Über	Über	Norm	Über	Norm	Norm
VE	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
II. Tumorassoziierte Parameter														
Tumorseite Primärtumor	li	li	li	re	re	li	re	li	re	li	li	li	re	li
CEA	Path	Path	Norm	Path	Path	Norm	Path	k.A.	Norm	Path	k.A.	k.A.	Path	Path
CA- 19-9	Norm	Path	Norm	Norm	Norm	k.A.	k.A.	Norm	Norm	Norm	k.A.	k.A.	Norm	Norm
PräOP M-Suche	Ja	Ja	Ja	k.A.	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Endoskopie	k.A.	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
OP	offen	Of-fen	Of-fen	Of-fen	Of-fen	Of-fen	Of-fen	Lap	Of-fen	Of-fen	Lap	Lap	Of-fen	Lap
Adeno-Ca	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Grading	G2	G3	G3	G2	G3	G2	G2	G2	G2	G3	G2	G2	G3	G2
pT	pT3	pT3	pT4	pT3	pT3	pT3	pT4	pT3	pT3	pT4	pT3	pT4	pT4	pT2
pN	pN2	pN1	pN0	pN1	pN2	pN2	pN1	pN1	pN1	pN0	pN2	pN0	pN2	pN1
L	L0	L1	L1	L0	L1	L0	L1	L1	L1	L0	L1	L0	L1	L0
V	V0	V0	V0	V0	V0	V0	V0	V0	V1	V0	V1	V0	V0	V0
Pn	Pn0	Pn0	Pn1	Pn0	Pn0	Pn0	k.A.	Pn1	Pn0	Pn0	Pn1	Pn0	Pn1	Pn0
III. Chemotherapieassoziierte Parameter														
Chemo LL	Ande-res Schema	Nein	Über-dosis	Nein	Nein	Nein	Un-ter-dosis	Nein	Nein	Über-dosis	ja	Ja	Ja	Un-ter-dosis
III. Progressassoziierte Parameter														
Zeitraum Progress in J.	</= 3	</= 3	</= 3	</= 3	</= 3	3-5	</= 3	</= 3	</= 3	</= 3	</= 3	</= 3	</= 3	</= 3
Patienten-status	Lebt	Tot	Lebt	Tot	Tot	Lebt	Tot	Lebt	Tot	Lebt	Lebt	Lebt	Lebt	Lebt
Todes-ursache tumor-bedingt	-	ja	-	ja	ja	-	ja	-	ja	-	-	-	-	-

Legende: OP=Operation, J.=Jahren, M=männlich, W=weiblich, BMI=Body-Mass-Index, Über=Übergewicht, Norm=Normalgewicht, Unter=Untergewicht, VE=Vorerkrankung, li=links, re=rechts, CEA=Carcinoembryonales Antigen, path.=pathologisch, norm=normwertig, k.A.=keine Angabe, CA 19-9=Carbohydrate Antigen 19-9, M=Metastasen, Lap=Laparoskopie, Ca=Karzinom, T=Ausdehnung Primärtumor, N=Lymphknotenmetastasen, L=Lymphangiosis carcinomatosa, V=Blutgefäßinvasion, Pn=Perineuralscheideninvasion, LL=Leitlinie

19 Anhang I

I. Patientenassoziierte Parameter

1. Alter bei OP

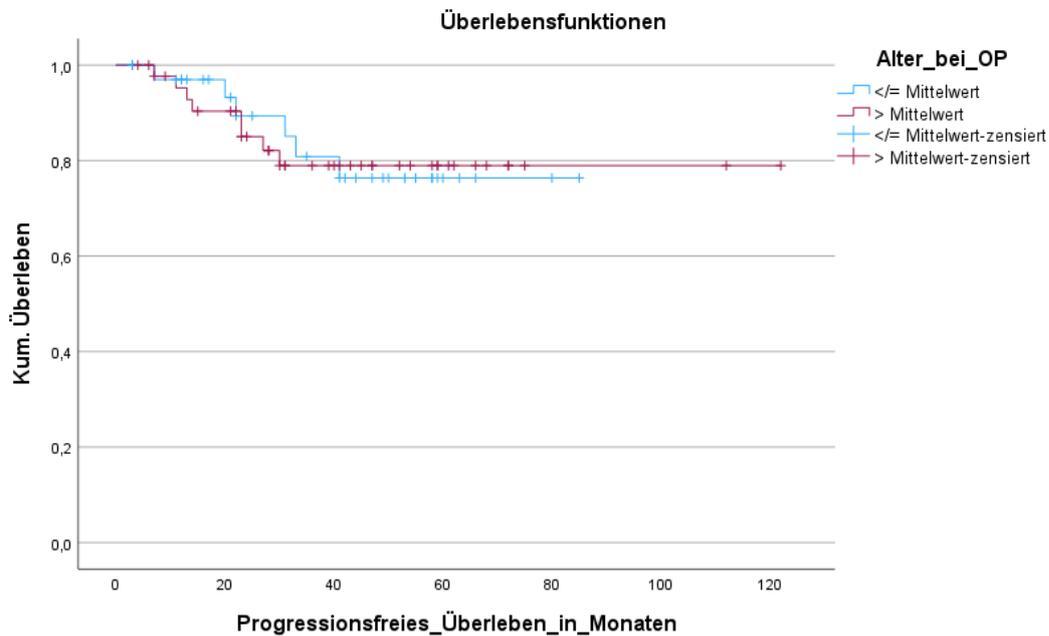


Abbildung 98: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Alter bei OP hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC IIb-IIIc mit Chemotherapie

Legende: OP=Operation, PFS=progressionsfreies Überleben, Mittelwert=63,45 ; blau= \leq Mittelwert n=35 ; rot= >Mittelwert n=45 ; Log-Rank PFS p=0,969

2. Geschlecht

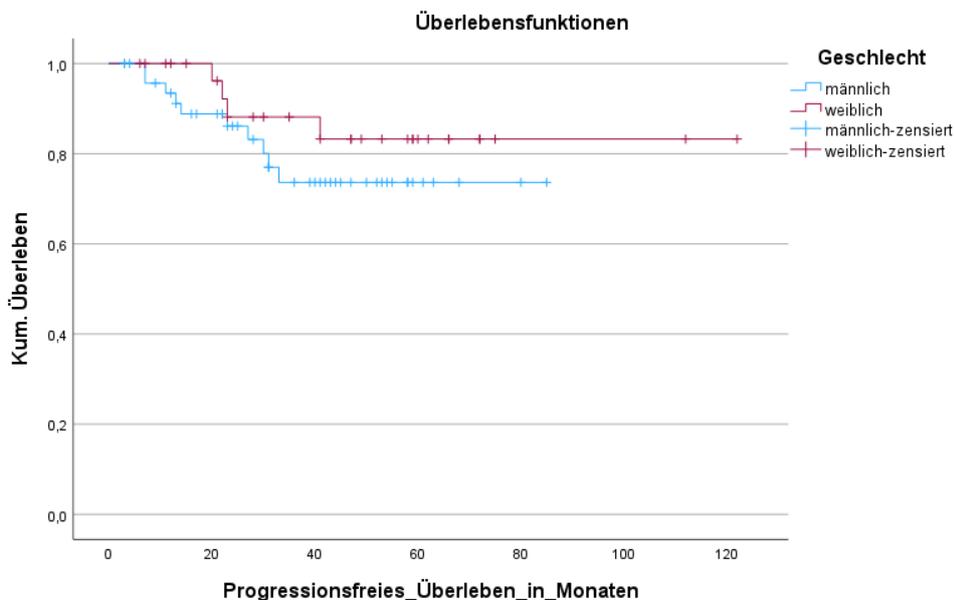


Abbildung 99: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Geschlecht hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC IIb-IIIc mit Chemotherapie

Legende: PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=männlich n=49 ; rot=weiblich n=31 ; Log-Rank PFS p=0,314

3. BMI

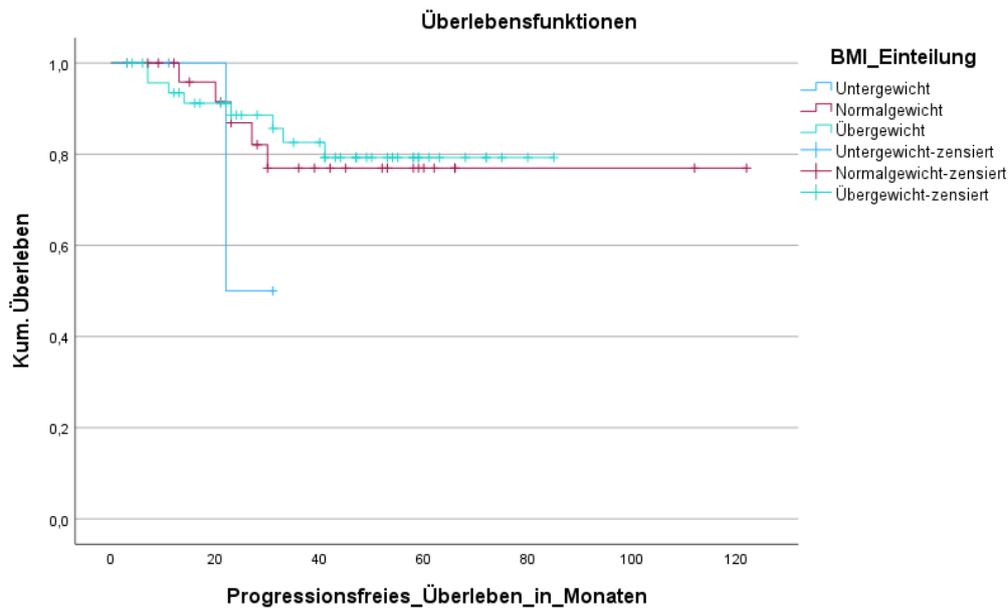


Abbildung 100: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable BMI hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC Iib-IIIc mit Chemotherapie

Legende: BMI=Body-Mass-Index, PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=Untergewicht n=3 ; rot=Normalgewicht n=28 ; grün=Übergewicht n=49 ; Log-Rank PFS p=0,513

4. Vorerkrankungen vorhanden

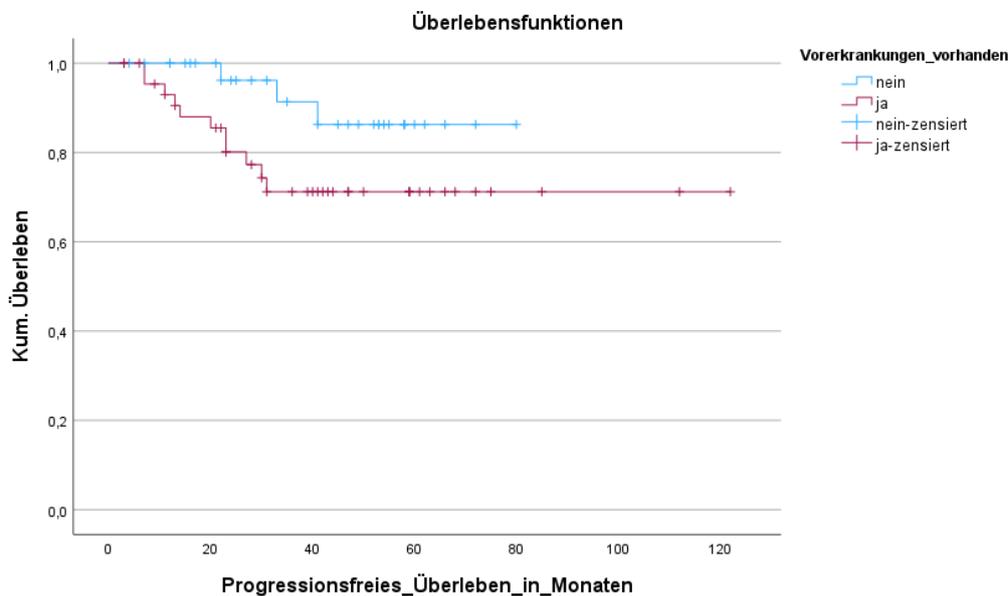


Abbildung 101: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Vorerkrankungen vorhanden hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC Iib-IIIc mit Chemotherapie

Legende: PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=nein n=34 ; rot=ja n=46 ; Log-Rank PFS p=0,079

II. Tumorassoziierte Parameter

1. Tumorseite Primärtumor

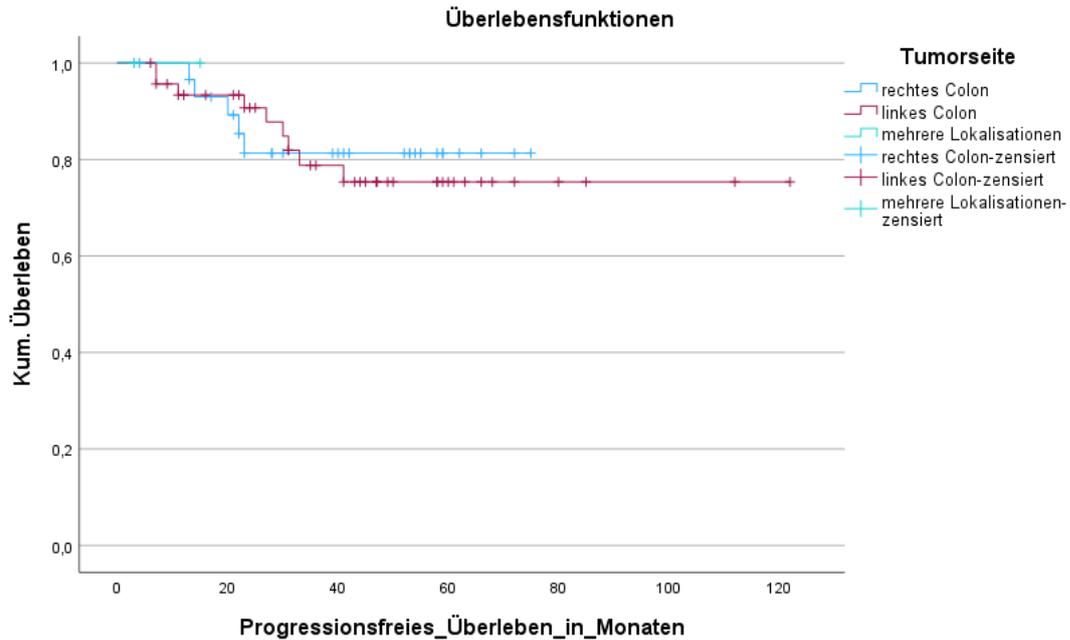


Abbildung 102: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Tumorseite Primärtumor hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC IIb-IIIc mit Chemotherapie

Legende: PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=rechtes Colon n=31 ; rot=linkes Colon n=47 ; grün=mehrere Lokalisationen n=2 ; Log-Rank PFS p=0,938

2. präOP CEA-Wert

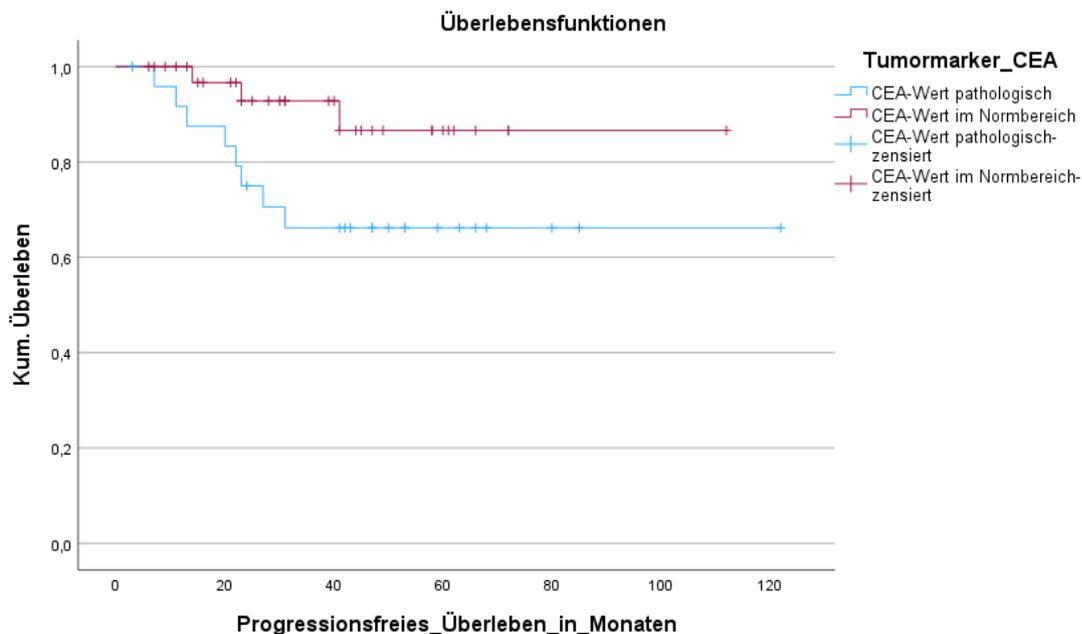


Abbildung 103: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable präOP CEA-Wert hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC IIb-IIIc mit Chemotherapie

Legende: CEA=carcinoembryonales Antigen, PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=pathologisch n=25 ; rot=normwertig n=35 ; Log-Rank PFS p=0,051

3. präOP CA 19-9-Wert

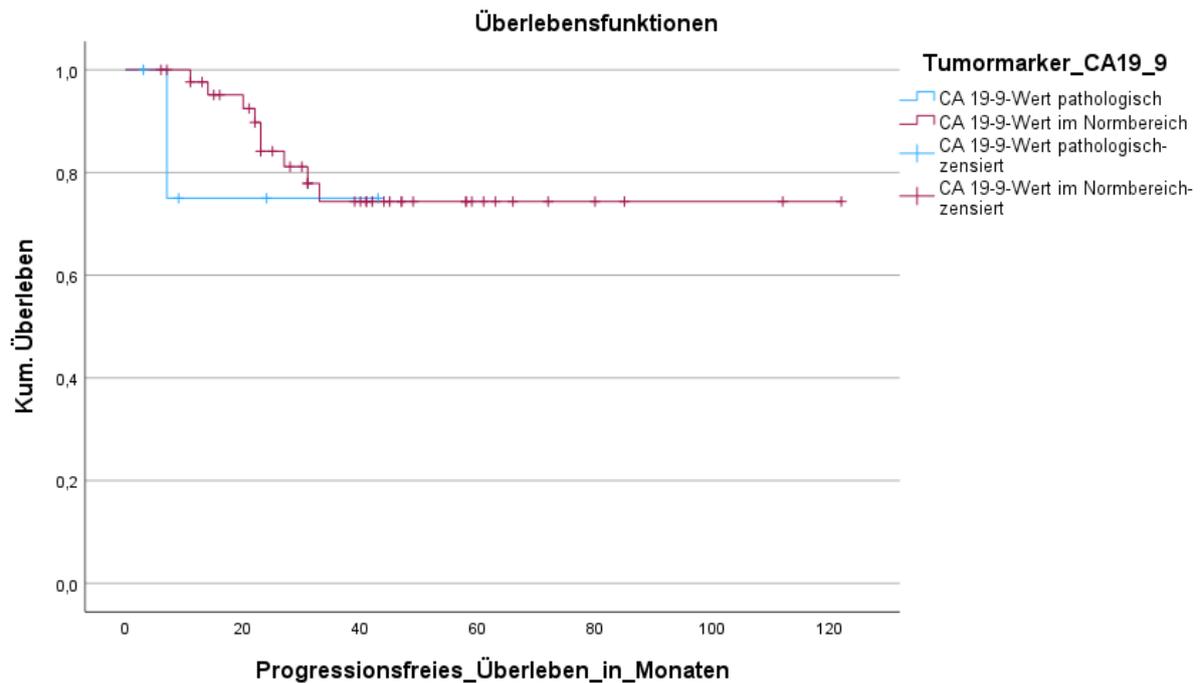


Abbildung 104: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable präOP CA 19-9-Wert hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC IIb-IIIc mit Chemotherapie

Legende: CA 19-9=Carbohydat Antigen 19-9, PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=pathologisch n=5 ; rot=normwertig n=44 ; Log-Rank PFS p=0,494

4. präOP Metastasensuche

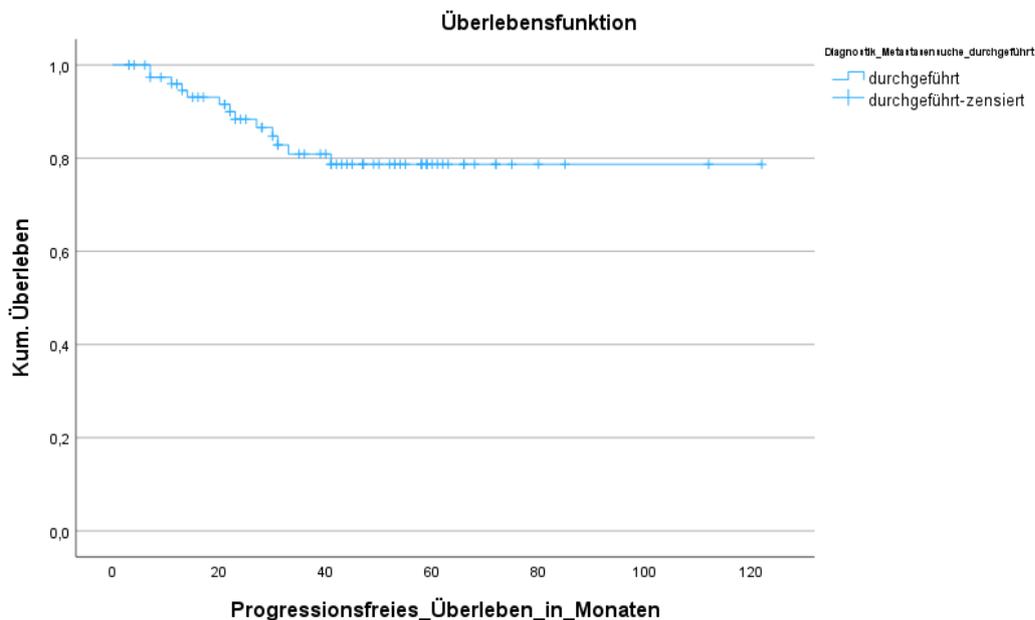


Abbildung 105: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable präOP Metastasensuche hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC IIb-IIIc mit Chemotherapie

Legende: PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=durchgeführt n=79

4.1 Anzahl Methoden Metastasensuche

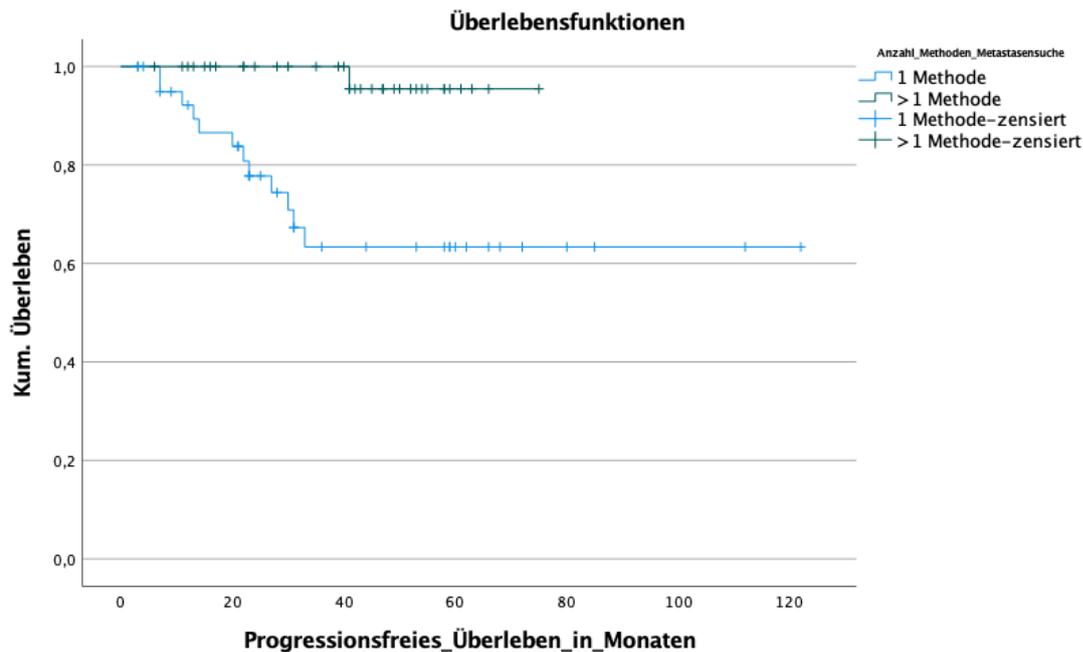


Abbildung 106: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Anzahl Methoden Metastasensuche hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC IIB-IIIc mit Chemotherapie

Legende: PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=1 Methode n=42 ; grün= >1 Methode n=37 ; Log-Rank PFS p=0,001

5. präOP Endoskopie

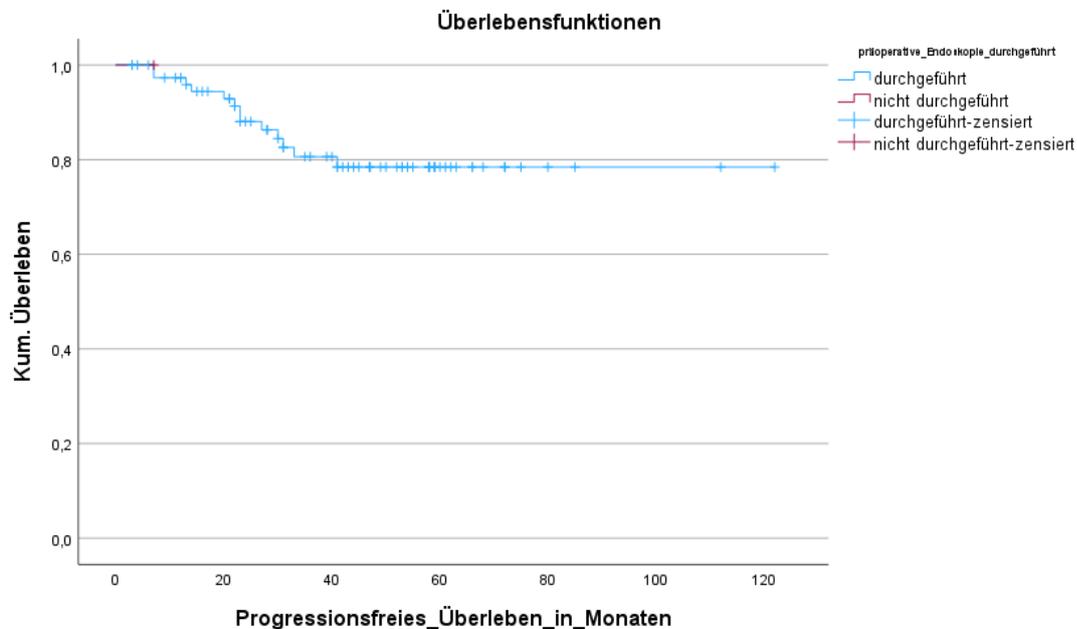


Abbildung 107: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable präOP Endoskopie hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC IIB-IIIc mit Chemotherapie

Legende: PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=durchgeführt n=78 ; rot=nicht durchgeführt n=1 ; Log-Rank PFS p=0,869

6. OP-Verfahren

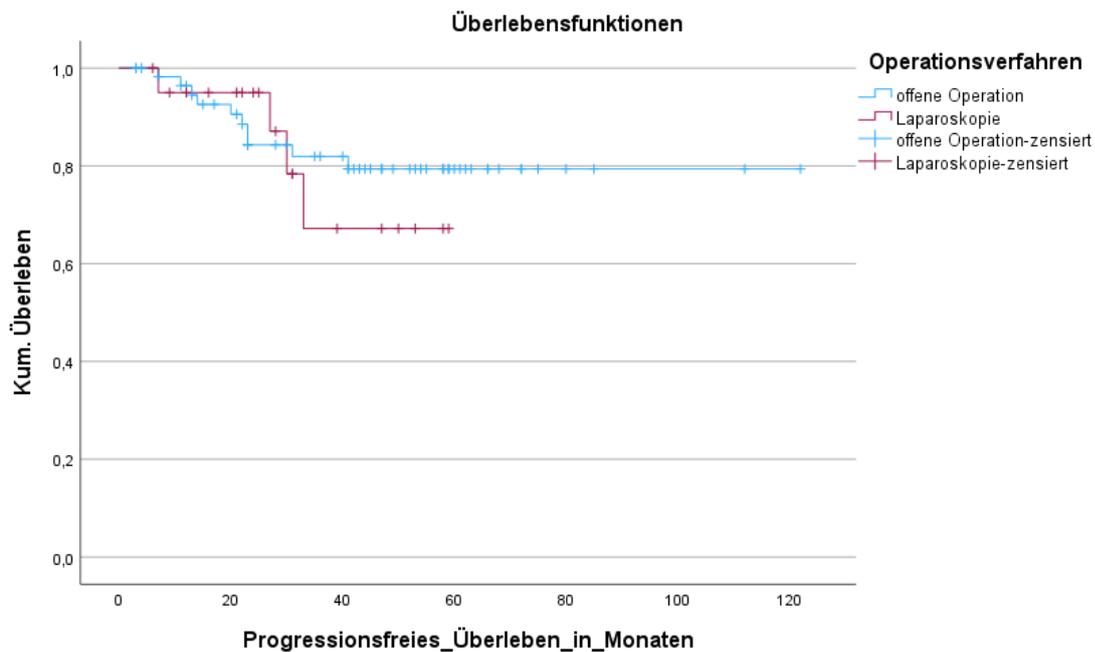


Abbildung 108: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable OP-Verfahren hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC IIb-IIIc mit Chemotherapie

Legende: PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=offene Operation n=59 ; rot=Laparoskopie n=21 ; Log-Rank PFS p=0,633

7. Histologie

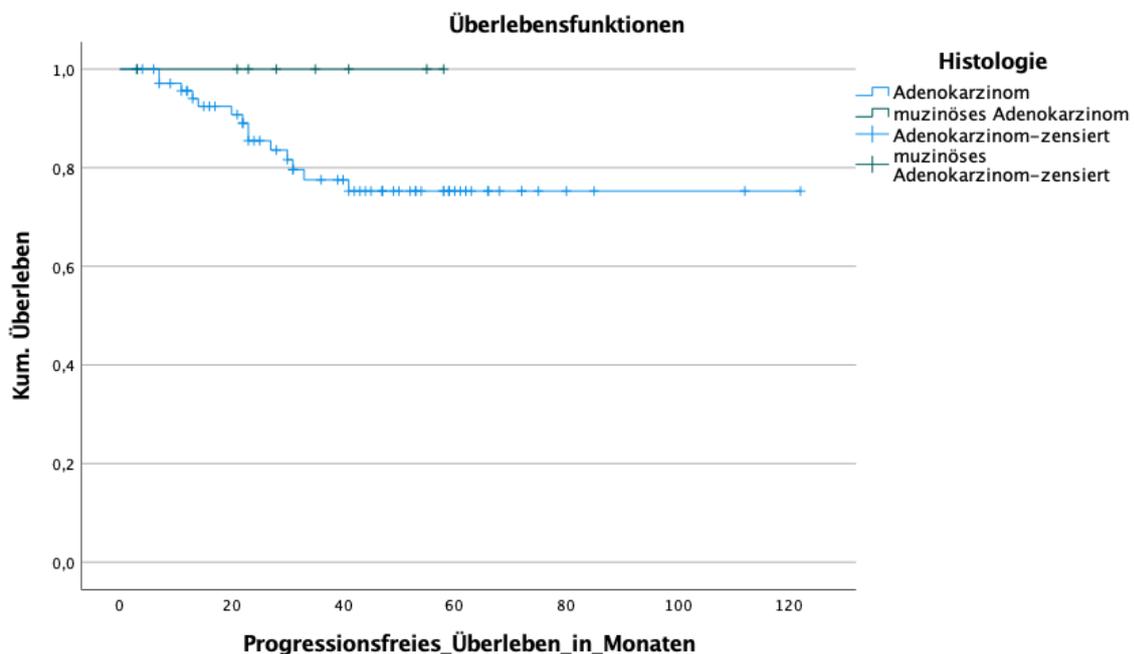


Abbildung 109: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Histologie hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC IIb-IIIc mit Chemotherapie

Legende: PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=Adenokarzinom n=72 ; grün=muzinöses Adenokarzinom n=8 ; Log-Rank PFS p=0,217

8. Grading

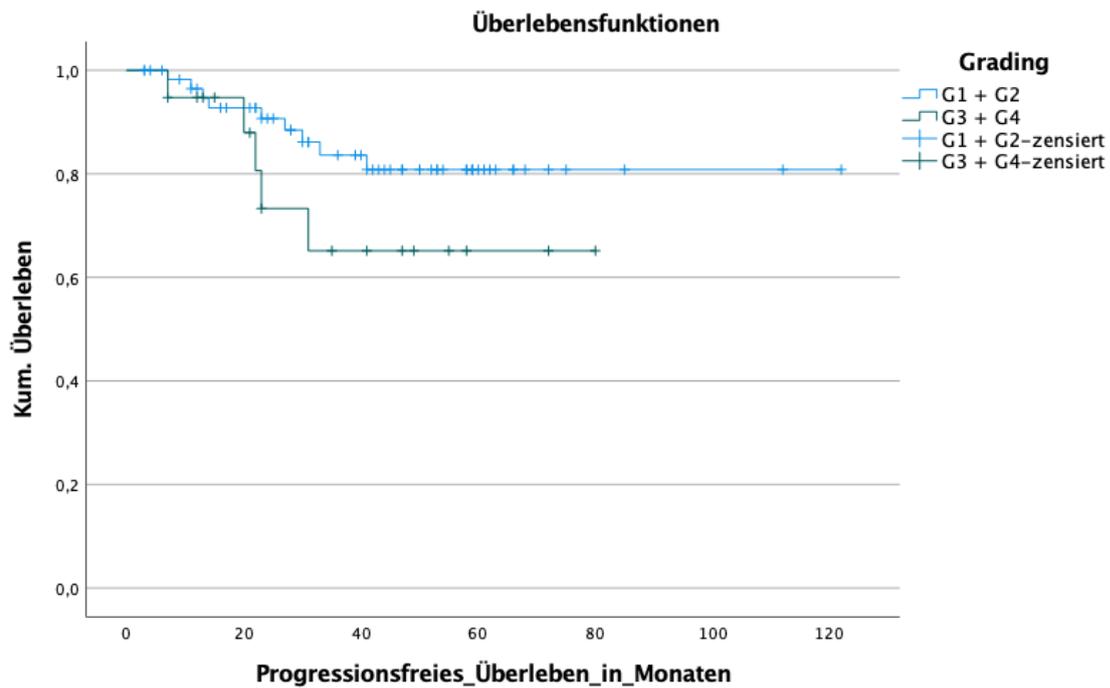


Abbildung 110: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Grading hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC IIb-IIIc mit Chemotherapie

Legende: PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=G1+G2 n=61 ; grün=G3+G4 n=19 ; Log-Rank PFS $p=0,183$

9. pT-Stadium

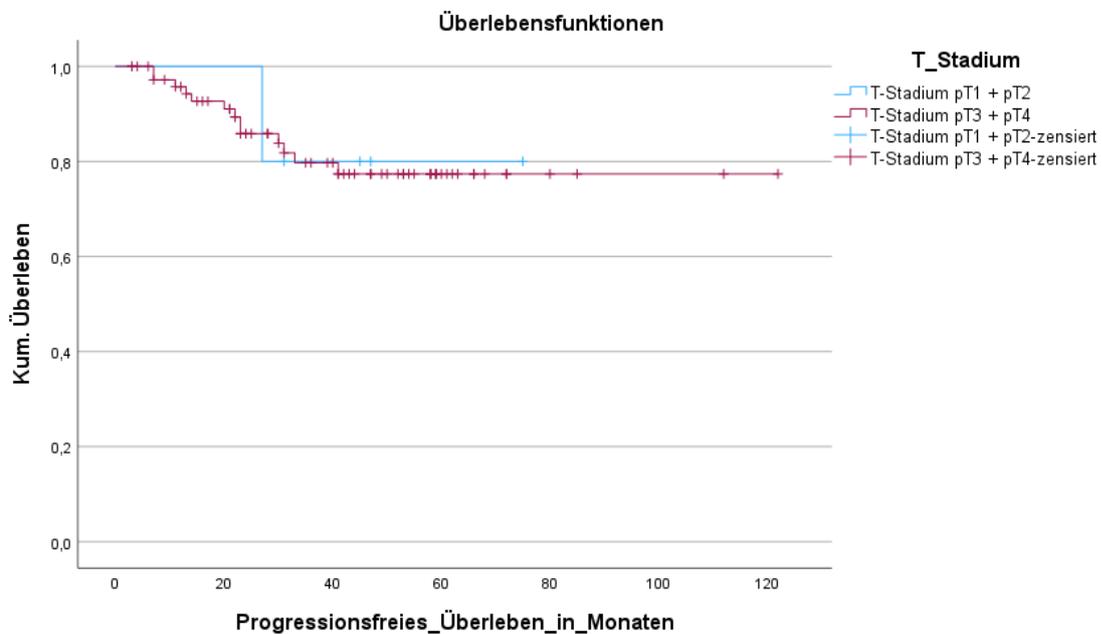


Abbildung 111: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable T-Stadium hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC IIb-IIIc mit Chemotherapie

Legende: T=Ausdehnung Primärtumor, PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=pT1+pT2 n=5 ; rot=pT3+pT4 n=75 ; Log-Rank PFS $p=0,905$

9.1. pT1-pT3 vs. pT4

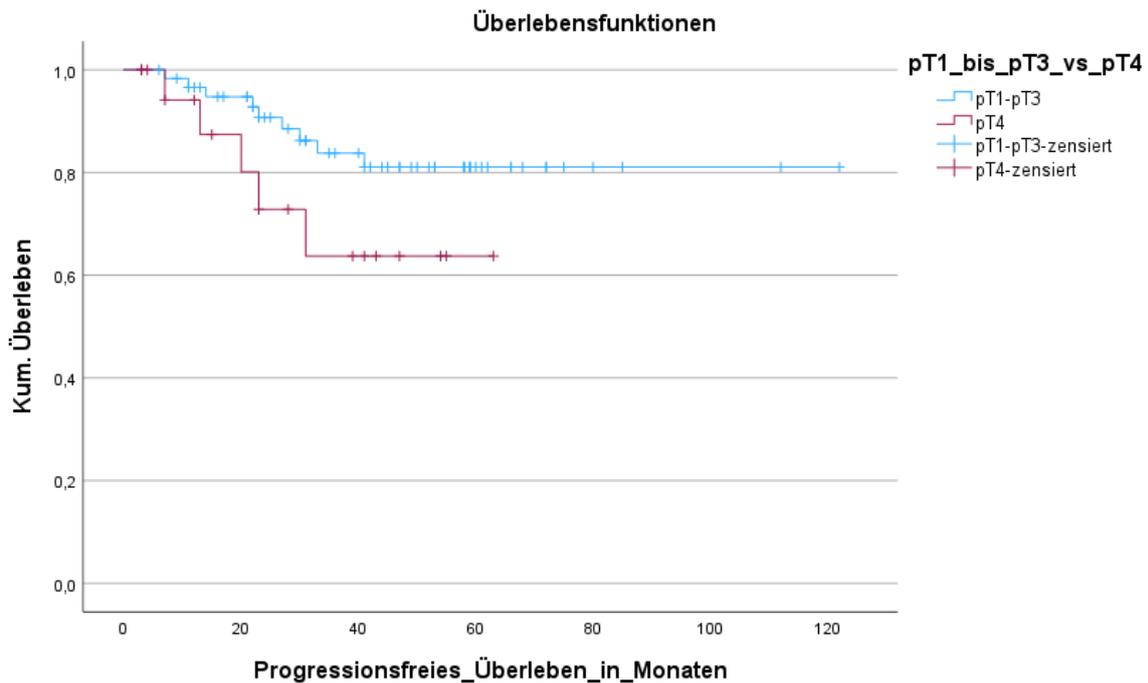


Abbildung 112: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable pT1-pT3 vs. pT4 hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC IIb-IIIc mit Chemotherapie

Legende: T=Ausdehnung Primärtumor, PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=pT1-pT3 n=60 ; rot=pT4 n=20 ; Log-Rank PFS p=0,115

10. pN-Stadium

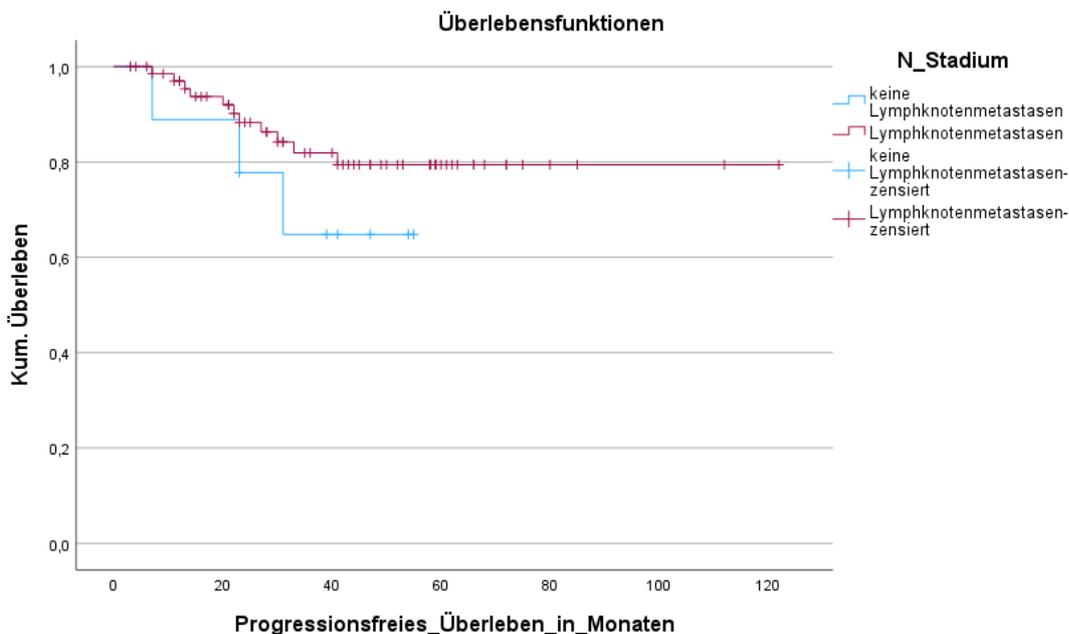


Abbildung 113: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable N-Stadium hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC IIb-IIIc mit Chemotherapie

Legende: N=Lymphknotenmetastasen, PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=keine Lymphknotenmetastasen n=10 ; rot=Lymphknotenmetastasen n=70 ; Log-Rank PFS p=0,309

11. Lymphangiosis carcinomatosa

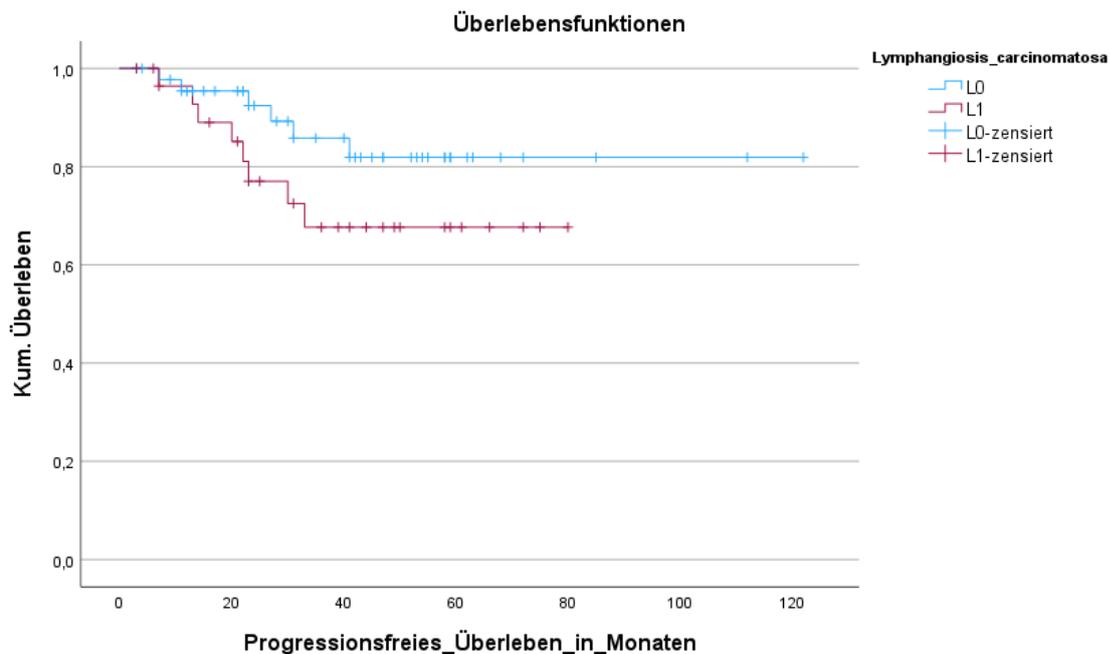


Abbildung 114: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Lymphangiosis carcinomatosa hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC I Ib-IIIc mit Chemotherapie

Legende: PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=L0 n=46 ; rot=L1 n=30 ; Log-Rank PFS p=0,151

12. Blutgefäßinvasion

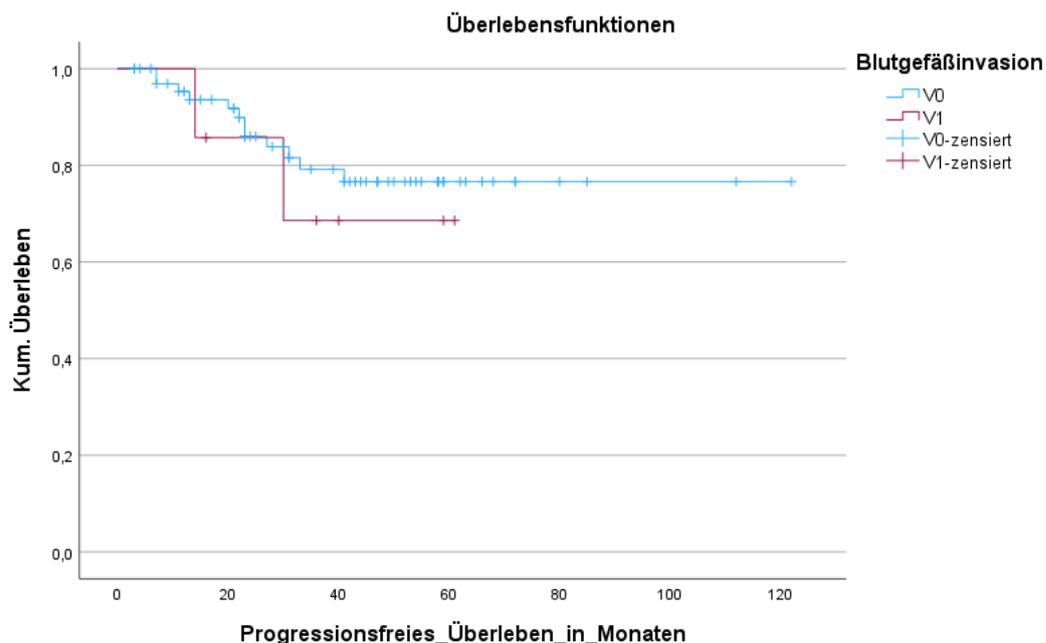


Abbildung 115: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Blutgefäßinvasion hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC I Ib-IIIc mit Chemotherapie

Legende: PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=V0 n=68 ; rot=V1 n=7 ; Log-Rank PFS p=0,588

13. Perineuralscheideninvasion

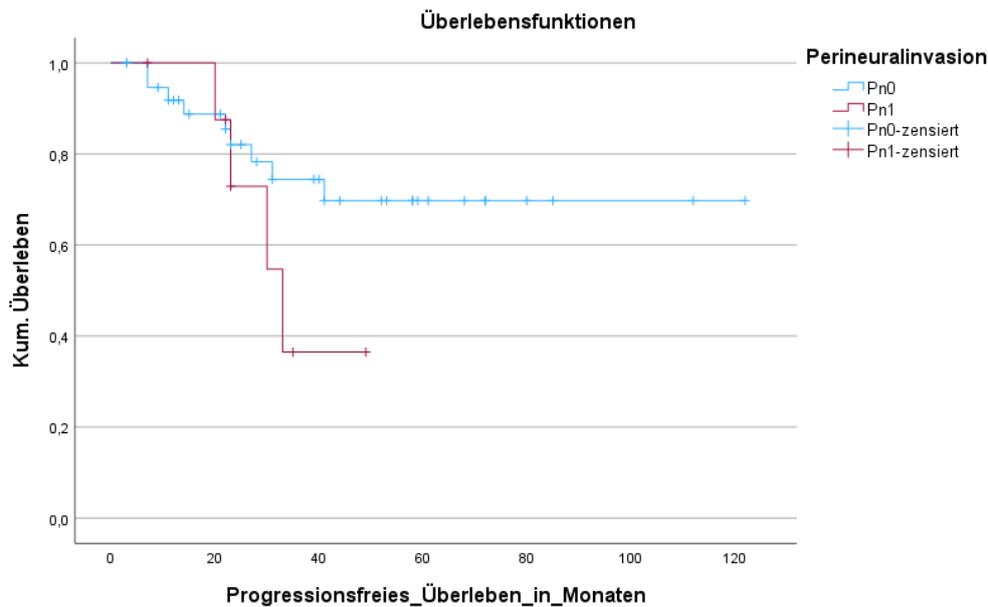


Abbildung 116: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Perineuralscheideninvasion hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC IIb-IIIc mit Chemotherapie

Legende: PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=Pn0 n=39 ; rot=Pn1 n=9 ; Log-Rank PFS p=0,198

III. chemotherapieassoziierte Parameter

1. Chemotherapie leitliniengerecht

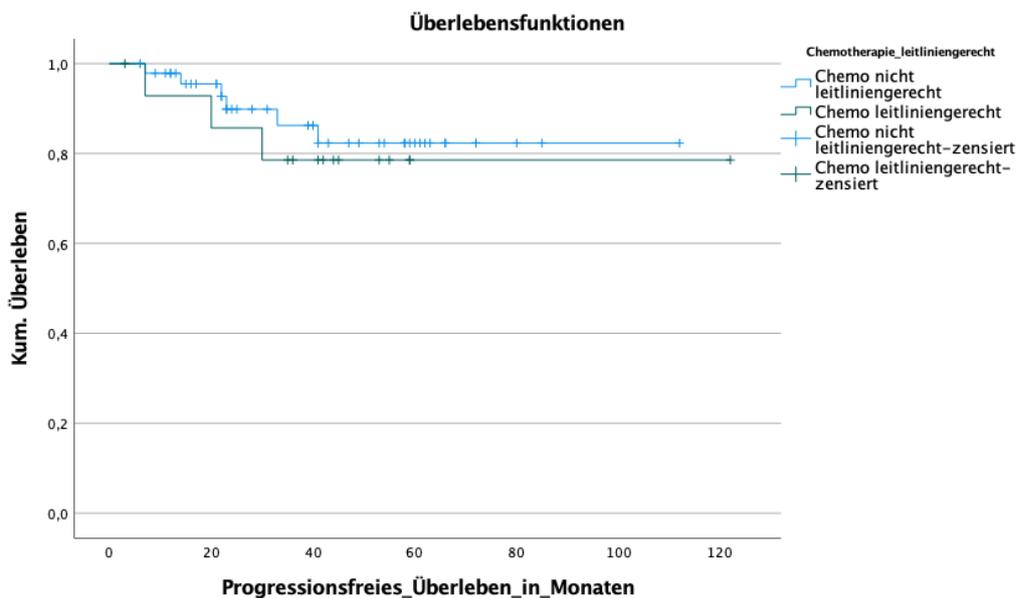


Abbildung 117: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Variable Chemotherapie leitliniengerecht hinsichtlich PFS im Subkollektiv UICC IIb-IIIc mit Chemotherapie

Legende: PFS=progressionsfreies Überleben ; blau=Chemo nicht leitliniengerecht n=48 ; grün=Chemo leitliniengerecht n=15 ; Log-Rank PFS p=0,649

20 Anhang J

Tabelle 31: Vergleich des Gesamtkollektivs mit Kollektiven in der Literatur

Variable	Gesamtkollektiv		Literatur Kollektiv									
	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit	André 2009	Kuebler 2007	Haller 2011	Van Cutsem 2009	Saltz 2007	Ychou 2009	Papadi-Mitirou 2011	Taieb 2014	Allegra 2011	De Gramont 2012
I. Patientenassoziierte Parameter												
Alter in J. -</=Mittelwert	113	46,1%	R: 18-75	<60: 51,5%	M: 61,5 Range 22-83	M: 60 Range 18-76	<40: 65(5%) 40-49: 179 (14,5%)	< 65: 263 (66,25%) >= 65: 134 (67,5%)	M: 65 Range 24-79	M: 60,5 Range 19-75 2104 (89%)	<50: 674 (25,2%) 50-59: 882 (33%)	M: 58 R: 19-83
- > Mittelwert	132	53,9%	M: 60,5 <65: 65,3% >=65: 34,7%	60-64: 16,45 % >=65: 32,05 %		>65: 1017 (29,8%) III: M: 59,75 Range 18-76 >65: 714 (29,5%)	50-59: 343 (27%) 60-69: 378 (30,5%) >=70: 299 (23,5%)			<= 70: 2104 (89%) >70: 240 (11%)	60-69: 714 (26,7%) >= 70: 402 (15%)	
Geschlecht - männlich	155	63,3%	54,25 %	56,55 %	1013 (53,5 %)	1794 (53,8%)	702 (55,5%)	228 (57,45%)	468 (53,5%)	1340 (56,5%)	1331 (49,8%)	1868 (54,3%)
- weiblich	90	36,7%	45,75 %	43,45 %	873 (46,5 %)	1447 (46,2%)	562 (44,5%)	169 (42,55%)	405 (46,5%)	1004 (43,5%)	1341 (50,2%)	1583 (45,7%)
						III: Männ- lich: 1254 (52,2) Weib- lich: 1044 (47,8%)						
BMI - Untergewicht	6	2,5%										
- Normalgewicht	91	37,9%										
- Übergewicht	143	59,6%										
- k.A.	5											
VE - Ja	173	70,6%										
- Nein	72	29,4%										
Vaskulär - Ja	117	49,8%										
- Nein	118	50,2%										
- k.A.	10											
Endokrin. - Ja	85	38,1%										
- Nein	138	61,9%										
- k.A.	22											
Kardial - Ja	64	28,6%										
- Nein	160	71,4%										
- k.A.	21											
Urologisch - Ja	48	22,4%										
- Nein	166	77,6%										
- k.A.	31											
Pulmonal - Ja	43	20,8%										
- Nein	164	79,2%										
- k.A.	38											
II. Tumorassoziierte Parameter												
Tumorseite Primär- tumor												
- Rechts	111	45,3%		43,45 %			710 (57%)	160 (40,35%)	376 (43,5%)	890 (39,25%)		
- Links	129	52,7%		55,4%			518 (41%)	237 (59,7%)	492 (56%)	1419 (58,75%)		
- Mehrere	5	2,0%		1%						24(1,5%)		
präOP CEA - Path	56	32,6%			70 (7,5%)	178 (24%)	166 (13%)					

Anhang J

- Norm	116	67,4%			1724 (91%)	1968 (88,4%)	459 (36,5%)					
- k.A.	73				22 (1,5%)		639 (50,5%)					
präOP CA 19-9												
- Path	12	8,2%										
- Norm	135	91,8%										
- k.A.	98											
PräOP M- Suche												
-Ja	240	99,6%										
-Nein	1	0,4%										
-k.A.	4											
Anzahl Methoden M-Suche												
-1Methode	134	55,8%										
- >1 Methode	100	41,7%										
-k.A.	6	2,5%										
Schnitt- bildgebung												
- Ja	199	82,9%										
- Nein	35	14,6%										
- k.A.	6	2,5%										
PräOP Endoskopie												
- Ja	229	99,1%										
- Nein	2	0,9%										
- k.A.	14											
OP												
- Offen	203	82,9%								1645 (71,25%)		
- Lap	42	17,1%								694 (28,75%)		
Lokalisation OP												
- Rechts	107	43,7%										
- Links	131	53,5%										
- Li+Re	4	1,6%										
- subtotal	3	1,2%										
Histologie												
- Adeno-Ca	216	88,2%										
- muzinöses Adeno-Ca	28	11,4%										
- Siegelring- zell-Ca	1	0,4%										
Grading												
- G1+G2	185	76,1%								1879 (80,5%)		
- G3+G4	58	23,9%								434 (18,25%)		
- k.A.	2									31 (1,25%)		
T-Stadium--												
- pT1+pT2	41	16,7%	T2: 4,65%		204 (11%)	163 (9,15%)	157 (12,5%)	17 (4,25%)	56 (6%)			
- pT3+pT4	204	83,3%	T3+4: 94,7%		1680 (89%)	2100 (90,9)	1068 (85%)	380 (95,7%)	804 (92,5%)			
pT1-pT3 vs. pT4												
- pT1-pT3	206	84,1%								1870 (79%)		
- pT4	39	15,9%								471 (20,75%)		
pN-Stadium												
- pN0	156	63,7%			1(<0,5 %)	980 (29,9%)		3 (0,75%)	418 (48%)		666 (24,9%)	573 (16,6%)
- pN1+pN2	89	36,3%			1885 (100 %)	2298 (70,1%)		394 (99,25%)	439 (50,5%)	2344 (100%)	2006 (75,1%)	2867 (83%)
UICC I+II/III												
- UICC I+II	156	63,7%	II: 40,05 %	II: 28,85 %		934						II (high- risk): 573 (16,6%)
- UICC III	89	36,3%	III: 59,95 %	III: 70,7%		2298	III: 1226 (100%)					III: 2867 (83%)
UICC I+IIa/IIb-IIIc												
-UICC I-IIa	134	54,7%										
-UICC IIb- IIIc	111	45,3%										
UICC IIb,c / IIIa,b,c												
-UICC IIb,c	22	19,8%										

Anhang J

-UICC IIIa,b,c	89	80,2%										
UICC II RF - pT1-pT3 - pT4	99 22	81,8% 18,2%										
L-Stadium -L0 -L1 -k.A.	185 44 16	80,8% 19,2%										
V-Stadium - V0 - V1 - k.A.	220 10 15	95,7% 4,3%					1092 (87%) 106 (8,5%) 59 (5%)					
Pn-Stadium - Pn0 - Pn1 - k.A.	122 9 114	93,1% 6,9%					1107 (88,5%) 91 (7%) 59 (4,5%)					
Tumor- durch- messer -</=Mittel- wert ->Mittel- wert - k.A.	110 78 57	58,5% 41,5%										

Legende: OP=Operation, J.=Jahren, M=Median, R=Range, BMI=Body-Mass-Index, VE=Vorerkrankung, Endokrin.=endokrinologisch, CEA=Carcinoembryonales Antigen, path.=pathologisch, norm=normwertig, k.A.=keine Angabe, CA 19-9=Carbohydrate Antigen 19-9, M=Metastasen, Lap=Laparoskopie, li=links, re=rechts, Ca=Karzinom, T=Ausdehnung Primärtumor, N=Lymphknotenmetastasen, UICC=Union internationale contre le cancer, RF=Risikofaktor, L=Lymphangiosis carcinomatosa, V=Blutgefäßinvasion, Pn=Perineuralscheideninvasion

21 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meiner Doktormutter Frau PD Dr. Mayer bedanken. Sie hat mich über den kompletten Zeitraum motiviert und unterstützt. Ich bin ihr sehr dankbar, dass sie mich während des gesamten Projekts sehr engagiert begleitet hat.

Ich bedanke mich herzlichst bei meinem Partner, der mich zu jeder Zeit unterstützt hat und mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ein weiterer Dank gilt meiner Familie, die mich immer ermutigt hat und mir viel Durchhaltevermögen geschenkt hat.

Des Weiteren danke ich meinen Freunden und Kollegen für all ihr Verständnis und die Motivation, durchzuhalten.

Diese Studie wurde von der Human Tissue and Cell Research Foundation unterstützt, einer gemeinnützigen Stiftung nach deutschem Zivilrecht, die die Forschung mit menschlichem Gewebe durch die Bereitstellung eines ethischen und rechtlichen Rahmens für die prospektive Probenentnahme erleichtert.

22 Affidavit

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema „**Prognoserelevanz klinisch-pathologischer Parameter beim primären kolorektalen Karzinom in der ROM0-Situation**“ selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 13.03.2025

Cassandra Eichner