

Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie

der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Alexander Katalinic

Krebs und Komorbidität:

Einfluss von Begleiterkrankungen auf

Therapie und Überleben beim

Mammakarzinom und kolorektalen Karzinom

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

– Aus der Sektion Medizin –

vorgelegt von

Lennard Rafael Milgrew Pigginn

aus Hamburg

Lübeck 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Alexander Katalinic

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ralf Czymek

Tag der mündlichen Prüfung: 12.05.2022

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 12.05.2022

Promotionskommission der Sektion Medizin

INHALTSVERZEICHNIS

1	Abkürzungsverzeichnis	5
2	Einleitung.....	6
3	Theoretischer Hintergrund	8
3.1	Mammakarzinom.....	8
3.1.1	Epidemiologie	8
3.1.2	Ätiologie.....	9
3.1.3	Pathologie.....	10
3.1.4	Prävention und Früherkennung	13
3.1.5	Diagnostik.....	14
3.1.6	Therapie	15
3.1.7	Nachsorge und Prognose	17
3.2	Kolorektales Karzinom	17
3.2.1	Epidemiologie	17
3.2.2	Ätiologie.....	19
3.2.3	Pathologie.....	20
3.2.4	Prävention und Früherkennung	22
3.2.5	Diagnostik.....	24
3.2.6	Therapie	25
3.2.7	Nachsorge und Prognose	28
4	Methoden.....	30
4.1	Datenerfassung.....	31
4.1.1	Tumorbezogene Daten	31
4.1.2	Komorbidität.....	32
4.2	Statistische Methoden	34
4.2.1	Deskriptive Statistik	34
4.2.2	Überlebenszeitanalyse	34
5	Ergebnisse.....	37

5.1	Beschreibung der Studienpopulation.....	37
5.1.1	Mammakarzinom	37
5.1.2	Kolorektales Karzinom.....	43
5.2	Univariate Überlebenszeitanalyse.....	48
5.2.1	Mammakarzinom	49
5.2.2	Kolorektales Karzinom.....	51
5.3	Multivariate Überlebenszeitanalyse nach Cox.....	53
5.3.1	Mammakarzinom	54
5.3.2	Kolorektales Karzinom.....	55
5.4	Therapieentscheidung in Abhängigkeit von Komorbidität.....	57
5.4.1	Mammakarzinom	57
5.4.2	Kolorektales Karzinom.....	62
6	Diskussion	67
6.1	Studienpopulation	67
6.1.1	Mammakarzinom	67
6.1.2	Kolorektales Karzinom.....	68
6.1.3	Diskussion beider Tumorentitäten	69
6.2	Univariate Überlebenszeitanalyse.....	70
6.2.1	Mammakarzinom	70
6.2.2	Kolorektales Karzinom.....	71
6.3	Multivariate Überlebenszeitanalyse.....	72
6.3.1	Mammakarzinom	72
6.3.2	Kolorektales Karzinom.....	73
6.4	Therapieentscheidung in Abhängigkeit von Komorbidität.....	73
6.4.1	Mammakarzinom	73
6.4.2	Kolorektales Karzinom.....	75
6.4.3	Diskussion beider Tumorentitäten	76
6.5	Krebs und Komorbidität.....	76

6.5.1	Krebsdiagnostik und Komorbidität	77
6.5.2	Krebstherapie und Komorbidität	78
6.5.3	Die Bedeutung von Komorbidität in der interdisziplinären Versorgung 79	
6.5.4	Konkurrierende Todesursachen.....	80
6.5.5	Komorbidität nach der Krebserkrankung	81
6.5.6	Stärken und Schwächen	81
6.5.7	Relevanz und Ausblick	82
7	Zusammenfassung	84
8	Literaturverzeichnis.....	86
9	Anhang	96
9.1	Abbildungsverzeichnis.....	96
9.2	Tabellenverzeichnis.....	96
9.3	Vorträge	98
10	Danksagung	99

1 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

APC	Adenomatöse-Polyposis-coli-Gen
BET	Brusterhaltende Therapie
BMI	Body-Mass-Index
CCI	Charlson-Comorbidity-Index
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CIS	Carcinoma in situ
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CRC	Kolorektales Karzinom
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
ECIS	European Cancer Information System
ER	Östrogenrezeptor
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
FOBT	Fäkaler okkultter Bluttest
FOLFIRI	Chemotherapieprotokoll mit Folinsäure, 5-Fluoruracil und Irinotecan
FOLFOX	Chemotherapieprotokoll mit Folinsäure, 5-Fluoruracil und Oxaliplatin
HNPCC	Hereditary non-polyposis colon cancer (Lynch-Syndrom)
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
NST	Invasive carcinoma of no special type (Mammakarzinom)
NYHA	New York Heart Association, Klassifikation zur Einteilung der Herzinsuffizienz
o. n. A.	ohne nähere Angabe
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PR	Progesteronrezeptor
SD	Standardabweichung
RKI	Robert-Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
UICC	Union internationale contre le cancer (Internationale Vereinigung gegen Krebs)
WHO	World Health Organization
XELOX	Chemotherapieprotokoll mit Capecitabin und Oxaliplatin
ZNS	Zentrales Nervensystem
5-FU	5-Fluoruracil

2 EINLEITUNG

Eine Krebsdiagnose birgt große Herausforderungen: an erster Stelle für den Patienten, aber auch für Angehörige, für das medizinische Personal, für das Gesundheitssystem und für die Volkswirtschaft. Zusätzlich erschwerend ist es, wenn die Gesundheit eines Patienten über die Krebserkrankung hinaus durch Begleiterkrankungen belastet wird. Um auch diesen Menschen eine adäquate Versorgung zu gewährleisten ist ein Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen zwischen Krebs und Komorbidität erforderlich.

Komorbidität liegt vor, wenn bei einem Patienten zwei oder mehr diagnostisch abgrenzbare Krankheiten gleichzeitig vorliegen (Braun und Pschyrembel Redaktion 2016). Thema der vorliegenden Arbeit sind das Mammakarzinom und das kolorektale Karzinom, sowie die Zusammenhänge zwischen der Krebserkrankung und möglichen Begleiterkrankungen.

Die Prävalenz chronischer Erkrankungen und die Krebsprävalenz nimmt mit steigendem Alter zu (Robert Koch-Institut 2015, S. 411 f). Aus diesem Grund überrascht es nicht, dass Krebserkrankungen oft mit Begleiterkrankungen koinzidieren. Betrachtet man die Gesamtheit aller Krebserkrankungen, haben etwa zwei Drittel aller Krebspatienten mindestens eine Begleiterkrankung, ein Drittel hat zwei oder mehr Begleiterkrankungen (Ogle et al. 2000). Der demographische Wandel und die steigende Zahl älterer Menschen in der deutschen Bevölkerung könnte diese Thematik in Zukunft noch weiter in den Fokus rücken.

Komorbidität hat einen negativen Effekt auf das Überleben von Krebspatienten. Einige Studien legen nahe, dass Begleiterkrankungen sogar eine ähnliche prognostische Bedeutung haben könnten wie das Tumorstadium (Patnaik et al. 2011; Fowler et al. 2020). Die möglichen Interaktionsebenen zwischen Krebs- und Begleiterkrankung sind dabei vielseitig. Chronische Erkrankungen spielen bereits bei der Karzinogenese eine wichtige Rolle, indem sie die Erkrankungswahrscheinlichkeit, aber auch die Tumorbiologie beeinflussen. Im Rahmen der Diagnostik könnten Begleiterkrankungen die Krebsdiagnose verzögern, indem sie Frühsymptome maskieren, die Teilnahme an Screeningverfahren erschweren, und Aufmerksamkeit von der Tumorerkrankung ablenken (Renzi et al. 2019). Auf der Ebene der Therapie beeinflusst Komorbidität die Wahl der Therapie, ihre Verträglichkeit und die Therapieadhärenz (Lee et al. 2010; Søgaard et al. 2013).

Mit dem Mammakarzinom und dem kolorektalen Karzinom stehen im Fokus dieser Arbeit zwei Tumorerkrankungen mit immenser medizinischer und volkswirtschaftlicher Bedeutung. Ziel dieser Arbeit ist es, bei beiden Tumorentitäten Überlebensunterschiede zwischen Gruppen mit und ohne Komorbidität aufzudecken, sowie zu untersuchen, welchen Einfluss Komorbidität auf die Therapieentscheidungen hatte.

3 THEORETISCHER HINTERGRUND

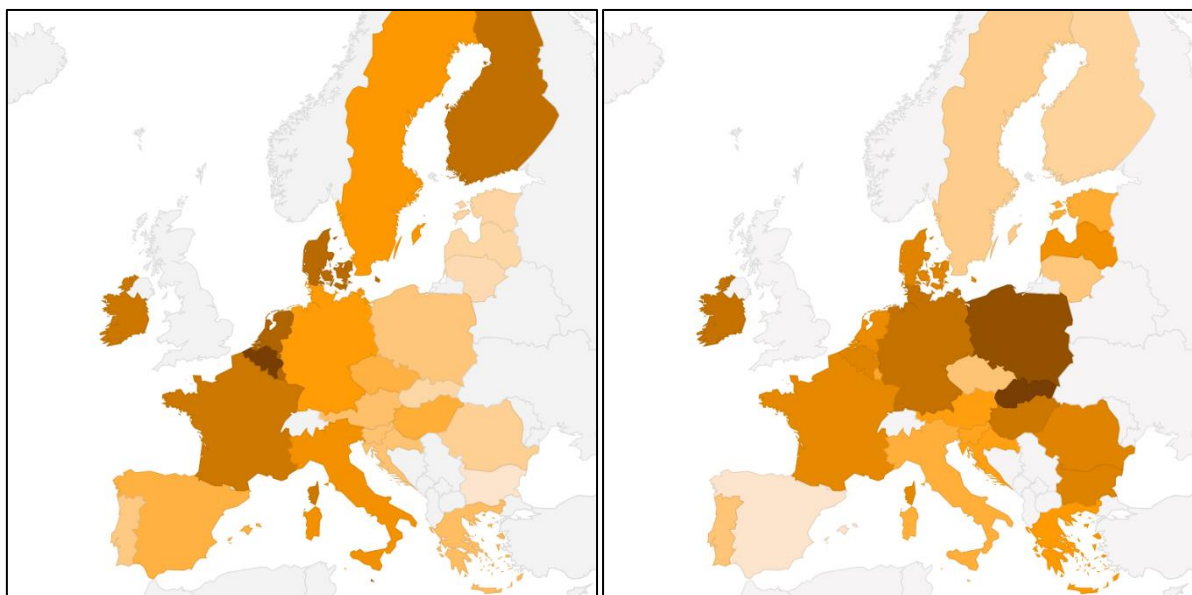
3.1 Mammakarzinom

3.1.1 EPIDEMIOLOGIE

Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts ist das Mammakarzinom mit 69.000 Neuerkrankungen jährlich die häufigste Krebserkrankung der Frau. Etwa jede achte Frau in Deutschland erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs, wobei das mediane Erkrankungsalter bei 64 Jahren liegt (Robert-Koch-Institut 2019, S. 78).

Hinsichtlich der Inzidenz und der Mortalität von Brustkrebs gibt es innerhalb der Europäischen Union regionale Unterschiede. Nach Schätzungen des ECIS (European Cancer Information System) für das Jahr 2020 zeigte sich in Belgien mit 194 Neuerkrankungen pro 100.000 die höchste, in Bulgarien mit 100 Neuerkrankungen pro 100.000 die niedrigste altersstandardisierte Inzidenz. Die altersstandardisierte Brustkrebsmortalität wird in der Slowakei mit 43,8 pro 100.000 am höchsten, in Spanien mit 23,8 pro 100.000 am niedrigsten geschätzt (European Commission 2021). Die regionalen Unterschiede von Inzidenz und Mortalität sind in der nachfolgenden Abbildung dargestellt.

Abbildung 1: Mammakarzinom – Schätzungen der altersstandardisierten Inzidenz (links) und der altersstandardisierten Mortalität (rechts) in der Europäischen Union



100,0  194,0

Brustkrebsinzidenz (pro 100.000)

23,8  43,8

Brustkrebsmortalität (pro 100.000)

Quelle: Eigene Darstellung nach Daten aus dem European Cancer Information System ECIS, (European Commission 2021)

Seit Einführung des nationalen Screeningprogramms wurden in Deutschland Veränderungen der Inzidenz und Mortalität des Mammakarzinoms beobachtet. Durch die Früherkennungsmaßnahmen kann Brustkrebs häufiger in einem früheren, und damit besser behandelbaren Stadium diagnostiziert werden, gleichermaßen sank zuletzt die Brustkrebsmortalität in der Altersgruppe zwischen 50 und 69 Jahren (Hübner et al. 2020).

In Bezug auf die Stadienverteilung wurde bei Brustkrebspatientinnen in Deutschland zuletzt beobachtet, dass in 41 % das Stadium I, in 39 % das Stadium II, in 13 % das Stadium III und in 7 % das Stadium IV vorlag (Robert-Koch-Institut 2019, S. 80).

Das Mammakarzinom des Mannes ist eine weitaus seltenere Tumorerkrankung, welche in der hier vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt wird (Pritzkeleit et al. 2021).

3.1.2 ÄTIOLOGIE

Von mehreren hereditären Faktoren ist bekannt, dass sie das Risiko erhöhen, an einem Mammakarzinom zu erkranken. Eine Krebsbelastung in der Familienanamnese geht mit einem erhöhten Risiko einher, wobei das Risiko bei Keimbahnmutationen in den BRCA1, BRCA2 oder RAD51C-Genen als besonders hoch gilt (Wörmann 2014).

Ein wichtiger Einflussfaktor auf das Erkrankungsrisiko ist der weibliche Hormonhaushalt. Frauen mit längerem hormonell aktiven Zeitraum mit früher Menarche und später Menopause haben ein erhöhtes Risiko, an Brustkrebs zu erkranken (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2012).

Zusätzlich wird das Brustkrebsrisiko durch die Einnahme hormoneller Kontrazeptiva erhöht, wobei das Risiko bei längerer Einnahme des Präparates weiter ansteigt (Mørch et al. 2017). Auch die postmenopausale Hormonsubstitution erhöht das Risiko für die Entstehung eines Mammakarzinoms (Chlebowski et al. 2003).

Darüber hinaus zeigen ernährungs- und lebensstilbezogene Faktoren ebenfalls einen kanzerogenen Einfluss. Eine Assoziation zwischen erhöhtem BMI und einem gesteigerten Brustkrebsrisiko ist bekannt (Engin 2017). Auch eine geringe körperliche Aktivität erhöht das Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken (Nunez et al. 2017). Zusätzlich trägt sowohl aktives als auch passives Rauchen zu einem

höheren Erkrankungsrisiko bei (Macacu et al. 2015). Frauen mit moderatem bis hohem Alkoholkonsum zeigen ebenfalls ein gesteigertes Brustkrebsrisiko (Liu et al. 2015).

Das Erkrankungsrisiko wird auch durch die Gewebestruktur und durch Veränderungen innerhalb der Brust beeinflusst. Eine hohe Dichte des Brustdrüsengewebes ist mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert (McCormack 2006). Weiterhin sind mehrere benigne Läsionen der Brust bekannt, die in ein invasives Karzinom übergehen können. Diese meist asymptomatischen Läsionen werden überwiegend im Rahmen der Krebsfrüherkennung erkannt. Als häufigste Präkanzerose gilt das duktales Carcinoma in situ (DCIS), weitere Risikoläsionen sind die lobuläre Neoplasie (LN), die flache Epithelatybie (FEA) und das intraduktales Papillom (Leitlinienprogramm Onkologie 2021).

Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 2 haben ein um etwa 20 % erhöhtes Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken (Larsson et al. 2007).

3.1.3 PATHOLOGIE

Mammakarzinome sind maligne Tumoren, die von den Epithelien der Milchgänge oder der Milchdrüsenläppchen ausgehen (Riede und Werner 2017, S. 714). Je nach Ursprungsgewebe spricht man von duktalem oder lobulärem Karzinom. Zu den Sonderformen des Mammakarzinoms zählt man das tubuläre, das muzinöse und das medulläre Karzinom (Kaufmann und Pfeleiderer 2008). Eine Sonderform des Mammakarzinoms ist der Morbus Paget der Brust, bei dem es zu entzündlichen Veränderungen der Brustwarze mit krustigen und serös-nässenden Hautveränderungen kommt (Kaufmann und Pfeleiderer 2008).

Die Terminologie der WHO unterscheidet weiter zwischen invasiven Karzinomen ohne speziellen Typ (NST) und der Gruppe der invasiven Karzinome mit speziellem Typ, welche bestimmte charakteristische Merkmale zeigen (Sinn und Kreipe 2013). Das NST bildet dabei mit etwa 80 % die am häufigsten vorliegende Form (Riede und Werner 2017, S. 719).

Ein wichtiger Bestandteil der histologischen Untersuchung ist das histologische Grading. Laut der aktuellen S3-Leitlinie für das Mammakarzinom soll das von Elston und Ellis modifizierte Grading-System nach Bloom und Richardson angewendet werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2021). Mithilfe dieses Grading-Systems wird

der Tumor hinsichtlich seiner Differenzierung und seines Malignitätsgrads beurteilt. Diese ergeben sich aus dem Anteil tubulärer Strukturen, dem Muster von Kernpolymorphismen, und der Anzahl der Mitosen pro Hauptgesichtsfeld im histologischen Präparat (Elston und Ellis 1991).

Die immunhistochemische Untersuchung des Tumors nimmt einen wichtigen Stellenwert ein und umfasst die Bestimmung des Rezeptorstatus der Östrogen- (ER) und Progesteronrezeptoren (PR), sowie des HER2-Status. Hormonrezeptoren sind in etwa 80 % der Fälle positiv, ein positiver HER2-Status zeigt sich in etwa 15 % (Howlader et al. 2014). Diese Information ist von therapeutischer und prognostischer Bedeutung: Ein positiver Hormonrezeptorstatus ist mit einem guten Ansprechen auf die endokrine Therapie assoziiert, und bei positivem HER2-Status ist eine Therapie mit dem rekombinanten Antikörper Trastuzumab möglich (Leitlinienprogramm Onkologie 2021). Von einem Triple-negativen Mammakarzinom spricht man, wenn der Rezeptorstatus von Östrogen- und Progesteronrezeptoren sowie HER2 negativ sind. Diese Form des Mammakarzinoms gilt als besonders aggressiv, neigt zu häufigen Rezidiven und hat, mangels effektiver Therapiestrategien, eine schlechtere Prognose als die anderen Formen (Dass et al. 2021).

Der Ki-67-Proliferationsindex gibt Auskunft über die Geschwindigkeit des Tumorstwachstums: hohe Werte sprechen für ein rapides Tumorstwachstum und sind mit einer verschlechterten Prognose assoziiert (Soliman und Yussif 2016).

Die meisten Mammakarzinome werden im oberen äußeren Quadranten der Brust beobachtet (Kaufmann und Pfeleiderer 2008). Hier zeigte sich zuletzt ein relativer Anstieg der Inzidenz von Mammakarzinomen (Bright et al. 2016).

Gelegentlich treten beim Mammakarzinom mehrere voneinander getrennte Tumorherde auf. Von Multifokalität spricht man, wenn die Tumorherde innerhalb eines Quadranten liegen, von Multizentrität, wenn die Tumorherde auf mehr als einen Quadranten verteilt sind (Neri et al. 2015).

Hinsichtlich der hereditären Ursachen von Brustkrebs wurden mehrere Genmutationen identifiziert, die bei der Karzinogenese des Mammakarzinoms beteiligt sind. Autosomal-dominant vererbte Mutationen in den BRCA1- und BRCA2-Genen erhöhen das Lebenszeitrisiko, an Brustkrebs zu erkranken, auf 57 % für BRCA1 und auf

49 % für BRCA2 (Chen und Parmigiani 2007). Allerdings variieren international die Prävalenzen dieser Mutationen stark je nach Population (Armstrong et al. 2019).

Mit fortschreitendem Tumorwachstum kann das Mammakarzinom in angrenzende und entfernte Organe streuen. Nach Einbruch in das Lymphsystem metastasiert das Mammakarzinom meist in die axillären, retrosternalen sowie supraklavikulären Lymphknotenstationen (Riede und Werner 2017, S. 718). Dabei gilt der axilläre Lymphknotenstatus als wichtiger Prädiktor für das Überleben (Chow 2002). Hämatogen streut das Mammakarzinom nach dem Lungen-Kavaty in die Knochen, die Lunge, die Leber und das zentrale Nervensystem (Riede und Werner 2017, S. 719).

Anhand des TNM-Systems kann das Mammakarzinom hinsichtlich seiner Infiltrationstiefe (T1 bis T4), dem Befall von regionalen Lymphknoten (N0 bis N2) sowie dem Vorhandensein von Fernmetastasen (M0 und M1) charakterisiert werden. In-situ-Karzinome werden mit dem T-Stadium „Tis“ bezeichnet. Wenn kein Primärtumor nachgewiesen werden konnte, wird das Stadium T0 verwendet. Beim N-Stadium „N1mi“ liegt eine Mikrometastasierung der regionalen Lymphknoten vor (Sobin et al. 2011). Die nachfolgende tabellarische Darstellung gibt Auskunft darüber, welches UICC-Stadium welchem TNM-Stadium zugeordnet wird.

Tabelle 1: Mammakarzinom – Stadieneinteilung nach UICC

UICC-Stadium	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T0, T1	N1mi	M0
Stadium IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadium IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stadium IIIC	Jedes T	N3	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Quelle: Sobin et al. 2011

3.1.4 PRÄVENTION UND FRÜHERKENNUNG

Wegen der herausragenden epidemiologischen Bedeutung des Mammakarzinoms sind in Deutschland verschiedene Präventions- und Früherkennungsmaßnahmen eingeführt worden.

Durch Veränderung des Lebensstils und Vermeidung von Risikofaktoren kann die Wahrscheinlichkeit, an einem Mammakarzinom zu erkranken, reduziert werden. Im Rahmen der Primärprävention sollte Frauen eine ausgewogene Ernährung, ein ausreichendes Maß an physischer Aktivität sowie das Anstreben eines gesunden Körpergewichts empfohlen werden (Chlebowski 2013; Rossi et al. 2014). Auch für bereits erkrankte Brustkrebspatientinnen sind Ernährung und Körpergewicht wichtige beeinflussbare Risikofaktoren, weshalb das Angebot einer individuellen Ernährungsberatung unmittelbar nach der Diagnosestellung sinnvoll ist (Limon-Miro et al. 2017).

Weil die Einnahme oraler Kontrazeptiva mit einem leicht erhöhten Risiko für Brustkrebs, aber einem reduzierten Risiko für Ovarial- und Endometriumkarzinome einhergeht, sollten Verhütungsmethoden individuell abgewägt werden (Havrilesky et al. 2013; Leitlinienprogramm Onkologie 2021). Auf die Mortalität von Brustkrebs hat die Einnahme oraler Kontrazeptiva allerdings keinen Einfluss (Nur et al. 2019).

Eine postmenopausale Hormonsubstitution kann das Risiko eines Mammakarzinoms erhöhen, und sollte nur unter Berücksichtigung des individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses durchgeführt werden (Marjoribanks et al. 2012).

Im Rahmen der Sekundärprävention empfehlen die Autoren der S3-Leitlinie allen Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr die Teilnahme am nationalen Mammographie-Screening. Durch das Screening können auch Präkanzerosen wie das bereits erwähnte DCIS identifiziert werden, sodass auf diese Weise einem Progress zu einem invasiven Karzinom vorgebeugt werden kann. Bei Ratsuchenden zwischen dem 40. und 49. Lebensjahr sei eine Teilnahme durchaus sinnvoll, allerdings sollte sie hier wegen erhöhter Raten von falsch-positiven und falsch-negativen Ergebnissen nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Frauen ab einem Alter von 70 Jahren mit einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren sollte ebenfalls das Angebot einer Teilnahme an den Früherkennungsmaßnahmen gemacht werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2021). Die Sonographie der Mamma kann

ergänzend zur Mammographie angeboten werden und steigert damit die Sensitivität des Screenings (Ohuchi et al. 2016).

Frauen, bei denen sich Hinweise auf ein erhöhtes Brustkrebsrisiko ergeben, beispielsweise aufgrund von Brust- oder Eierstockkrebs bei Verwandten, haben die Möglichkeit, sich humangenetisch beraten und auf pathogene Mutationen testen zu lassen (Leitlinienprogramm Onkologie 2021).

3.1.5 DIAGNOSTIK

Bei Verdacht auf ein Mammakarzinom sollte in der Anamnese nach Vorerkrankungen und Eingriffen im Bereich der Brust gefragt, Risikofaktoren eruiert sowie die Medikamenten- und Familienanamnese erhoben werden (Fischer et al. 2014).

Frühsymptome, die auf das Vorliegen eines Mammakarzinoms hinweisen, gibt es nicht. Mit zunehmendem Wachstum macht sich die Erkrankung meist durch einen tastbaren, indolenten Knoten in der Brust bemerkbar, seltener kommt es zu Schmerz oder Sekretion der Mamille (Kaufmann und Pfeleiderer 2008).

Die klinische Untersuchung mit Inspektion und Palpation der Mamma und der beteiligten Lymphabflussgebiete ist ein wichtiger Bestandteil der Diagnostik. Auffällige klinische Befunde sind eine Schwellung der Brust, eine Größenveränderung mit Asymmetrie und Hauteinziehungen (Kaufmann und Pfeleiderer 2008).

Nach Anamnese und körperlicher Untersuchung wird die Basisdiagnostik vervollständigt durch die Mammographie, gegebenenfalls mit ergänzender Sonographie der Brust bei eingeschränkter Beurteilbarkeit der Mammographie (Leitlinienprogramm Onkologie 2021). Die Mammographie ist die bedeutendste diagnostische Maßnahme in der Diagnostik des Mammakarzinoms. Beide Brüste werden dabei üblicherweise in zwei Ebenen dargestellt: der CC-Projektion (kraniokaudal) sowie der MLO-Projektion (medio-lateral-oblique) (Kaufmann und Pfeleiderer 2008; Fischer et al. 2014).

Zeigt sich in der Basisdiagnostik oder in den Screeningmaßnahmen ein malignomverdächtiger Befund, wird die Diagnose mittels Biopsie und histologischer Aufarbeitung gesichert (Leitlinienprogramm Onkologie 2021).

Besteht ein erhöhtes Risiko für eine Metastasierung, wird ein Staging durchgeführt, bei dem die Lunge, die Leber, das Skelett sowie gegebenenfalls das Abdomen

mithilfe einer geeigneten Bildgebung auf Metastasen untersucht werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2021).

3.1.6 THERAPIE

Anhand des festgestellten Stadiums wird entschieden, ob das Mammakarzinom kurativ behandelt werden kann, oder ob ein palliativer Therapieansatz gewählt wird. Liegen keine Fernmetastasen vor, wird in der Regel ein primär kuratives Therapieziel angestrebt.

Beim kurativen Therapieansatz steht die operative Therapie im Zentrum und wird abhängig von Risikofaktoren und Tumorstadium durch systemische und strahlentherapeutische Maßnahmen ergänzt.

Ziel der Operation ist in der Regel die möglichst vollständige Resektion des Tumors. Zudem soll auf ein zufriedenstellendes kosmetisches Ergebnis sowie eine größtmögliche Erhaltung der körperlichen Integrität geachtet werden. Bei der operativen Therapie stehen die brusterhaltende Therapie (BET) sowie die radikale Mastektomie zur Verfügung. Langzeitstudien haben ergeben, dass die Kombination von BET mit nachfolgender Bestrahlung der radikalen Mastektomie hinsichtlich des Überlebens gleichwertig ist (Fisher et al. 2002; Leitlinienprogramm Onkologie 2021). Daher sollte die brusterhaltende Therapie, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, bevorzugt werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2021).

Bei nahezu allen operablen Mammakarzinomen wird eine partielle oder komplette Entfernung der axillären Lymphknoten durchgeführt. Als Standardverfahren hat sich hier die Sentinel-Lymphonodektomie (SLNE) durchgesetzt. Die SLNE ermöglicht die präzise Erfassung des axillären Nodalstatus, und hat gegenüber der Axilla-dissektion ein geringeres Risiko für Lymphabflussstörungen und Nervenläsionen (Mansel et al. 2006; Leitlinienprogramm Onkologie 2021).

Bei kurativer Therapiezielsetzung stehen verschiedene adjuvante und neoadjuvante Therapieformen zur Verfügung, darunter die systemische Chemotherapie, die antihormonelle Therapie und die Therapie mit rekombinanten Antikörpern.

Die adjuvante Chemotherapie ist ein wichtiger Bestandteil der onkologischen Therapie und sollte gemäß aktueller S3-Leitlinie insbesondere bei HER2-positiven Tumoren, bei triple-negativen Tumoren und Luminal-B-Tumoren angewendet werden. Das Standard-Chemotherapieschema beinhaltet jeweils einen Wirkstoff aus den

Gruppen der Taxane und der Anthracycline. Darüber hinaus kommen je nach Stadium und molekularbiologischer Beschaffenheit des Tumors Platinsalze, Cyclophosphamid oder Antimetabolite zum Einsatz (Leitlinienprogramm Onkologie 2021).

Neoadjuvante systemische Therapien kommen bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen und inflammatorischen Mammakarzinomen zum Einsatz (Leitlinienprogramm Onkologie 2021). Durch neoadjuvante Therapiestrategien kann eine verbesserte Operabilität sowie eine höhere Rate brusterhaltender Operationen erreicht werden (Kaufmann et al. 2006).

Der Hormonrezeptorstatus und HER2-Status geben Auskunft darüber, ob ein Ansprechen auf eine antihormonelle oder Antikörpertherapie zu erwarten ist. Bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven Tumoren kommen Tamoxifen, GnRH-Analoga und Aromatasehemmer zum Einsatz (Leitlinienprogramm Onkologie 2021). Bei HER2-positiven Karzinomen verbessert die Anwendung des rekombinanten Antikörpers Trastuzumab das Outcome (Madarnas et al. 2008).

Eine Zusammenfassung der Therapieschemata in den verschiedenen Stadien ist in der nachfolgenden Tabelle abgebildet.

Tabelle 2: Mammakarzinom – Therapie des Mammakarzinoms

Stadium	Leitliniengerechte Therapie
Lokal begrenztes Stadium (bis IIA)	Brusterhaltende Therapie oder radikale Mastektomie SLNE/Axilladisektion Ggf. Bestrahlung
Lokal fortgeschrittenes Stadium (ab IIB)	Brusterhaltende Therapie oder radikale Mastektomie SLNE/Axilladisektion Ggf. Bestrahlung Neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie
Fernmetastasiertes Stadium (IV)	Individuelles Therapiekonzept
Ergänzend je nach Risiko und Tumorbeschaffenheit	Endokrine Therapie Antikörpertherapie Chemotherapie

Quelle: Eigene Darstellung nach Kaufmann und Pfeleiderer 2008; Leitlinienprogramm Onkologie 2021

3.1.7 NACHSORGE UND PROGNOSE

Die Nachsorge des Mammakarzinoms sollte unter Miteinbeziehung aller notwendigen Berufsgruppen erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie 2021). Eine besondere Rolle im Rahmen der Nachsorge spielt die physiotherapeutische Beübung der Patientin. Insbesondere nach Axilladisektion kommt es regelmäßig zu einem Lymphödem des Armes, welches zu funktionellen und qualitativen Einschränkungen führen kann (Velanovich und Szymanski 1999; Leitlinienprogramm Onkologie 2021).

Nach Mastektomie kann der Patientin eine Rekonstruktion der Brust mithilfe einer Prothese angeboten werden (Kaufmann und Pfeleiderer 2008; Leitlinienprogramm Onkologie 2021).

Da insbesondere bei der endokrinen Therapie viele Patientinnen nach mehreren Monaten die Therapie absetzen, sollten die Patientinnen mit dem Ziel einer besseren Compliance über daraus resultierende Risiken aufgeklärt werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2021).

Zur Erkennung von Lokalrezidiven sollte in regelmäßigen Abständen eine bildgebende Untersuchung der Brust durchgeführt werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2021).

Im Vergleich mit anderen Krebserkrankungen hat das Mammakarzinom eine verhältnismäßig gute Prognose. Durch Fortschritte in Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms haben sich Heilungsperspektiven und die zu erwartenden Überlebenszeiten deutlich verbessert (Hübner et al. 2020). Als wichtigste Prädiktoren gelten das Vorhandensein von axillären Lymphknotenmetastasen sowie Fernmetastasen (Kaufmann und Pfeleiderer 2008). Laut Robert-Koch-Institut beträgt das relative 5-Jahres-Überleben insgesamt etwa 87 %, wobei im Stadium I relativ zur Allgemeinbevölkerung 101 % der Patientinnen 5 Jahre überleben, im Stadium IV jedoch nur 29 % (Robert-Koch-Institut 2019, S. 78 ff).

3.2 Kolorektales Karzinom

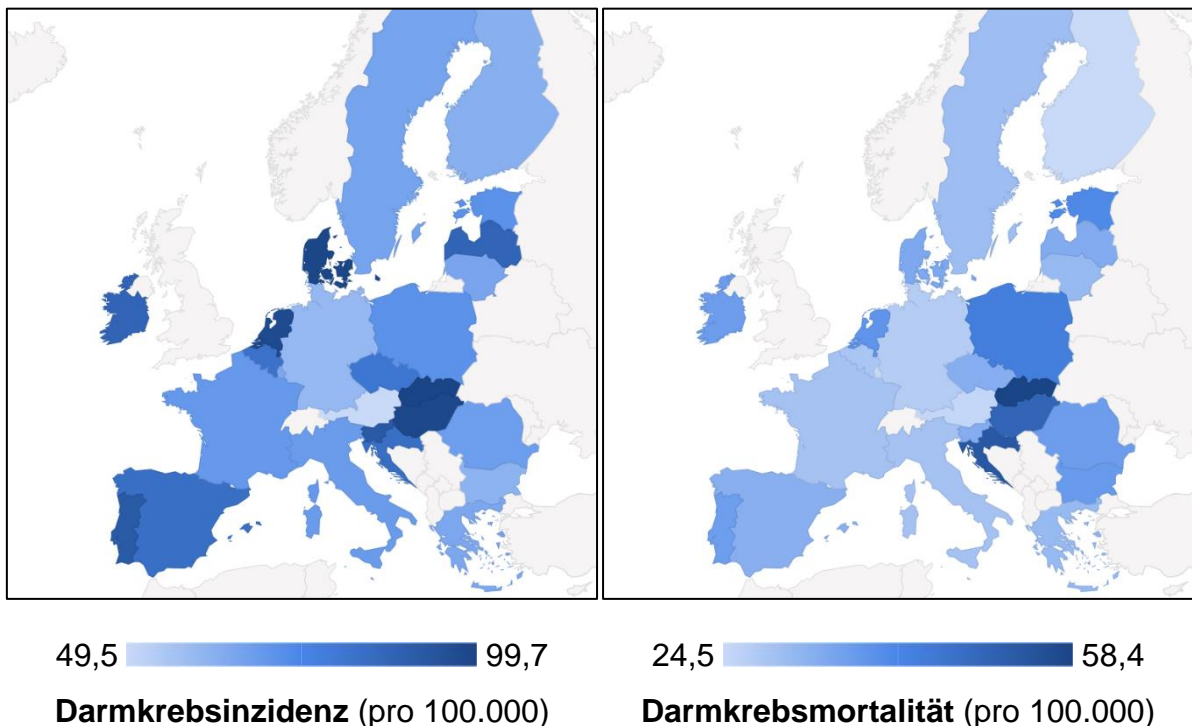
3.2.1 EPIDEMIOLOGIE

Bei einer von 20 Frauen und einem von 17 Männern wird im Laufe des Lebens ein kolorektales Karzinom diagnostiziert – damit ist das kolorektale Karzinom das zweithäufigste Karzinom der Frau und das dritthäufigste Karzinom des Mannes (Robert-

Koch-Institut 2019, S. 17). Laut RKI beträgt das mediane Erkrankungsalter bei Frauen 76 Jahre, während Männer im Median mit 72 Jahren etwas früher daran erkranken (Robert-Koch-Institut 2019, S. 38).

Inzidenz und Mortalität des kolorektalen Karzinoms weisen innerhalb der Europäischen Union regionale Unterschiede auf. Laut Schätzungen des ECIS (European Cancer Information System) für das Jahr 2020 zeigt sich in der Slowakei mit 99,7 pro 100.000 die höchste, in Österreich mit 49,5 pro 100.000 die niedrigste altersstandardisierte Inzidenz in der EU. In der Slowakei zeigt sich ebenfalls die höchste altersstandardisierte Mortalität mit 58,4 pro 100.000, während sie in Finnland mit 24,5 pro 100.000 am geringsten ist (European Commission 2021). Zur besseren Übersicht sind die regionalen Unterschiede von Inzidenz und Mortalität innerhalb der Europäischen Union in der nachfolgenden Abbildung dargestellt.

Abbildung 2: Kolorektales Karzinom – Schätzungen der altersstandardisierten Inzidenz (links) und der altersstandardisierten Mortalität (rechts) in der Europäischen Union



Quelle: Eigene Darstellung nach Daten aus dem European Cancer Information System ECIS, (European Commission 2021)

Seit dem breiten Einsatz von Koloskopien als Früherkennungsmaßnahme wurde in Deutschland erfreulicherweise ein Rückgang der Mortalität von kolorektalen Karzinomen beobachtet, mit Rückgang der Inzidenz bei distalen Karzinomen und einer

Tendenz zu früheren Tumorstadien bei proximalen Karzinomen (Cardoso et al. 2021).

3.2.2 ÄTIOLOGIE

Das Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, hat eine bedeutende erbliche Komponente. Bei einer positiven Familienanamnese ist das Erkrankungsrisiko erhöht, besonders dann, wenn erstgradige Familienangehörige betroffen sind (Taylor et al. 2010).

Von mehreren genetischen Mutationen ist bekannt, dass sie mit einem deutlich erhöhten Erkrankungsrisiko einhergehen. Das Lynch-Syndrom, oder hereditary non-polyposis colon cancer (HNPCC), ist ein autosomal-dominant vererbtes Syndrom, welches nicht nur das Erkrankungsrisiko erhöht, sondern auch mit niedrigerem Erkrankungsalter, synchronen und metachronen Verläufen und einer schlechteren Tumordifferenzierung assoziiert ist (Lynch et al. 2008). Laut Lynch steht HNPCC mit Mutationen in den Genen MSH2, MLH1, aber auch PMS1, PMS2, MSH6, TFGBR2 und MLH3 in Zusammenhang.

Bei der familiären adenomatösen Polyposis (FAP) kommt es zu einem ausgeprägten Befall insbesondere des Dickdarms mit adenomatösen Polypen, wobei das Lebenszeitrisiko einer karzinomatösen Entartung nahezu 100 % beträgt, sofern der Patient sich keiner prophylaktischen Therapie unterzieht (Lynch et al. 2008).

Lebensstilassozierte Faktoren sowie das Körpergewicht haben einen erheblichen Einfluss auf das Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken. In einer Metaanalyse hatten Menschen mit Übergewicht gegenüber Normalgewichtigen ein um etwa 33 % erhöhtes Erkrankungsrisiko (Ma et al. 2013). Im Hinblick auf die Ernährungsgewohnheiten stehen rotes Fleisch sowie verarbeitete Fleischprodukte mit dem Auftreten kolorektaler Karzinome in Zusammenhang, weshalb die WHO diese seit 2018 auf ihrer Liste karzinogener Substanzen führt (Chan et al. 2011; International Agency for Research on Cancer 2021). Darüber hinaus ist ein erhöhter Alkoholkonsum von mehr als einem Getränk pro Tag mit einem erhöhten Risiko kolorektaler Karzinome assoziiert (Fedirko et al. 2011). Gleiches gilt auch für den Zigarettenkonsum, wobei das Erkrankungsrisiko bei zunehmender Dosis und Dauer des Konsums weiter ansteigt (Liang et al. 2009).

Das Vorhandensein von Vorerkrankungen hat ebenfalls einen Einfluss auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit. Beispielsweise haben Patienten, die an einer Colitis ulcerosa erkrankt sind, ein 2,4-fach erhöhtes Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken (Jess et al. 2012). Eine Assoziation zwischen Diabetes mellitus und kolorektalen Karzinomen ist ebenfalls belegt (Larsson et al. 2005).

3.2.3 PATHOLOGIE

Die Bezeichnung „kolorektales Karzinom“ bezeichnet eine Gruppe von malignen epithelialen Tumoren, deren Ursprung im Kolon, einschließlich des Rektums, liegt (Riede und Werner 2017, S. 507). Die Unterscheidung, ob es sich um ein Kolon- oder Rektumkarzinom handelt, richtet sich gemäß der UICC-Klassifikation nach der Lagebeziehung zur Anokutanlinie. Ein Rektumkarzinom liegt vor, wenn der Tumor 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt liegt (Sobin et al. 2011). Darüber hinaus unterscheidet die UICC-Klassifikation zwischen Rektumkarzinomen des oberen (12 bis 16 cm), mittleren (6 bis <12 cm) sowie unteren Rektumdrittels (<6 cm) entsprechend ihres Abstandes von der Anokutanlinie.

Bei den kolorektalen Karzinomen zeigen sich verschiedene histologische Wachstumsmuster, die voneinander zu unterscheiden sind: das Adenokarzinom bildet mit etwa 70 % der Karzinome den häufigsten Typ, gefolgt vom muzinösen Karzinom, vom Siegelringzellkarzinom und vom medullären Karzinom (Riede und Werner 2017, S. 508 f).

Die meisten kolorektalen Karzinome entstehen im Rektum (50 %) und im Colon sigmoideum (30 %), im Colon transversum und Colon descendens sind 10 % der Tumoren lokalisiert, und weitere 10 % finden sich im Colon ascendens (Mayer 2017).

In den 1980er Jahren wurde erstmals beschrieben, dass die Entstehung sporadischer kolorektaler Karzinome einer mehrschrittigen Sequenz von Mutationen folgt. Nach der Schlüsselmutation mit Verlust des Adenomatöse-Polyposis-coli-Gens (APC-Gen) könne es zu sekundären Mutationen von TP53 und KRAS kommen. Aus gesundem Darmepithel entstehen so zunächst Adenome, von denen sich einige zu Karzinomen weiterentwickeln, weshalb man von der Adenom-Karzinom-Sequenz spricht (Fearon und Vogelstein 1990; Modest und Stintzing 2020).

Aktuellere Untersuchungen von Jass zeigen, dass viele Karzinome sich nicht auf dieses lineare Tumorgenese-Modell der Adenom-Karzinom-Sequenz zurückführen

lassen. Demnach bilden kolorektale Karzinome keinesfalls eine molekulargenetisch homogene Gruppe. Stattdessen wird von einer Vielzahl von Mechanismen und genetischer Mutationen ausgegangen, die zusammen ein heterogenes Bild ergeben (Jass 2007).

Die Mehrheit der kolorektalen Karzinome entwickelt sich dennoch aus adenomatösen Polypen, die nach Morphologie eingeteilt werden in tubuläre, tubulovillöse und villöse Adenome, von denen letztere das höchste Entartungsrisiko aufweisen (Mayer 2017; Modest und Stintzing 2020).

Kolorektale Karzinome metastasieren lymphogen in die regionalen Lymphknoten und über hämatogene Streuung je nach Lokalisation insbesondere in die Leber und in die Lunge (Pox et al. 2018). Per continuitatem kann das kolorektale Karzinom auch die Nachbarorgane sowie über kavitäre Ausbreitung das Peritoneum infiltrieren (Krams 2019).

Die Klassifikation des kolorektalen Karzinoms nach dem TNM-System charakterisiert die Tumoren hinsichtlich ihrer histologischen Ausdehnung (T1 bis T4) sowie nach Präsenz von regionären Lymphknotenmetastasen (N0 bis N2) und Fernmetastasen (M0 und M1). In-situ-Karzinome werden mit der Bezeichnung „Tis“ gekennzeichnet. Nach Klassifizierung des Tumors mithilfe des TNM-Systems kann er einer prognostischen Gruppe innerhalb der UICC-Klassifikation zugeordnet werden. In der nachfolgenden Tabelle sind die UICC-Stadien mit den ihnen zugeordneten TNM-Bezeichnungen abgebildet.

Tabelle 3: Kolorektales Karzinom – Stadieneinteilung nach UICC

UICC-Stadium	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1, T2	N0	M0
Stadium II	T3, T4	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T4a	N0	M0
Stadium IIC	T4b	N0	M0
Stadium III	Jedes T	N1, N2	M0
Stadium IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Stadium IIIB	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
Stadium IIIC	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
Stadium IVA	Jedes T	Jedes N	M1a
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1b

Quelle: Sobin et al. 2011

3.2.4 PRÄVENTION UND FRÜHERKENNUNG

Aufgrund der hohen Inzidenz und Mortalität des kolorektalen Karzinoms wurden in Deutschland verschiedene Präventionsmaßnahmen etabliert, um eine bessere Versorgung zu ermöglichen. Die aktuell gültige AWMF-Leitlinie für das kolorektale Karzinom wurde 2019 veröffentlicht.

Im Rahmen der Primärprävention werden in der S3-Leitlinie Lebensstiländerungen empfohlen. Dazu gehören eine regelmäßige körperliche Aktivität, bei übergewichtigen Personen eine Gewichtsreduktion sowie der Verzicht auf Nikotinkonsum. Bezüglich der empfohlenen Ernährungsgewohnheiten nennt die Leitlinie eine ausreichende tägliche Aufnahme von Ballaststoffen, eine Begrenzung des Alkoholkonsums sowie des Verzehrs von rotem und verarbeitetem Fleisch (Leitlinienprogramm Onkologie 2019).

Als Sekundärprävention wird als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung ein Screeningverfahren angeboten, welches für asymptomatische Ratsuchende ohne erhöhtes Risiko ab einem Lebensalter von 50 Jahren empfohlen wird (Leitlinienprogramm Onkologie 2019). Die Leitlinie empfiehlt als wichtigste Maßnahme aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität die komplette Koloskopie mit digital rektaler Untersuchung, welche bei unauffälligem Befund nach 10 Jahren erneut erfolgen sollte. Ratsuchenden, die eine Koloskopie ablehnen, soll eine Sigmoidoskopie sowie eine jährliche Testung des Stuhls auf okkultes Blut (FOBT) angeboten werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2019).

Das endoskopische Screeningverfahren hat zwei wesentliche Ziele: Erstens können, wegen der bereits beschriebenen Adenom-Karzinom-Sequenz, im Rahmen der Endoskopie Risikoläsionen erkannt und abgetragen werden, bevor der Progress zu einem invasiven Karzinom stattgefunden hat. Zweitens sollen bereits entstandene Karzinome in einem frühen, noch lokalisierten Stadium diagnostiziert werden, so dass kurative Therapieansätze mit hoher Heilungschance möglich sind (Modest und Stintzing 2020). Aus diesen Gründen hat die Koloskopie als Screening- und Präventionsmaßnahme eine übergeordnete Bedeutung.

Zeigen sich in der Endoskopie Polypen, erfolgt nach Polypektomie leitliniengerecht die histologische Untersuchung. Dabei wird ermittelt, ob es sich um konventionelle Adenome, serratierte Läsionen oder andere Auffälligkeiten handelt. Zusätzlich wird der Grad der intraepithelialen Neoplasie untersucht (Leitlinienprogramm Onkologie 2019).

Engmaschigere und umfangreichere Maßnahmen empfehlen die Autoren der Leitlinie Personen, die aufgrund von hereditärer Vorbelastung, auffälligen Untersuchungsbefunden, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen oder anderen Gründen ein überdurchschnittlich hohes Erkrankungsrisiko aufweisen. Bei familiär vorliegenden hereditären Syndromen, die mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für kolorektale Karzinome einhergehen, steht zusätzlich die humangenetische Diagnostik zur Verfügung, mit deren Hilfe pathogene Mutationen nachgewiesen oder ausgeschlossen werden können (Leitlinienprogramm Onkologie 2019).

Weitere diagnostische Maßnahmen wie der M2-Pyruvatkinase-Stuhltest, die genetische Stuhluntersuchung, die CT- und MR-Kolonografie sowie die

Kapselendoskopie werden in der Leitlinie als Früherkennungsmaßnahme für die asymptomatische Bevölkerung nicht empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie 2019).

3.2.5 DIAGNOSTIK

Besteht Verdacht auf ein kolorektales Karzinom, sind mehrere diagnostische Maßnahmen erforderlich, um die Diagnose zu bestätigen sowie um die genaue Lokalisation, die Histologie sowie das Tumorstadium zu ermitteln.

In der Anamnese sollte insbesondere auf hereditäre Risikofaktoren sowie auf mögliche Symptome des kolorektalen Karzinoms geachtet werden (Mayer 2017). Die Symptome eines kolorektalen Karzinoms sind jedoch meist unspezifisch und treten oft erst in fortgeschrittenem Stadium auf. Je nach Lokalisation des Tumors kann es zu Blutbeimengungen im Stuhl sowie Veränderungen der Stuhlbeschaffenheit und der Defäkation kommen: paradoxe Stühle, Bleistiftstühle und Meteorismus sind möglich (Mayer 2017). Eine mikrozytäre, hypochrome Anämie kann eine Folge von chronischen Blutverlusten durch ein kolorektales Karzinom sein, und bietet daher bei ungeklärter Genese Anlass für eine endoskopische Abklärung (Modest und Stintzing 2020). Des Weiteren kann ein kolorektales Karzinom zu Gewichtsverlust, Bauchschmerzen, Müdigkeit und Abgeschlagenheit führen (Messmann et al. 2021).

Bei Verdacht auf ein kolorektales Karzinom sollte im Rahmen der körperlichen Untersuchung das Rektum digital ausgetastet werden: Einerseits weil einige Rektumkarzinome getastet werden können, andererseits weil die Sphinkterfunktion für spätere therapeutische Erwägungen bezüglich des Kontinenzmanagements von Interesse ist (Messmann et al. 2021).

Die komplette Koloskopie mit Biopsie ist das Standardverfahren zur Bestätigung der Diagnose eines kolorektalen Karzinoms (Leitlinienprogramm Onkologie 2019).

Die histologische Untersuchung des Biopsates ermöglicht die Typisierung sowie das Grading des Tumors (Leitlinienprogramm Onkologie 2019). Leitliniengerecht soll der histologische Befund eines kolorektalen Karzinoms Angaben zur Tiefeninfiltration (pT-Stadium), zum histologischem Differenzierungsgrad (Grading), zur Lymphgefäßinvasion (L-Klassifikation) und zur Beurteilung der Resektionsränder (R-Klassifikation) beinhalten. Dabei ist die präzise Bestimmung der Invasionstiefe und des Lymphknotenstatus meist erst nach Tumorresektion möglich.

Präoperativ sollten im Rahmen der weiteren Ausbreitungsdiagnostik folgende diagnostische Methoden angewandt werden: Bestimmung des CEA im peripheren Blut, Sonographie des Abdomens und konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax, sowie beim Rektumkarzinom zusätzlich eine starre Rektoskopie, eine Schichtbildgebung des kleinen Beckens sowie bei lokal begrenztem Tumor die rektale Endosonographie (Leitlinienprogramm Onkologie 2019).

Das carcinoembryonale Antigen (CEA) ist ein nicht organspezifisches Glykoprotein, welches zur Verlaufskontrolle beim kolorektalen Karzinom bestimmt werden kann (Neumaier et al. 2019). Die Tumormarker CA 19-9 und CA 125 haben demgegenüber eine untergeordnete Bedeutung (Leitlinienprogramm Onkologie 2019).

3.2.6 THERAPIE

Für die Therapie des kolorektalen Karzinoms steht ein breites Spektrum an Maßnahmen zur Verfügung. Die primäre Therapiemodalität ist jedoch – bis auf wenige Ausnahmefälle – die chirurgische Resektion des Tumors.

Abhängig von Tumorstadium, molekularbiologischen Faktoren aber auch vom individuellen Zustand jedes Patienten, stellt sich zunächst die Frage nach einer kurativen oder palliativen Zielsetzung der Therapie. Ein kurativer Therapieansatz kommt bei potenziell resektabler Erkrankung in Frage, während bei disseminierten, mehrfach metastasierten oder nicht resektablen Erkrankungszuständen eine palliative Therapie im Vordergrund steht (Leitlinienprogramm Onkologie 2019; Messmann et al. 2021). Durch Fortschritte bei der Behandlung insbesondere von hepatisch und pulmonal metastasierten Karzinomen ist jedoch auch diesen Patienten potenziell ein Langzeitüberleben ermöglicht worden (Pox et al. 2018).

Die chirurgische Vorgehensweise richtet sich vor allem nach der anatomischen Lage des Tumors. Als Standardtechnik für die Resektion von Karzinomen des Kolons hat sich die komplette mesokolische Resektion etabliert, die durch ihre hohe Radikalität zu besseren Überlebensraten führt, ohne dass es dabei zu vermehrten Komplikationen kommt (Messmann et al. 2021). Je nach Lokalisation des Tumors im Kolon stehen mehrere Standardeingriffe zur Verfügung: die Hemikolektomie rechts sowie die Hemikolektomie links, welche jeweils erweitert werden können um das Versorgungsgebiet der Arteria colica media sowie die Transversumresektion unter Mitnahme beider Kolonflexuren (Messmann et al. 2021).

Karzinome des Rektums erfordern eine präzise präoperative Diagnostik, weil die Art des Eingriffs durch die exakte Lokalisation und das Stadium entschieden wird. Es werden drei grundsätzlich gleichwertige Operationsverfahren unterschieden: die (tiefe) anteriore Rektumresektion, die abdomino-perineale Rektumexstirpation und die intersphinktere Rektumresektion (Leitlinienprogramm Onkologie 2019). Kombiniert werden diese Operationsverfahren mit einer partiellen oder totalen mesorektalen Exzision. Es sollte besonderer Wert auf eine ausreichende chirurgische Radikalität gelegt werden. Darüber hinaus sollten – sofern möglich und sinnvoll – kontinenserhaltende Operationsverfahren bevorzugt werden.

Bei offener Operationstechnik sollte – auch bei diesbezüglich unauffälligem präoperativem Staging – das Abdomen nach möglichen Filiae exploriert werden, mit besonderer Beachtung der Leber (Leitlinienprogramm Onkologie 2019). Zunehmend etablieren sich in Deutschland für sowohl Kolon- als auch Rektumkarzinome laparoskopische Operationsverfahren, die jedoch ein hohes Maß an Expertise seitens des Chirurgen erfordern (Messmann et al. 2021).

Mit der endoskopischen Mukosaresektion (EMR) und der endoskopischen Submukosadisektion (ESD) stehen bei der Therapie von Frühkarzinomen (T1) auch recht risikoarme mikroinvasive Therapiestrategien zur Verfügung (Pox et al. 2018).

Bei Frühkarzinomen oder Karzinomvorstufen, die mittels endoskopischer Resektion vollständig (R0) entfernt wurden, sollte bei einer Niedrigrisikosituation keine onkologische Nachresektion durchgeführt werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2019; Messmann et al. 2021). Bei histopathologischen Hinweisen darauf, dass ein hohes Risiko für ein Rezidiv vorliegt, sollte eine radikale chirurgische Resektion erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie 2019).

Die chirurgische Therapie wird stadienabhängig ergänzt durch adjuvante und neoadjuvante Therapieverfahren. Eine neoadjuvante Radiochemotherapie oder alleinige Radiatio kommt bei Rektumkarzinomen des unteren und mittleren Rektumdrittels in den UICC-Stadien II und III infrage (Leitlinienprogramm Onkologie 2019).

Eine adjuvante Chemotherapie wird bei Kolonkarzinomen im Stadium II und III empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie 2019). Bei kolorektalen Karzinomen besteht die Besonderheit, dass sie im Vergleich mit anderen soliden Tumoren gegen einen Großteil der zur Verfügung stehenden Zytostatika resistent sind (Keilholz 2011).

Dennoch haben sich mehrere Therapieprotokolle durchgesetzt, wobei insbesondere die Substanzen Oxaliplatin, 5-Fluoruracil, Irinotecan und Capecitabin zum Einsatz kommen (Keilholz 2011; Pox et al. 2018). Bei der adjuvanten Therapie des nicht-metastasierten Kolonkarzinoms werden vor allem FOLFOX (Folinsäure, 5-FU und Oxaliplatin) sowie XELOX (Capecitabin und Oxaliplatin) angewandt (Pox et al. 2018; Leitlinienprogramm Onkologie 2019). Die nachfolgend abgebildete Tabelle fasst die stadiengerechte Therapie des Kolonkarzinoms zusammen.

Tabelle 4: Kolorektales Karzinom – Therapie des Kolonkarzinoms

Stadium	Leitliniengerechte Therapie des Kolonkarzinoms
UICC 0-I	Endoskopische oder chirurgische Resektion, ggf. Nachresektion Keine adjuvante Chemotherapie
UICC II	Radikale chirurgische Resektion Adjuvante Chemotherapie bei Risikofaktoren oder nach individueller Entscheidung
UICC III	Radikale chirurgische Resektion Adjuvante Chemotherapie
UICC IV	Individuelles Therapiekonzept

Quelle: Eigene Darstellung nach Pox et al. 2018; Leitlinienprogramm Onkologie 2019

Beim nicht-metastasierten Rektumkarzinom des mittleren und unteren Rektumdrittels stehen im Gegensatz zum Kolonkarzinom zusätzlich neoadjuvante und strahlentherapeutische Verfahren zur Verfügung. Möglich ist einerseits die neoadjuvante Radiotherapie als Kurzzeitbestrahlung, und andererseits die konventionell fraktionierte Radiochemotherapie mit 5-FU oder Capecitabin (Pox et al. 2018; Leitlinienprogramm Onkologie 2019). Rektumkarzinome des oberen Rektumdrittels ohne erhöhtes Rezidivrisiko werden entsprechend den Empfehlungen des Kolonkarzinoms behandelt (Leitlinienprogramm Onkologie 2019). Ein grundlegender Überblick über die stadiengerechte Behandlung des Rektumkarzinoms ist in der nachfolgenden Tabelle abgebildet.

Tabelle 5: Kolorektales Karzinom – Therapie des Rektumkarzinoms

Stadium	Leitliniengerechte Therapie des Rektumkarzinoms
UICC 0-I	Endoskopische Resektion oder Rektumresektion/Rektumexstirpation Keine neoadjuvante Therapie
UICC II	Rektumresektion/Rektumexstirpation Je nach Lage und Risiko: adjuvante Chemotherapie oder neoadjuvante Radiochemotherapie oder Radiotherapie
UICC III	Rektumresektion/Rektumexstirpation Je nach Lage und Risiko: adjuvante Chemotherapie oder neoadjuvante Radiochemotherapie oder Radiotherapie
UICC IV	Individuelles Therapiekonzept

Quelle: Eigene Darstellung nach Pox et al. 2018; Leitlinienprogramm Onkologie 2019

Zu den Kontraindikationen für die adjuvante Chemotherapie bei Kolonkarzinomen gehören gemäß der aktuellen Leitlinie ein schlechter Allgemeinzustand, eine unkontrollierbare Infektion, eine Leberzirrhose (Child B oder C), eine höhergradige koronare Herzkrankheit, eine Herzinsuffizienz des Grades NYHA III oder IV, eine unzureichende Knochenmarkfunktion, sowie andere Komorbiditäten, die die Lebenserwartung stark beeinträchtigen (Leitlinienprogramm Onkologie 2019).

Bei der Therapie des metastasierenden kolorektalen Karzinoms sollten individuelle Faktoren des Patienten berücksichtigt werden. Dazu gehören der Allgemeinzustand, die Tumorausdehnung und die Molekularbiologie des Tumors (Leitlinienprogramm Onkologie 2019). Mit dem Ziel der Remissionsinduktion können festgelegte Kombinationen der Wirkstoffe 5-FU, Oxaliplatin, Irinotecan, Capecitabin mit Ergänzung der Antikörper Cetuximab, Panitumumab oder Bevacizumab verabreicht werden (Pox et al. 2018; Leitlinienprogramm Onkologie 2019).

Bei der Therapie von Leber- und Lungenmetastasen stehen chirurgische, brachy- und strahlentherapeutische, sowie interventionell-radiologische Verfahren zur Verfügung (Pox et al. 2018).

3.2.7 NACHSORGE UND PROGNOSE

In 30 bis 40 % der Fälle kommt es nach der Therapie eines kolorektalen Karzinoms zu einem Rezidiv (Pox et al. 2018). Um Rezidive frühzeitig zu identifizieren und therapieren zu können sind in regelmäßigen Abständen Nachsorgeuntersuchungen

erforderlich. Die meisten Rezidive treten in den ersten 4 Jahren nach Resektion auf, weshalb die 5-Jahres-Überlebensrate als verlässlicher Heilungsindikator gilt (Modest und Stintzing 2020).

Neben der körperlichen Untersuchung und Anamnese wird im Rahmen der Nachsorge die laborchemische Bestimmung des CEA, die Abdomensonographie, die Koloskopie, sowie beim Rektumkarzinom die Röntgen-Thorax-Untersuchung empfohlen (Pox et al. 2018).

Durch effektive Vorsorge- und Therapiestrategien konnte die Mortalität des kolorektalen Karzinoms gesenkt werden (Zauber et al. 2012; Cardoso et al. 2021). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate des kolorektalen Karzinoms liegt insgesamt bei etwa 63 %, ist aber deutlich vom Stadium abhängig: während sie im Stadium I bei über 90 % liegt, fällt sie im Stadium IV auf knapp 14 % (Robert-Koch-Institut 2019, S. 40).

4 METHODEN

Im Rahmen der multinationalen HIGHCARE-Studie mit dem Titel „High resolution project on prognosis and care of cancer patients“ wurden in mehreren europäischen Ländern Patienten untersucht, bei denen im Zeitraum von 2011 bis 2014 ein Mammakarzinom oder ein kolorektales Karzinom diagnostiziert wurde. Die hier vorliegende Arbeit fokussiert sich auf die aus Schleswig-Holstein stammenden Daten dieser Studie. Ziel der Studie war es, regionale Überlebensunterschiede von Krebspatienten in Europa zu beleuchten und mögliche Ursachen aufzudecken. Dabei wurde im Format einer „high-resolution“-Studie eine Vielzahl von Parametern erfasst, wobei speziell Wert auf Komorbidität sowie ihr Einfluss auf Therapieentscheidungen und Prognose der Krebserkrankung gelegt wurde.

Die Studienkoordination der HIGHCARE-Studie wurde vom Analytical Epidemiology and Health Impact Unit am nationalen Institut für Tumorerkrankungen in Italien durchgeführt (Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori).

Für das Patientenkollektiv aus Schleswig-Holstein wurden insgesamt 662 Patientinnen mit Mammakarzinom und 523 Patienten mit kolorektalem Karzinom erfasst. Die primäre Datenerfassung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Krebsregister Schleswig-Holstein. In einem zweiten Schritt wurden die erhobenen Daten angereichert, indem die Patientenakten erneut nach Informationen durchsucht wurden, die über die im Krebsregister erfassten Daten hinaus gehen. Insbesondere sollten hier Informationen vervollständigt werden, die eine genauere Analyse ermöglichen im Hinblick auf Krebsstadium, biologische und molekulare Krebsparameter, Komorbidität, Diagnostik, Therapie, Begründung diagnostischer und therapeutischer Erwägungen sowie Follow-up und Überlebenszeiträume. Für den Beobachtungszeitraum wurde ein Ziel von 5 Jahren gesetzt. Betrachtet wurden dabei Fälle mit Mamma- und kolorektalem Karzinom mit Erstdiagnose in den Jahren 2011 bis 2014.

Entsprechend den Vorgaben der Studienkoordination sollten von den regionalen Krebsregistern Stichproben mit einer Mindestgröße von 500 Patienten pro Krebsentität rekrutiert werden. Diese Daten sollten im Anschluss an die Qualitätsprüfung zentral zusammengetragen, analysiert und verglichen werden, um Komorbidität sowie die Patientenversorgung als wichtige Einflussfaktoren auf das klinische Outcome zu untersuchen.

Das Studienprotokoll wurde am 02. Juli 2015 durch die Ethik-Kommission der Universität zu Lübeck geprüft und mit einem positiven Votum akzeptiert (Aktenzeichen: 15-176).

4.1 Datenerfassung

Die Patientenpopulationen wurden hinsichtlich ihrer demographischen Zusammensetzung untersucht. Erfasst wurden dabei das Geburtsdatum und das Geschlecht.

4.1.1 TUMORBEZOGENE DATEN

Zur näheren Betrachtung der Tumorerkrankung wurden folgende Daten ermittelt: Datum der Erstdiagnose, Lokalisation anhand der ICD-Klassifikation, sowie Informationen zur morphologischen und histologischen Charakterisierung des Malignoms. Darüber hinaus wurde beim Follow-Up der weitere Verlauf evaluiert. Dafür wurde das Datum des letzten Kontaktes erfragt und ob der Patient zu diesem Zeitpunkt noch lebte.

Bei beiden Krebsentitäten wurden Informationen zum Tumorstadium, Lymphknotenstatus und dem Vorhandensein von Fernmetastasen erfragt. Dabei wurden pathologische (pTNM) und klinische Informationen (cTNM) separat erfasst. Darüber hinaus wurde – falls eine neoadjuvante Therapie durchgeführt wurde – das yTNM-Stadium erfragt. Aus diesen Daten wurde später das UICC-Stadium bestimmt. Die Bestimmung des Krebsstadiums erfolgte anhand der zum Zeitpunkt der Datenerhebung gültigen TNM-Klassifikation maligner Tumoren in der 7. Edition (Sobin et al. 2011). Sofern vorhanden, wurde die Stadieneinteilung auf Basis der pTNM-Angaben durchgeführt. Wenn Angaben bezüglich des pTNM-Stadiums fehlten, wurden entsprechende Angaben aus der cTNM-Einteilung ergänzt. Wenn weiterhin keine eindeutige Einordnung in ein UICC-Stadium möglich war, wurden die yTNM-Angaben ergänzt. Letztere beschreiben den pathologischen Befund, der sich nach neoadjuvanter Therapie zeigte.

Beim Mammakarzinom besteht die Besonderheit, dass nicht bei allen Befunden ein vollständiges Staging mit Ausschluss von Fern- und Lymphknotenmetastasen indiziert ist (Leitlinienprogramm Onkologie 2021). Aus diesem Grund wurde in diesen Fällen bei bekanntem T-Stadium und unbekanntem N- oder M-Stadium von N0 und M0 ausgegangen.

Es wurden weitere Daten erfasst, die spezifisch für die jeweilige Krebsentität waren. Dazu gehörten Informationen darüber, ob Patienten eine bestimmte Therapiemodalität erhalten hatten. Darunter waren bei beiden Tumorerkrankungen die chirurgische Therapie, die Chemotherapie, die Radiotherapie, die Antikörpertherapie sowie beim Mammakarzinom die endokrine Therapie. Zusätzlich wurden bei Patienten, die die jeweiligen Therapien nicht erhalten hatten, die Begründungen ermittelt, die zu dieser Therapieentscheidung führten. Hinsichtlich der chirurgischen Therapie wurde die operative Vorgehensweise erfasst.

4.1.2 KOMORBIDITÄT

Um die Patienten bezüglich ihrer Komorbidität charakterisieren zu können, wurden 19 Begleiterkrankungen abgefragt. Die Auswahl der Erkrankungen orientierte sich am Charlson-Comorbidity-Index (CCI). Der Charlson-Index ist ein Maß für den Grad der Komorbidität und wurde als gewichteter Index entwickelt, um Komorbiditäten sowie ihren Einfluss auf die Mortalität zu klassifizieren (Charlson et al. 1987). Er enthält 19 Erkrankungen, denen – entsprechend ihren Auswirkungen auf das zu erwartende Überleben – eine Gewichtung von 1 bis 6 zugeordnet wird.

Der Charlson-Comorbidity-Index wurde mehrfach modifiziert und adaptiert. Um anhand von Versorgungsdaten den Indexwert von Patienten zu bestimmen, wurde der Charlson-Index für die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD) adaptiert (Deyo 1992). Unterschiede ergeben sich dadurch, dass teils verschiedene Krankheitsklassifikationen verwendet werden (Brusselaers und Lagergren 2017). Andere Formen des Index wurden modifiziert, um das Patientenalter zu berücksichtigen (Ouellette et al. 2004).

In der nachfolgenden Tabelle ist der Charlson-Index in der Form dargestellt, wie er im Rahmen dieser Arbeit verwendet wurde. Abgebildet sind alle darin enthaltenen Erkrankungen und Erkrankungsgruppen sowie die dazugehörige Gewichtung.

Tabelle 6: Charlson-Comorbidity-Index (CCI)

Gewichtung **Erkrankung**

1	Myokardinfarkt
	Herzinsuffizienz
	Periphere Gefäßerkrankung
	Zerebrovaskuläre Erkrankung
	Demenz
	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
	Rheumatologische oder Bindegewebserkrankung
	Gastroduodenale Ulkuserkrankung
	Milde Lebererkrankung
Diabetes mellitus ohne Endorganmanifestation	
2	Hemi- oder Paraplegie
	Moderate bis schwere Nierenerkrankung
	Diabetes mellitus mit Endorganmanifestation
	Weiteres solides Malignom ohne Metastasierung
	Leukämie
Lymphom	
3	Moderate bis schwere Lebererkrankung
6	Weiteres solides Malignom mit Metastasierung
	HIV/AIDS

Quelle: in Anlehnung an Charlson et al. 1987, übersetzt aus dem Englischen

Die Patientenakten wurden hinsichtlich des Vorliegens von Erkrankungen untersucht, die im Charlson-Comorbidity-Index erwähnt werden. Dann wurde basierend auf den vorhandenen Informationen der Indexwert jedes Patienten ermittelt. Bei fehlenden Angaben hinsichtlich der Begleiterkrankungen wurde davon ausgegangen, dass die Erkrankung bei diesem Patienten nicht vorlag.

Bei der univariaten Überlebenszeitanalyse und der Untersuchung der Therapieentscheidungen in Abhängigkeit von Komorbidität wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt: Der ersten Gruppe wurden alle Patienten ohne beobachtete Komorbidität zugeordnet. In der zweiten Gruppe waren alle Patienten mit einem Charlson-Indexwert von 1. Der dritten Gruppe wurden Patienten mit einem Indexwert von 2 und mehr zugeordnet. Die Gruppeneinteilung ist nachfolgend tabellarisch abgebildet.

Tabelle 7: Einteilung der Patienten nach Grad der Komorbidität

	Wert des Charlson-Comorbidity-Index
Gruppe 1	CCI = 0
Gruppe 2	CCI = 1
Gruppe 3	CCI \geq 2

4.2 Statistische Methoden

Für die statistische Analyse, sowie für die graphische Aufbereitung der Daten in Tabellen und Diagrammen wurde das Statistikprogramm SPSS in der Version 22 verwendet. Den Berechnungen wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 zugrunde gelegt.

4.2.1 DESKRIPTIVE STATISTIK

Um das Patientenkollektiv näher zu beschreiben, wurden zunächst deskriptive Statistiken angefertigt. Dabei wurden die Maße Mittelwert, Median, Standardabweichung sowie Minimum und Maximum errechnet. Zur Darstellung von kategorialen Variablen wurden absolute und relative Häufigkeiten errechnet.

Zur statistischen Analyse der Therapieentscheidungen wurden Kreuztabellen angefertigt für Gruppen mit unterschiedlicher Anzahl und Schwere von Begleiterkrankungen. Ob eine statistische Signifikanz vorlag, wurde anhand des Chi-Quadrat-Tests überprüft.

4.2.2 ÜBERLEBENSZEITANALYSE

Ein besonderer Schwerpunkt dieser Arbeit ist die Überlebenszeitanalyse anhand von univariaten und multivariaten Modellen.

Für Auswertung der Überlebenszeiten wurden Sterbetafeln angefertigt. Hierfür wird der kumulative Anteil der Patienten berechnet, der in vordefinierten Intervallen nach der Erstdiagnose noch am Leben war. Patienten, die zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes noch lebten, gehen ab dem entsprechenden Intervall als zensierte Fälle in die Wertung ein.

Kern der univariaten Überlebenszeitanalyse ist die Darstellung nach Kaplan-Meier. Hier werden Patientengruppen verglichen, die unterschiedliche Krebsstadien oder unterschiedliche Grade der Komorbidität aufweisen. Mithilfe der Kaplan-Meier-

Grafik können hier Überlebensunterschiede zwischen den genannten Gruppen im zeitlichen Verlauf verglichen werden.

Voraussetzungen für die korrekte Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier sind die Annahmen, dass Zensierung und Outcome voneinander unabhängig sind, und dass die A-priori-Überlebenswahrscheinlichkeit konstant ist, unabhängig davon, ob ein Patient zu einem frühen oder späten Zeitpunkt in die Studie rekrutiert wurde (Bland und Altman 1998).

Ob die Überlebensunterschiede zwischen den Gruppen signifikant waren, wurde anhand des Log-Rang-Testes ermittelt. Der Log-Rang-Test ist ein nichtparametrisches Verfahren in der Überlebenszeitanalyse, und wird genutzt, um zu überprüfen, ob sich Unterschiede in den Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen zwei oder mehr Gruppen statistisch signifikant sind (Ziegler et al. 2004). Unterschiede des Sterberisikos zwischen zwei Gruppen gelten im Log-Rang-Test als signifikant, wenn $p < 0,05$. Die Voraussetzungen für den Log-Rang-Test sind identisch mit denen der Kaplan-Meier-Darstellung (Bland und Altman 2004).

Im Zentrum der multivariaten Überlebenszeitanalyse steht die Regressionsanalyse nach Cox. Die Cox-Regression ist ein Verfahren, das genutzt wird, um den Effekt mehrerer Faktoren auf die Eintretenswahrscheinlichkeit eines vordefinierten Ereignisses abzuschätzen (Ziegler et al. 2007). Im Rahmen dieser Arbeit bezieht sich dies auf das Versterben des Patienten.

Bei der Cox-Regression kann für multiple Variablen das zugehörige Hazard Ratio errechnet werden, welches ein Maß für die Stärke des statistischen Zusammenhangs ist (Ziegler et al. 2007). Ein Wert von größer als 1 bedeutet, dass die Variable die Wahrscheinlichkeit für das zu untersuchende Ereignis erhöht. Ein Wert von kleiner als 1 bedeutet, dass die Variable die Wahrscheinlichkeit des Ereignisses reduziert. Die Wahrscheinlichkeiten beziehen sich dabei auf eine festgelegte Zeiteinheit. Dabei adjustiert die Cox-Regression für alle mit in die Berechnung einbezogenen Variablen (Ziegler et al. 2007).

Es gibt mehrere Methoden, Variablen in das Regressionsmodell nach Cox einzuschließen. Oft finden schrittweise Methoden Anwendung, bei denen anhand bestimmter Kriterien Variablen ein- oder ausgeschlossen werden. Im Rahmen dieser Arbeit wird die schrittweise bedingte Einschlussmethode „vorwärts“ gewählt. Dabei

werden nacheinander diejenigen Variablen dem Modell hinzugefügt, die hinsichtlich ihrer Signifikanz das Modell am meisten verbessern. Dieser iterative Prozess wird so lange wiederholt bis entweder alle signifikanten Variablen eingeschlossen wurden oder eine andere, vordefinierte Bedingung erfüllt ist (Hocking 1976).

Bei der Regressionsanalyse werden mehrere Arten von Variablen unterschieden. Bei kategorialen Variablen wird mindestens eine Kategorie mit einer Referenzkategorie verglichen. Für die Referenzkategorie selbst wird kein Hazard Ratio angegeben, denn es entspricht per definitionem 1. Bei stetigen Variablen spiegelt das Hazard Ratio das Risiko wider, das entsteht, wenn sich die untersuchte Variable um genau eine Einheit vergrößert.

Im Rahmen dieser Arbeit wird das Patientenalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose als stetige Variable untersucht. Der Einfluss des Krebsstadiums wird als kategoriale Variable berechnet, wobei das UICC-Stadium I für beide Krebsentitäten als Referenzkategorie gewählt wird. Die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Komorbiditäten werden ebenfalls als kategoriale Variablen untersucht. Das Hazard Ratio gibt hier das Risiko derer an, die die untersuchte Komorbidität hatten im Verhältnis zur Referenzgruppe derer, die die Komorbidität nicht hatten.

5 ERGEBNISSE

Im Rahmen der durchgeführten Kohortenstudie wurde bei 662 Patientinnen mit Mammakarzinom und 523 Patientinnen und Patienten mit kolorektalem Karzinom der Einfluss des Faktors Komorbidität auf die Überlebensdauer und die Therapieentscheidung untersucht.

Zunächst wurde überprüft, inwieweit die Anwesenheit bestimmter Komorbiditäten das Sterberisiko der Patienten beeinflusste. Dafür wurden Kaplan-Meier-Grafiken angefertigt, um das Überleben in Abhängigkeit von Krebsstadium und Komorbidität (anhand des Charlson-Comorbidity-Index) zu vergleichen. Anschließend wurde untersucht, wie stark sich das Patientenalter, das Krebsstadium sowie die einzelnen Komorbiditäten auf das Überleben auswirken. Als Erstes erfolgt die univariate, danach die multivariate Überlebenszeitanalyse.

Außerdem sollte geprüft werden, welche Therapieentscheidungen getroffen wurden, und welchen Einfluss Komorbiditäten auf diesen Entscheidungsprozess hatten. Dies erfolgt vergleichend anhand von Kreuztabellen mit absoluten und relativen Häufigkeiten.

5.1 Beschreibung der Studienpopulation

Zunächst wird die Zusammensetzung der Studienpopulation hinsichtlich Altersstruktur, Geschlechterverteilung, Krebsstadien und Komorbidität beschrieben. Exemplarisch werden einige Eigenschaften der beiden Studienkollektive tabellarisch abgebildet.

5.1.1 MAMMAKARZINOM

Die Studienpopulation bestand aus 662 Patientinnen, die im Zeitraum von September 2010 bis Dezember 2011 an gynäkologischen Zentren behandelt wurden. Bei 628 wurde ein Mammakarzinom diagnostiziert, bei 34 Patientinnen zeigte sich nach abgeschlossener Diagnostik ein Carcinoma in situ. Im Folgenden werden vereinfachend die Bezeichnungen „Brustkrebspatientinnen“ und „Studienkollektiv mit Mammakarzinom“ verwendet. Im Kontext dieser Arbeit ist damit die gesamte Studienpopulation von Patientinnen sowohl mit Mammakarzinom als auch mit Carcinoma in situ der Brust gemeint.

Alter zum Diagnosezeitpunkt

Das durchschnittliche Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnose lag bei 64,2 Jahren (SD 12,6). Die Altersspannweite lag zwischen 27 und 98 Jahren, der Altersmedian lag bei 64 Jahren. Nachfolgend ist die Altersverteilung in 10-Jahres-Gruppen abgebildet, wobei Patientinnen unter 40 Jahren und über 89 Jahren in den Randgruppen zusammengefasst wurden.

Die meisten Patientinnen (29,0 %) waren zum Zeitpunkt der Diagnose zwischen 60 und 69 Jahre alt. Hiervon ausgehend nimmt die Häufigkeit der Altersgruppen nach oben und nach unten ab. Nur 17 Patientinnen (2,6 %) waren jünger als 40 oder älter als 89 Jahre. Es zeigt sich annähernd eine Normalverteilung des Alters.

Tabelle 8: Mammakarzinom – Altersverteilung

Alter in Gruppen	n	%
< 40 Jahre	12	1,8 %
40 bis 49 Jahre	99	15,0 %
50 bis 59 Jahre	139	21,0 %
60 bis 69 Jahre	192	29,0 %
70 bis 79 Jahre	158	23,9 %
80 bis 89 Jahre	57	8,6 %
> 89 Jahre	5	0,8 %

Stadienverteilung

Im Folgenden wird die Stadienverteilung der Patientinnen mit Mammakarzinom untersucht. In der nachfolgend gezeigten Tabelle ist die Verteilung der Patientinnen auf die UICC-Stadien abgebildet. Fälle, die sich keiner Subgruppe zuordnen ließen, sind mit dem Hinweis „o. n. A.“ (ohne nähere Angabe) versehen.

Am häufigsten lag mit 295 Patientinnen (44,6 %) das UICC-Stadium I vor. 191 Patientinnen (28,9 %) hatten ein Mammakarzinom im UICC-Stadium II. In 89 Fällen (13,4 %) wurde ein Stadium III nachgewiesen. 52 Patientinnen (7,9 %) hatten ein Mammakarzinom des UICC-Stadiums IV. Bei 34 Patientinnen (5,1 %) lag das UICC-Stadium 0 vor, dies entspricht einem Carcinoma in situ der Brustdrüse.

Tabelle 9: Mammakarzinom – Stadienverteilung nach UICC-Klassifikation

UICC-Stadium		n	%	gesamt
0		34	5,1 %	5,1 %
	o. n. A.	11	1,7 %	
I	IA	268	40,5 %	44,6 %
	IB	16	2,4 %	
	o. n. A.	8	1,2 %	
II	IIA	126	19,0 %	29,0 %
	IIB	58	8,8 %	
	o. n. A.	4	0,6 %	
III	IIIA	48	7,3 %	13,4 %
	IIIB	11	1,7 %	
	IIIC	26	7,9 %	
IV		52	7,9 %	7,9 %

Lateralität und Lokalisation

Als Nächstes werden Lateralität und Lokalisation des Primärtumors untersucht.

In 335 Fällen (50,6 %) befand sich der Primärtumor in der linken Mamma, in 327 Fällen (49,4%) in der rechten.

Die häufigste Primärtumorlokalisation war mit 294 Fällen (44,4 %) der obere äußere Quadrant. Am zweithäufigsten wurden Mammakarzinome im oberen inneren Quadranten beobachtet. In 12,7 % der Fälle überlappte der Primärtumor mehrere Teilbereiche. In 7,1 % lag eine Zuordnung der Lokalisation nicht vor. 6,6 % der Karzinome befanden sich im unteren inneren Quadranten, 5,1 % im zentralen Drüsenkörper. In einem Fall war der Primärtumor im Bereich der Mamille lokalisiert.

Nachfolgend abgebildet ist die tabellarische Darstellung der Tumorlokalisation mit absoluten und relativen Häufigkeiten.

Tabelle 10: Mammakarzinom – Häufigkeit der Primärtumorlokalisationen

Lokalisation	n	%
Oberer äußerer Quadrant	294	44,4 %
Oberer innerer Quadrant	88	13,3 %
Mehrere Teilbereiche überlappend	84	12,7 %
Unterer äußerer Quadrant	70	10,6 %
Brust, nicht näher bezeichnet	47	7,1 %
Unterer innerer Quadrant	44	6,6 %
Zentraler Drüsenkörper	34	5,1 %
Mamille	1	0,2 %

Komorbidity

Es folgt die Betrachtung der Begleiterkrankungen zum Zeitpunkt der Diagnose. Im Rahmen dieser Arbeit wurden 19 Erkrankungsgruppen verfasst, welche auch im Charlson-Comorbidity-Index enthalten sind.

In der nachfolgend gezeigten Tabelle sind die relativen und absoluten Häufigkeiten der Begleiterkrankungen im Brustkrebskollektiv abgebildet.

Der Großteil der Brustkrebspatientinnen hatte zum Zeitpunkt der Krebsdiagnose keine im CCI genannte Komorbidity. Dies war insgesamt bei einem Anteil von 61,6 % des Kollektivs der Fall. Die häufigste Nebenerkrankung war ein Diabetes mellitus, woran insgesamt 75 Patientinnen (11,5 %) erkrankt waren. Davon hatten 71 Patientinnen (10,9 % der Studienpopulation) einen Diabetes mellitus ohne Endorganmanifestation, während bei 4 Patientinnen (0,6 %) bereits Endorganschäden als Folge des Diabetes vorhanden waren. Eine Herzinsuffizienz war bei insgesamt 68 Patientinnen (10,6 %) diagnostiziert worden. Bei 9,2 % der Patientinnen lag als Nebenerkrankung ein zweiter solider Tumor ohne Metastasierung vor. 43 Patientinnen (6,6 %) litten an einer COPD.

Zusammenfassend zeigt sich, dass mit Ausnahme der Gruppe der fortgeschrittenen Lebererkrankungen alle Erkrankungsgruppen des CCI in der Studienpopulation beobachtet wurden. Dabei hatte die Mehrheit der Patientinnen zum Zeitpunkt der Krebsdiagnose keine im Charlson-Comorbidity-Index erfasste Komorbidity.

Tabelle 11: Mammakarzinom – Häufigkeiten der Komorbiditäten

Komorbidität	n	%
Keine Komorbidität	408	61,6 %
Diabetes mellitus ohne Endorganmanifestation	71	10,9 %
Herzinsuffizienz	68	10,6 %
Weiteres solides Malignom ohne Metastasierung	56	9,2 %
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	43	6,6 %
Periphere Gefäßerkrankung	26	4,0 %
Moderate bis schwere Nierenerkrankung	21	3,2 %
Zerebrovaskuläre Erkrankung	16	2,5 %
Demenz	16	2,5 %
Myokardinfarkt	15	2,3 %
Rheumatologische oder Bindegewebserkrankung	14	2,2 %
Gastroduodenale Ulkuserkrankung	8	1,2 %
Weiteres solides Malignom mit Metastasierung	7	1,1 %
Hemi- oder Paraplegie	7	1,1 %
Lymphom	4	0,6 %
Leukämie	4	0,6 %
Milde Lebererkrankung	4	0,6 %
Diabetes mellitus mit Endorganmanifestation	4	0,6 %
HIV/AIDS	1	0,2 %
Moderate bis schwere Lebererkrankung	0	0,0 %

Beobachtungszeitraum und Überlebenszeiten

Im Folgenden wird untersucht, wie lange die Patientinnen nach dem Diagnosezeitpunkt lebten, oder wie lange sie im Rahmen der Datenerfassung dieser Studie beobachtet wurden.

Im Mittel lag der Beobachtungszeitraum bei 4,31 Jahren (SD 1,81). Der kürzeste Beobachtungszeitraum lag bei einem Tag. Der längste Beobachtungszeitraum lag bei 7 Jahren und 3 Monaten.

In der unten gezeigten Tabelle ist das kumulative Überleben der Patientinnen mit Mammakarzinom in Intervallen von einem Jahr dargestellt. Patientinnen, die zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes noch am Leben waren, scheiden im

entsprechenden Zeitintervall als zensierte Fälle aus. Nach dem maximalen Beobachtungszeitraum von 7,26 Jahren lebten noch 53,4 % der Brustkrebspatientinnen.

Tabelle 12: Mammakarzinom – Sterbetafel

Jahre nach Diagnose	Kumulatives Überleben in %
0	100,0 %
1	96,7 %
2	92,6 %
3	88,1 %
4	84,5 %
5	80,2 %
6	75,0 %
7	66,1 %
7,26	53,4 %

Therapie

Als Nächstes werden verschiedene Therapieverfahren beleuchtet, die in der Studienpopulation zum Einsatz kamen. Die untersuchten Therapiemodalitäten umfassen die operative Therapie, die Bestrahlung, die Chemotherapie, die endokrine Therapie sowie gezielte Therapieansätze mit Biologicals.

Die absoluten und relativen Häufigkeiten der verschiedenen Therapiemodalitäten sind in der nachfolgenden Tabelle abgebildet.

Mit 634 Patientinnen, das entspricht 95,8 % der Studienpopulation, erhielt die überwiegende Mehrheit eine OP. Dabei wurde am häufigsten brusterhaltend (BET) vorgegangen. Dies war bei 474 Patientinnen (74,8 % Operierten) der Fall, während bei 155 Patientinnen (24,4 % der Operierten) eine Mastektomie durchgeführt wurde. Bei 5 operierten Patientinnen (0,8 %) war das chirurgische Vorgehen nicht bekannt.

Eine Chemotherapie wurde bei 267 Brustkrebspatientinnen (40,3 %) durchgeführt. Bei 3 Patientinnen war unklar, ob sie eine Chemotherapie erhalten hatten.

Die Mehrzahl der Studienpopulation erhielt eine Radiotherapie. Dies traf auf insgesamt 499 Patientinnen zu, entsprechend 75,7 % des Kollektivs. In 3 Fällen wurde nicht berichtet, ob sie einer Strahlentherapie unterzogen wurden.

289 Patientinnen (70,5 %) erhielten eine endokrine Therapie. Bei 252 Patientinnen war unbekannt, ob eine endokrine Therapie durchgeführt wurde.

Eine gezielte Therapie mit Antikörpern wurde lediglich bei 62 Patientinnen durchgeführt, dies entspricht 9,5 % der Studienpopulation. Bei 7 Patientinnen waren keine Informationen hinterlegt, ob eine Antikörpertherapie durchgeführt wurde.

Tabelle 13: Mammakarzinom – Häufigkeit der Therapiemodalitäten

Durchgeführte Therapie	n	%
OP	634	95,8 %
- BET	474	74,8 %
- Mastektomie	155	24,4 %
- Unbekannte OP-Technik	5	0,8 %
Chemotherapie	267	40,5 %
Bestrahlung	499	75,7 %
Endokrine Therapie	289	70,5 %
Antikörpertherapie	62	9,5 %

5.1.2 KOLOREKTALES KARZINOM

Alter zum Diagnosezeitpunkt und Geschlecht

Es wurden im Zeitraum von 2010 bis 2014 insgesamt 523 Patienten mit kolorektalem Karzinom beobachtet. Davon waren 288 Patienten Männer und 235 Frauen. Der Altersmittelwert lag bei 71,2 Jahren mit einer Standardabweichung von 10,5 Jahren. Der Altersmedian lag bei 73 Jahren. Die Altersspannweite lag zwischen 28 und 94 Jahren.

In der nachfolgenden Tabelle sind absolute und relative Häufigkeiten der Altersverteilung in 10-Jahres-Altersgruppen abgebildet. Mit 41,3 % war der größte Anteil der Studienpopulation zwischen 70 und 79 Jahren alt. Davon ausgehend nehmen die Häufigkeiten nach oben und nach unten ab. Lediglich 3,3 % der Patienten hatte ein Alter von 49 Jahren und weniger. Nur 1,5 % der Patienten hatte bei Erstdiagnose ein Lebensalter von 90 Jahren oder mehr.

Tabelle 14: Kolorektales Karzinom – Altersverteilung

Alter in Gruppen	n	%
< 40 Jahre	2	0,4 %
40 bis 49 Jahre	15	2,9 %
50 bis 59 Jahre	48	9,2 %
60 bis 69 Jahre	122	23,3 %
70 bis 79 Jahre	216	41,3 %
80 bis 89 Jahre	112	21,4 %
> 89 Jahre	8	1,5 %

Stadienverteilung

Nachfolgend wird die Stadienverteilung der Patienten mit kolorektalem Karzinom beleuchtet. Die Verteilung ist zur besseren Übersicht nachfolgend tabellarisch abgebildet.

Bei 100 Patienten (19,3 %) lag das UICC-Stadium I vor. Am häufigsten lag das Stadium II vor, dies war bei 166 Patienten (32,0 %) der Fall. Bei 143 Patienten (27,6 %) zeigte sich ein kolorektales Karzinom vom Stadium III, bei 110 Patienten (21,2 %) lag ein Stadium IV vor. Bei einigen Patienten war eine nähere Unterteilung des Stadiums nicht möglich, diese sind mit dem Hinweis „o. n. A.“ (ohne nähere Angabe) versehen. In 4 Fällen konnte aufgrund fehlender Daten kein UICC-Stadium ermittelt werden.

Tabelle 15: Kolorektales Karzinom – Stadienverteilung nach UICC-Klassifikation

UICC-Stadium		n	%	gesamt
I		100	19,3 %	19,3 %
II	o. n. A.	13	2,5 %	32,0 %
	IIA	132	25,4 %	
	IIB	15	2,9 %	
	IIC	6	1,2 %	
III	o. n. A.	12	2,3 %	27,6 %
	IIIA	14	2,7 %	
	IIIB	96	18,5 %	
	IIIC	21	4,0 %	
	o. n. A.	92	17,7 %	
IV	IVA	12	2,3 %	21,2 %
	IVB	6	1,2 %	

Lokalisation

Als Nächstes wird die Lokalisation des Primärtumors untersucht. Bei 68,7 % der Patienten befand sich der Primärtumor im Bereich des Kolons, während bei 28,7 % der Patienten ein Rektumkarzinom vorlag. In 2,7 % der Fälle lag der Primärtumor im Bereich des rektosigmoidalen Übergangs.

Tabelle 16: Kolorektales Karzinom – Häufigkeit der Primärtumorlokalisationen

Lokalisation	n	%
Kolon (C18)	359	68,6 %
Rektosigmoidaler Übergang (C19)	14	2,7 %
Rektum (C20)	150	28,7 %

Komorbidität

178 (34,0 %) Patienten hatten keine im Charlson-Comorbidity-Index enthaltene Begleiterkrankung. Die häufigste Komorbidität war eine Herzinsuffizienz, an welcher insgesamt 140 Patienten erkrankt waren (26,8 %). 96 Patienten (18,3 %) hatten einen Diabetes mellitus, bei 7 (1,7 %) lagen dabei bereits Endorganschäden vor. Bei 66 Patienten (12,6 %) war eine Erkrankung der peripheren Gefäße diagnostiziert worden. 58 Patienten (11,1 %) hatten eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD). In 14,0 % der Fälle lag neben dem Indextumor zusätzlich ein

Malignom ohne Metastasierung vor. Bei 13,6 % der Patienten lag ein Zweitmalignom vor, welches bereits metastasiert hatte.

Zusammenfassend zeigten sich bei knapp zwei Drittel der Patienten mit kolorektalem Karzinom zum Diagnosezeitpunkt mindestens eine Begleiterkrankung, die im Charlson-Comorbidity-Index enthalten ist. Etwa ein Drittel hatte keine Komorbidität. Alle untersuchten Erkrankungen wurden in der Population mit kolorektalem Karzinom mindestens ein Mal beobachtet.

Tabelle 17: Kolorektales Karzinom – Häufigkeiten der Komorbiditäten

Komorbidität	n	%
Keine Komorbidität	178	34,0 %
Herzinsuffizienz	140	26,8 %
Diabetes mellitus ohne Endorganmanifestation	89	17,0 %
Weiteres solides Malignom ohne Metastasierung	73	14,0 %
Weiteres solides Malignom mit Metastasierung	71	13,6 %
Periphere Gefäßerkrankung	66	12,6 %
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	58	11,1 %
Moderate bis schwere Nierenerkrankung	48	9,2 %
Zerebrovaskuläre Erkrankung	41	7,8 %
Myokardinfarkt	32	6,1 %
Gastroduodenale Ulkuserkrankung	27	5,2 %
Demenz	24	4,6 %
Hemi- oder Paraplegie	18	3,4 %
Rheumatologische oder Bindegewebserkrankung	11	2,1 %
Milde Lebererkrankung	12	2,3 %
Moderate bis schwere Lebererkrankung	10	1,9 %
Leukämie	7	1,3 %
Diabetes mellitus mit Endorganmanifestation	7	1,3 %
Lymphom	3	0,6 %
HIV/AIDS	1	0,2 %

Beobachtungszeitraum und Überlebenszeiten

Im Mittel wurden die Patienten für einen Zeitraum von 2,83 Jahren beobachtet (SD 1,66). Der kürzeste Beobachtungszeitraum lag bei 2 Tagen. Der längste Beobachtungszeitraum lag bei 6,06 Jahren.

In der nachfolgend abgebildeten Tabelle ist das kumulative Überleben der Patienten mit kolorektalem Karzinom in 1-Jahres-Intervallen ab dem Zeitpunkt der Diagnose abgebildet.

Am Ende des maximalen Beobachtungszeitraums von 6,06 Jahren lebten noch 52 % der Patienten mit kolorektalem Karzinom.

Tabelle 18: Kolorektales Karzinom – Sterbetafel

Jahre nach Diagnose	Kumulatives Überleben in %
0	100,0 %
1	81,0 %
2	71,8 %
3	64,3 %
4	59,0 %
5	52,5 %
6	52,0 %

Therapie

Als Nächstes wird das Patientenkollektiv hinsichtlich der durchgeführten Therapiemaßnahmen untersucht. Die beobachteten Therapiemodalitäten umfassen die operative Therapie, die Chemotherapie, die Radiotherapie sowie gezielte Therapieansätze mit Antikörpern.

96,3 % der Patienten wurden einer operativen Therapie unterzogen. Mit 187 Fällen wurde dabei am häufigsten eine Hemikolektomie rechts durchgeführt (37,1 % der Operierten). Als zweithäufigste Vorgehensweise wurde bei 139 Patienten eine anteriore Resektion angewendet (27,5 %). Eine segmentale Resektion erfolgte in 63 Fällen (12,5 %). In einem Fall war unbekannt, welche Operationstechnik verwendet wurde.

Mit 309 Fällen (76,3 %) wurde mehrheitlich offen operiert, bei 96 Patienten (23,7 %) wurde eine laparoskopische Vorgehensweise gewählt. Bei 118 Patienten war unbekannt, ob offen oder laparoskopisch operiert wurde.

Eine Chemotherapie erhielten 37,5 % der Patienten. In 16 Fällen war unklar, ob eine Chemotherapie verabreicht wurde.

Eine Bestrahlung wurde bei 14,1 % der Patienten mit kolorektalem Karzinom durchgeführt.

Eine gezielte Therapie mit Antikörpern wurde lediglich in 4 Fällen durchgeführt (0,8 % der Patienten).

Tabelle 19: Kolorektales Karzinom – Häufigkeit der Therapiemodalitäten

Durchgeführte Therapie	n	%
OP	504	96,3 %
- Endoskopische Resektion	9	1,8 %
- Transanale Resektion	5	1,0 %
- Anteriore Resektion	139	27,5 %
- Hartmann-Resektion	14	2,8 %
- Abdomino-perineale Resektion	32	6,3 %
- Hemikolektomie rechts	187	37,1 %
- Hemikolektomie links	49	9,7 %
- Segmentale Resektion	63	12,5 %
- Totale Kolektomie	5	1,0 %
Chemotherapie	190	37,5 %
Radiotherapie	74	14,1 %
Antikörpertherapie	4	0,8 %

5.2 Univariate Überlebenszeitanalyse

Im nächsten Abschnitt werden die Überlebenszeiträume der beiden Karzinomentitäten betrachtet, und welchen Einfluss dabei die Variablen Krebsstadium und Komorbidität auf das Überleben zeigten.

Ausgangszeitpunkt für die Berechnung ist der Zeitpunkt der Erstdiagnose. Für den Endzeitpunkt wurde für jeden Patienten der Überlebensstatus zum Datum des letzten Kontaktes ermittelt. Als Sterbefall wurden diejenigen Fälle gewertet, bei denen zum letzten Kontaktzeitpunkt vom Versterben des Patienten berichtet wurde. Alle anderen Fälle wurden ab dem Datum des Follow-Up zensiert. Die Todesursachen umfassen sowohl tumorabhängige als auch tumorunabhängige Ursachen.

5.2.1 MAMMAKARZINOM

Gruppiert nach UICC-Stadium

Nachfolgend ist die Überlebenszeit der Patientinnen mit Mammakarzinom abgebildet, gruppiert nach UICC-Stadien. Auf der x-Achse dargestellt ist die Zeit nach Diagnosestellung in Jahren. Auf der y-Achse ist der prozentuale Anteil der zum Zeitpunkt x überlebenden Patientinnen dargestellt.

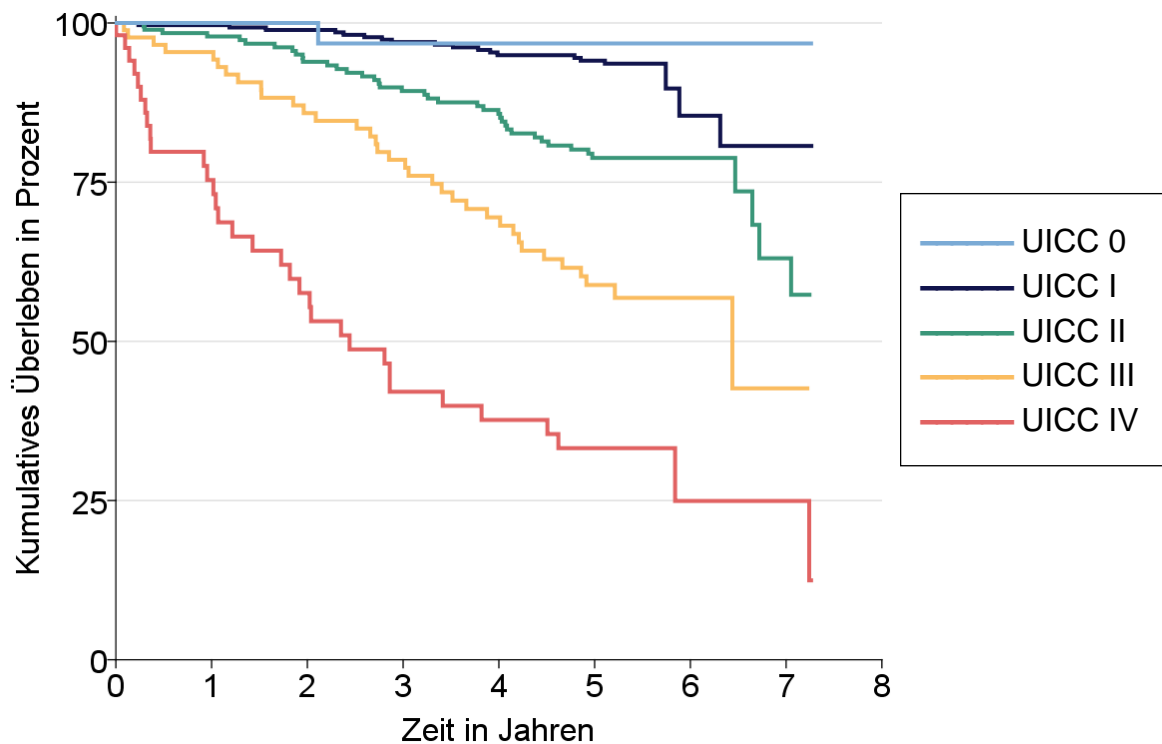
Nach einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren lebten von den Patientinnen mit Stadium I 90,7 %, mit Stadium II 73,8 %, mit Stadium III 53,8 % und mit Stadium IV 25,5 %.

Am Ende des Beobachtungszeitraums lebten 80,7 % der Patientinnen mit Stadium I, 57,3 % der Patientinnen mit Stadium II, 42,6 % der Patientinnen mit Stadium III und 12,5 % der Patientinnen mit Stadium IV. Von den Patientinnen mit Carcinoma in situ verstarb im Beobachtungszeitraum der Studie lediglich eine Patientin.

Die abgebildete Überlebensverteilung erwies sich im Log-Rang-Test als signifikant ($< 0,001$).

Aus der Berechnung zeigt sich der gravierende Einfluss, den das UICC-Stadium auf die Überlebenswahrscheinlichkeit hatte. Höhere Krebsstadien waren mit einer deutlich verkürzten Überlebenszeit assoziiert.

Abbildung 3: Mammakarzinom – Überleben in Abhängigkeit vom UICC-Stadium



Gruppiert nach Charlson-Comorbidity-Index (CCI)

Als nächstes wird die univariate Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Charlson-Comorbidity-Index behandelt.

Die Patientinnen wurden in drei Gruppen unterschiedlicher Komorbidität eingeteilt: Die erste Gruppe (n = 408) umfasst alle Patientinnen mit einem CCI von 0, welche damit keine der beschriebenen Begleiterkrankungen hatten. Der zweiten Gruppe (n = 119) wurden alle Patientinnen zugeordnet, die einen CCI von 1 hatten, was einer Begleiterkrankung mit einer Gewichtung von 1 im CCI entspricht. Zur dritten Gruppe (n = 135) gehören alle Patientinnen, deren CCI einen Punktwert von über 1 ergab – dies ist bei Erkrankungen mit einer Gewichtung von 2 und 3 sowie mehreren parallel vorliegenden Erkrankungen der Fall.

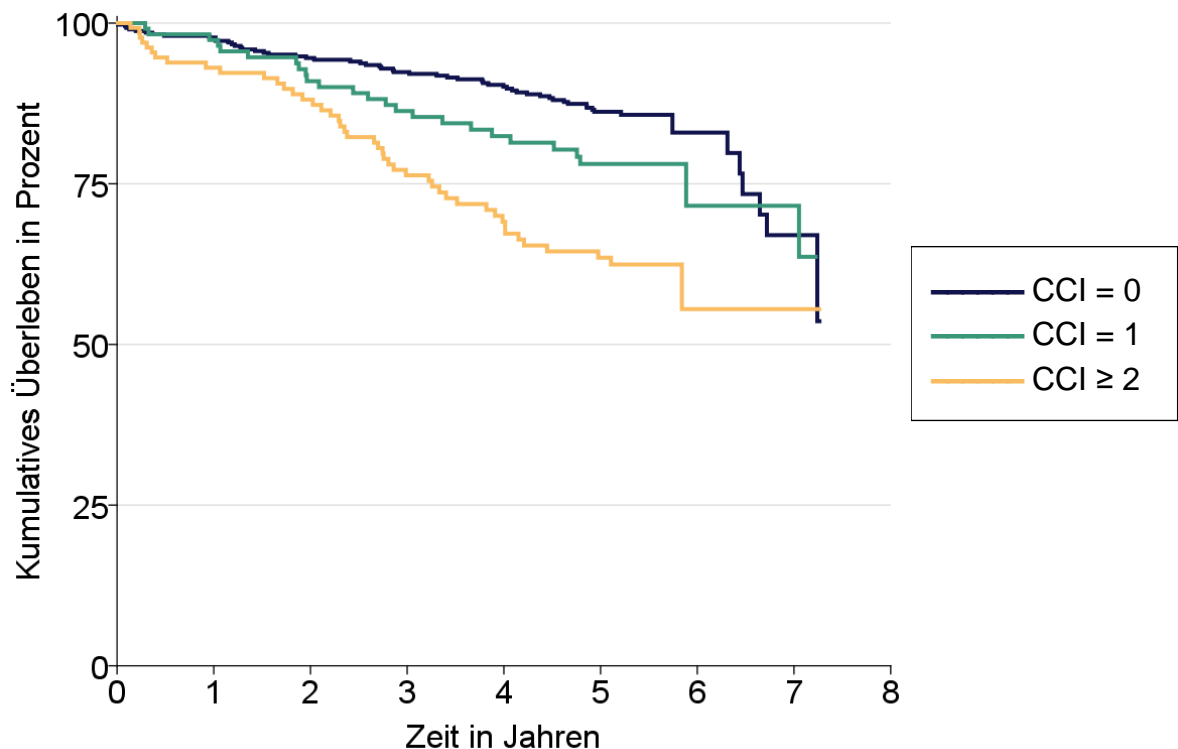
5 Jahre nach Erstdiagnose des Mammakarzinoms lebten von den Patientinnen in der ersten Gruppe 81,4 %, in der zweiten Gruppe 73,8 % und in der dritten Gruppe 59,9 %.

Am Ende des Beobachtungszeitraums kreuzen sich die Kurven aufgrund der erhöhten Zahl an Zensierungen, sodass der Anteil der Überlebenden in den drei Gruppen auf jeweils 54,6 %, 63,6 % und 55,5 % fällt.

Der Log-Rang-Test ergab für die dargestellte Verteilung ein signifikantes Ergebnis ($< 0,001$).

Die Analyse zeigt, dass der Grad der Komorbidität mit deutlichen Unterschieden im Überleben von Patientinnen mit Mammakarzinom assoziiert war. Patientinnen ohne Komorbidität zeigten die günstigsten Überlebenswahrscheinlichkeiten. Demgegenüber war ein höherer Indexwert mit einem kürzeren Überleben verknüpft.

Abbildung 4: Mammakarzinom – Überleben in Abhängigkeit vom Charlson-Comorbidity-Index



5.2.2 KOLOREKTALES KARZINOM

Gruppirt nach UICC-Stadium

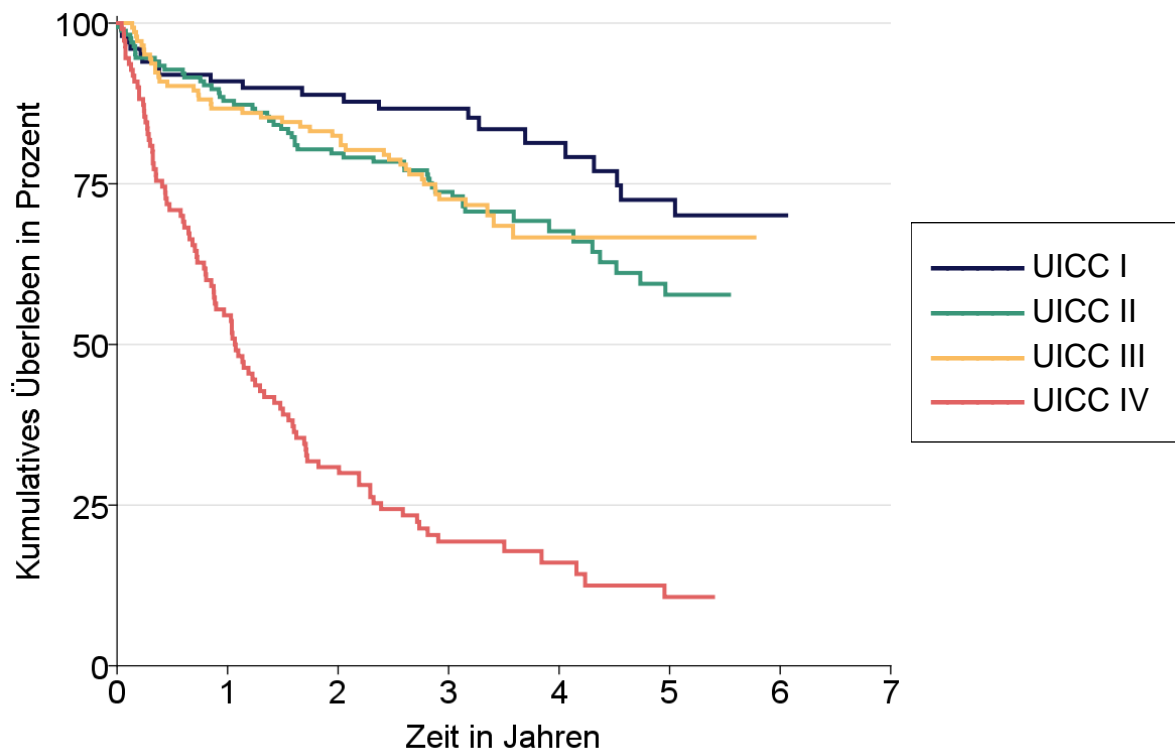
Im Folgenden wird sich der univariaten Überlebenszeitanalyse der Patienten mit kolorektalem Karzinom gewidmet. Zunächst werden die Überlebenszeiten der verschiedenen UICC-Stadien verglichen.

Nach einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren lebten von den Patienten mit Stadium I 72,5 %, mit Stadium II 57,7 %, mit Stadium III 66,7 % und mit Stadium IV 10,7 %. Danach ereignete sich lediglich ein Todesfall in der Gruppe mit Stadium I, sodass am Ende des beobachteten Zeitraums im Stadium I 70,1 %, im Stadium II 57,7 %, im Stadium III 66,7 % und im Stadium IV 10,7 % überlebten.

In Zusammenschau zeigt sich, dass das UICC-Stadium einen starken Einfluss auf das Sterberisiko hatte. Während Patienten mit niedrigeren Stadien mehrheitlich den Zeitraum von 5 Jahren überlebten, zeigte sich in der Gruppe der Patienten mit Tumor im Stadium IV ein massiv verschlechtertes kumulatives Survival. Zwischen den Gruppen mit Stadium II und III hingegen zeigte sich in der Studienpopulation kein Unterschied hinsichtlich des Sterberisikos. Hier lag das kumulative Überleben über den Beobachtungszeitraum nah beieinander.

Im Log-Rang-Test ergab sich für die dargestellte Überlebensverteilung ein signifikantes Ergebnis ($< 0,001$).

Abbildung 5: Kolorektales Karzinom – Überleben in Abhängigkeit vom UICC-Stadium



Gruppiert nach Charlson-Comorbidity-Index (CCI)

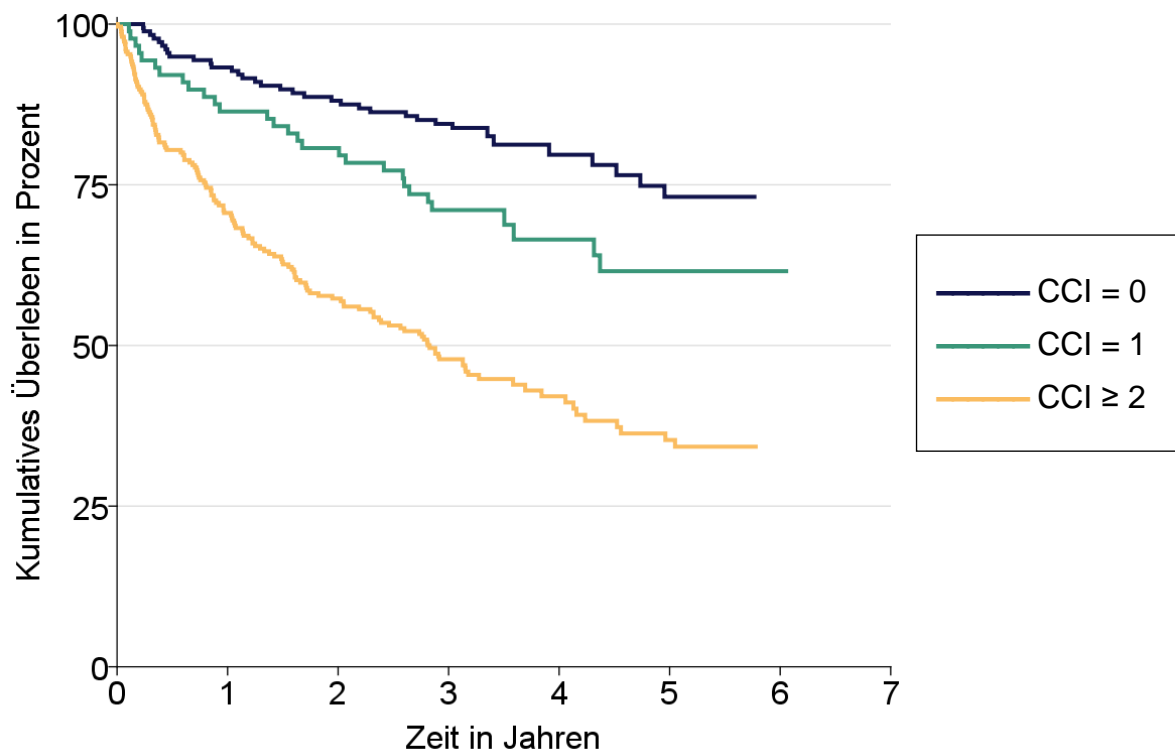
Als nächstes wird untersucht, wie das Überleben mit dem Grad der Komorbidität in Zusammenhang stand.

Dafür wurden, wie im Kollektiv der Brustkrebspatientinnen, die Patienten in drei Gruppen eingeteilt: In der ersten Gruppe ($n = 178$) wurden alle Patienten ohne Komorbidität zusammengefasst. In der zweiten Gruppe ($n = 89$) sind alle Patienten mit einem CCI-Punktwert von 1 enthalten. Der dritten Gruppe ($n = 256$) wurden alle Patienten mit einem CCI von mehr als 1 zugeordnet. Dies trifft bei Begleiterkrankungen mit höherer Gewichtung sowie mehrfachen Begleiterkrankungen zu.

Die Abbildung zeigt, dass ein höherer CCI mit einem höheren Sterberisiko assoziiert war. Während von den Patienten ohne Komorbiditäten nach 5 Jahren noch 73,1 % am Leben waren, lag dieser Anteil bei Patienten mit einer leichten Nebenerkrankung bei 61,6 % und bei Patienten mit mehreren oder schwerwiegenden Nebenerkrankungen bei 34,2 %.

Im Log-Rang-Test zeigte sich, dass die abgebildete Verteilung signifikant war ($<0,001$).

Abbildung 6: Kolorektales Karzinom – Überleben in Abhängigkeit vom Charlson-Comorbidity-Index



5.3 Multivariate Überlebenszeitanalyse nach Cox

Im vorangegangenen Kapitel konnte gezeigt werden, dass einzelne Variablen, namentlich UICC-Stadium und Charlson-Comorbidity-Index, mit signifikanten Unterschieden in den Überlebenszeiten assoziiert waren. Aufbauend auf den Ergebnissen der univariaten Betrachtung wird als nächstes anhand des Cox-Regressionsmodells geprüft, welche Faktoren innerhalb eines multivariaten Modells die Überlebenszeit am besten prognostizieren.

Ergebnis der Berechnung ist ein Modell, welches Auskunft über das relative Risiko der darin enthaltenen Variablen gibt. Das Risiko bezieht sich hier auf die Wahrscheinlichkeit, innerhalb einer Zeiteinheit (Jahre) zu versterben. Während es

mehrere Methoden gibt, Variablen in das Modell einzuschließen, wurde in dieser Arbeit eine Methode genutzt, bei der schrittweise mehr Variablen in das Modell integriert werden. Dabei wird vor jedem Schritt diejenige Variable ermittelt, die das Modell am meisten verbessert und dabei die höchste statistische Signifikanz aufweist.

Berücksichtigt werden für beide Studienkollektive das Lebensalter, das Krebsstadium sowie sämtliche im CCI enthaltenen Erkrankungsgruppen.

5.3.1 MAMMAKARZINOM

Als Erstes wird die Brustkrebspopulation betrachtet. Nach dem schrittweise durchgeführten Berechnungsprozess konnten das Lebensalter, das UICC-Stadium sowie 4 Komorbiditäten als signifikante Einflussfaktoren ermittelt werden. Die Ergebnisse der multivariaten Überlebenszeitanalyse, einschließlich 95 %-Konfidenzintervall, sind zur besseren Darstellung nachfolgend tabellarisch abgebildet.

Tabelle 20: Mammakarzinom – Multivariate Überlebenszeitanalyse nach Cox

Variable	relatives Risiko	Signifikanz	Konfidenzintervall
Alter (Jahre)	1,032	<0,001	1,016 - 1,048
UICC 0	0,479	0,474	0,064 - 3,590
UICC I (Referenz)	1,000		
UICC II	3,052	<0,001	1,762 - 5,285
UICC III	6,479	<0,001	3,686 - 11,390
UICC IV	15,724	<0,001	8,759 - 28,225
Herzinsuffizienz	1,759	0,023	1,080 - 2,864
Moderate bis schwere Nierenerkrankung	2,437	0,006	1,298 - 4,574
Diabetes mellitus mit Endorganmanifestation	6,421	0,001	2,140 - 19,265
Leukämie	5,800	0,015	1,406 - 23,928

Das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose hat im Regressionsmodell ein relatives Risiko von 1,032. Als stetige Variable entspricht dies einem um 3,2 % pro Jahr ansteigenden Risiko zu versterben.

Bei der Analyse nach UICC Stadium wurde das UICC-Stadium I als Referenzkategorie gewählt. Die UICC-Stadien II bis IV zeigten einen signifikanten Unterschied im

Vergleich mit der Referenzkategorie. So erhöhte sich das relative Risiko für diese Stadien auf das 3-, 6- und 16-fache. Die Patientinnen mit Carcinoma in situ (UICC-Stadium 0) zeigten keinen signifikanten Unterschied zur Referenzgruppe, aber es zeichnete sich der Trend ab, dass dieses Stadium prognostisch günstiger zu bewerten war.

In Bezug auf den Einflussfaktor Komorbidität erweisen sich mehrere Nebenerkrankungen als signifikante Einflussfaktoren auf das Überleben. Eine Herzinsuffizienz ging mit einem relativen Risiko von 1,8 einher. Moderate bis schwere Nierenerkrankungen erhöhten das Sterberisiko um das 2,4-fache. Patientinnen mit Diabetes mellitus und daraus resultierenden Endorganmanifestationen hatten ein relatives Risiko von 6,4. Bei einer Leukämie konnte ein relatives Risiko von 5,8 ermittelt werden. Die genannten Ergebnisse waren statistisch signifikant.

Zusammenfassend zeigt sich, dass im Regressionsmodell mehrere Begleiterkrankungen – auch unter Einbeziehung von Alter und Krebsstadium – signifikante Einflussfaktoren auf das Überleben sind. Das relative Risiko kann dabei um ein Vielfaches gesteigert sein.

5.3.2 KOLOREKTALES KARZINOM

Im nächsten Schritt werden die Ergebnisse der multivariaten Überlebenszeitanalyse nach Cox für die Studienpopulation mit kolorektalem Karzinom behandelt. Wie in den Ergebnissen des vorherigen Abschnitts wurden schrittweise das Lebensalter, das UICC-Stadium sowie die Begleiterkrankungen als Einflussfaktoren auf ihren Einfluss hin untersucht.

Dabei zeigten sich im Regressionsmodell das Lebensalter, das Krebsstadium, sowie 3 Begleiterkrankungen als signifikante Faktoren. Die Ergebnisse sind nachfolgend tabellarisch mit 95 %-Konfidenzintervall abgebildet.

Ergebnisse

Tabelle 21: Kolorektales Karzinom – Multivariate Überlebenszeitanalyse nach Cox

Variable	relatives Risiko	Signifikanz	Konfidenzintervall
Alter (Jahre)	1,036	<0,001	1,020 - 1,051
UICC I (Referenz)	1,000		
UICC II	1,665	0,048	1,004 - 2,762
UICC III	1,676	0,055	0,988 - 2,842
UICC IV	10,144	<0,001	6,220 - 16,544
Herzinsuffizienz	1,680	0,001	1,235 - 2,287
Diabetes mellitus ohne Endorganmanifestation	1,442	0,039	1,018 - 2,042
HIV/AIDS	12,732	0,013	1,700 - 95,336

Das Lebensalter des Patienten bei Krebsdiagnose hatte ein relatives Risiko von 1,036. Damit erhöhte sich das Risiko, innerhalb eines Jahres zu versterben, pro Lebensjahr um 3,6 %.

Ein gefährdender Einfluss zeigte sich auch bei den UICC-Stadien. Im Vergleich mit der Referenzkategorie Stadium I lag das relative Risiko in Stadium II bei rund 1,7 und im Stadium IV bei 10,1. Lediglich das Stadium III verfehlt statistische Signifikanz, der Trend deutet jedoch auf ein 1,7-fach erhöhtes Risiko hin.

Eine Herzinsuffizienz erhöhte das Risiko, innerhalb eines Jahres zu versterben, um das 1,7-fache. Patienten mit Diabetes mellitus hatten, trotz fehlender Endorganmanifestation, mit einem relativen Risiko von 1,4 eine verkürzte Überlebensdauer. Bei einer HIV-Erkrankung erhöhte sich ebenfalls das Sterberisiko signifikant, allerdings mit großem Konfidenzintervall.

In Zusammenschau wird deutlich, dass im finalen Regressionsmodell mehrere Komorbiditäten einen signifikanten Einfluss auf das Überleben hatten, auch unter Einbeziehung von Lebensalter und Krebsstadium. Die Komorbiditäten Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus sowie HIV zeigten sich als bedeutende Einflussfaktoren.

5.4 Therapieentscheidung in Abhängigkeit von Komorbidität

Nachdem in den vorherigen beiden Kapiteln mehrere Faktoren identifiziert wurden, die einen signifikanten Einfluss auf das Überleben hatten, soll nun die Therapieentscheidung beleuchtet werden. Dafür wird untersucht, mit welcher Häufigkeit therapeutische Maßnahmen durchgeführt wurden, und ob sich diesbezüglich Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Begleiterkrankungen zeigten. Als Maß für die Komorbidität wird der Indexwert des CCI verwendet, wobei die Gruppeneinteilung aus Kapitel 5.2 beibehalten wird.

5.4.1 MAMMAKARZINOM

Als Erstes wird in der Studienpopulation mit Mammakarzinom untersucht, wie häufig Chemo- und Radiotherapien durchgeführt wurden. In der ersten Gruppe hatten die Patientinnen keine Komorbidität, in der zweiten Gruppe lag eine Erkrankung mit einer Gewichtung von 1 vor, und in der dritten Gruppe waren Patientinnen mit mehreren oder mindestens einer höhergewichteten Begleiterkrankung.

Häufigkeit von Chemotherapie in Abhängigkeit von Komorbidität

Bei Patientinnen, die keine Komorbidität hatten (CCI = 0), wurde mit 43,7 % häufiger eine Chemotherapie verabreicht als bei Patientinnen mit einem CCI von 1 (38,1 %) und ≥ 2 (33,1 %). Im Chi-Quadrat-Test war die abgebildete Verteilung jedoch nicht signifikant (0,078). In 3 Fällen lag keine Information darüber vor, ob eine Chemotherapie gegeben wurde.

Nachfolgend sind die absoluten und in Klammern relativen Häufigkeiten einer chemotherapeutischen Behandlung in den drei genannten Gruppen tabellarisch abgebildet.

Tabelle 22: Mammakarzinom – Chemotherapie-Häufigkeiten, gruppiert nach Charlson-Comorbidity-Index

	Chemotherapie	
	erhalten	nicht erhalten
CCI = 0	177 (43,7 %)	228 (56,3 %)
CCI = 1	45 (38,1 %)	73 (61,9 %)
CCI ≥ 2	45 (33,1 %)	91 (66,9 %)
		Chi-Quadrat: 0,078

Als Nächstes wird untersucht, aus welchem Grund sich gegen eine Chemotherapie entschieden wurde. Dafür wurden alle Patientinnen ausgewählt, die keine Chemotherapie erhielten. Für diese Gruppe wurden nun absolute und relative Häufigkeiten für die angegebenen Begründungen errechnet, gruppiert nach dem Grad der Komorbidität.

In allen Gruppen war die fehlende Indikation der häufigste Grund dafür, dass keine Chemotherapie verabreicht wurde. Dies war bei 75,3 % bis 87,6 % der jeweiligen Gruppe der Fall.

Je höher der Indexwert des CCI ist, desto höher ist der Anteil der Patientinnen, bei denen Kontraindikationen gegen die Chemotherapie vorlagen. Während bei den Patientinnen ohne Begleiterkrankungen nur in 2,3 % der Fälle Kontraindikationen vorlagen, stieg dieser Anteil in den Gruppen mit $CCI = 1$ und $CCI \geq 2$ auf 12,9 % und 15,7 % an.

Hinsichtlich der Ablehnung durch die Patientin oder anderer Gründe ergeben sich keine scharfen Unterschiede zwischen den drei Gruppen. In 16 Fällen war der Grund für die Nichtdurchführung der Chemotherapie nicht bekannt.

Im Chi-Quadrat-Test wurde für die gezeigte Verteilung eine statistische Signifikanz errechnet (0,001), wobei in 4 Zellen eine erwartete Häufigkeit von weniger als 5 berechnet wurde.

Die nachfolgende kreuztabellarische Darstellung zeigt die absoluten und relativen Häufigkeiten, wobei sich die Prozentzahlen auf die Gesamtanzahl der jeweiligen Zeile beziehen.

Tabelle 23: Mammakarzinom – Grund für Nichtdurchführung einer Chemotherapie

	Warum wurde keine Chemotherapie durchgeführt?			
	kontraindiziert	nicht indiziert	Ablehnung durch Pat.	anderer Grund
CCI = 0	5 (2,3 %)	190 (87,6 %)	17 (7,8 %)	5 (2,3 %)
CCI = 1	9 (12,9 %)	58 (82,9 %)	2 (2,9 %)	1 (1,4 %)
CCI ≥ 2	14 (15,7 %)	67 (75,3 %)	7 (7,9 %)	1 (1,1 %)

Chi-Quadrat: 0,001

Als Nächstes wurden die 28 Patientinnen, bei denen eine chemotherapeutische Behandlung kontraindiziert war, genauer untersucht hinsichtlich der Häufigkeit der einzelnen Begleiterkrankungen. Am häufigsten wurden in dieser Gruppe eine Herzinsuffizienz (9 Patientinnen), eine Demenz (8 Patientinnen), ein Diabetes mellitus ohne Endorganmanifestation (6 Patientinnen) sowie eine moderate bis schwere Nierenerkrankung beobachtet (6 Patientinnen). Die absoluten Häufigkeiten der Begleiterkrankungen sind nachfolgend tabellarisch dargestellt.

Tabelle 24: Mammakarzinom – Häufigkeiten der Komorbiditäten bei kontraindizierter Chemotherapie (n = 28 Patientinnen)

Komorbidität	n
Herzinsuffizienz	9
Demenz	8
Moderate bis schwere Nierenerkrankung	6
Diabetes mellitus ohne Endorganmanifestation	6
Periphere Gefäßerkrankung	3
Myokardinfarkt	2
Diabetes mellitus mit Endorganmanifestation	2
Weiteres solides Malignom ohne Metastasierung	2
Weiteres solides Malignom mit Metastasierung	2
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	1
Milde Lebererkrankung	1
Hemi- oder Paraplegie	1
Lymphom	1

Häufigkeit von Radiotherapie in Abhängigkeit von Komorbidität

Brustkrebspatientinnen ohne Begleiterkrankungen erhielten zu 81,3 % eine Strahlentherapie. Damit wurden sie diesbezüglich häufiger therapiert als Patientinnen mit CCI = 1 (74,4 %) und CCI \geq 2 (60,3 %). In 3 Fällen war nicht bekannt, ob eine Radiotherapie durchgeführt wurde. Die Verteilung war im Chi-Quadrat-Test statistisch signifikant ($< 0,001$), wobei in 4 Zellen eine erwartete Häufigkeit von unter 5 errechnet wurde.

Die absoluten und relativen Häufigkeiten für die Radiotherapie sind in der folgenden Tabelle abgebildet.

Tabelle 25: Mammakarzinom – Radiotherapie-Häufigkeiten, gruppiert nach Charlson-Comorbidity-Index

	Radiotherapie	
	erhalten	nicht erhalten
CCI = 0	330 (81,3 %)	76 (18,7 %)
CCI = 1	87 (74,4 %)	30 (25,6 %)
CCI ≥ 2	82 (60,3 %)	54 (39,7 %)
	Chi-Quadrat: < 0,001	

Im nächsten Schritt wird wie im letzten Abschnitt beleuchtet, welche Gründe für die Nichtdurchführung der Radiotherapie angegeben wurden. Zunächst wurden alle Patientinnen identifiziert, die keine Strahlentherapie erhalten haben. In einer Kreuztabelle wurden für diese Gruppe die Begründung mit den drei Komorbiditätsgruppen gegenübergestellt. Errechnet wurden absolute und relative Häufigkeiten.

In allen drei Gruppen war der häufigste Grund für eine nicht durchgeführte Radiotherapie, dass keine Indikation für diese Therapie vorlag. Bei den Patientinnen ohne Komorbidität traf dies auf 72,4 % der Patientinnen zu, bei den Patientinnen mit CCI = 1 auf 67,9 %, und bei den Patientinnen mit CCI ≥ 2 auf 59,6 %.

Von den Patientinnen mit CCI = 0 lagen keine Kontraindikationen gegen die Strahlentherapie vor. In der Gruppe mit CCI = 1 hatten 17,9 % Kontraindikationen, bei den Patientinnen mit CCI ≥ 2 war bei 25,0 % die Therapie kontraindiziert.

Der Anteil der Patientinnen, die eine Radiotherapie ablehnten, war in allen drei Gruppen ähnlich (10,7 % bis 15,9 %). Bei insgesamt 10 Patientinnen lag ein anderer, nicht näher beschriebener Grund vor. In 11 Fällen war der Grund nicht bekannt.

Die Verteilung ist nachfolgend tabellarisch abgebildet und war im Chi-Quadrat-Test statistisch signifikant (0,001), wobei sich in 5 Zellen eine erwartete Häufigkeit von weniger als 5 zeigte.

Tabelle 26: Mammakarzinom – Grund für Nichtdurchführung einer Radiotherapie

	Warum wurde keine Radiotherapie durchgeführt?			
	kontraindiziert	nicht indiziert	Ablehnung durch Pat.	anderer Grund
CCI = 0	0 (0 %)	50 (72,5 %)	11 (15,9 %)	8 (11,6 %)
CCI = 1	5 (17,9 %)	19 (67,9 %)	3 (10,7 %)	1 (3,6 %)
CCI ≥ 2	13 (25,0 %)	31 (59,6 %)	7 (13,5 %)	1 (1,9 %)

Chi-Quadrat: 0,001

Als Nächstes wurde eine Subgruppenanalyse für die 18 Fälle durchgeführt, bei denen eine Radiotherapie kontraindiziert war. Hier wurde beobachtet, dass in dieser Gruppe am häufigsten eine Herzinsuffizienz (7 Patientinnen), eine Demenz (7 Patientinnen), eine moderate bis schwere Nierenerkrankung (5 Patientinnen), weitere Malignome mit und ohne Metastasierung (5 Patientinnen), eine COPD (2 Patientinnen) sowie ein Diabetes mellitus mit und ohne Endorganmanifestation vorlag (4 Patientinnen). Die absoluten Häufigkeiten der Begleiterkrankungen in dieser Subgruppe sind unten nochmals tabellarisch dargestellt.

Tabelle 27: Mammakarzinom – Häufigkeiten der Komorbiditäten bei kontraindizierter Radiotherapie (n = 18 Patientinnen)

Komorbidität	n
Herzinsuffizienz	7
Demenz	7
Moderate bis schwere Nierenerkrankung	5
Weiteres solides Malignom ohne Metastasierung	3
Weiteres solides Malignom mit Metastasierung	2
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	2
Diabetes mellitus ohne Endorganmanifestation	2
Diabetes mellitus mit Endorganmanifestation	2
Myokardinfarkt	1
Periphere Gefäßerkrankung	1
Zerebrovaskuläre Gefäßerkrankung	1
Milde Lebererkrankung	1
Hemi- oder Paraplegie	1
Lymphom	1

5.4.2 KOLOREKTALES KARZINOM

Im Folgenden werden äquivalent zum vorangehenden Abschnitt die Häufigkeiten von Chemo- und Radiotherapie bei Patienten mit kolorektalem Karzinom beleuchtet. Auch hier wird die Gruppeneinteilung beibehalten: In der ersten Gruppe lag keine Komorbidität vor, in der zweiten Gruppe lag eine Begleiterkrankung mit Indexwert 1 vor, und in der dritten Gruppe lagen mehrere oder höhergradige Begleiterkrankungen vor.

Häufigkeit von Chemotherapie in Abhängigkeit von Komorbidität

Als Erstes wird untersucht, wie häufig in den drei Gruppen eine Chemotherapie durchgeführt wurde. Dafür wurden für jede Gruppe absolute und relative Häufigkeiten errechnet.

Bei den Patienten ohne Begleiterkrankungen wurde in 50,3 % eine Chemotherapie durchgeführt. Der Anteil in der Gruppe mit CCI = 1 liegt bei 34,1 %, in der Gruppe mit CCI = 2 bei 29,7 %. Zusammenfassend fällt der Anteil der Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, mit steigendem Charlson-Comorbidity-Index.

Die errechnete Verteilung war im Chi-Quadrat-Test statistisch signifikant ($< 0,001$) und ist nachfolgend noch einmal mit absoluten und relativen Häufigkeiten tabellarisch dargestellt.

Tabelle 28: Kolorektales Karzinom – Chemotherapie-Häufigkeiten, gruppiert nach Charlson-Comorbidity-Index

	Chemotherapie	
	erhalten	nicht erhalten
CCI = 0	87 (50,3 %)	86 (49,7 %)
CCI = 1	29 (34,1 %)	56 (65,9 %)
CCI \geq 2	74 (29,7 %)	175 (70,3 %)

Chi-Quadrat: $< 0,001$

Als Nächstes wurden alle Patienten, bei denen keine Chemotherapie durchgeführt wurde, näher betrachtet. Dafür wurden die Gründe ermittelt, die für die Nichtdurchführung der Chemotherapie angegeben wurden. Dann wurden für die drei Komorbiditätsgruppen absolute und relative Häufigkeiten der Gründe errechnet.

Als häufigster Grund wurde in allen drei Gruppen die fehlende Indikation angegeben. Dieser Grund wurde in den drei Gruppen bei 84,1 % (CCI = 0), 85,7 % (CCI = 1) und bei 61,0 % (CCI ≥ 2) angegeben.

Bei den Patienten ohne Komorbidität war die Chemotherapie nur in einem Fall kontraindiziert. Bei den Patienten mit Begleiterkrankungen lag dieser Anteil in der zweiten Gruppe bei 3,6 %, und in der dritten Gruppe bei 16,5 %.

Die Ablehnung durch den Patienten als Grund für die Nichtdurchführung der Therapie wurde in den drei Gruppen mit ähnlicher Häufigkeit beobachtet (8,9 % bis 12,8 %). Andere, nicht näher genannte Gründe lagen bei 19 Patienten vor. In 15 Fällen war der Grund nicht bekannt.

Nachfolgend sind für die drei oben genannten Gruppen die absoluten und relativen Häufigkeiten der Gründe für die Entscheidung gegen die Therapie genannt. Die gezeigte Verteilung war im Chi-Quadrat-Test statistisch signifikant (< 0,001), wobei für eine Zelle eine erwartete Häufigkeit von kleiner 5 errechnet wurde.

Tabelle 29: Kolorektales Karzinom – Grund für Nichtdurchführung einer Chemotherapie

	Warum wurde keine Chemotherapie durchgeführt?			
	kontraindiziert	nicht indiziert	Ablehnung durch Pat.	anderer Grund
CCI = 0	1 (1,2 %)	69 (84,1 %)	10 (12,2 %)	2 (2,4 %)
CCI = 1	2 (3,6 %)	48 (85,7 %)	5 (8,9 %)	1 (1,8 %)
CCI ≥ 2	27 (16,5 %)	100 (61,0 %)	21 (12,8 %)	16 (9,8 %)

Chi-Quadrat: < 0,001

Nach näherer Betrachtung der 30 Fälle, bei denen die Chemotherapie kontraindiziert war, ergibt sich hinsichtlich der berichteten Begleiterkrankungen folgendes Bild: Am häufigsten lag in dieser Gruppe eine Herzinsuffizienz vor (14 Patienten), gefolgt von einem weiteren metastasierten Malignom (11 Patienten), einer COPD (9 Patienten), einer zerebrovaskulären Erkrankung (9 Patienten) sowie einem Diabetes mellitus ohne Endorganmanifestation (8 Patienten). Die absoluten Häufigkeiten dieser Subgruppenanalyse sind in der nachfolgenden Tabelle abgebildet.

Tabelle 30: Kolorektales Karzinom – Häufigkeiten der Komorbiditäten bei kontraindizierter Chemotherapie (n = 30 Patienten)

Komorbidität	n
Herzinsuffizienz	14
Weiteres solides Malignom mit Metastasierung	11
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	9
Zerebrovaskuläre Erkrankung	9
Diabetes mellitus ohne Endorganmanifestation	8
Myokardinfarkt	6
Hemi- oder Paraplegie	6
Moderate bis schwere Nierenerkrankung	6
Weiteres solides Malignom ohne Metastasierung	6
Periphere Gefäßerkrankung	5
Demenz	5
Diabetes mellitus mit Endorganmanifestation	1
Rheumatische oder Bindegewebserkrankung	1
Lymphom	1
Leukämie	1
Moderate bis schwere Lebererkrankung	1

Häufigkeit von Radiotherapie in Abhängigkeit von Komorbidität

Von den Patienten mit kolorektalem Karzinom erhielten in der Gruppe ohne Begleiterkrankung 25,3 % der Patienten eine Radiotherapie. In der Gruppe mit CCI = 1 wurde bei 13,5 % eine Radiotherapie durchgeführt. 6,6 % der Patienten mit CCI \geq 2 wurden einer Radiotherapie unterzogen.

Zusammenfassend wurde gezeigt, dass je höher der Grad der Komorbidität ist, desto seltener wurde eine Strahlentherapie verabreicht.

Die abgebildete Verteilung war im Chi-Quadrat-Test statistisch signifikant ($< 0,001$) und wird im Folgenden tabellarisch dargestellt.

Tabelle 31: Kolorektales Karzinom – Radiotherapie-Häufigkeiten, gruppiert nach Charlson-Comorbidity-Index

	Radiotherapie	
	erhalten	nicht erhalten
CCI = 0	45 (25,3 %)	133 (74,7 %)
CCI = 1	12 (13,5 %)	77 (86,5 %)
CCI ≥ 2	17 (6,6 %)	239 (93,4 %)

Chi-Quadrat: < 0,001

Abschließend wird untersucht, welche Gründe für die Nichtdurchführung der Radiotherapie angegeben wurden. Dafür wurden alle Patienten mit kolorektalem Karzinom isoliert, die keine Radiotherapie erhielten. Dann wurden, wie in den vorherigen Abschnitten, für die drei Komorbiditätsgruppen absolute und relative Häufigkeiten errechnet.

In allen drei Gruppen wurde mehrheitlich die Nichtdurchführung der Strahlentherapie mit einer fehlenden Indikation begründet (92,4 % bis 98,7 %).

Kontraindikationen lagen in der Gruppe ohne Komorbidität nicht vor. In der zweiten Gruppe wurde dieser Grund einmal genannt, in der dritten Gruppe war dies bei 4,2 % der Patienten der Fall.

Ablehnung der Strahlentherapie durch den Patienten oder andere Gründe waren gruppenübergreifend selten. In insgesamt 8 Fällen war der Grund nicht bekannt.

Die abgebildete Verteilung zeigte im Chi-Quadrat-Test keine statistische Signifikanz (0,099). Zur besseren Übersicht sind die absoluten und relativen Häufigkeitsangaben noch einmal in der folgenden Tabelle abgebildet.

Tabelle 32: Kolorektales Karzinom – Grund für Nichtdurchführung einer Radiotherapie

	Warum wurde keine Radiotherapie durchgeführt?			
	kontraindiziert	nicht indiziert	Ablehnung durch Pat.	anderer Grund
CCI = 0	0 (0,0 %)	127 (98,4 %)	1 (0,8 %)	1 (0,8 %)
CCI = 1	1 (1,3 %)	75 (98,7 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
CCI ≥ 2	10 (4,2 %)	218 (92,4 %)	2 (0,2 %)	6 (2,5 %)

Chi-Quadrat: 0,099

Abschließend sollte untersucht werden, welche Komorbiditäten bei den 11 Patienten vorlagen, die eine Kontraindikation gegen die Radiotherapie hatten. Bei 6 Patienten lag eine Herzinsuffizienz vor, gefolgt von einem weiteren nicht metastasierten Malignom (5 Patienten), einem Diabetes mellitus ohne Endorganmanifestation (4 Patienten) sowie einer moderaten bis schweren Nierenerkrankung (3 Patienten). Die absoluten Häufigkeiten sind zur besseren Übersicht nachfolgend noch einmal tabellarisch dargestellt.

Tabelle 33: Kolorektales Karzinom – Häufigkeiten der Komorbiditäten bei kontraindizierter Radiotherapie (n = 11 Patienten)

Komorbidität	n
Herzinsuffizienz	6
Weiteres solides Malignom ohne Metastasierung	5
Diabetes mellitus ohne Endorganmanifestation	4
Moderate bis schwere Nierenerkrankung	3
Weiteres solides Malignom mit Metastasierung	2
Rheumatische oder Bindegewebserkrankung	2
Myokardinfarkt	2
Zerebrovaskuläre Erkrankung	2
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	1
Periphere Gefäßerkrankung	1
Gastroduodenale Ulkuserkrankung	1
Milde Lebererkrankung	1
Hemi- oder Paraplegie	1
Lymphom	1

6 DISKUSSION

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, das Überleben von Brust- und Darmkrebspatienten und den darauf einwirkenden Einfluss von Komorbiditäten zu messen sowie Unterschiede in der Versorgung von Patienten mit und ohne Komorbidität zu erfassen. Im Rahmen der HIGHCARE-Studie wurden Patienten mit kolorektalem Karzinom (ICD-10: C18-20) und Patientinnen mit Mammakarzinom (ICD-10: C50) in Europa im Hinblick auf den primären Endpunkt des Überlebens untersucht. In Zusammenarbeit mit dem Krebsregister Schleswig-Holstein wurden 523 Patienten mit kolorektalem Karzinom und 662 Patientinnen mit Mammakarzinom rekrutiert.

6.1 Studienpopulation

6.1.1 MAMMAKARZINOM

Bei den Patientinnen mit Mammakarzinom lag das mediane Erkrankungsalter bei 64 Jahren. Die jüngste Patientin war zum Diagnosezeitpunkt 27, die älteste Patientin war 98 Jahre alt. Laut der Daten des Robert-Koch-Instituts liegt das mediane Erkrankungsalter in Deutschland ebenfalls bei 64 Jahren (Robert-Koch-Institut 2019, S. 78).

Hinsichtlich der Stadienverteilung lag bei 44,6 % das UICC Stadium I vor, bei 29,0 % das Stadium II, in 13,4 % zeigte sich ein Tumor des Stadiums III und in 7,9 % der Fälle wurde das Stadium IV diagnostiziert. 34 im Kollektiv erfasste Patientinnen hatten ein nichtinvasives Karzinom der Brust (Carcinoma in situ). Auf ganz Deutschland bezogen zeigt sich in den aktuellen Daten der Krebsregister eine vergleichbare Stadienverteilung (Robert-Koch-Institut 2019, S. 80). Wie eingangs beschrieben ist die Tendenz, dass Mammakarzinome vermehrt in früheren Stadien erkannt werden, in Teilen auf die Erfolge des nationalen Mammographiescreenings zurückzuführen (Hübner et al. 2020).

44,4 % der Tumoren befanden sich im oberen äußeren Quadranten, gefolgt vom oberen inneren Quadranten (13,3 %). Ähnliche Häufigkeitsangaben in Bezug auf die Lokalisation des Primärtumors werden in der Literatur beschrieben (Kaufmann und Pfeleiderer 2008).

Mit Blick auf die demographischen Daten, die Häufigkeiten der Krebsstadien und der Tumorlokalisation kann von einer hohen Repräsentativität des Brustkrebskollektivs ausgegangen werden.

Der Anteil von Brustkrebspatientinnen, der mindestens eine Begleiterkrankung hat, variiert in nationalen Krebsregisterstudien aus Neuseeland, Dänemark und Spanien zwischen 12,7 und 34,4 % (Sarfati et al. 2016; Cronin-Fenton et al. 2007; Parés-Badell et al. 2017). Mit 38,4 % lag dieser Anteil bei den Brustkrebspatientinnen dieser Arbeit etwas höher.

In den zuvor erwähnten Krebsregisterstudien wurden als Begleiterkrankungen am häufigsten Hypertonie, chronische Lungenerkrankungen, Diabetes mellitus und zusätzliche Malignome beschrieben (Sarfati et al. 2016; Parés-Badell et al. 2017). In der Brustkrebspopulation dieser Arbeit waren – ähnlich wie in den internationalen Studien – Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Zweitmalignome sowie eine chronische Lungenerkrankung am häufigsten vertreten.

6.1.2 KOLOREKTALES KARZINOM

Im Studienkollektiv der Patienten mit kolorektalem Karzinom lag das mediane Erkrankungsalter bei 73 Jahren. Die Altersspannweite lag zwischen 28 und 94 Jahren. In der Bundesrepublik Deutschland lag das mediane Erkrankungsalter bei 76 Jahren für Frauen und bei 72 Jahren für Männer und damit in einem ähnlichen Bereich (Robert-Koch-Institut 2019, S. 38).

Das Verhältnis von Frauen zu Männern beträgt in der Studienpopulation rund 1:1,3 und bildet damit eine vergleichbare Geschlechterverteilung wie im gesamten Bundesgebiet ab (1:1,25) (Robert-Koch-Institut 2019, S. 38).

19,3 % der Patienten hatten ein Kolonkarzinom des UICC-Stadiums I. Bei 32,0 % lag das Stadium II vor, 27,6 % hatten ein drittgradiges kolorektales Karzinom, und bei 21,2 % zeigte sich ein Tumor des Stadiums IV. Das RKI berichtet für das gesamte Bundesgebiet eine ähnliche Verteilung der Krebsstadien (Robert-Koch-Institut 2019, S. 40).

In 68,6 % der Fälle befand sich der Primärtumor im Kolon, in 2,7 % lag ein Karzinom des rektosigmoidalen Übergangs vor, und in 28,7 % zeigte sich ein Rektumkarzinom. Dabei stimmt die Verteilung in großen Teilen mit den Gesamtergebnissen des Krebsregisters Schleswig-Holstein überein (Pritzkeleit et al. 2021).

Im Hinblick auf Erkrankungsalter, Geschlechterverhältnis, Stadienverteilung und Tumorlokalisierung ist von einer guten Repräsentativität des Darmkrebskollektivs auszugehen.

Für das kolorektale Karzinom zeigen Krebsregisterdaten aus Neuseeland, Dänemark, Spanien und England, dass der Anteil von Patienten mit kolorektalem Karzinom, der mindestens eine Komorbidität hat, zwischen 28,9 und 56,5 % liegt (Sarfati et al. 2016; Erichsen et al. 2013; Parés-Badell et al. 2017; Fowler et al. 2020). Im Darmkrebsstudienkollektiv dieser Arbeit zeigte sich ein Anteil von 66,0 % mit mindestens einer Begleiterkrankung, der etwas höher lag als bei den Studienergebnissen der anderen Länder.

Am häufigsten wurden in den internationalen Studien die folgenden Begleiterkrankungen beschrieben: Hypertonie, chronische Lungenerkrankungen, Diabetes mellitus, zusätzliche Malignome sowie zerebrovaskuläre Erkrankungen (Erichsen et al. 2013; Parés-Badell et al. 2017; Fowler et al. 2020). In der Studienpopulation aus Schleswig-Holstein waren eine Herzinsuffizienz, ein Diabetes mellitus, weitere Malignome, Gefäßerkrankungen wie die pAVK sowie chronische Lungenerkrankungen am häufigsten vertreten.

Über ein Drittel der Patienten mit kolorektalen Karzinomen hatte Zweitmalignome als Begleiterkrankung. Dieser Anteil erscheint mit Blick auf die in epidemiologischen Studien beschriebenen Häufigkeiten (8,8 % bis 15,8 %) recht hoch (Erichsen et al. 2013; Parés-Badell et al. 2017). Die hohe Rate synchroner und metachroner Verläufe beim kolorektalen Karzinom könnte ein Grund für Unklarheiten bei der korrekten Klassifikation multipler Tumoren sein (Werner et al. 1992; Latournerie et al. 2008). Tumoren in anderen Darmabschnitten könnten einerseits als Zweitumor, andererseits als Rezidive oder multifokaler Tumorbefall gewertet worden sein. Dadurch könnte eine höhere Zahl von Zweitmalignomen in der Studienpopulation erklärt werden. Denkbar ist auch, dass in Einzelfällen die Indexerkrankung fälschlicherweise bei der Ermittlung des CCI miteinberechnet wurde.

6.1.3 DISKUSSION BEIDER TUMORENTITÄTEN

Prävalenzdaten von Komorbidität bei Krebserkrankten variieren stark je nach Krebsart und Population. Hinzu kommt, dass bei der Erfassung und Messung von Komorbidität keine einheitliche Methodik existiert. Die Datenerhebung von Begleiterkrankungen kann auf Grundlage von administrativen Daten von Leistungserbringern oder Kostenträgern erfolgen, andere Modelle stützen sich auf die direkte Befragung des Patienten.

Darüber hinaus stellt sich die Frage, wie sich die Vielzahl verschiedener Erkrankungen sinnvoll zählen und gruppieren lässt. Dafür ist es wichtig, bedeutende Krankheitsgruppen zu identifizieren und dabei Rücksicht auf Schweregrad und Mortalität zu nehmen. In diesem Zusammenhang ist der Charlson-Comorbidity-Index ein häufig verwendetes und gut erforschtes Instrument, um Komorbidität valide und reliabel zu messen (de Groot et al. 2003).

Vergleicht man die beiden Studienkollektive mit Bezug auf die Prävalenz von Komorbidität miteinander, zeigt sich, dass die Brustkrebspatientinnen seltener Komorbiditäten aufweisen als Patienten mit kolorektalem Karzinom. Diese Beobachtung zeigt sich auch in den internationalen Studienergebnissen (Sarfati et al. 2016; Parés-Badell et al. 2017). Eine mögliche Erklärung hierfür liefert die Alterszusammensetzung der Studienpopulationen. In der vorliegenden Arbeit, aber auch in anderen Studien ist das mediane Erkrankungsalter des kolorektalen Karzinoms um etwa 9 Jahre höher als das des Mammakarzinoms (Robert-Koch-Institut 2019, S. 38, 78).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Komorbidität bei beiden untersuchten Krebserkrankungen eine bedeutende Prävalenz zeigte. Dabei waren Erkrankungen des kardiovaskulären Systems, Diabetes mellitus, weitere Malignome sowie chronische Lungenerkrankungen unter den am häufigsten beobachteten Begleiterkrankungen.

6.2 Univariate Überlebenszeitanalyse

6.2.1 MAMMAKARZINOM

Es konnte gezeigt werden, dass in der Brustkrebspopulation höhere Krebsstadien mit signifikant schlechterem Überleben assoziiert waren. Während 5 Jahre nach Erstdiagnose von den Patientinnen mit Stadium I noch 90,7 % lebten, war dies im Stadium IV bei nur 12,5 % der Patientinnen der Fall. Dabei handelt es sich bei den Todesfällen um sowohl tumorabhängige als auch tumorunabhängige Todesursachen.

Laut RKI lag in Deutschland die absolute 5-Jahres-Überlebensrate über alle Stadien hinweg zuletzt bei 79 %. In Bezug auf die einzelnen Krebsstadien nennt das RKI als relative 5-Jahres-Überlebensraten im Stadium I 101 %, im Stadium II 94 %, im Stadium III 73 % und im Stadium IV 29 % (Robert-Koch-Institut 2019, S. 78–80). Diese

Raten wurden allerdings mit den Überlebensraten der Normalpopulation ins Verhältnis gesetzt, sodass nur krebsbedingte Todesursachen betrachtet werden.

Die Ergebnisse bestätigen die Beobachtung, dass das Krebsstadium der zentrale Prädiktor für das Überleben von Brustkrebspatientinnen ist. In besonderem Maße sollte auch die Bedeutung von Fernmetastasen hervorgehoben werden. Während das Überleben bei lokalisierten Befunden vergleichsweise günstig ist, verschlechtert sich die Prognose drastisch, wenn das Mammakarzinom Fernmetastasen ausgebildet hat und somit das UICC-Stadium IV vorliegt.

Deutliche, statistisch signifikante Unterschiede im Überleben zeigten sich auch zwischen den drei nach Charlson-Comorbidity-Index (CCI) eingeteilten Gruppen. Während von den Patientinnen ohne Komorbidität 5 Jahre nach Erstdiagnose noch 81,4 % lebten, waren es bei den Patientinnen mit $CCI = 1$ noch 73,8 % und bei den Patientinnen mit $CCI \geq 2$ nur noch 59,9 %. Im weiteren Kurvenverlauf zeigt sich in der Kaplan-Meier-Abbildung ein Überkreuzen der 3 Kurven, dies ist jedoch eher auf die große Anzahl zensierter Fälle zum Ende des Beobachtungszeitraums zurückzuführen, was sich auch an der nach 5 Jahren ansteigenden Stufengröße ablesen lässt.

Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen 2012 eine Gruppe schwedische Forscher: Auch hier zeigte sich bei Patientinnen mit $CCI = 1$ und in höheren Maße bei Patientinnen mit $CCI \geq 2$ eine deutlich verschlechterte Mortalität (Berglund et al. 2012).

Durch die Beobachtungen bezüglich des Einflusses von Komorbidität auf das Überleben der Brustkrebspatientinnen konnte gezeigt werden, dass das Vorhandensein und die Ausprägung von Begleiterkrankungen signifikante Einflussgrößen waren. Zudem unterstreichen die Ergebnisse die prognostische Bedeutung des Charlson-Index bei Patientinnen mit Mammakarzinom.

6.2.2 KOLOREKTALES KARZINOM

Beim kolorektalen Karzinom hatte das UICC-Stadium ebenfalls wesentliche Auswirkungen auf das Überleben der Patienten. Während im Stadium I nach 5 Jahren noch 72,5 % lebten, war dies im Stadium IV nur noch bei 10,7 % der Fall. Unschärf war die Abgrenzung zwischen Stadium II und III, deren Kurvenverlauf sich in der Kaplan-Meier-Darstellung kaum unterschieden. Dennoch zeigte sich bezüglich der Gesamtverteilung der UICC-Stadien ein signifikantes Ergebnis.

Besonders hervorzuheben ist auch beim kolorektalen Karzinom die Bedeutung des M-Stadiums. Bei bereits erfolgter Fernmetastasierung und damit Vorliegen des UICC-Stadiums IV verschlechterte sich das Überleben drastisch.

Laut bundesweiter Überlebensdaten des Robert-Koch-Instituts liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium I zwischen 89 und 96 % und fällt im Stadium IV auf 13 bis 14 %, wobei hier nur krebsbedingte Todesursachen betrachtet wurden (Robert-Koch-Institut 2019, S. 40).

Zwischen den drei Komorbiditätsgruppen konnte gezeigt werden, dass ein höherer Indexwert im Charlson-Comorbidity-Index mit einem signifikant kürzeren Überleben assoziiert war. So zeigte sich bei Darmkrebspatienten mit einem CCI = 0 nach 5 Jahren ein kumulatives Überleben von 73,1 %, in der Gruppe mit CCI = 1 von 61,6 % und bei Patienten mit einem CCI ≥ 2 von nur 34,2 %. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in einer vergleichbaren Studie aus Italien, allerdings war hier der Unterschied zwischen den drei Gruppen weniger stark ausgeprägt, und es wurden längere Beobachtungszeiträume betrachtet (Marventano et al. 2014).

Die beschriebenen Beobachtungen unterstreichen die Wichtigkeit, bei der Einschätzung der Prognose von Patienten mit kolorektalem Karzinom, auch Komorbidität mit zu berücksichtigen. Zudem bestätigen die Ergebnisse die Aussagekraft des Charlson-Index als Instrument für die Prädiktion von Mortalität in dieser Patientengruppe.

6.3 Multivariate Überlebenszeitanalyse

Aufbauend auf den Ergebnissen der univariaten Überlebenszeitanalyse wurde eine multivariate Überlebenszeitanalyse nach Cox durchgeführt. Als Parameter mit in die Berechnung einbezogen wurden Alter, Stadium nach UICC, sowie die im Rahmen der Studie erfassten einzelnen Begleiterkrankungen.

6.3.1 MAMMAKARZINOM

In der multivariaten Regressionsanalyse der Brustkrebspatientinnen konnte gezeigt werden, dass mehrere Begleiterkrankungen auch nach Adjustierung für UICC-Stadium und Lebensalter das Überleben signifikant beeinflussten. Unter denen im endgültigen Regressionsmodell enthaltenen Komorbiditäten waren eine Herzinsuffizienz (relatives Risiko: 1,8), eine moderate bis schwere Nierenerkrankung (RR: 2,4), Diabetes mellitus mit Endorganmanifestation (RR: 6,4) sowie Leukämie (RR: 5,8).

Das relative Risiko stieg mit zunehmendem Krebsstadium signifikant auf das 3-, 6- und 16-fache an. Bei Patientinnen mit Carcinoma in situ deutete sich ein Trend zu eher günstigeren Verläufen an. Mit zunehmendem Lebensalter stieg das relative Risiko signifikant um 3,6 % pro Jahr an.

Im Vergleich mit Studien mit ähnlicher Thematik war der Einfluss des UICC-Stadiums in der vorliegenden Arbeit mit deutlich höheren relativen Risiken assoziiert (Patnaik et al. 2011; Parés-Badell et al. 2017).

Nach Betrachtung der relativen Risikoangaben für Tumorstadium und Komorbiditäten fällt auf, dass Begleiterkrankungen durchaus ähnliche Auswirkungen auf das Überleben haben könnten wie das Krebsstadium. Auch Patnaik et al. zeigten auf, dass Begleiterkrankungen eine ähnliche prognostische Bedeutung haben könnten wie das Tumorstadium (Patnaik et al. 2011).

6.3.2 KOLOREKTALES KARZINOM

Bei der multivariaten Überlebenszeitanalyse der Patienten mit kolorektalem Karzinom waren unter Adjustierung für Krebsstadium und Lebensalter folgende Begleiterkrankungen signifikante Einflussfaktoren: eine Herzinsuffizienz (RR: 1,7), Diabetes mellitus ohne Endorganmanifestation (RR: 1,4) sowie eine HIV-Erkrankung (RR: 12,7).

Zudem wurde beobachtet, dass das UICC-Stadium wesentliche Auswirkungen auf das Überleben zeigte. Bei Patienten mit Fernmetastasen (Stadium IV) stieg das relative Risiko auf das 10,1-fache. Die relativen Risikoangaben für die Stadien II und III unterschieden sich kaum. Das relative Risiko in Abhängigkeit vom Lebensalter bei Erstdiagnose stieg signifikant um 3,6 % pro Jahr.

Auch hier fällt bezüglich der relativen Risikoangaben auf, dass Komorbidität durchaus einen mit dem Tumorstadium vergleichbaren prognostischen Wert hatte.

6.4 Therapieentscheidung in Abhängigkeit von Komorbidität

6.4.1 MAMMAKARZINOM

Es konnte gezeigt werden, dass Patientinnen mit Mammakarzinom seltener eine Radiotherapie oder Chemotherapie erhielten, wenn sie einen Charlson-Indexwert von 1 oder ≥ 2 hatten. Eine Untersuchung der Gründe hinter diesen

Therapieentscheidungen zeigte, dass in diesen Gruppen häufiger medizinische Kontraindikationen gegen die entsprechenden Therapiemodalitäten vorlagen. Bei der Subgruppenanalyse der Patientinnen mit Kontraindikationen zeigten sich häufig kardiovaskuläre Krankheiten, Demenz, moderate bis schwere Nierenerkrankungen, sowie in wenigen Fällen eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung.

Die pharmakologischen Eigenschaften der verwendeten Wirkstoffe liefern plausible Gründe für diesen Sachverhalt: Wegen der kardiotoxischen Wirkung von Anthracyclinen gehören Erkrankungen des Herzens mit einer verringerten Ejektionsfraktion zu den wichtigsten Kontraindikationen dieser Stoffgruppe (Cardinale et al. 2020). Taxane weisen hingegen eine pulmonale Toxizität auf und können bei Brustkrebspatientinnen eine Pneumonitis induzieren (Bielopolski et al. 2017). Oft kommt bei der adjuvanten und neoadjuvanten Therapie des Mammakarzinoms auch eine Kombination aus Anthracyclinen und Taxanen zum Einsatz. Nachdem diese Kombination zunächst im Verdacht stand, die kardiotoxische Wirkung weiter zu erhöhen, kam eine Metaanalyse zu dem Ergebnis, dass diese Kombination nicht mit einer erhöhten Rate kardiovaskulärer Ereignisse einhergeht (Perotti et al. 2003; Petrelli et al. 2012). Auch chronische Nierenfunktionsstörungen limitieren die Anwendbarkeit mehrerer Chemotherapeutika (Bednarek et al. 2020).

Bei den strahlentherapeutischen Behandlungsansätzen gibt es ebenfalls wichtige unerwünschte Wirkungen, die beachtet werden müssen: Eine Radiotherapie kann zu einer Dermatitis und zu kardiotoxischen Wirkungen führen, zudem wurde nach Bestrahlung der Brust auch vermehrt von einer Pneumonitis oder einer strahlungsinduzierten Lungenfibrose berichtet (Nishioka et al. 1999; Taghian et al. 2001; Adams et al. 2003; Berkey 2010). Kontraindikationen gegen Strahlentherapie sind eine Schwangerschaft, eine vorherige Bestrahlung des betreffenden Bereichs sowie Kollagenosen (Caldana et al. 2018).

Eine Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab geht mit einer weiteren Erhöhung des kardiovaskulären Risikos einher (Onitilo et al. 2014).

In Zusammenschau zeigt sich, dass die beim Mammakarzinom infrage kommenden systemischen und strahlentherapeutischen Therapieansätze insbesondere mit einem erhöhten Risiko für das kardiopulmonale System einhergehen und durch Funktionsstörungen der Nieren erschwert werden. Dadurch können diese

Therapieformen bei Erkrankungen dieser Organe kontraindiziert sein. In der von Kontraindikationen betroffenen Gruppe dieser Studienpopulation wurden Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, chronische Lungenerkrankungen sowie Nierenerkrankungen häufig beobachtet. Aus diesem Grund erscheint es plausibel, dass in der betroffenen Gruppe die beobachteten Begleiterkrankungen die entscheidende Kontraindikation gewesen sein könnte.

6.4.2 KOLOREKTALES KARZINOM

Die Untersuchung der Therapiehäufigkeiten im Darmkrebskollektiv zeigte, dass Patienten seltener eine Strahlen- oder Chemotherapie erhielten, wenn sie einen höheren Komorbiditätsgrad hatten. Als Begründung für die Nichtdurchführung dieser Therapien zeigten sich in diesen Gruppen häufiger Kontraindikationen als in der Gruppe ohne Begleiterkrankungen. Unter denen in dieser Gruppe am häufigsten beobachteten Begleiterkrankungen waren Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, COPD, zusätzliche Malignome, sowie moderate bis schwere Nierenerkrankungen.

Wie eingangs beschrieben kommen bei der adjuvanten und neoadjuvanten Chemotherapie des kolorektalen Karzinoms, meist aufbauend auf den Wirkstoffen Oxaliplatin, 5-FU, Capecitabin und Irinotecan, verschiedene Therapieprotokolle zum Einsatz. Eine Chemotherapie mit den beschriebenen Wirkstoffen geht mit einer Vielzahl unerwünschter Arzneimittelwirkungen einher, darunter eine Myelosuppression, verschiedene kutane Symptome, eine Kardiotoxizität sowie eine Schädigung der Leber (Jansman et al. 2001).

Als Kontraindikationen für diese Chemotherapien gelten daher mehrere Vorerkrankungen, darunter Infektionen oder schwere Wundheilungsstörungen, eine Herzinsuffizienz vom Schweregrad NYHA III bis IV, eine schwere koronare Herzkrankheit, eine präterminale oder terminale Niereninsuffizienz, eine Leberzirrhose (Child B oder C), sowie aus prognostischer Sicht alle weiteren Komorbiditäten, die mit einer eingeschränkten Lebenserwartung einhergehen (Pox et al. 2018; Leitlinienprogramm Onkologie 2019).

Eine Radiotherapie bei Rektumkarzinomen wird erschwert durch unerwünschte Wirkungen wie Erkrankungen des kardiovaskulären Systems, Stuhlinkontinenz und Urininkontinenz (Pollack et al. 2006).

Nach näherer Betrachtung der Darmkrebspatienten dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten, die aufgrund von Kontraindikationen bestimmte Therapien nicht erhalten konnten, besonders häufig Erkrankungen des kardiovaskulären Systems und Nierenfunktionsstörungen aufwiesen: Erkrankungen, die eine Chemo- oder Strahlentherapie erschweren oder sogar kontraindizieren. Aus diesem Grund liegt nahe, dass die beobachteten Komorbiditäten oft die entscheidende Kontraindikation bei der Therapieentscheidung darstellten.

6.4.3 DISKUSSION BEIDER TUMORENTITÄTEN

In Zusammenschau ergibt sich sowohl beim kolorektalen als auch beim Mammakarzinom das Bild, dass Patienten mit Komorbidität seltener bestimmte Therapien erhalten. Zumindest bei einem Teil dieser Patienten könnten die beobachteten Begleiterkrankungen eine Kontraindikation für die Therapie gewesen sein. In einigen Fällen wurden die Therapien auch seitens des Patienten abgelehnt, oder es lagen andere Gründe vor, allerdings geschah dies bei den komorbiden Patienten nicht häufiger als bei Patienten ohne Begleiterkrankung.

6.5 Krebs und Komorbidität

Die Ebenen, auf denen Krebs und Begleiterkrankung miteinander interagieren, sind vielschichtig. Das Ergebnis dieser Arbeit unterstreicht zwei wichtige Kernaussagen in Bezug auf Krebs und Komorbidität: Erstens, welche negativen Auswirkungen Komorbidität auf das Überleben hat. Zweitens, dass sich Unterschiede in den Behandlungsmethoden zwischen Patienten mit und ohne Begleiterkrankungen zeigen. Welche Mechanismen diesen Unterschieden zugrunde liegen und welche Schlüsse daraus zu ziehen sind, ist Gegenstand einer lebhaften wissenschaftlichen Diskussion. Im Folgenden sollen die Interaktionen zwischen Krebs und Komorbidität und deren Hintergründe genauer beleuchtet werden.

Die Interaktionen zwischen Krebs und Komorbidität beginnen bereits vor der Tumordiagnose: Das Risiko an Krebs zu erkranken wird, wie einleitend erwähnt, oft durch chronische Erkrankungen beeinflusst. Dabei können metabolische Prozesse eine Rolle spielen, wie bei Diabetes mellitus, in anderen Fällen kommt es zu entzündlichen Veränderungen des betroffenen Organs, was mit einer kanzerogenen Wirkung einhergehen kann, wie bei der Colitis ulcerosa (Larsson et al. 2005; Larsson et al. 2007; Jess et al. 2012). Insgesamt haben Patienten mit

Krebserkrankungen bei Erstdiagnose eine höhere Prävalenz chronischer Erkrankungen als gleichaltrige Menschen ohne Krebserkrankung (Smith et al. 2008).

Zudem haben Patienten, deren chronische Erkrankungen nicht ausreichend versorgt werden, im Falle einer Krebserkrankung ebenfalls nachteilhafte Umstände. Bei kolorektalen Karzinomen beispielsweise ist ein schlecht eingestellter Diabetes mellitus mit aggressiverer Morphologie und fortgeschrittenem Stadiums des Tumors assoziiert (Siddiqui et al. 2008). Aus diesen Gründen gibt es bereits vor der Krebsdiagnose Mechanismen, die Überlebensunterschiede zwischen Krebspatienten mit und ohne Begleiterkrankung verursachen können.

6.5.1 KREBSDIAGNOSTIK UND KOMORBIDITÄT

Die frühzeitige Diagnose einer Krebserkrankung ist essenziell für die Prognose eines Patienten. Chronische Erkrankungen können die Krebsdiagnostik beeinflussen – die Effekte sind vielseitig und haben teils entgegengesetzte Wirkungen.

Einerseits, so diskutieren Renzi et al., könnten chronische Erkrankungen die Teilnahme an Screeningprogrammen erschweren. Insbesondere Erkrankungen mit Einschränkung der Mobilität oder Kontraindikationen gegen Screeningverfahren (Beispiel: Koloskopie) könnten die Früherkennung behindern. Andererseits könnten chronische Erkrankungen Frühsymptome einer Krebserkrankung maskieren, insbesondere wenn ähnliche Organsysteme betroffen sind. Gewissermaßen konkurriert die chronische Erkrankung mit der Krebserkrankung um medizinische Aufmerksamkeit, was zu einer falschen Priorisierung führen könne. Denkbar ist auch, dass eine chronische Erkrankung zu einer fatalistischen Einstellung des Patienten in Hinblick auf seine Gesundheit führe und dadurch eine verringerte Inanspruchnahme medizinischer Hilfe zur Folge habe. Auf der anderen Seite könnte die engmaschige Versorgung von chronisch Kranken auch förderlich sein und so eine frühzeitige Diagnose ermöglichen (Renzi et al. 2019). Gute Erfahrungen des Patienten mit dem Gesundheitssystem, so diskutieren die Autoren, könnten ihn mit Fähigkeiten ausstatten, die zu einer besseren Sensibilisierung für Gesundheitsfragen, zu positiven Erwartungen und einem höheren Maß an Selbstwirksamkeit führen.

Insgesamt deuten die Beobachtungen jedoch darauf hin, dass bei der Krebsdiagnostik die negativen Wirkungen von Komorbidität überwiegen, und dass der diagnostische Prozess durch Begleiterkrankungen erschwert wird (Gurney et al. 2015; Mounce et al. 2017).

6.5.2 KREBSTHERAPIE UND KOMORBIDITÄT

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen die Beobachtung, dass Krebspatienten mit Komorbidität seltener bestimmte Therapien erhalten. In der Literatur wird dieser Trend sowohl beim kolorektalen und Mammakarzinom, aber auch bei mehreren anderen Tumorerkrankungen beschrieben: Komorbide Krebspatienten erhalten seltener bestimmte Therapieformen, zudem ist ihr Überleben unter der Therapie schlechter (Lee et al. 2010; Sogaard et al. 2013).

Die möglichen Gründe, warum komorbide Patienten seltener bestimmte Therapien erhalten, sind vielfältig. Naheliegender ist, dass die Begleiterkrankung eine Kontraindikation für die infrage kommende Therapie sein kann, was auch ein wesentliches Ergebnis dieser Arbeit ist. Darüber hinaus kann die Nebenerkrankung den Allgemeinzustand des Patienten auch in einem so großen Maße beeinträchtigen, dass von der Therapie abgeraten wird.

Bestimmte Begleiterkrankungen können die negativen Wirkungen einer Therapie verschlimmern und daher ein Grund sein, der gegen die Durchführung dieser Behandlungsmaßnahmen spricht. Beispielsweise könnte es im Rahmen einer Chemotherapie bei Patienten mit Niereninsuffizienz zu einer Zunahme der Toxizität kommen, was zur Folge haben kann, dass entsprechende Therapien abgebrochen oder verzögert oder in ihrer Dosis reduziert werden müssen (Launay-Vacher et al. 2007; Lee et al. 2010; Lotan et al. 2012; Chen et al. 2015).

Wie auch bei der Inanspruchnahme von diagnostischen Methoden könnte ein höheres Maß an Komorbidität bei dem Patienten eine fatalistische Einstellung gegenüber seiner Gesundheit verursachen, die in der Ablehnung der Therapie resultiert (Renzi et al. 2019).

Denkbar ist auch, dass sich Komorbiditäten bei der Kommunikation über die Krebserkrankung negativ auf die Therapiedurchführung auswirken: So könnten beispielsweise Demenz, psychiatrische Erkrankungen oder Hörprobleme Ursache von Kommunikationsproblemen zwischen Arzt und Patient sein und dazu führen, dass Therapieangebote nicht wahrgenommen werden (Renzi et al. 2019).

Beim kolorektalen Karzinom wurde beobachtet, dass der Faktor Komorbidität bei Patienten mit Kolonkarzinom die Wahrscheinlichkeit reduziert, dass eine Chemotherapie verabreicht wird (Etzioni et al. 2008; Sarfati et al. 2009; Cuthbert et al. 2018).

Dabei spricht die Evidenz dafür, dass auch viele komorbide Patienten von diesen Therapieansätzen profitieren würden (Cronin et al. 2006; Gross et al. 2007).

Auch beim Mammakarzinom wird beobachtet, dass Patientinnen in höherem Alter und mit Begleiterkrankungen unterversorgt werden. Velanovich et al. zeigten, dass sich eine Diskrepanz zeigt im Vergleich zwischen den Versorgungssituationen jüngerer und denen älterer Patientinnen, die aufgrund des Alters auch häufiger von Begleiterkrankungen betroffen sind. Die Autoren argumentieren, dass dies aber weniger auf Altersdiskriminierung, sondern auf eine Reihe verschiedener Faktoren zurückzuführen sei: Oft stünden hinter den klinischen Entscheidungen legitime individuelle oder medizinische Gründe, aber auch die begrenzte und heterogene Studienlage lasse den Behandler mit seiner subjektiven Einschätzung allein (Velanovich et al. 2002). Zudem wird betont, dass populationsbezogene Daten der realen Komplexität klinischer Entscheidungssituationen nicht immer gerecht werden, weshalb sie allein nicht ausreichend seien, um klinische Entscheidungen valide zu beurteilen.

6.5.3 DIE BEDEUTUNG VON KOMORBIDITÄT IN DER INTERDISZIPLINÄREN VERSORGUNG

Die besonderen Bedürfnisse komorbider Krebspatienten erfordern ein hohes Maß an interdisziplinärer Zusammenarbeit. Jedoch wurde vermehrt beobachtet, dass gerade bei diesen Patienten die interdisziplinäre Arbeit dem Anspruch nicht gerecht wird. In Tumorboards und anderen multidisziplinären Sitzungen werden ältere Patienten und Patienten mit Begleiterkrankungen seltener vorgestellt als andere (Rollet et al. 2021). Zudem zeigt die Literatur, dass in diesen Sitzungen Informationen über Komorbidität oft fehlen oder im Beschluss nicht ausreichend berücksichtigt werden (Stairmand et al. 2015; Abukar et al. 2018). Dies wirke sich negativ auf die Versorgung dieser Patienten aus.

Weil Begleiterkrankungen in multidisziplinären Sitzungen oft nicht ausreichende Berücksichtigung finden, werden Beschlüsse aus diesen Sitzungen in einigen Fällen nicht adäquat umgesetzt: Eine aktuelle Studie zeigte, dass Komorbidität der häufigste Grund dafür ist, dass Behandlungsempfehlungen des Tumorboards nicht befolgt werden (Basta et al. 2017).

Auch wenn Komorbidität in multidisziplinären Treffen thematisiert wird, hat dies nicht notwendigerweise eine bessere Therapie zur Folge. Es wurde beobachtet, dass bei

komorbiden Patienten in den interdisziplinären Sitzungen oft zu einer übermäßig konservativen Therapie geraten werde, auch wenn die zur Verfügung stehende Literatur zeige, dass intensivere Therapieschemata in vielen Fällen auch bei Komorbidität wirksam seien und gut toleriert werden (Stairmand et al. 2015).

6.5.4 KONKURRIERENDE TODESURSACHEN

Die Versorgung von komorbiden Krebspatienten stellt Ärzte vor besondere Herausforderungen. Ob von der Krebserkrankung oder von der Begleiterkrankung die größere Gefahr für den Patienten ausgeht, ist oft schwer einzuschätzen. In der Fachliteratur wird in diesem Zusammenhang von konkurrierenden Todesursachen gesprochen: „Woran stirbt der Patient?“ (Müller-Waldeck 2018).

Vor diesem Hintergrund ist es sehr wichtig, dass dem Behandler in Bezug auf Begleiterkrankungen alle relevanten Informationen zur Verfügung stehen, bevor Therapieentscheidungen oder Prognosen getroffen werden. Eine falsche Einschätzung oder fehlende anamnestiche Erfragung von Komorbidität durch den Arzt kann eine Über- oder Unterversorgung von Patienten zur Folge haben (Ozanne et al. 2009).

Die Bedeutung, die Komorbidität für das Überleben hat, ist nicht für alle Tumoren und Tumorstadien gleich. Vielmehr gilt: Je günstiger die Prognose des Tumors, desto größer ist der Effekt von Komorbidität (Satariano und Ragland 1994; Read et al. 2004; Gross et al. 2006; Braithwaite et al. 2012). Patienten mit einer infausten Krebsprognose haben, egal ob mit oder ohne Komorbidität, eine ausgesprochen schlechte Lebenserwartung – der Effekt von Komorbidität fällt hier eher gering aus. Eine größere Rolle spielt Komorbidität dann, wenn die Tumorerkrankung eine bessere Prognose aufweist. Dies hat zur Folge, dass die Prognose weniger durch den Krebs und mehr durch die Begleiterkrankung limitiert wird. Betrachtet man diesen inversen Zusammenhang, ist es möglicherweise gerechtfertigt, wenn bei hochgradig komorbiden Krebspatienten aggressive Therapieregime nicht durchgeführt werden: Aufgrund der bereits limitierten Lebenserwartung durch die Komorbidität würden sie ohnehin kaum von der Therapie profitieren.

Durch die zunehmende Optimierung von Früherkennungsmaßnahmen und den sich ständig verbessernden Behandlungsmöglichkeiten ist zu erwarten, dass sich die Prognose von Tumorerkrankungen in der Zukunft noch weiter verbessert. Dies hätte wiederum zur Folge, dass Komorbidität als konkurrierende Todesursache an Bedeutung gewinnt.

6.5.5 KOMORBIDITÄT NACH DER KREBSERKRANKUNG

Auch nach abgeschlossener Behandlung einer Krebserkrankung bleibt Komorbidität ein wichtiger Faktor: Krebsüberlebende zeigen im Vergleich mit Gleichaltrigen ohne Krebs erhöhte Raten verschiedener Begleiterkrankungen (Roy et al. 2018).

Aufgrund der Notwendigkeit intensiver und nebenwirkungsreicher Therapieverfahren kann Komorbidität von Krebspatienten und Krebsüberlebenden auch Folge der Therapie sein. Eine Chemotherapie kann, wie bereits erwähnt, beim kolorektalen Karzinom zu Erkrankungen des kardiovaskulären Systems, der Leber sowie einer Myelosuppression führen (Jansman et al. 2001). Als Folge von Bestrahlung bei Rektumkarzinomen kann es zu kardiovaskulären Schäden sowie Stuhl- und Urininkontinenz kommen (Pollack et al. 2006). Beim Mammakarzinom werden nach der Therapie insbesondere Störungen des kardiopulmonalen Systems beobachtet (Nishioka et al. 1999; Yeh und Bickford 2009; Onitilo et al. 2014; Bielopolski et al. 2017). Gelegentlich wird nach der chirurgischen Therapie von Brustkrebspatientinnen ein Lymphödem beobachtet, in diesen Fällen kommt es zu deutlichen Einschränkungen der Lebensqualität (Velanovich und Szymanski 1999).

Auch die prognostische Bedeutung von Komorbidität ist nach überlebter Brustkrebs-erkrankung erheblich (Braithwaite et al. 2012). Gleiches gilt für das kolorektale Karzinom, bei dem laut einer aktuellen Studie Krebsüberlebende mit Komorbiditäten, insbesondere mit kardiovaskulären Erkrankungen und Diabetes mellitus, das schlechteste Langzeitüberleben zeigen (Cuthbert et al. 2018). Untersuchungen an verschiedenen Krebserkrankungen zeigen, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Krebsüberlebenden von allen gemessenen Faktoren am meisten unter Komorbidität leidet (Vissers et al. 2013).

6.5.6 STÄRKEN UND SCHWÄCHEN

Wie in den vorherigen Kapiteln bereits erwähnt gilt der Charlson-Comorbidity-Index als valider und reliabler Parameter, um die mit Komorbidität verbundene Mortalität abzuschätzen (de Groot et al. 2003). Limitationen dieses Instrumentes sind jedoch die hohe Zahl an häufigen Begleiterkrankungen, die nicht im Index enthalten sind. Insbesondere zu erwähnen sind Diagnosen, die in vergleichbaren Studien mit hoher Prävalenz beschrieben wurden, wie eine Hypertonie, kardiale Arrhythmien, Koagulationsstörungen, sowie Depression und andere psychiatrische Diagnosen (Sarfati et al. 2016; Fowler et al. 2020). Zur Prävalenz und Auswirkung von weiteren

Begleiterkrankungen außerhalb des CCI konnte somit in dieser Arbeit keine Aussage getroffen werden. Darüber hinaus werden im Charlson-Comorbidity-Index zu zahlreichen Begleiterkrankungen keine Informationen bezüglich des Schweregrades erfasst. Trotz dieser Limitationen findet der Charlson-Index breite Verwendung in der Forschung aufgrund seines hohen prognostischen Wertes, was in dieser Arbeit ebenfalls bestätigt werden konnte.

Nicht nachgewiesen wurde in der vorliegenden Arbeit bei der Überlebenszeitanalyse ein statistisch signifikanter Überlebenszeitunterschied zwischen den UICC Stadien II und III des kolorektalen Karzinoms. Es blieb unklar, warum entgegen der Erwartung keine Verschlechterung des Überlebens im Stadium III beobachtet wurde.

Darüber hinaus sind bei der multivariaten Überlebenszeitanalyse nach Cox nur ein Teil der erfassten Begleiterkrankungen signifikante Einflussfaktoren im Regressionsmodell. Um auch die Überlebensauswirkungen von selteneren Komorbiditäten messbar zu machen sind ebenfalls größere Patientenpopulationen mit sehr hoher Vollständigkeit der Daten notwendig.

6.5.7 RELEVANZ UND AUSBLICK

Komorbidität hat bei Krebskranken in vielen Populationen eine hohe Prävalenz und bedeutende Auswirkungen auf das Überleben. Aufgrund der demographischen Veränderungen, die sich in vielen westlichen Ländern vollzieht, aber auch mit Verbesserung von diagnostischen und therapeutischen Methoden in der Krebsbehandlung ist zu erwarten, dass der Faktor Komorbidität in Zukunft an Bedeutung gewinnen wird.

Komorbidität ist, anders als beispielsweise das Lebensalter, ein multidimensionaler Faktor. Die Interaktionsebenen mit der Indexerkrankung sind vielseitig und noch nicht abschließend erforscht. Der Einfluss chronischer Erkrankungen auf Krebs beginnt vor der Diagnose bei der Tumorgenese, ist bei der Behandlung auf der Ebene der Diagnostik und der Therapie präsent und prägt über die Krebserkrankung hinaus das Leben von Betroffenen. In Zukunft sind weitere Untersuchungen der zugrundeliegenden Mechanismen erforderlich, um Krebspatienten mit Begleiterkrankungen besser zu versorgen.

Die Ergebnisse dieser Studie könnten auch wichtig sein im Hinblick auf die Zertifizierung und das Benchmarking von Krebszentren: Wenn das Überleben von

Krebspatienten verglichen wird, reicht es keineswegs aus, nur für Stadium oder für Alter zu adjustieren. Der Einfluss von Komorbidität auf das Überleben ist ein signifikanter Einflussfaktor, weshalb sich Komorbiditätsunterschiede in den Behandlungsergebnissen widerspiegeln und daher mitberücksichtigt werden sollten.

Es werden zwischen komorbiden und nicht komorbiden Patienten Unterschiede bei der Therapie beobachtet. Dabei könnten Therapien aufgrund von Begleiterkrankungen auch kontraindiziert gewesen sein, was als nachvollziehbarer Grund zumindest einen Teil dieser Diskrepanz erklärt. Dennoch wird auch über diesen Sachverhalt hinaus in der Literatur berichtet, dass einige komorbide Patienten von den Therapien profitieren könnten. Um auch diesen Patienten eine optimale Versorgung zu gewährleisten, ist weitere Forschung erforderlich, bei der Komorbidität als Einflussfaktor stärker mitberücksichtigt wird.

7 ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden 662 Patientinnen mit Mammakarzinom und 523 Patienten mit kolorektalen Karzinom hinsichtlich ihrer Begleiterkrankungen und der Überlebenszeit nach Diagnose ausgewertet. Aufbauend auf Daten des Krebsregisters Schleswig-Holstein wurden allgemeine Informationen über die Tumorerkrankung mit Versorgungsdaten ergänzt. Der Grad der Komorbidität jedes Patienten wurde anhand des Charlson-Comorbidity-Index (CCI) ermittelt.

Ein erheblicher Teil beider Studienpopulationen hatte Komorbiditäten: 38,4 % der Brustkrebspatientinnen und 66,0 % der Darmkrebspatienten hatten mindestens eine Begleiterkrankung. Am häufigsten wurden in beiden Studienpopulationen Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen, weitere Malignome, sowie chronische Lungenerkrankungen beobachtet.

In beiden Studienkollektiven zeigte sich in der univariaten Überlebenszeitanalyse bei Patienten mit einem höheren CCI-Wert eine signifikant kürzere Überlebenszeit ab dem Diagnosezeitpunkt. Bei den Patientinnen mit Mammakarzinom wurde beobachtet, dass nach 5 Jahren noch 81,4 % der Patientinnen ohne Komorbidität lebten, jedoch nur 73,8 % und 59,9 % der Patientinnen mit einem Charlson-Indexwert von 1 und ≥ 2 . In der Studienpopulation mit kolorektalem Karzinom wurde die gleiche Tendenz beobachtet: Während nach 5 Jahren noch 73,1 % der Patienten ohne Begleiterkrankungen lebten, war dies bei Patienten mit einem CCI-Wert von 1 und ≥ 2 nur bei jeweils 61,6 % und 34,2 % der Fall.

In der multivariaten Überlebenszeitanalyse konnten mehrere Begleiterkrankungen identifiziert werden, die – adjustiert für Lebensalter und UICC-Stadium – das Sterberisiko signifikant erhöhten. Bei den Patientinnen mit Mammakarzinom waren dies eine Herzinsuffizienz, eine moderate bis schwere Nierenerkrankung, ein Diabetes mellitus mit Endorganmanifestation und eine Leukämie. Unter den Patienten mit kolorektalem Karzinom zeigte sich ein erhöhtes relatives Risiko bei einer Herzinsuffizienz, bei einem Diabetes mellitus ohne Endorganmanifestation und einer HIV-Erkrankung.

Anschließend wurde untersucht, welche Unterschiede sich bei den Therapieentscheidungen zwischen Patienten mit und ohne Komorbiditäten zeigten. Patienten mit Komorbiditäten erhielten seltener Krebstherapien. Bei beiden Tumorentitäten

wurde beobachtet, dass bei Patienten mit einem Charlson-Indexwert von 1 und ≥ 2 seltener eine Chemo- oder Radiotherapie durchgeführt wurde. Bei den davon betroffenen Patienten lagen häufiger Kontraindikationen gegen die entsprechenden Therapieverfahren vor.

Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstreichen, wie wichtig es ist, bei der Behandlung von Krebspatienten Begleiterkrankungen mit zu berücksichtigen. Nicht nur war die Prävalenz von Komorbidität bei den untersuchten Krebspatienten bedeutend hoch, auch zeigte sich ein signifikant schlechteres Überleben komorbider Patienten, sowie abweichende Therapieentscheidungen bei den von Komorbidität betroffenen Patienten. Zusätzlich legen die Ergebnisse nahe, dass im Rahmen der Forschung, aber auch beispielsweise bei der Zertifizierung von Krebszentren, neben den Faktoren Alter und Krebsstadium auch Komorbidität berücksichtigt werden soll.

8 LITERATURVERZEICHNIS

- Abukar AA, Ramsanahie A, Martin-Lumbard K, Herrington ER, Winslow V, Wong S, Ahmed S, Thaha MA (2018): Availability and feasibility of structured, routine collection of comorbidity data in a colorectal cancer multi-disciplinary team (MDT) setting. *Int J Colorectal Dis* 33, 1057–1061
- Adams MJ, Hardenbergh PH, Constine LS, Lipshultz SE (2003): Radiation-associated cardiovascular disease. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 45, 55–75
- Armstrong N, Ryder S, Forbes C, Ross J, Quek RG (2019): A systematic review of the international prevalence of BRCA mutation in breast cancer. *Clin Epidemiol* 11, 543–561
- Basta YL, Bolle S, Fockens P, Tytgat KMAJ (2017): The Value of Multidisciplinary Team Meetings for Patients with Gastrointestinal Malignancies: A Systematic Review. *Ann Surg Oncol* 24, 2669–2678
- Bednarek A, Mykała-Cieśla J, Pogoda K, Jagiełło-Gruszczyńska A, Kunkiel M, Winder M, Chudek J (2020): Limitations of Systemic Oncological Therapy in Breast Cancer Patients with Chronic Kidney Disease. *Journal of Oncology* 2020, e7267083
- Berglund A, Wigertz A, Adolfsson J, Ahlgren J, Fornander T, Wärnberg F, Lambe M (2012): Impact of comorbidity on management and mortality in women diagnosed with breast cancer. *Breast cancer research and treatment* 135, 281–289
- Berkey FJ (2010): Managing the Adverse Effects of Radiation Therapy. *AFP* 82, 381–388
- Bielopolski D, Evron E, Moreh-Rahav O, Landes M, Stemmer SM, Salamon F (2017): Paclitaxel-induced pneumonitis in patients with breast cancer: case series and review of the literature. *J Chemother* 29, 113–117
- Bland JM, Altman DG (1998): Survival probabilities (the Kaplan-Meier method). *BMJ* 317, 1572–1580
- Bland JM, Altman DG (2004): The Logrank Test. *BMJ* 328, 1073
- Braithwaite D, Moore DH, Satariano WA, Kwan ML, Hiatt RA, Kroenke C, Caan BJ (2012): Prognostic Impact of Comorbidity among Long-Term Breast Cancer Survivors: Results from the LACE Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21, 1115–1125
- Bright CJ, Rea DW, Francis A, Feltbower RG (2016): Comparison of quadrant-specific breast cancer incidence trends in the United States and England between 1975 and 2013. *Cancer Epidemiol* 44, 186–194
- Brusselaers N, Lagergren J (2017): The Charlson Comorbidity Index in Registry-based Research. *Methods Inf Med* 56, 401–406

- Caldana M, Pellini F, Lombardi D, Mirandola S, Invento A, Pollini GP (2018): Breast cancer and neoadjuvant chemotherapy: indications for and limits of breast-conserving surgery. *Ann Ital Chir* 89, 392–397
- Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM (2020): Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Front Cardiovasc Med* 7, 26
- Cardoso R, Zhu A, Guo F, Heisser T, Hoffmeister M, Brenner H (2021): Incidence and Mortality of Proximal and Distal Colorectal Cancer in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 118, 281–287
- Chan DSM, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, Norat T (2011): Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* 6, e20456
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR (1987): A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases* 40, 373–383
- Chen J, Wang X, Luo P, He Q (2015): Effects of unidentified renal insufficiency on the safety and efficacy of chemotherapy for metastatic colorectal cancer patients: a prospective, observational study. *Support Care Cancer* 23, 1043–1048
- Chen S, Parmigiani G (2007): Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 25, 1329–1333
- Chlebowski RT (2013): Nutrition and physical activity influence on breast cancer incidence and outcome. *Breast* 22 Suppl 2, S30-37
- Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, Rodabough RJ, Gilligan MA, Cyr MG, Thomson CA, et al. (2003): Influence of Estrogen Plus Progestin on Breast Cancer and Mammography in Healthy Postmenopausal Women The Women’s Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 289, 3243–3253
- Chow E (2002): Radiation treatment for breast cancer. Recent advances. *Can Fam Physician* 48, 1065
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2012): Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *The Lancet Oncology* 13, 1141–1151
- Cronin DP, Harlan LC, Potosky AL, Clegg LX, Stevens JL, Mooney MM (2006): Patterns of care for adjuvant therapy in a random population-based sample of patients diagnosed with colorectal cancer. *The American Journal of Gastroenterology*
- Cronin-Fenton DP, Nørgaard M, Jacobsen J, Garne JP, Ewertz M, Lash TL, Sørensen HT (2007): Comorbidity and survival of Danish breast cancer patients from 1995 to 2005. *Br J Cancer* 96, 1462–1468

- Cuthbert CA, Hemmelgarn BR, Xu Y, Cheung WY (2018): The effect of comorbidities on outcomes in colorectal cancer survivors: a population-based cohort study. *J Cancer Surviv* 12, 733–743
- Dass SA, Tan KL, Selva Rajan R, Mokhtar NF, Mohd Adzmi ER, Wan Abdul Rahman WF, Tengku Din TADA-A, Balakrishnan V (2021): Triple Negative Breast Cancer: A Review of Present and Future Diagnostic Modalities. *Medicina (Kaunas)* 57, 62
- de Groot V, Beckerman H, Lankhorst G, Bouter L (2003): How to measure comorbidity. A critical review of available methods. *Journal of Clinical Epidemiology* 56, 221–229
- Deyo R (1992): Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *Journal of Clinical Epidemiology* 45, 613–619
- Elston CW, Ellis IO (1991): Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 19, 403–410
- Engin A (2017): Obesity-associated Breast Cancer: Analysis of risk factors. *Adv Exp Med Biol* 960, 571–606
- Erichsen R, Horváth-Puhó E, H Iversen L, Lash TL, Sørensen HT (2013): Does comorbidity interact with colorectal cancer to increase mortality? A nationwide population-based cohort study. *Br J Cancer* 109, 2005–2013
- Etzioni DA, El-Khoueiry AB, Beart Jr RW (2008): Rates and predictors of chemotherapy use for stage III colon cancer. *Cancer* 113, 3279–3289
- Fearon ER, Vogelstein B (1990): A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 61, 759–767
- Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, Negri E, Straif K, Romieu I, La Vecchia C, et al. (2011): Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol* 22, 1958–1972
- Fischer U, Luftner-Nagel S, Baum F: Mammadiagnostik. In: Fischer U, Baum F (Hrsg.): *Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms*. 1. Auflage; Georg Thieme Verlag 2014
- Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong J-H, Wolmark N (2002): Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 347, 1233–1241
- Fowler H, Belot A, Ellis L, Maringe C, Luque-Fernandez MA, Njagi EN, Navani N, Sarfati D, Rachet B (2020): Comorbidity prevalence among cancer patients: a population-based cohort study of four cancers. *BMC Cancer* 20, 2

- Gross CP, McAvay GJ, Krumholz HM, Paltiel AD, Bhasin D, Tinetti ME (2006): The effect of age and chronic illness on life expectancy after a diagnosis of colorectal cancer: implications for screening. *Ann Intern Med* 145, 646–653
- Gross CP, McAvay GJ, Guo Z, Tinetti ME (2007): The impact of chronic illnesses on the use and effectiveness of adjuvant chemotherapy for colon cancer. *Cancer* 109, 2410–2419
- Gurney J, Sarfati D, Stanley J (2015): The impact of patient comorbidity on cancer stage at diagnosis. *Br J Cancer* 113, 1375–1380
- Havrilesky LJ, Gierisch JM, Moorman PG, Coeytaux RR, Urrutia RP, Lowery WJ, Dinan M, McBroom AJ, Wing L, Musty MD, et al. (2013): Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer. Evidence Report/Technology Assessment 1
- Hocking RR (1976): The Analysis and Selection of Variables in Linear Regression. *Biometrics* 32, 1
- Howlander N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LAG, Cronin KA (2014): US Incidence of Breast Cancer Subtypes Defined by Joint Hormone Receptor and HER2 Status. *J Natl Cancer Inst* 106, dju055
- Hübner J, Katalinic A, Waldmann A, Kraywinkel K (2020): Long-term Incidence and Mortality Trends for Breast Cancer in Germany. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 80, 611–618
- Jansman FGA, Sleijfer DT, de Graaf JC, Coenen JLLM, Brouwers JRBJ (2001): Management of Chemotherapy-Induced Adverse Effects in the Treatment of Colorectal Cancer. *Drug-Safety* 24, 353–367
- Jass JR (2007): Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 50, 113–130
- Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L (2012): Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 10, 639–645
- Kaufmann M, Pfeleiderer A: Erkrankungen der Mamma. In: Breckwoldt M, Gätje R, Karck U, Kaufmann M, Keck C, Pfeleiderer A, Schneider H, Schuth W (Hrsg.): *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 5. Auflage; Georg Thieme Verlag 2008
- Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, Blohmer J-U, Eiermann W, Jackesz R, Jonat W, et al. (2006): Recommendations From an International Expert Panel on the Use of Neoadjuvant (Primary) Systemic Treatment of Operable Breast Cancer: An Update. *JCO* 24, 1940–1949
- Keilholz U: Therapie solider Tumoren. In: Wehling M (Hrsg.): *Klinische Pharmakologie*. 2. Auflage; Georg Thieme Verlag 2011
- Krams M: Neoplasien. In: Kellner U, Frahm SO, Mawrin C, Krams M (Hrsg.): *Kurzlehrbuch Pathologie*. 3. Auflage; Georg Thieme Verlag 2019

- Larsson SC, Orsini N, Wolk A (2005): Diabetes Mellitus and Risk of Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 97, 1679–1687
- Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A (2007): Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 121, 856–862
- Latournerie M, Jooste V, Cottet V, Lepage C, Faivre J, Bouvier A-M (2008): Epidemiology and prognosis of synchronous colorectal cancers. *British Journal of Surgery* 95, 1528–1533
- Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, Gligorov J, Pourrat X, Rixe O, Morere J-F, Beuzeboc P, Deray G, On behalf of the Renal Insufficiency and Cancer Medications (IRMA) Study Group (2007): Prevalence of Renal Insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management. *Cancer* 110, 1376–1384
- Lee L, Cheung WY, Atkinson E, Krzyzanowska MK (2010): Impact of Comorbidity on Chemotherapy Use and Outcomes in Solid Tumors: A Systematic Review. *JCO* 29, 106–117
- Leitlinienprogramm Onkologie (2019): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, AWMF-Registernummer: 021/007OL.
- Leitlinienprogramm Onkologie (2021): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, AWMF Registernummer: 032-045OL.
- Liang PS, Chen T-Y, Giovannucci E (2009): Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 124, 2406–2415
- Limon-Miro AT, Lopez-Teros V, Astiazaran-Garcia H (2017): Dietary Guidelines for Breast Cancer Patients: A Critical Review. *Adv Nutr* 8, 613–623
- Liu Y, Nguyen N, Colditz GA (2015): Links between Alcohol Consumption and Breast Cancer: A Look at the Evidence. *Womens Health (Lond Engl)* 11, 65–77
- Lotan E, Leader A, Lishner M, Gottfried M, Pereg D (2012): Unrecognized renal insufficiency and chemotherapy-associated adverse effects among breast cancer patients. *Anti-Cancer Drugs* 23, 991–995
- Lynch HT, Lynch JF, Lynch PM, Attard T (2008): Hereditary colorectal cancer syndromes: molecular genetics, genetic counseling, diagnosis and management. *Familial Cancer* 7, 27–39
- Ma Y, Yang Y, Wang F, Zhang P, Shi C, Zou Y, Qin H (2013): Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PLoS One* 8, e53916
- Macacu A, Autier P, Boniol M, Boyle P (2015): Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 154, 213–224

- Madarnas Y, Trudeau M, Franek JA, McCreedy D, Pritchard KI, Messersmith H (2008): Adjuvant/neoadjuvant trastuzumab therapy in women with HER-2/neu-overexpressing breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 34, 539–557
- Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, Yiangou C, Horgan K, Bundred N, Monypenny I, et al. (2006): Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 98, 599–609
- Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A (2012): Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* CD004143
- Marventano S, Grosso G, Mistretta A, Bogusz-Czerniewicz M, Ferranti R, Nolfo F, Giorgianni G, Rametta S, Drago F, Basile F, Biondi A (2014): Evaluation of four comorbidity indices and Charlson comorbidity index adjustment for colorectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis* 29, 1159–1169
- Mayer JM: Pathologien des Kolons. In: Schwarz NT (Hrsg.): *Allgemein- und Viszeralchirurgie essentials*. 8., vollständig überarbeitete Auflage; Georg Thieme Verlag 2017
- McCormack VA (2006): Breast Density and Parenchymal Patterns as Markers of Breast Cancer Risk: A Meta-analysis. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 15, 1159–1169
- Messmann H, Schnoy E, Baretton GB, Aust D, Schepp W, Probst A, Germer C-T, von Rahden BHA, Anthuber M, Sommer F, et al.: Kolorektales Karzinom. In: Messmann H (Hrsg.): *Klinische Gastroenterologie*. 2., vollständig überarbeitete Auflage; Georg Thieme Verlag KG 2021
- Modest D, Stintzing S: Kolorektales Karzinom. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M (Hrsg.): *Harrisons Innere Medizin*. 20. Auflage; ABW Verlag 2020
- Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø (2017): Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 377, 2228–2239
- Mounce LTA, Price S, Valderas JM, Hamilton W (2017): Comorbid conditions delay diagnosis of colorectal cancer: a cohort study using electronic primary care records. *Br J Cancer* 116, 1536–1543
- Müller-Waldeck R (2018): Competing Risks – woran stirbt der Patient? *Ärztliches Journal*
- Neri A, Marrelli D, Megha T, Bettarini F, Tacchini D, De Franco L, Roviello F (2015): Clinical significance of multifocal and multicentric breast cancers and choice of surgical treatment: a retrospective study on a series of 1158 cases. *BMC Surg* 15, 1

- Neumaier M, Kohse KP, Dörner K: Tumormarker. In: Kohse KP (Hrsg.): Taschenlehrbuch Klinische Chemie und Hämatologie. 9., vollständig überarbeitete Auflage; Georg Thieme Verlag 2019
- Nishioka A, Ogawa Y, Hamada N, Terashima M, Inomata T, Yoshida S (1999): Analysis of radiation pneumonitis and radiation-induced lung fibrosis in breast cancer patients after breast conservation treatment. *Oncol Rep* 6, 513–517
- Nunez C, Bauman A, Egger S, Sitas F, Nair-Shalliker V (2017): Obesity, physical activity and cancer risks: Results from the Cancer, Lifestyle and Evaluation of Risk Study (CLEAR). *Cancer Epidemiol* 47, 56–63
- Nur U, El Reda D, Hashim D, Weiderpass E (2019): A prospective investigation of oral contraceptive use and breast cancer mortality: findings from the Swedish women's lifestyle and health cohort. *BMC Cancer* 19, 807
- Ogle KS, Swanson GM, Woods N, Azzouz F (2000): Cancer and comorbidity. *Cancer* 88, 653–663
- Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T, Kawai M, Yamamoto S, Zheng Y-F, Shiono YN, Saito H, Kuriyama S, Tohno E, et al. (2016): Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial. *Lancet* 387, 341–348
- Onitilo AA, Engel JM, Stankowski RV (2014): Cardiovascular toxicity associated with adjuvant trastuzumab therapy: prevalence, patient characteristics, and risk factors. *Therapeutic Advances in Drug Safety* 5, 154–166
- Ouellette J, Small D, Termuhlen P (2004): Evaluation of Charlson-Age Comorbidity Index as predictor of morbidity and mortality in patients with colorectal carcinoma. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 8, 1061–1067
- Ozanne EM, Braithwaite D, Sepucha K, Moore D, Esserman L, Belkora J (2009): Sensitivity to input variability of the Adjuvant! Online breast cancer prognostic model. *J Clin Oncol* 27, 214–219
- Parés-Badell O, Banqué M, Macià F, Castells X, Sala M (2017): Impact of comorbidity on survival by tumour location: Breast, colorectal and lung cancer (2000–2014). *Cancer Epidemiology* 49, 66–74
- Patnaik JL, Byers T, DiGuseppi C, Denberg TD, Dabelea D (2011): The Influence of Comorbidities on Overall Survival Among Older Women Diagnosed With Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 103, 1101–1111
- Perotti A, Cresta S, Grasselli G, Capri G, Minotti G, Gianni L (2003): Cardiotoxic effects of anthracycline–taxane combinations. *Expert Opinion on Drug Safety* 2, 59–71
- Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Lonati V, Barni S (2012): Mortality, leukemic risk, and cardiovascular toxicity of adjuvant anthracycline and taxane

- chemotherapy in breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 135, 335–346
- Pollack J, Holm T, Cedermark B, Altman D, Holmström B, Glimelius B, Mellgren A (2006): Late adverse effects of short-course preoperative radiotherapy in rectal cancer. *Br J Surg* 93, 1519–1525
- Pox CP, Märkl B, Probst A, Messmann H, Schreyer AG, Hellwig D, Wiegering A, Germer C-T, Vollmer C, Stüben G: Kolorektales Karzinom. In: Messmann H, Tannapfel A, Werner JU (Hrsg.): *Gastrointestinale Onkologie*. 1. Auflage; Georg Thieme Verlag 2018
- Pritzkeleit R, Richter A, Katalinic A: Krebs in Schleswig-Holstein. Inzidenz, Mortalität, Prävalenz und Überlebensraten in den Jahren 2015 bis 2017. Band Band 12; Krebsregister Schleswig-Holstein (Hrsg.) 2021
- Read WL, Tierney RM, Page NC, Costas I, Govindan R, Spitznagel ELJ, Piccirillo JF (2004): Differential prognostic impact of comorbidity. *J Clin Oncol* 22, 3099–3103
- Renzi C, Kaushal A, Emery J, Hamilton W, Neal RD, Rachtel B, Rubin G, Singh H, Walter FM, de Wit NJ, Lyratzopoulos G (2019): Comorbid chronic diseases and cancer diagnosis: disease-specific effects and underlying mechanisms. *Nat Rev Clin Oncol* 16, 746–761
- Riede U-N, Werner M (Hrsg.): *Allgemeine und Spezielle Pathologie (Springer-Lehrbuch)*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg 2017
- Robert Koch-Institut R (Hrsg.): *Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. RKI, Berlin 2015
- Robert-Koch-Institut: *Krebs in Deutschland für 2015/2016*, 12. Ausgabe. Berlin 2019
- Rollet Q, Bouvier V, Moutel G, Launay L, Bignon A-L, Bouhier-Leporrier K, Launoy G, Lièvre A (2021): Multidisciplinary team meetings: are all patients presented and does it impact quality of care and survival – a registry-based study. *BMC Health Services Research* 21, 1032
- Rossi RE, Pericleous M, Mandair D, Whyand T, Caplin ME (2014): The role of dietary factors in prevention and progression of breast cancer. *Anticancer Res* 34, 6861–6875
- Roy S, Vallepu S, Barrios C, Hunter K (2018): Comparison of Comorbid Conditions Between Cancer Survivors and Age-Matched Patients Without Cancer. *J Clin Med Res* 10, 911–919
- Sarfati D, Hill S, Blakely T, Robson B, Purdie G, Dennett E, Cormack D, Dew K (2009): The effect of comorbidity on the use of adjuvant chemotherapy and survival from colon cancer: a retrospective cohort study. *BMC Cancer* 9, 116
- Sarfati D, Gurney J, Lim BT, Bagheri N, Simpson A, Koea J, Dennett E (2016): Identifying important comorbidity among cancer populations using

- administrative data: Prevalence and impact on survival: Comorbidity among cancer patients. *Asia-Pac J Clin Oncol* 12, e47–e56
- Satariano WA, Ragland DR (1994): The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer. *Ann Intern Med* 120, 104–110
- Siddiqui AA, Spechler SJ, Huerta S, Dredar S, Little BB, Cryer B (2008): Elevated HbA1c is an independent predictor of aggressive clinical behavior in patients with colorectal cancer: a case-control study. *Dig Dis Sci* 53, 2486–2494
- Sinn H-P, Kreipe H (2013): A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care (Basel)* 8, 149–154
- Smith AW, Reeve BB, Bellizzi KM, Harlan LC, Klabunde CN, Amsellem M, Bierman AS, Hays RD (2008): Cancer, Comorbidities, and Health-Related Quality of Life of Older Adults. *Health Care Financ Rev* 29, 41–56
- Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C: TNM Classification of Malignant Tumours. Seventh Edition. John Wiley & Sons 2011
- Søgaard M, Thomsen RW, Bossen KS, Sørensen HT, Nørgaard M (2013): The impact of comorbidity on cancer survival: a review. *Clinical Epidemiology*
- Soliman NA, Yussif SM (2016): Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer molecular subtype. *Cancer Biol Med* 13, 496–504
- Stairmand J, Signal L, Sarfati D, Jackson C, Batten L, Holdaway M, Cunningham C (2015): Consideration of comorbidity in treatment decision making in multidisciplinary cancer team meetings: a systematic review. *Annals of Oncology* 26, 1325–1332
- Taghian AG, Assaad SI, Niemierko A, Kuter I, Younger J, Schoenthaler R, Roche M, Powell SN (2001): Risk of Pneumonitis in Breast Cancer Patients Treated With Radiation Therapy and Combination Chemotherapy With Paclitaxel. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 93, 1806–1811
- Taylor DP, Burt RW, Williams MS, Haug PJ, Cannon–Albright LA (2010): Population-Based Family History–Specific Risks for Colorectal Cancer: A Constellation Approach. *Gastroenterology* 138, 877–885
- Velanovich V, Szymanski W (1999): Quality of life of breast cancer patients with lymphedema. *Am J Surg* 177, 184–187; discussion 188
- Velanovich V, Gabel M, Walker EM, Doyle TJ, O’Bryan RM, Szymanski W, Ferrara JJ, Lewis FR (2002): Causes for the undertreatment of elderly breast cancer patients: tailoring treatments to individual patients. *J Am Coll Surg* 194, 8–13
- Vissers PAJ, Thong MSY, Pouwer F, Zanders MMJ, Coebergh JWW, van de Poll-Franse LV (2013): The impact of comorbidity on Health-Related Quality of Life among cancer survivors: analyses of data from the PROFILES registry. *J Cancer Surviv* 7, 602–613

- Werner U, Raab R, Vogt P, Meyer H.-J.: Synchrone und metachrone kolorektale Mehrfachkarzinome. In: Schmoll H-J, Meyer Hans-Joachim, Wilke H, Pichlmayr R (Hrsg.): Aktuelle Therapie gastrointestinaler Tumoren. Springer, Berlin, Heidelberg 1992, 199–205
- Wörmann B: Krebsfrüherkennung in Deutschland 2014 Evidenz, aktueller Stand, Perspektiven (Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO). Band 4; Berlin 2014
- Yeh ETH, Bickford CL (2009): Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Incidence, Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Journal of the American College of Cardiology* 53, 2231–2247
- Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, Shi W, Bond JH, Schapiro M, Panish JF, et al. (2012): Colonoscopic Polypectomy and Long-Term Prevention of Colorectal-Cancer Deaths. *New England Journal of Medicine* 366, 687–696
- Ziegler A, Lange S, Bender R (2004): Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test. *Dtsch med Wochenschr* 129, T4–T6
- Ziegler A, Lange S, Bender R (2007): Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. *Dtsch med Wochenschr* 132, e42–e44
- Braun V, Pschyrembel Redaktion. <https://www.pschyrembel.de/Komorbidit%C3%A4t/KOC0A/doc/>; Zugriff am 03.11.2021
- European Commission. <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php>; Zugriff am 06.10.2021
- Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori. <http://www.hrstudies.eu/highcare.html>; Zugriff am 08.11.2021
- International Agency for Research on Cancer. <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications/>; Zugriff am 13.10.2021

9 ANHANG

9.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mammakarzinom – Schätzungen der altersstandardisierten Inzidenz (links) und der altersstandardisierten Mortalität (rechts) in der Europäischen Union	8
Abbildung 2: Kolorektales Karzinom – Schätzungen der altersstandardisierten Inzidenz (links) und der altersstandardisierten Mortalität (rechts) in der Europäischen Union	18
Abbildung 3: Mammakarzinom – Überleben in Abhängigkeit vom UICC-Stadium	50
Abbildung 4: Mammakarzinom – Überleben in Abhängigkeit vom Charlson-Comorbidity-Index	51
Abbildung 5: Kolorektales Karzinom – Überleben in Abhängigkeit vom UICC-Stadium	52
Abbildung 6: Kolorektales Karzinom – Überleben in Abhängigkeit vom Charlson-Comorbidity-Index	53

9.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mammakarzinom – Stadieneinteilung nach UICC	12
Tabelle 2: Mammakarzinom – Therapie des Mammakarzinoms	16
Tabelle 3: Kolorektales Karzinom – Stadieneinteilung nach UICC	22
Tabelle 4: Kolorektales Karzinom – Therapie des Kolonkarzinoms	27
Tabelle 5: Kolorektales Karzinom – Therapie des Rektumkarzinoms	28
Tabelle 6: Charlson-Comorbidity-Index (CCI)	33
Tabelle 7: Einteilung der Patienten nach Grad der Komorbidität	34
Tabelle 8: Mammakarzinom – Altersverteilung	38
Tabelle 9: Mammakarzinom – Stadienverteilung nach UICC-Klassifikation	39
Tabelle 10: Mammakarzinom – Häufigkeit der Primärtumorlokalisationen	40
Tabelle 11: Mammakarzinom – Häufigkeiten der Komorbiditäten	41
Tabelle 12: Mammakarzinom – Sterbetafel	42
Tabelle 13: Mammakarzinom – Häufigkeit der Therapiemodalitäten	43
Tabelle 14: Kolorektales Karzinom – Altersverteilung	44

Tabelle 15: Kolorektales Karzinom – Stadienverteilung nach UICC-Klassifikation	45
Tabelle 16: Kolorektales Karzinom – Häufigkeit der Primärtumorlokalisationen	45
Tabelle 17: Kolorektales Karzinom – Häufigkeiten der Komorbiditäten	46
Tabelle 18: Kolorektales Karzinom – Sterbetafel	47
Tabelle 19: Kolorektales Karzinom – Häufigkeit der Therapiemodalitäten	48
Tabelle 20: Mammakarzinom – Multivariate Überlebenszeitanalyse nach Cox	54
Tabelle 21: Kolorektales Karzinom – Multivariate Überlebenszeitanalyse nach Cox	56
Tabelle 22: Mammakarzinom – Chemotherapie-Häufigkeiten, gruppiert nach Charlson-Comorbidity-Index	57
Tabelle 23: Mammakarzinom – Grund für Nichtdurchführung einer Chemotherapie	58
Tabelle 24: Mammakarzinom – Häufigkeiten der Komorbiditäten bei kontraindizierter Chemotherapie (n = 28 Patientinnen)	59
Tabelle 25: Mammakarzinom – Radiotherapie-Häufigkeiten, gruppiert nach Charlson-Comorbidity-Index	60
Tabelle 26: Mammakarzinom – Grund für Nichtdurchführung einer Radiotherapie	61
Tabelle 27: Mammakarzinom – Häufigkeiten der Komorbiditäten bei kontraindizierter Radiotherapie (n = 18 Patientinnen)	61
Tabelle 28: Kolorektales Karzinom – Chemotherapie-Häufigkeiten, gruppiert nach Charlson-Comorbidity-Index	62
Tabelle 29: Kolorektales Karzinom – Grund für Nichtdurchführung einer Chemotherapie	63
Tabelle 30: Kolorektales Karzinom – Häufigkeiten der Komorbiditäten bei kontraindizierter Chemotherapie (n = 30 Patienten)	64
Tabelle 31: Kolorektales Karzinom – Radiotherapie-Häufigkeiten, gruppiert nach Charlson-Comorbidity-Index	65
Tabelle 32: Kolorektales Karzinom – Grund für Nichtdurchführung einer Radiotherapie	65
Tabelle 33: Kolorektales Karzinom – Häufigkeiten der Komorbiditäten bei kontraindizierter Radiotherapie (n = 11 Patienten)	66

9.3 Vorträge

Vortrag beim Promotionswochenende des Zentrums für Bevölkerungsmedizin und Versorgungsforschung (ZBV) der Universität. Titel: „Highcare: High resolution project on prognosis and care of cancer patients“ (11.01.2019)

Posterpräsentation am Doktorandentag des Instituts für Sozialmedizin und Epidemiologie der Universität zu Lübeck. Titel: „Cancer on top of poor health – which comorbidities have the greatest impact on survival of breast cancer and colorectal cancer patients?“ (15.06.2019)

Vortrag im Rahmen des ProWiSP-Seminars (Seminar zu Promotion und Wissenschaftlichkeit in Studium/Praxis) der Universität zu Lübeck. Titel: „Einfluss von Komorbidität auf Überleben und Therapiewahl beim Mammakarzinom und kolorektalem Karzinom“ (30.11.2020)

10 DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Katalinic für die Überlassung des spannenden Dissertationsthemas, die hervorragende Beratung und die motivierende Betreuung während des gesamten Arbeitsprozesses.

Weiterhin möchte herzlich ich mich für die kompetente Einarbeitung in die Methodik durch Herrn Fauteck bedanken sowie für die vielen hilfreichen und kritischen Anregungen aller Beteiligten im Rahmen des Promotionskollegs sowie der Doktorandentagen des Instituts für Epidemiologie und Sozialmedizin.

Ich danke meiner Familie, meinen Freunden und meiner Partnerin für die hingebungsvolle Hilfe, die Geduld und die moralische Unterstützung und Ermutigung während des Schreibens.