

Diplomarbeit

**Komorbiditäten bei Patienten mit einem
Kolorektalkarzinom**

eingereicht von

Veronika Konrad

Geb. Dat.: 24.08.1989

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Univ.-Klinik für Innere Medizin,
Klinische Abteilung für Onkologie**

unter der Anleitung von

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med.univ. Marija Balic

Ass.-Dr. med.univ. Florian Eisner

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 06.11.2012

Unterschrift

Anmerkung:

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit auf eine geschlechterspezifische Differenzierung verzichtet. Jedoch möchte ich ausdrücklich festhalten, dass die bei Personen verwendete maskuline Form im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für beide Geschlechter gilt.

Danksagungen

Für die Erstellung des Themas, die Möglichkeit zur Durchführung der Arbeit unter optimalen Bedingungen, für fachliche Diskussionen, kritische Bemerkungen und Unterstützung jeglicher Art möchte ich besonders bei Frau Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med.univ. Marija Balic auf das herzlichste danken.

Des Weiteren möchte ich herzlich Herrn Ass.-Dr. med.univ. Florian Eisner für seine Unterstützung danken.

Mein besonderer Dank gilt auch Frau Dr. phil. Sylvia Gusel für ihre Hilfe bei EDV-Angelegenheiten und der Korrespondenz mit den beteiligten Zentren.

Ich danke auch sehr herzlich meinen Eltern für die jahrelange Unterstützung, sowie meiner Schwester und meinem Freund.

Zusammenfassung

Das Kolorektalkarzinom stellt weltweit eines der häufigsten Malignome und die zweithäufigste karzinombedingte Todesursache dar. Geschlechterspezifisch betrachtet erkranken mehr Männer an einem Kolorektalkarzinom, wobei bei beiden Geschlechtern der Häufigkeitsgipfel in der Mitte des 7. Lebensjahrzehnts liegt. Kolorektalkarzinome stellen somit eine Erkrankung des höheren Alters dar, die mit einer erhöhten Anzahl an Komorbiditäten verbunden ist.

In dieser österreichweiten-Registerstudie wurden 952 Patienten mit soliden Tumoren, davon 237 mit einem Kolorektalkarzinom mittels Fragebogen zur Tumorerkrankung, Therapieform, Begleiterkrankungen, ECOG-Score, Charlson-Index und den einzunehmenden Medikamenten, erfasst.

Von den Patienten mit Kolorektalkarzinom waren 65% männlich und 35% weiblich. Das durchschnittliche Alter lag bei 67 Jahren. 62,9% hatten ein Kolon- und 37,1% ein Rektumkarzinom. 2,5% der Patienten hatten ein Rezidiv und bei 66,7% lag bereits eine Fernmetastasierung vor. 67,1% der Patienten wurden zum Zeitpunkt tumorspezifisch behandelt. 86,5% der Patienten hatten einen ECOG-Score von 0 oder 1. 220 von 237 Patienten (92%) nahmen weitere Medikamente ein, wobei die Anzahl von einem bis zu 14 verschiedenen reichte. Der Median lag bei 4. Der maximale Charlson-Index lag bei 12, durchschnittlich wurden 5,15 Punkte erreicht. Weiters wurden die Häufigkeiten der einzelnen Begleiterkrankungen nach Organsystemen erfasst.

Sowohl bei der Betrachtung der höheren Klassen des ECOG-Scores, des Charlson-Index, als auch bei der Betrachtung der Anzahl an Begleiterkrankungen fällt auf, dass der Großteil der betroffenen Patienten über 65 Jahre alt ist. Mit zunehmendem Lebensalter steigt die Anzahl an Komorbiditäten und stellt somit, auch aufgrund der damit anfallenden Medikation, einen Risikofaktor für erhöhte Morbidität und Wechsel- bzw. verstärkte Nebenwirkungen mit den unterschiedlichen Therapien dar.

Abstract

Colorectal cancer is worldwide among the most frequent cancer types and the second most prevalent cause of death by cancer. The diagnosis of disease is twice as frequent in men compared to women. The incidence of the disease peaks in the seventies, irrespective of the sex. Therefore, patients with colorectal cancer are usually older and the number of co-morbidities also increases.

Present Austrian-wide study included 952 patients with solid tumors wherefrom 237 were diagnosed with colorectal cancer. Information about the kind of therapy, co-morbidities, ECOG-Score, Charlson-index and concomitant medication was collected with a questionnaire.

65 percent of the patients were male and 35 percent were female. The average age was 67 years. 62,9 percent of the patients had coloncancer and 37,1 percent had a rectal cancer. 2,5 percent had a local relapse and 66,7 percent had evidence of distant metastasis. 67,1 percent of the patients got cancer specific treatment at the time of the study. 86,5 percent had an ECOG-Score of 0 or 1. 220 from the 237 patients (92%) took at least one concomitant medication, with the total number varying from one to 14. The median was 4. The highest Charlson-Index was 12, the average score 5,15. Furthermore the number of co-morbidities according to the organ systems was captured.

By analysis of higher classes of the ECOG-Score, and in the group of patients with more co-morbidities, it was evident that the bigger part of the patients was older than 65 years. The number of co-morbidities goes up with increasing age and due to the higher number of co-medications, these patients are at risk factor for higher morbidity and for drug interactions and increased side effects with different therapies.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	IV
Abstract.....	V
Abkürzungsverzeichnis	VIII
Abbildungsverzeichnis	X
Tabellenverzeichnis	XI
1. Einleitung	1
1.1 Epidemiologie	1
1.2 Ätiologie und Risikofaktoren.....	2
1.2.1 Hereditäre Krebs syndrome	2
1.2.2 Risikoerkrankungen	2
1.2.3 Sporadisches Kolorektalkarzinom	3
1.2.4 Protektive Faktoren.....	4
1.3 Sekundärprävention	4
1.4 Pathologie	5
1.5 Pathogenese	6
1.5.1 Adenom-Karzinom-Sequenz	6
1.6 Metastasierung und Dissemination	7
1.7 Klinik	8
1.8 Stadieneinteilung	8
1.9 Ausbreitungsdiagnostik	10
1.10 Prognosefaktoren des kolorektalen Karzinoms	10
1.11 Therapie	12
1.11.1 Operation und Chirurgie von Fernmetastasen	12
1.11.2 Neoadjuvante Radio(-chemo)therapie beim Rektumkarzinom	13
1.11.3 Chemotherapie	13
1.11.3.1 Adjuvante Chemotherapie für das Stadium III	13
1.11.3.2 Adjuvante Chemotherapie für das Stadium II	14
1.11.3.3 Palliative Chemotherapie	15
1.12 Derzeitiger Forschungsstand.....	17
2. Material und Methoden	21

3. Ergebnisse	25
3.1 Geschlecht und Alter	25
3.2 BMI.....	26
3.3 Art des Patientenkontaktes	27
3.4 Art der Tumorerkrankung.....	27
3.5 Lokoregionäres Rezidiv.....	28
3.6 Fernmetastasierung.....	28
3.7 Tumor-Therapie.....	30
3.8 Medikamentöse Tumor-Therapie	31
3.9 Vor-Therapie	33
3.10 ECOG-Score der Patienten.....	33
3.11 Zweit-Karzinom.....	34
3.12 Anzahl zusätzlicher Medikamente	34
3.13 Die häufigsten Begleitmedikamente.....	35
3.14 Charlson Index.....	37
3.15 Häufigkeiten der einzelnen Begleiterkrankungen	38
4. Diskussion.....	41
5. Literaturverzeichnis	52
6. Anhang-Fragebogen	54

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AK	Antikörper
AP	Alkalische Phosphatase
APC	Adenomatöse Polyposis Coli
BB	Blutbild
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care
C.	Colon
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CCI	Charlson-Comorbiditäts-Index
CEA	Carcinoembryonales-Antigen
CHE	Cholezystektomie
CMP	Kardiomyopathie
COPD	Chronic Obstructive Lung Disease
CT	Computertomografie
DPD	Dihydropyrimidin-Dehydrogenase
EGFR	Edpidermal-Growth-Factor-Receptor
FA	Folinsäure
FAP	Familiäre Adenomatöse Polyposis
G	Grading
GI	Gastrointestinal
HDL	High Density Lipoprotein
HIV	Humanes-Immundefizienz-Virus
HNPCC	Hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom
HR	Hazard Ratio
KHK	Koronare Herz Krankheit
KI	Konfidenz-Intervall
KM	Knochenmark
K-Ras Onkogen	Kirsten rat sarcoma viral Onkogen

KRK	Kolorektalkarzinom
LDH	Laktatdehydrogenase
LN	Lymphknoten
M	Fernmetastasen
MR	Magnetresonanz
MPS	Myeloproliferatives-Syndrom
NINS	Niereninsuffizienz
NSAR	Nicht-Steroidale-Anti-Rheumatiker
NW	Nebenwirkung
OR	Odds Ratio
P 53	Protein 53
PAE	Pulmonal arterielle Embolie
pAVK	periphere arterielle Verschluss Krankheit
PCT	Polychemotherapie
PNP	Polyneuropathie
RR	Relative Risk
T	Tumor
TBC	Tuberkulose
TVT	Tiefe-Venen-Thrombose
V.	Vene
VEGF	Vascular-Endothelial-Growth-Factor
WHO	Weltgesundheitsorganisation
zAVK	zentrale arterielle Verschlusskrankheit
ZNS	Zentralnervensystem
5-FU	5-Fluoruracil
5HT3 – Rezeptor	Serotonin-Rezeptor

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Adenom-Karzinom Sequenz	6
Abbildung 2: Altersverteilung: Normogramm	25
Abbildung 3: Unterteilung des BMI in Unter-, Normal-, Übergewicht und Adipositas	26
Abbildung 4: Häufigkeit von Fernmetastasen	28
Abbildung 5: Prozentuelle Verteilung der aktuellen Therapieform	30
Abbildung 6: Prozentuelle Verteilung der aktuellen medikamentösen Therapie.....	31
Abbildung 7: Anzahl der zusätzlich einzunehmenden Medikamente	35
Abbildung 8: Anzahl der Medikamente: Box-Plot.....	35
Abbildung 9: Prozentuelle Verteilung des Charlson-Index.....	37
Abbildung 10: Prozentuelle Darstellung der Charlson-Klassen.....	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Dickdarm und Enddarm (C18-C21)-Krebsinzidenz, Jahresdurchschnitt (2007/2009)	1
Tabelle 2: Tumorlokalisationen in Prozent	5
Tabelle 3: TNM-Klinische Klassifikation	8-9
Tabelle 4: Diagnostik	10
Tabelle 5: Adjuvante Chemotherapie für das KRK.....	14
Tabelle 6: Charlson-Index: Punkteverteilung.....	23
Tabelle 7: Geschlechterspezifische Betrachtung des BMI	27
Tabelle 8: Geschlechterspezifische Betrachtung der Tumorentitäten C18.9 und C20.....	27
Tabelle 9: Tumor-Therapie bei Fernmetastisierung: Ja/Nein.....	29
Tabelle 10: ECOG-Score im Vergleich <65 und ≥ 65 Jahre.....	33
Tabelle 11: Geschlechterspezifischer Vergleich des ECOG-Score.....	34

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das Kolorektalkarzinom stellt weltweit eine der häufigsten malignen Erkrankungen dar. Die Inzidenz schwankt allerdings in den einzelnen Ländern der Erde sehr stark: Zum Beispiel liegt die Neuerkrankungsrate in Ländern wie Südafrika, Südamerika oder Asien deutlich unter der von den USA, Australien oder Westeuropa (1). Durch Migrationsstudien konnte gezeigt werden, dass innerhalb von einer Generation das Risikoprofil des Gastlandes erreicht wird (2).

In Europa hat die Häufigkeit von Darmkrebs in den letzten Jahrzehnten deutlich zugenommen. Laut Statistik Austria kommt es in Österreich jährlich zu 4600 bis 5000 Neuerkrankungen. Das Kolorektalkarzinom stellt die zweithäufigste karzinombedingte Todesursache dar (3).

Geschlechterverteilung: Insgesamt haben Männer ein höheres Risiko an einem Kolorektalkarzinom zu erkranken als Frauen. Dies betrifft vor allem das Rektumkarzinom, hier ist das Verhältnis 60:40 (2).

Altersverteilung: Das kolorektale Karzinom ist eine Erkrankung des höheren Alters. Nur 5% aller Erkrankungen treten vor dem 40. Lebensjahr auf. Vereinzelt sind auch Fälle vor dem 30. Lebensjahr dokumentiert. Der Häufigkeitsgipfel liegt allerdings bei 65 Jahren, wobei ein starker Anstieg ab dem 45. Lebensjahr zu finden ist. 70% der Diagnosen werden zwischen dem 50. und 80. Lebensjahr gestellt. Aus dieser Altersverteilung lässt sich erkennen, dass mit dem Alter auch eine Zunahme an Komorbiditäten zu erwarten ist (1-3).

Tab.1 Dickdarm und Enddarm (C18-C21)-Krebsinzidenz, Jahresdurchschnitt (2007/2009)

Bundesländer	absolute Zahlen ¹⁾			altersstandardisierte Raten ²⁾			kumulative Raten ³⁾		
	Insgesamt	Männer	Frauen	Insgesamt	Männer	Frauen	Insgesamt	Männer	Frauen
Österreich	4.770,7	2.674,3	2.096,3	31,0	40,7	23,5	3,2	4,2	2,3
Burgenland	165,7	97,0	68,7	28,4	38,5	20,6	2,9	3,9	2,0
Kärnten	331,3	186,3	145,0	29,6	38,9	22,6	3,0	3,9	2,2
Niederösterreich	1.022,0	591,3	430,7	33,0	44,0	24,2	3,5	4,6	2,4
Oberösterreich	789,0	459,0	330,0	31,4	42,2	22,7	3,3	4,6	2,2
Salzburg	256,3	133,7	122,7	28,0	33,9	23,4	2,8	3,3	2,4
Steiermark	813,7	457,7	356,0	35,1	45,9	26,8	3,6	4,7	2,6
Tirol	375,3	207,0	168,3	31,7	39,8	25,4	3,3	4,2	2,5
Vorarlberg	177,3	104,7	72,7	30,1	40,6	21,7	3,1	4,3	2,0
Wien	640,0	437,7	402,3	27,3	35,3	21,7	2,7	3,4	2,1

Q: STATISTIK AUSTRIA, Österreichisches Krebsregister (Stand 13.09.2011). Erstellt am: 23.09.2011.

1) Maligne invasive Fälle, inkl. DCO-Fälle. - 2) Jeweils auf 100.000 Personen / Männer / Frauen, Standardbevölkerung = WHO-Weltbevölkerung, 2001. - 3) Erkrankungsrisiko bis zum 75. Lebensjahr in Prozent.

1.2. Ätiologie und Risikofaktoren

Bezüglich der Ätiologie lassen sich drei Gruppen unterscheiden:

1. Kolorektale Karzinome bei hereditären Krebsyndromen: 5-10%
2. Risikoerkrankungen z.B. Colitis Ulcerosa: 1-2%
3. sporadische Kolorektalkarzinome: 88-94% (1)

1.2.1. Hereditäre Krebs syndrome:

Die zwei wichtigsten hereditären Krebs syndrome:

FAP: Familiäre Adenomatöse Polyposis = obligate Präkanzerose (4)

Eine FAP ist durch das Vorhandensein von ≥ 100 sich im Kolon und Rektum befindlichen Adenomen definiert. Diese Adenome beginnen sich ab dem 2. Lebensjahr zu bilden, dadurch beträgt das Karzinomrisiko beinahe 100%. Es handelt sich um eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung die etwa 1% aller Kolorektalkarzinome ausmacht (2,3).

HNPCC: Hereditäres nichtpolypöses kolorektales Karzinom

Bei diesem Krankheitsbild handelt es sich ebenfalls um eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung, die ca. 1-5% aller Kolorektalkarzinome zugrunde liegt. Die Patienten entwickeln häufig vor dem 50. Lebensjahr syn,- und metachrone HNPCC-assoziierte Tumore. Bis zum 75. Lebensjahr entwickeln bis zu 92% der Betroffenen ein Kolorektalkarzinom. Weiters besteht ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung für andere Karzinome (2). Um Patienten mit einem solchen Tumorsyndrom herauszufiltern wurden die Amsterdam II Kriterien definiert:

- Mindestens drei Familienmitglieder mit einem HNPCC assoziiertem Karzinom (Endometrium, Dünndarm, Urothel, Kolorektum, Hepatobiliär)
- Ein betroffener Verwandter ersten Grades der beiden anderen
- Mindestens zwei konsekutive Generationen betroffen
- Mindestens ein Patient mit der Diagnose Kolorektalkarzinom vor dem 50. Lj. (3)

1.2.2. Risikoerkrankungen:

1-2% aller Kolorektalkarzinome entstehen auf dem Boden von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn). Patienten mit einer solchen Erkrankung weisen ein deutlich höheres Risiko auf, ein Kolorektalkarzinom zu entwickeln.

Das Risiko hängt vor allem von Erkrankungsbeginn, Erkrankungsdauer, Ausdehnung, Vorhandensein einer primär sklerosierenden Cholangitis sowie einer „Back-wash Ileitis“ ab (1).

1.2.3. Sporadisches Kolorektalkarzinom:

Sporadische Kolorektalkarzinome entstehen nicht durch prädisponierende Vorerkrankungen, sondern durch das Zusammenspiel von genetischen und umweltbedingten Faktoren. Dafür sprechen auch das zumeist späte Auftreten der Erkrankung und die damit verbundene lange Latenzzeit (1).

- **Fett und Fleisch:** Die karzinogene Wirkung kommt durch die erhöhte Produktion und hepatische Ausscheidung von Gallensäuren und Cholesterin sowie dem Abbau durch Darmbakterien und daraus resultierender Konzentrationssteigerung toxischer Gallensäuren zustande. Es ist nicht die Menge an konsumiertem Fleisch, sondern vor allem der Anteil an rotem Fleisch (so wie Rind, Lamm, Schwein) und der Anteil an Fett, sowie die Art der Zubereitung, die zu einem erhöhten Risiko zur Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms führen. Durch Braten oder Grillen entstehen aus den tierischen Proteinen polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, heterozyklische Amine und Nitrosamine, welche Karzinogene darstellen (2).
- **Alkohol:** Entscheidende Einflussgröße scheint die Menge an zugeführtem Alkohol zu sein.
- **Rauchen:** Obwohl Rauchen primär mit anderen Krebserkrankungen in Verbindung gebracht wird, liegt auch für das Kolorektalkarzinom ein 2-3 fach erhöhtes Risiko vor, wobei eine lange Latenzzeit besteht (1,2).
- **Adipositas:** Adipositas ist oftmals mit mangelnder körperlicher Aktivität assoziiert und umgekehrt bedingt fehlende körperliche Bewegung oftmals Fettleibigkeit. Das Risiko, bei Fettleibigkeit ein Kolorektalkarzinom zu entwickeln, ist um den Faktor 1,5-2 erhöht. Vermehrte körperliche Aktivität lässt das Risiko zur Entwicklung deutlich sinken (2).
- **Genetische Faktoren:** Auch beim sporadischen Karzinom spielen genetische Faktoren eine Rolle. So weiß man, dass bei etwa 20% aller Patienten, denen kein familiäres Tumorsyndrom zugeordnet werden kann, eine genetische Komponente vorliegt.

Angehörige haben ein erhöhtes Erkrankungsrisiko, wenn ein Verwandter ersten Grades an einem Kolorektalkarzinom erkrankt ist.

In der Literatur findet man ein erhöhtes Risiko bei Patienten mit Gallensteinen, sowie nach einer durchgeführten Cholezystektomie (CHE). Ebenfalls hat man herausgefunden, dass Patienten, bei denen eine Ureterosigmoidostomie durchgeführt wurde, nach einer durchschnittlichen Latenzzeit von etwa 25 Jahren, ein bis zu 500-fach erhöhtes Risiko haben, an einem Kolorektalkarzinom zu erkranken (1).

1.2.4. Protektive Faktoren

Einen protektiven Effekt hingegen haben Gemüse, Getreide, Früchte und ballaststoffreiche Ernährung. Lösliche Ballaststoffe induzieren im Darm infolge fermentativen Abbaus durch anaerobe Darmbakterien eine vermehrte Synthese von kurzkettigen Fettsäuren und Butyraten. Diesen wird ein protektiver Effekt der Karzinogenese durch Inhibierung der Zellteilung, Förderung der Zelldifferenzierung und Induktion der Apoptose zugeschrieben. Durch unlösliche Ballaststoffe kommt es zu einer schnelleren Darmpassage und damit zu einer geringeren Karzinogenexposition. Weiters werden toxische Stuhlbestandteile gebunden und damit der Kontakt des Epithels mit dem Karzinogen minimiert (2). In einer groß angelegten Studie mit über 16000 postmenopausalen Frauen, die eine Östrogen-/Progesteronmedikation bekamen, konnte nach einer 5-6 - jährigen Nachbeobachtungszeit gezeigt werden, dass es zu einer Reduktion der Inzidenz für ein kolorektales Karzinom mit einer Hazard-Ratio von 0,65 kam. NSAR konnte ebenfalls ein chemoprotektiver Effekt nachgewiesen werden, sowohl auf die Entstehung bzw. Weiterentwicklung von Adenomen, als auch für kolorektale Karzinome. Doch aufgrund der potentiellen Risiken, gastrointestinale Blutungen etc., ist eine Standardprophylaxe noch nicht empfohlen (2).

Aufgrund dieser bekannten Risikofaktoren, >BMI, Alkoholkonsum, Rauchen etc. habe ich auch gezielt bei meinem Patientenkollektiv auf ein Vorhandensein dieser Faktoren geachtet.

1.3. Sekundärprävention

Die Sekundärprävention spielt bei dieser Tumorerkrankung eine besondere Rolle, da sich die Mehrzahl der kolorektalen Karzinome aus normaler Schleimhaut über das Stadium des Adenoms hin zum invasiven Karzinom entwickeln. Dementsprechend lassen sich durch

spezielle Screeningmaßnahmen viele Karzinome in einem potentiell kurablen Stadium entdecken. Zur Verfügung stehen:

- Fäkale okkulte Bluttestung (z.B. Hämoccult-Test)
Ein Hämoccult-Test sollte einmal jährlich ab dem 40. Lebensjahr durchgeführt werden, da ein Symptom des Kolorektalkarzinoms die Blutung sein kann. Trotz der geringen Sensitivität von 25-50% konnte durch regelmäßige Tests die Mortalität um 15-33% gesenkt werden. Bei einer positiven Bluttestung sollte eine sofortige endoskopische Untersuchung erfolgen (2,5).
- Koloskopie: Bei Menschen mit einem durchschnittlichen Krebsrisiko sollte ab dem 50. Lebensjahr eine Koloskopie durchgeführt werden. Bei unauffälligem Befund wird eine Wiederholung alle 5 Jahre empfohlen - bei kompletter Entfernung eines Adenoms Wiederholung nach 2 Jahren. Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko, positiver Familienanamnese oder Vorliegen von Risikoerkrankungen sollten ab dem 20. bzw. 30. Lebensjahr Vorsorgeuntersuchungen erfolgen (5). In prospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass durch die konsequente Entfernung von Adenomen im Kolon und Rektum die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms um bis zu 90% gesenkt werden kann (1).

1.4. Pathologie

„Als Grenzmarke zwischen Kolon und Rektumkarzinom gilt in Europa eine Distanz von 16cm zwischen aboralem Tumorrand und Anokutanlinie – gemessen mit dem starren Endoskop“ (4).

Tab.2 Tumorlokalisationen in Prozent (1)

Lokalisation	%
Rektum	50
Colon sigmoideum	20
Colon descendens	7
Colon transversum	8
Colon ascendens	15

Makroskopisch findet man polypoid-exophytisch wachsende (25%), ulzeriert-endophytisch wachsende (55-60%), diffus-infiltrierend wachsende (1%) und plattenartige Karzinome (15-20%) (1,6).

Histologisch handelt es sich zu etwa 85-90% um Adenokarzinome, weiters kann man niedrig differenzierte muzinöse Adenokarzinome (5-10%) und siegelringzellige Karzinome (1%) unterscheiden. Selten (<0,5%) handelt es sich um adenosquamöse-, kleinzellige Karzinome, Plattenepithelkarzinome und undifferenzierte Karzinome (2,6).

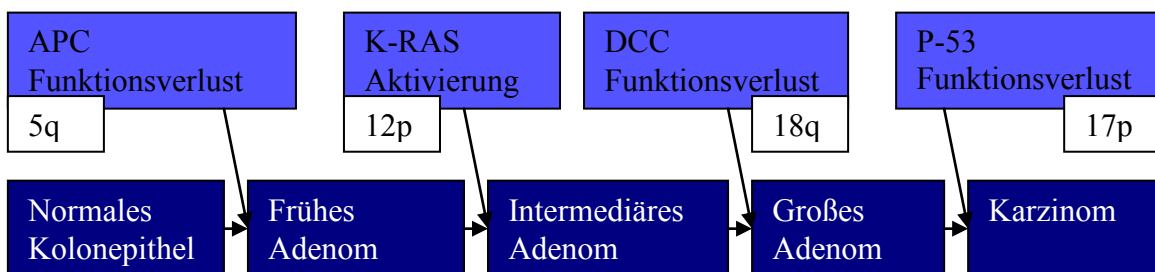
1.5. Pathogenese:

1.5.1. Adenom/Dysplasie - Karzinom - Sequenz

Die meisten Karzinome entwickeln sich aus Adenomen. Der Zeitraum, in dem diese Umwandlung geschieht, beträgt etwa 10 Jahre. In diesem Zeitraum kommt es zu molekularbiologischen Veränderungen. Onkogene (K-RAS) werden aktiviert und Tumorsuppressorgene (APC, P53) werden inaktiviert. Wenn eine kritische Zahl an genetischen Veränderungen eingetreten ist, kann das anfänglich noch zu kontrollierende Wachstum in ein malignes übergehen (=maligne Transformation) (4). Es sind mindestens 5 Mutationen in Genen notwendig, um ein Karzinom entstehen zu lassen.

Das Entartungsrisiko eines Adenoms steigt mit der Größe des Adenoms, mit zunehmendem Alter des Patienten und ist überdies vom Typ des Adenoms abhängig. Villöse Adenome (überwiegend breitbasig wachsende) zeigen das höchste Entartungspotential (1,6). Die Häufigkeit des Auftretens eines Adenoms ist auch altersabhängig. Die Prävalenz bei den 45-50 Jährigen liegt bei 10% und bei > 80-Jährigen $\leq 40\%$ (7).

Abb.1 Adenom-Karzinom Sequenz (8)



1.6. Metastasierung und Dissemination

Die Ausbreitung des kolorektalen Karzinoms erfolgt:

- Per continuitatem: darunter versteht man die direkte Ausbreitung in der Darmwand, in das perirektale oder das perikolische Fettgewebe bzw. die Infiltration in benachbarte Strukturen (Harnblase, Kreuzbein, Magen, Uterus etc.). Bei Infiltration des viszeralen Peritoneums kann es des Weiteren zu einer Aussaat der Tumorzellen im Peritoneum kommen. Bei 12-41% der metastasierten Patienten findet man diese Peritonealkarzinose (1,2,6).

- Lymphogene Ausbreitung:

Das Rektumkarzinom metastasiert über drei verschiedene Lymphwege, welche vom Sitz des Tumors abhängig sind:

1. Oberes Rektumdrittel: 12-16cm: 1 Metastasenstraße: Paraaortale Lymphknoten
2. Mittleres Rektumdrittel: 6- <12cm: 2 Metastasenstraßen: zusätzlich Beckenwand
3. Unteres Rektumdrittel: <6cm: 3 Metastasenstraßen: zusätzlich inguinale LN (4).

Die Lymphknotenmetastasierung beim Colonkarzinom erfolgt für Tumore im Colon ascendens entlang der A. ileocolica und A. colica dextra, im Colon transversum entlang der A. colica media und im Colon descendens und Colon sigmoideum entlang der A. mesenterica inferior (1).

Für eine genaue Festlegung des pN Wertes müssen mindestens 12 Lymphknoten untersucht werden (2).

- Hämatogene Ausbreitung:

Vorraussetzung: Einbruch in Blut,- oder Lymphgefäße. Die Metastasierung läuft nach der sogenannten Kaskadentheorie ab. Die hämatogene Metastasierung folgt dem venösen Abfluss der V. portae und bei tief sitzenden Rektumkarzinomen der V. cava inferior und folglich sind Leber und Lunge die beiden am häufigsten betroffenen Organe. Bei Diagnosestellung liegen bei etwa 15-30% Lebermetastasen und bei 5-8% Lungenmetastasen vor.

Seltenere Orte einer Metastasierung sind: Nebenniere 7-27%, Knochen 1-18%, Schilddrüse 1-16%, Ovar 3-18%, Pankreas 2-10%, ZNS 1-8%, Milz 3,4%, Pleura 2,8% und Haut 1,1% (1).

1.7. Klinik

Die Symptome sind leider uncharakteristisch. Zuverlässige Frühsymptome gibt es keine.

- Blutbeimischung zum Stuhl: hellrotes oder sehr dunkles Blut findet man am häufigsten beim Rektumkarzinom und nur bei 1/6 der rechtsseitigen Kolonkarzinome (4). Es finden sich bei über 40-jährigen Patienten mit bekannten Hämorrhoiden bei perianalem Blutabgang zu 6% ein KRK und zu 14% Polypen (1).
- Ein Wechsel in den Gewohnheiten des Stuhlganges (4) - Paradoxe Diarrhö, Diarrhö und Obstipation im Wechsel, Bleistiftstühle, das Gefühl, als würde sich der Darm nicht vollständig entleeren (1).
- Leistungsminderung, Müdigkeit, eventuell Gewichtsverlust oder Fieber
- Ileus als Spätsymptom eines Sigma,- oder Rektumkarzinoms tritt in 6-16% der Fälle als Erstsymptom auf. Beim alten Menschen ist das KRK zu 60% der Grund des Dickdarmileus.
- Unerklärliche chronische Blutungsanämie, Schmerzempfindungen und Tenesmen (1,4).
- Selten treten dermale Paraneoplasien, wie eine Acanthosis nigrans, Dermatomyositis oder ein Pemphigoid auf (1).

1.8. Stadieneinteilung

Tab.3 TNM: Klinische Klassifikation (1,2)

T = Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
T4	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und /oder perforiert das viszerale Peritoneum

N = Regionäre Lymphknoten		M = Fernmetastasen	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	M0	Keine Fernmetastasen
N1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten	M1	Fernmetastasen
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionalen Lymphknoten		

G = Grading	
GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

Stadiengruppierung (Dukes und TNM)		
DUKES - Stadium	TNM - Klassifikation	Häufigkeit [%]
Dukes A	T1, N0, M0 T2, N0, M0	15
Dukes B	T3, N0, M0 T4, N0, M0	25
Dukes C	jedes T, N1, M0 jedes T, N2, M0	35
Dukes D	jedes T, jedes N, M1	25-30

1.9. Ausbreitungsdiagnostik

Tab.4 Diagnostik (7)

Labor	Bildgebung	Invasive Maßnahmen mit Biopsie
CEA (ggf. CA 19-9)	CT Abdomen/ Becken	Koloskopie mit Biopsie (beim Rektumkarzinom ergänzt durch starres Rektoskop)
LDH, AP	Sonografie Abdomen	Kontrollkoloskopie 3-6 Monate postoperativ, bei unvollständiger Koloskopie präoperativ
BB	Röntgen- Thorax	Endosonografie beim Rektumkarzinom zur Tiefenlokalisation
<i>Bilirubin, Transaminasen, Nierenwerte vor Chemotherapie</i>		Ggf. MR

Der Tumormarker CEA sollte vor jeder Resektion bestimmt werden. Seine Bedeutung liegt nicht in der Diagnostik bezüglich des Primärtumors, sondern vielmehr in der Nachsorge. Der Wert, der vor der Operation bestimmt wird, stellt den Ausgangswert dar. 95% aller Patienten mit einem gut differenzierten Karzinom haben ein erhöhtes CEA. Nach einer erfolgten R0-Resektion sollte sich der Wert innerhalb von 1-4 Monaten normalisieren (1).

1.10. Prognosefaktoren des kolorektalen Karzinoms

- Das TNM-System ist nach wie vor das wichtigste und am besten evaluierte Instrument zur Prognoseabschätzung (2).
- Entscheidend ist die Vollständigkeit der Tumorresektion. Die Prognose ist bei einer R1 oder R2 Resektion signifikant schlechter. Die mediane Überlebenszeit nach einer unvollständigen Resektion liegt bei (je nach M Status) 10-20 Monaten (1).
- Die Anzahl der befallenen Lymphknoten ist ein wichtiger Parameter. Generell verschlechtert sich die Prognose bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen. Bei Befall von mehr als 3 Lymphknoten ist von einer besonders schlechten Prognose auszugehen (1,2)

- Patienten, welche jünger als 40 Jahre sind haben im Vergleich zu älteren Patienten eine schlechtere Prognose.
- Die Rezidivrate ist von der Höhe des Tumors abhängig. So zeigen Tumore im unteren Rektumdrittel eine Rezidivrate von 14,5-30%, Tumore im mittleren Drittel von 8,3-20% und Tumore im oberen Drittel von 5,2-15%. Diese Unterschiede sind wahrscheinlich Folge der technischen Schwierigkeiten der Operation bei tief gelegenen Tumoren.
- Asymptomatische Patienten zeigen eine bessere Prognose als symptomatische. Patienten, die aufgrund einer Obstruktion oder Perforation notfallsmäßig operiert werden müssen, weisen eine schlechtere Prognose auf (1,2).
- Einen entscheidenden Einfluss auf die Prognose scheint der Operateur selbst zu haben, wie aus den Ergebnissen der Studiengruppe Kolorektales Karzinom (SGKRR) hervorgeht. Lokalrezidivraten liegen je nach Operateur zwischen 3 und 40% (1).
- Diffus infiltrierende und entdifferenzierte Karzinome weisen die schlechteste Prognose auf.
- Bei G1 Tumoren liegen zu 25%, bei G2 Tumoren zu 50% und bei G3 Tumoren zu 80% Lymphknotenmetastasen vor.
- Muzinöse- und siegelringzellige Karzinome weisen eine schlechtere Prognose auf.
- Eine signifikant schlechtere Prognose weisen Tumoren mit Infiltration von Venen, Lymphgefäßen bzw. Perineuralscheiden auf.
- Bei Vorhandensein von Lebermetastasen kommt es nach einer Resektion zu einer 1-Jahres Überlebensrate von 80%, 3-Jahres Überlebensrate von 30-57% und 5-Jahres Überlebensrate von 16-50%. Bei Vorhandensein von Lungenmetastasen kann eine 5-Jahres Überlebensrate von 42% erreicht werden, bei Knochenmetastasen eine mittlere Überlebenszeit von 10-13 Monaten, bei ZNS-Metastasen von 1-10 Monaten und bei ausgedehnter Peritonealkarzinose von 3-4 Monaten.
- Auch molekulare Marker weisen eine prognostische Bedeutung auf. So ist eine Mutation eines Tumorsuppressorgens bzw. eines Onkogens P53, K-RAS, DCC/SMAD4 mit einer schlechteren Prognose verknüpft.
- Proliferationsmarker (z.B. DNA Index, PCNA) sowie Differenzierungs-/Invasionsmarker (z.B. CA 19-9, E-Cadherin) scheinen eine prognostische Relevanz zu besitzen (1)

1.11. Therapie

1.11.1. Operation und Chirurgie von Fernmetastasen:

-Operation beim Kolonkarzinom: Ziel der Operation ist die chirurgische Resektion im gesunden Gewebe. Ein Sicherheitsabstand von 2cm ist ausreichend bei geringer intramuraler mikroskopischer Ausbreitung. Zu beachten ist, dass das regionäre Lymphabflussgebiet bis zu 10cm über die radikulär durchtrennten Gefäße hinausgeht. Das Ausmaß der Resektion wird also durch die versorgenden Gefäße und den Lymphabfluss vorgegeben und sollte mind. 10cm beidseits des Tumors betragen (1,7).

- Operation beim Rektumkarzinom: Bei der operativen Therapie des Rektumkarzinoms müssen Primärtumor und Lymphabfluss inklusive des gesamten Mesorektums entfernt werden. Es stehen die tiefe anteriore Rektumresektion und die abdominoperineale Rektumresektion zur Verfügung. Nach Möglichkeit sind kontinenerhaltende Operationen, unter Abwägung der späteren Lebensqualität, anzustreben. Bei schlechter Sphinkterfunktion dürfte die permanente Kolostomie günstiger sein (2,7).

Endoskopische Operationen: Aus prospektiven Studien ist ersichtlich, dass im Vergleich zur konventionellen und laparoskopischen Chirurgie bei einem geübten Chirurgen gleich gute Ergebnisse erreicht werden können. Vorteil: geringere entzündliche und immunologische Begleitreaktionen und eine verkürzte Liegezeit (7).

-Chirurgie von Fernmetastasen: Durch die Resektion von Fernmetastasen sind beim KKK Heilungen möglich, die durch eine systemische Chemotherapie alleine nicht möglich wären. Das Rezidivrisiko nach Lebermetastasenresektion ist abhängig von: Durchmesser der größten Metastase, Anzahl der Metastasen, Wachstumsgeschwindigkeit der Metastasen, Stadium des Primärtumors, krankheitsfreies Intervall, Resektionsgrenzen und Grading. Mithilfe des FONG-Scores wird die Sinnhaftigkeit einer Metastasenresektion abgeschätzt. Jeder Parameter ergibt einen Punkt: Metastasengröße >5cm, krankheitsfreies Intervall <12 Monate, Metastasenlokalisationen >1, N+ bei Diagnose und CEA > 200 ng/ml. Bei kompletter Resektion besteht eine 10-20%ige Chance auf Heilung (7). Als absolute Kontraindikation der Resektion von Lebermetastasen gelten extrahepatische nichtresektable Tumormanifestationen (1).

In einer Studie, in der allerdings noch keine Langzeitergebnisse vorliegen (deshalb noch kein Standard), konnte gezeigt werden, dass sich die Rate an R0-Resektionen bei neoadjuvanter Chemotherapie erhöhen lässt (2).

1.11.2. Neoadjuvante Radio-(chemo-)therapie beim Rektumkarzinom

Die Rationale einer Strahlentherapie liegt einerseits in der Verminderung der Lokalrezidivrate und andererseits in der Reduktion der lokalen Tumorausdehnung (Downstaging, Downsizing) zur besseren Operabilität (1). Die EORTC und die FFCD Studien konnten zeigen, dass eine Kombination der präoperativen Strahlentherapie (gegenüber der alleinigen Radio) mit 5-Fluorouracil wesentliche Vorteile bietet. Dabei kommt es nicht nur zu einer höheren Rate an kompletten Remissionen, sondern auch zu einem längeren krankheitsfreien Überleben. Für lokal fortgeschrittene Rektumkarzinome stellt dieses Vorgehen die Standardtherapie dar (2). Die 5-Fluorouracil Verabreichung erfolgt entweder in Infusionen oder kann in Einzelfällen gegen orales Capecitabin ersetzt werden (7). Studien die dazu gemacht wurden, zeigen eine bessere Toleranz und Praktikabilität, bei einer mindestens vergleichbaren Wirksamkeit im Sinne der lokalen Rezidivrate (2).

1.11.3. Chemotherapie:

1.11.3.1 Adjuvante Chemotherapie für das Stadium III

Eine adjuvante Chemotherapie ist für alle KRK Patienten im UICC Stadium III (IIIA= T1-T2, N1, M0 / IIIB = T3-T4, N1, M0 / IIIC= Jedes T, N2, M0) ohne Altersbeschränkung indiziert, sofern keine Kontraindikationen vorliegen.

Der Beginn der Therapie ist innerhalb von 5 bis max. 8 Wochen nach der Operation. Es werden ausschließlich 5-FU basierte Therapien im Stadium III gegeben. Bei Nachweis eines Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) - Mangels durch Mutation (ca. 1% aller Patienten) und/oder schwererer Toxizität ist die Gabe von 5-FU kontraindiziert.

In Studien, die in den letzten 10 Jahren gemacht wurden, konnte gezeigt werden, dass durch eine 5-FU basierte adjuvante Therapie 8-12% der Behandelten geheilt werden konnten. Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass durch die Modifikation des Bolus Schemas durch eine kontinuierliche Gabe die Toxizität vermindert wird, allerdings die Implantation eines Port-a-Caths erforderlich ist. Alternativ kann das orale Fluoropyrimidin Capecitabin in der Kombination eingesetzt werden (7).

Für Jahrzehnte war 5-FU als Monotherapie der therapeutische Standard beim fortgeschrittenen KRK. Einen ersten Fortschritt brachte die Modulation der 5-FU Wirkung durch Zugabe von Folsäure (= FA, folinic acid, Leucovorin). Es konnte eine höchst signifikante Steigerung der Remissionsraten auf Werte $\geq 20\%$ erzielt werden (1).

Heutzutage gilt die Kombination von Oxaliplatin mit 5-FU/FA (FOLFOX-4) gegenüber 5-FU/FA allein (deGramont Schema), als Standard in der adjuvanten Chemotherapie des KRK. Die Toxizität ist bei dieser Therapie in 2 Punkten erhöht:

- Neutropenie (Grad 3/4 41 vs. 4%)
- Oxaliplatin-assoziierte periphere Neuropathie in 5,1% Grad 3. Zu berücksichtigen ist, dass die Grad 3 Neuropathie 2 Jahre nach Abschluss der Therapie nur mehr bei 0,5% persistiert (7).

1.11.3.2. Adjuvante Chemotherapie für das Stadium II:

Die Mehrzahl der Kolonkarzinompatienten profitiert nicht von einer adjuvanten Chemotherapie. Doch aufgrund des dennoch bestehenden geringen Überlebensvorteils muss eine Therapie mit dem Patienten in Form eines „informed consent“ diskutiert werden. Vor allem Patienten mit Risikofaktoren profitieren von einer Therapie (pT4 Stadium/Serosainfiltration, Obstruktion, Ileus, G3/4, Vaskuläre Invasion) (7).

Tab.5 Adjuvante Chemotherapie für das KRK (7)

Stadium II = (IIA= T3, N0, M0 / IIB= T4, N0, M0)

Zytostatikum	Dosis mg/m ² KOF	Applikationsart	Therapiezeitpunkt
5-FU/Folinsäure als wöchentliche Therapie (bei KI gegen FOLFOX-4)			
Folinsäure	500	2h Infusion	Tag 1,8,15,22,29,36
5-FU	500	i.v. Bolus	Tag 1,8,15,22,29,36
Wiederholung Tag 50; insgesamt 4 Zyklen			
Capecitabin als Monotherapie (bei KI gegen FOLFOX 4)			
Capecitabin	2500 in 2 Dosen	p.o.	Tag 1-14
Wiederholung Tag 22; insgesamt 8 Zyklen			
5-FU/Folinsäure/Oxaliplatin (FOLFOX 4)			
Oxaliplatin	85	2h Infusion	Tag 1
Folinsäure	200	2h Infusion	Tag 1,2
5-FU	400	Bolus	Tag 1,2
5-FU	600	22h Infusion	Tag 1,2
Wiederholung Tag 15; insgesamt 12 Zyklen			

1.11.3.3. Palliative Chemotherapie

Mit den nachfolgenden PCT können Ansprechraten von >60% erreicht werden, die oft auch eine sekundäre Resektion bei oligometastasierten Karzinomen mit kurativer Chance erlauben.

„Mit Ausnahme von Kontraindikationen ist die Kombinationstherapie mit Irinotecan, einem Topoisomeraseinhibitor, oder Oxaliplatin Standard für die Erstlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms. Diese sollte mit einem Biological (VEGF-Antikörper Bevacizumab oder Cetuximab bei Nachweis eines k-RAS Wildtyps) kombiniert werden“ (7).

-Oxaliplatin (=Eloxatin): Gehört in die Gruppe der Platine. Oxaliplatin ist in Kombination mit Folinsäure und infusionalem 5-FU eine der Standardtherapien des metastasierten kolorektalen Karzinoms. Nebenwirkungen treten in Form von Dysästhesien, Parästhesien und u.U. motorischen Einschränkungen auf. Als Ursache dieser neurotoxischen Wirkung wurde die Beeinflussung von Natriumkanälen der Nervenzellen nachgewiesen.

-Irinotecan (=Campto, CPT-11): Durch die Hemmung der Topoisomerasen kommt es zu DNA-Strangbrüchen und dadurch zu einem Untergang der betroffenen Zelle. Irinotecan besitzt eine hohe Darmtoxizität, die bei der Mehrzahl der Patienten zu Durchfall führt. Daher erfordern diese NW eine engmaschige Kontrolle der Patienten. Durch Irinotecan können Remissionsraten von bis zu 25% in der Erstlinientherapie und zwischen 14-22% in der Second-line Therapie erreicht werden. Die Effektivität steigt v.a. bei Zugabe von 5-FU/FA (1).

-Bevacizumab (=Avastin): Durch den humanisierten, monoklonalen AK kommt es zu einer Bindung an den vom Tumor gebildeten proangiogenen Wachstumsfaktor VEGF und zur Induktion von Veränderungen am Gefäßsystem wie einer Rarefizierung des Tumorgefäßbettes, einer Erhöhung des tumoreigenen Gefäßdruckes und dadurch zur Verbesserung der Zytostatikadistribution. Im Vergleich Chemotherapie vs. Chemotherapie plus AK zeigten sich signifikant bessere Ansprechraten, progressionsfreie Intervalle, sowie mediane Überlebenszeiten in der Kombination.

Die Häufigsten NW sind: Epistaxis Grad 1-2, andere Blutungen, arterieller Hypertonus, arterielle Thrombosen, Proteinurie, Wundheilungsstörungen sowie selten GI-Perforationen (1,7).

-Cetuximab (=IMC-C225, Erbitux): wirkt nur, wenn keine Mutation des K-RAS Proteins, sondern ein K-RAS Wildtyp vorliegt. Durch diese Substanz kommt es zu einer Blockade des am Tumor exprimierten EGFR (=epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor).

Hauptsächliche NW sind: Akneiforme Hautveränderungen, Asthenie, Hypersensitivitätsreaktionen, Diarrhöen, Hypomagnesiämie (7).

- Panitumumab: Bei Panitumumab handelt es sich ebenfalls um einen humanisierten, monoklonalen Antikörper, der wie Cetuximab an den EGF-Rezeptor bindet. Er inhibiert ein nicht mutiertes K-RAS Protein. Panitumumab ist derzeit in der gleichen Indikation wie Cetuximab zugelassen. Hauptsächliche Nebenwirkungen: Akneiforme Hautveränderungen, Fatigue-Syndrom und Diarrhöen (7).

1.12. Derzeitiger Forschungsstand

Durch die zunehmende Lebenserwartung der Menschen kommt es natürlich auch zu einer vermehrten Zunahme an älteren Tumor-Patienten. Begleiterkrankungen und körperliche Einschränkungen beeinflussen nicht nur den Verlauf der Krebserkrankung selbst, sondern auch die Wahl der antineoplastischen Therapie. Das Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) unterstützt die Einschätzung, dass jeder Patient seine eigenen individuellen Gesundheits-Charakteristika hätte und dass man nicht davon ausgehen könne, dass hohes Alter automatisch mit einer schlechteren Gesundheit einhergehe. Neben der Einschätzung der Komorbiditäten und des körperlichen Zustandes müssen Ernährungszustand, psychischer Status, Quality of Life und die Medikamente des Patienten beachtet werden. Die Gesellschaft für geriatrische Onkologie gibt der CGA für über 70-Jährige Tumorpatienten die Empfehlung ab, dass es, um eine passende Therapie zu finden, notwendig sei, Leber, Nieren, Herz und Knochenmarksfunktionen zu beachten. Aufgrund einer renalen oder hepatischen Insuffizienz kann eine Dosisreduktion notwendig sein, während eine kardiale Dysfunktion die Gabe von liposomalen Substanzen nach sich ziehen könne und bei Patienten mit einer schlechten KM-Funktion die Gabe von Wachstumsfaktoren möglich wäre (9).

Um eine Wertigkeit der möglichen Komorbiditäten zu erstellen, wurde 1987 der Charlson Komorbiditäts Index entwickelt. Dieser Index umfasst 19 Erkrankungen, die mit einer Gewichtung von 1-6 Punkten, abhängig von dem errechneten Relativen Risiko der 1-Jahres-Mortalität, bewertet werden. Summiert ergibt das eine Gesamtpunkteanzahl/Score. Je höher diese/r ist, umso höher ist die Anzahl der Komorbiditäten (10).

Mit steigendem Alter nimmt die Anzahl an Begleiterkrankungen zu. In eine Studie in Neuseeland, wurden in einem Zeitraum von 1996 bis 2003 11.524 Patienten mit einem Kolonkarzinom eingeschlossen. Davon hatten 7,5% der Frauen und 10,3% der Männer einen Charlson Score von 3 oder mehr. Höhere Raten an Comorbiditäten waren mit einem höheren Alter und dem männlichen Geschlecht assoziiert. Patienten mit einem Score ≥ 3 hatten ein höheres Risiko eines Todes im Krankenhaus (OR=4,8; 95% KI 3,5-6,6), einer längeren Verweildauer im Krankenhaus (0,14 Tage 95% KI 0,08-0,2) und ein niedrigeres 5-Jahres Überleben (HR=2,0; 95% KI=1,8-2,3) verglichen mit Patienten, die einen Score von 0 hatten (11).

In einer Klinik in Ankara, Türkei wurden während eines Zeitraumes von November 2007 bis Mai 2008 769 Patienten in eine Studie eingeschlossen. Es wurde ein Fragebogen,

basierend auf dem Charlson Comorbiditäts Index (CCI) von den Patienten ausgefüllt und danach ausgewertet. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 55 Jahren und 456 davon waren weiblich. Das Kolorektalkarzinom war der zweithäufigste Tumor nach dem Mammakarzinom. 59,3% der Patienten hatten nur eine Begleiterkrankung und 46,3% der Patienten hatten nur ein Medikament pro Tag einzunehmen. Die häufigsten Komorbiditäten waren Bluthochdruck (25,3%), Diabetes mellitus (13,1%) und peptische Ulzera (7,7%). Zunehmendes Lebensalter korrelierte positiv mit einer höheren Rate an Begleiterkrankungen ($r=0,30$, $p<0,001$), einer höheren Anzahl an einzunehmenden Medikamenten ($r=0,32$, $p<0,001$), sowie mit dem CCI ($r=0,20$, $p<0,001$) (12).

Das Ziel einer Studie aus Dänemark war es, die Prävalenz von Begleiterkrankungen bei neu diagnostizierten Krebsfällen mit der Durchschnittsbevölkerung zu vergleichen und den Einfluss der Komorbiditäten auf das Gesamt und das Krebs-spezifische-Überleben zu zeigen. In einer Population-based-Study wurden alle über 70-Jährigen mit Brust, Lungen, Kolorektal, Prostata oder Eierstockkrebs, im Zeitraum von Jänner 1996 bis Dezember 2006 in die Studie eingeschlossen. Die Begleiterkrankungen wurden bei insgesamt 6325 Patienten mittels des Charlson Comorbiditäts Index ermittelt.

Ältere Patienten mit einem CRC oder einem Lungenkrebs hatten signifikant mehr Begleiterkrankungen als die Durchschnittsbevölkerung. Schwerwiegendere Komorbiditäten waren mit einer höheren Gesamtmortalität verbunden. Für das CRC fand sich eine Hazard Ratio von 1,41 (95% KI 1,14-1,73). Begleiterkrankungen hatten allerdings keinen Einfluss auf das Karzinom-bedingte-Überleben (cancer-specific-survival) (13).

In einer weiteren dänischen Studie wurde der Einfluss von Komorbiditäten auf das Überleben von Patienten mit einem Kolorektalkarzinom untersucht. 13190 Patienten wurden in einem Zeitraum von 1995 bis 2006 in die Studie eingeschlossen. Ein Drittel der Patienten hatte Begleiterkrankungen. Patienten mit einem Charlson Score von 1-2 und >3 hatten ein beträchtlich schlechteres 1-Jahres bzw. 5-Jahres Gesamtüberleben, verglichen mit Patienten ohne einer Komorbidität. Für Rektumkarzinompatienten konnte ein über die Jahre zunehmend negativer Einfluss der Begleiterkrankungen auf das Überleben gezeigt werden (14).

Eine weitere Studie in Neuseeland wurde mit dem Ziel durchgeführt, den Einfluss von Komorbiditäten auf das Überleben von Patienten mit Kolonkarzinom und den Einfluss von Begleiterkrankungen auf Therapieentscheidungen zu zeigen. Es wurden 589 Patienten in einer retrospektiven Studie im Zeitraum von 1996 – 2003 eingeschlossen.

Im Rahmen dieser Studie wurde weiters die Häufigkeit der Gabe einer adjuvanten Therapie untersucht. Eine adjuvante Chemotherapie für Patienten mit einem Stadium III Kolonkarzinom ist Standard und gut etabliert. Es gibt keine Evidenz dafür, dass der Nutzen einer solchen Therapie aufgrund eines höheren Alters niedriger wäre. Doch trotzdem bekamen Patienten, die älter waren, und solche mit Begleiterkrankungen, seltener eine adjuvante Chemotherapie als jüngere bzw. vergleichbare Patienten ohne Komorbiditäten. Patienten mit einem Charlson Score ≥ 3 verglichen mit jenen mit einem Score von 0, bekamen signifikant seltener eine Therapie (19% verglichen mit 84%).

63% der Patienten, die älter als 75 Jahre waren, bekamen keine adjuvante Chemotherapie, im Vergleich zu den 20% der 55 bis 64-Jährigen, die keine adjuvante Therapie bekamen. Das wiederum war mit einem signifikant schlechteren Überleben assoziiert.

In dieser Studie waren die meisten Patienten älter als 55 Jahre. Ein Fünftel davon waren Raucher und 39% ehemalige Raucher. 70% der Patienten hatten mindestens eine Begleiterkrankung. 25% hatten 3 oder mehr. Die häufigsten Begleiterkrankungen waren Bluthochdruck (38%), Chronisch-Respiratorische-Erkrankungen (21,9%) und Diabetes Mellitus (16,1%).

48,2% der Patienten hatten einen Charlson Score von 0, 40,8% hatten einen Score von 1-2 und 11% einen Charlson Score von ≥ 3 . Eine höhere Rate an Begleiterkrankungen war auch mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert.

7 von 10 Patienten hatten mindestens eine Begleiterkrankung. Diese hatte nicht nur einen Einfluss auf das Gesamtüberleben sondern auch auf das Tumor-spezifische-Überleben (10).

In einer französischen Studie wurde ebenfalls die Häufigkeit einer adjuvanten Chemotherapie untersucht. Bei einem Stadium III Kolonkarzinom bekamen 40,4% der über 75-jährigen Patienten eine Therapie, im Vergleich zu 90,5% der Patienten < 75 . Eine palliative Chemotherapie bekamen Patienten mit einem Charlson Score über 2 ebenfalls signifikant seltener (15).

In einer US-amerikanischen Studie wurde ebenfalls der Zusammenhang zwischen Alter von Patienten und Anzahl von Begleiterkrankungen untersucht. In einer retrospektiven Studie wurden Patienten im Alter von 55-64, 65-74 und >75 , (Männlich $n=799$, Weiblich $n=811$) untersucht. Die Daten zu den Begleiterkrankungen wurden von dem National Institute of Aging (NIA) und dem National Cancer Institute (NCI) gesammelt und mit NCI Surveillance, Epidemiologie und End Results (SEER) Tumor Registry data vermengt. Bluthochdruck, kardiale Einschränkungen, Gastrointestinale Probleme, Arthritis und

COPD stellten sich als die prominentesten Komorbiditäten in der NIA/NCI SEER Studie heraus. Die Prävalenz von Anzahl und Typ der Begleiterkrankung waren für Männer und Frauen ähnlich (40% beider Geschlechter hatten ≥ 5 Begleiterkrankungen). Innerhalb von 2 Jahren nach Diagnosestellung sind 28% (n=454) der Patienten verstorben. Die Anzahl an Komorbiditäten hatte einen signifikanten Einfluss auf ein frühzeitiges Versterben („early mortality“, P=0,0007) (16).

Eine weitere US-amerikanischen Studie aus Minnesota untersuchte den Zusammenhang zwischen Risikofaktor Metabolischem Syndrom ($>$ oder $=3$ der folgenden Komponenten: Bluthochdruck, breiter Bauchumfang, Hypertriglyceridämie, $<$ HDL und/oder Diabetes Mellitus/Hyperglykämie) und der Entwicklung eines CRC. Das Ergebnis ergab eine positive Korrelation zwischen Metabolischem Syndrom und der Inzidenz eines Kolorektalkarzinoms (RR 1,49, KI=05%, 1,0-2,4). Dieses Ergebnis wurde aber abgeschwächt, da in einer Multivariatanalyse festgestellt wurde, dass es eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Inzidenz eines CRC und Anzahl der einzelnen Komponenten des Metabolischen Syndroms gab (P für Trend=0,006). Ebenfalls ergab eine geschlechtsspezifische Multivariatanalyse, dass das Risiko bei vorhandenem MS bei Männern stärker (RR=1,78, KI=95%) und bei Frauen schwächer (RR=1,16, KI=95%) sei. Dieses Ergebnis wurde ebenfalls durch eine in Italien durchgeführte Studie bekräftigt (17,18).

Eine schwedische Metaanalyse aus 15 Studien ergab einen Zusammenhang zwischen Diabetes und einem erhöhten Risiko ein Kolorektalkarzinom zu entwickeln (Summe RR von CRC Inzidenz = 1,30 95% KI = 1,20 – 1,40). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern (Summe RR bei Frauen = 1,33 95% KI = 1,23 – 1,44; Summe RR bei Männern = 1,29 95% KI = 1,15 – 1,44) oder der Lage des Tumors (Colon, Rektum): Summe RR Kolon = 1,43 95% KI = 1,28 – 1,60; Summe RR Rektum = 1,33 95% KI = 1,14 – 1,54 (19).

Der Einfluss der Ernährung als Risiko Faktor zur Entwicklung eines Kolorektalkarzinoms wurden in Studien aus den USA und Brasilien untersucht.

In beiden Studien konnte eine positive Korrelation zwischen rotem Fleisch, verarbeitetem Fleisch und gegrilltem Fleisch und der Entwicklung eines CRC gefunden werden. Durch den vermehrten Verzehr von rotem Fleisch kommt es zu einem erhöhten Risiko von 28 bis 35%, verglichen mit einer Erhöhung des Risikos bei Verzehr von verarbeitetem Fleisch von 20 bis 49% (20,21).

2. Material und Methoden

Im Juni 2011 wurde die Registerstudie „Erfassung der Komorbiditäten bei Tumorpatienten“ ins Leben gerufen. Teilnehmend an dieser österreichweiten Studie waren 11 verschiedene Zentren, die eine internistische Onkologie mit einer onkologischen Ambulanz bzw. einer onkologischen Station hatten. Federführend war die Med. Univ. Klinik für Onkologie in Graz, bei der alle Fragebögen aus den anderen Zentren wieder eintrafen und dort in einer Access-Datenbank, die eigens dafür eingerichtet wurde, eingegeben wurden.

Teilnehmende Zentren plus Anzahl der ausgewerteten Fragebögen:

- Graz (286)
- AKH Linz (18)
- Barmherzige Schwestern Linz (74)
- Innsbruck (108)
- LKH Feldkirch (91)
- LKH Fürstenfeld (15)
- Oberwart (34)
- Salzburg (48)
- Wels-Grieskirchen (100)
- Wilhelminenspital Wien (152)
- Zams (26)

Es wurden insgesamt 952 Patienten in einem Zeitraum von Juli 2011 bis Ende Februar 2012 befragt, davon 286 in Graz. Bei der Patientenpopulation handelt es sich um Patienten mit der Diagnose einer malignen soliden Tumorerkrankung.

Durch die Befragung wurde kein Einfluss auf die bestehende oder geplante Behandlung des Patienten genommen. Voraussetzungen für eine solche Befragung waren das Alter von ≥ 18 Jahren, eine unterzeichnete Einverständniserklärung, sowie eine laufende tumorspezifische Therapie, Zustand nach tumorspezifischer Therapie oder unmittelbar bevorstehende Therapie. Das Erfassen des Erhebungsbogens erfolgte von dem zuständigen Arzt durch Befragung bzw. anhand der Krankengeschichte. Ich selbst konnte ebenfalls in Anwesenheit des betreuenden Arztes Patientenbefragungen durchführen.

Der Fragebogen umfasste 8 Seiten und folgende Punkte (siehe Anhang):

1. Patienteninformationen, Patientenidentifikation, demographische Daten (Gewicht, Größe etc.)
2. Erfassung der Tumorerkrankung inkl. (Fern-)Metastasierung und Vorhandensein eines lokoregionären Rezidivs, sowie eines Zweitmalignoms
3. Erfassung der tumorspezifischen Therapie, Art der Therapie, Zielsetzung der Therapie (neoadjuvant, adjuvant/pseudoadjuvant, kurativ, palliativ), Vor-Therapie und Anzahl der Zyklen. Bei einer palliativen Therapie sollte ebenfalls festgehalten werden, um welche Therapielinie es sich handelte und ob eine neue Therapielinie eingeleitet oder eine bereits laufende Therapie fortgesetzt wurde.
4. Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Befragung keine Therapie bekamen, diese jedoch geplant war, wurde der Grund (Therapiepause und Observanz, Nachsorge, schlechter Allgemeinzustand) erfragt.
5. Erfassung des ECOG-Performance Scores (0-5): Der ECOG-Score spiegelt den Allgemeinzustand des Patienten wider. Ein niedriger Score spricht für ein sehr gutes Zustandsbild, ein höherer Score bedeutet vermehrte Einschränkungen (Bettlägerigkeit, nicht arbeitsfähig, auf fremde Hilfe angewiesen zu sein etc.).
 - 0: Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung
 - 1: Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig: leicht körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen (z.B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit) möglich
 - 2: Gehfähig. Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig: kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen.
 - 3: Nur begrenzte Selbstversorgung möglich. 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden.
 - 4: Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden.
 - 5: Tod
6. Erfassung der Begleiterkrankungen. Unterteilung in Untergruppen:
 - Kardiovaskuläres System
 - Respirationstrakt
 - Nervensystem
 - Stoffwechselerkrankungen
 - Infektionskrankheiten

- Hämatologische Erkrankungen
 - Erkrankungen des GI-Traktes
 - Nierenerkrankungen
 - Endokrinologische Störungen
 - sonstige relevante Erkrankungen z.b. chronischer Alkoholabusus, Nikotinabusus
7. Erfassung der Begleitmedikation
 8. Erfassung der Laborparameter: Angabe wenn der Wert pathologisch war, ob das durch die Tumor-Therapie oder durch Begleiterkrankungen bedingt war.
 9. Erfassung des Charlson Index; Unterteilung des Charlson Index in Klassen:
 - low: 0 Punkte
 - medium: 1-2 Punkte
 - high: 3-4 Punkte
 - very high: ≥ 5 Punkte

Der Charlson Index ist für die Feststellung der Begleiterkrankungen validiert. Der Charlson Index spiegelt den Schweregrad der Begleiterkrankungen des Patienten wider. Je höher die Punkteanzahl, desto mehr Komorbiditäten und desto beeinträchtigt die Lebenserwartung. Zu dem Score werden folgende Erkrankungen gezählt:

Tab. 6: Charlson-Index: Punkteverteilung

Herzinfarkt	1
Herzinsuffizienz	1
Durchblutungsstörung der Beine	1
Cerebrovaskuläre Erkrankungen	1
Demenz	1
Chronische Lungenerkrankungen	1
Kollagenosen	1
Ulzera	1
Milde Lebererkrankung	1
Diabetes	1
Hemiplegie	2
Moderate oder schwere Nierenerkrankung	2
Diabetes mit Endorganschaden	2
Tumorerkrankung	2
Leukämie	2
Lymphom	2
Moderate oder schwere Lebererkrankung	3
Metastasierter solider Tumor	6
AIDS	6

Nach dem Einlangen der Fragebögen aus den Zentren bzw. den eigenen Fragebögen aus Graz, wurden die Daten in die Access-Datenbank eingegeben.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels des Programms SPSS 19.0. Für die Auswertung wurden Kreuztabellen, explorative und deskriptive Datenanalyseverfahren verwendet.

3. Ergebnisse

Das gesamte Patientenkollektiv der Komorbiditäten Studie umfasste 952 Patienten. Für meine Diplomarbeit wurden daraus Patienten mit einem Kolon- oder Rektumkarzinom selektiert, weshalb sich die folgenden statistischen Untersuchungen nur noch auf ein geringeres Kollektiv von 237 Patienten stützen.

3.1. Geschlecht und Alter

Der Anteil der Männer war 65,0% (n= 154) und der Anteil der Frauen 35,0% (n=83).

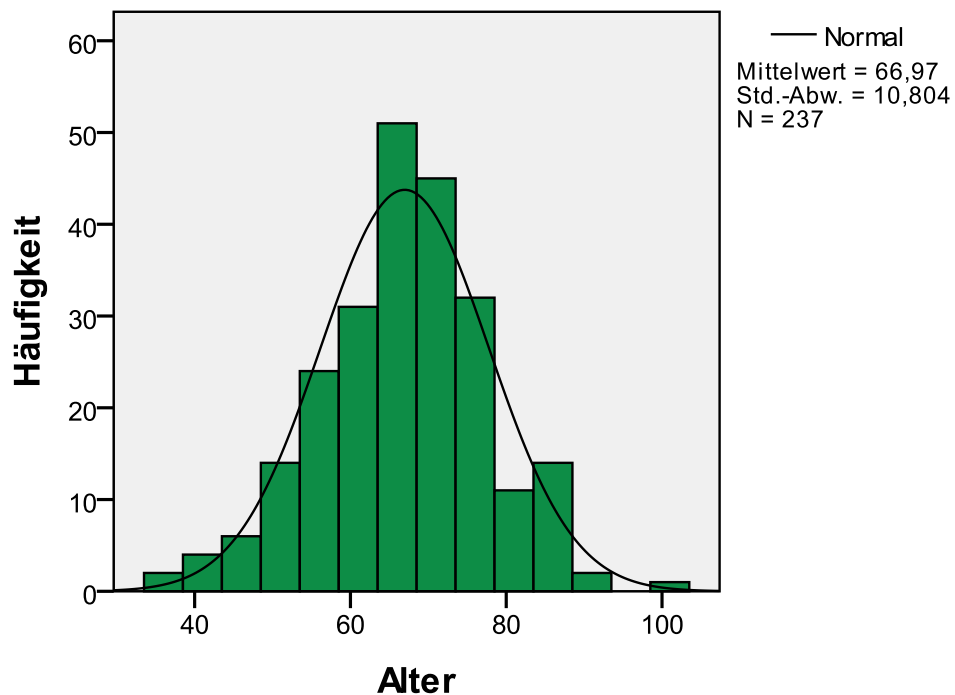


Abb. 2 Altersverteilung: Normogramm

Das mediane Alter lag bei 67 Jahren und das mittlere Alter lag bei 66,97 Jahren. Der jüngste Patient war 36 Jahre alt und der älteste Patient war 101 Jahre alt. Das ergibt eine Spannweite von 65 Jahren. Geschlechterspezifisch betrachtet war das mediane Alter der Männer 68 Jahre und das Durchschnittsalter 67,71 Jahre. Der jüngste Mann war 38 und der älteste 101 Jahre alt. Die Frauen hatten ein medianes Alter von 65,0 Jahren und ein durchschnittliches Alter von 65,58 Jahren. Die jüngste Frau war 36 Jahre alt und die älteste 92.

Da der Häufigkeitsgipfel des Kolorektalkarzinoms bei 65 Jahren liegt, habe ich eine

Einteilung des Kollektivs in unter und über 65-Jährige getroffen. Die unter 65jährigen bildeten mit 37,1% die kleinere Gruppe, die über 65-Jährigen mit 62,9% die größere.

3.2. BMI

Durch Angabe der Größe und des Körpergewichtes wurde der BMI (Body-Mass-Index) der Patienten berechnet.

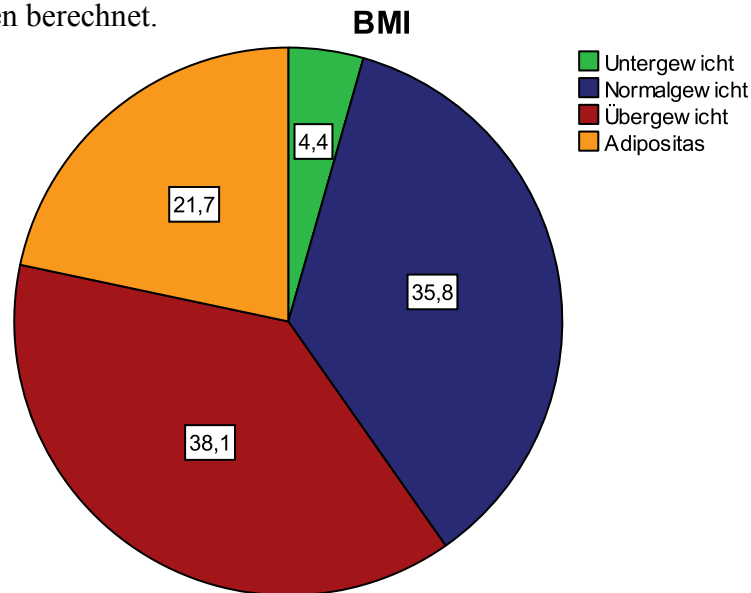


Abb. 3 Verteilung des BMI in Unter-, Normal-, Übergewicht und Adipositas

BMI definiert nach WHO (22):

- Untergewicht: $< 18,5$
- Normalgewicht: $18,5$ bis $< 25,0$
- Übergewicht: $25,0$ bis $< 30,0$
- Adipositas: $> 30,0$

10 Patienten (4,4%) waren untergewichtig. Der zweitgrößte Anteil mit 81 Patienten (35,8%) war normalgewichtig. Der Großteil des Patientenkollektivs war mit $n=86$ und 38,1% übergewichtig. Adipositas hatten 49 Patienten (21,7%).

Tab.7 Geschlechterspezifische Betrachtung des BMI

		Geschlecht				Gesamt	
		M		W			
		n	% von n	n	% von n	n	% von n
BMI	Untergewicht	7	3,1%	3	1,3%	10	4,4%
	Normalgewicht	46	20,4%	35	15,5%	81	35,8%
	Übergewicht	59	26,1%	27	11,9%	86	38,1%
	Adipositas	35	15,5%	14	6,2%	49	21,7%
Gesamt		147	65,0%	79	35,0%	226	100,0%

Geschlechterspezifisch betrachtet hatten 7 Männer (3,1%) und 3 Frauen (1,3%) per definitionem ein Untergewicht. Einen BMI von 18,5-25 hatten 46 Männer (20,4%) und 35 Frauen (15,5%). Die größte Gruppe stellten die Patienten mit Übergewicht dar. Dabei fielen 59 Männer (26,1%) und 27 Frauen (11,9%) in diese Gruppe. Mit einer Adipositas präsentierten sich 35 Männer (15,5%) und 14 Frauen (6,2%).

Der durchschnittliche BMI der Frauen lag bei 25,3 (Median: 25,3) und der der Männer bei 27,2 (Median: 26,0).

3.3. Art des Patientenkontaktes

63,3% der Patienten wurden in der Ambulanz und 35,4% auf der Station befragt.

3.4. Art der Tumorerkrankung

62,9% (n=149) der Patienten hatten ein Kolonkarzinom und 37,1% (n=88) hatten ein Rektumkarzinom.

Tab. 8 Geschlechterspezifische Betrachtung der Tumorentitäten Kolonkarzinom (C18.9) und Rektumkarzinom (C20)

			C18.9	C20	
Geschlecht	M	Anzahl	94	60	154
		% der Gesamtzahl	39,7%	25,3%	65,0%
	W	Anzahl	55	28	83
		% der Gesamtzahl	23,2%	11,8%	35,0%
Gesamt		Anzahl	149	88	237
		% der Gesamtzahl	62,9%	37,1%	100,0%

Geschlechterspezifisch betrachtet hatten 39,7% (n=94) der Männer und 23,2% (n=55) der Frauen ein Kolonkarzinom. Für das Rektumkarzinom ergab sich folgende Verteilung: 25,3% (n=60) Männer und 11,8% (n=28) Frauen.

3.5. Lokoregionäres Rezidiv

Bei 6 Patienten, das entspricht 2,5% des gesamten Kollektivs, kam es zum Auftreten eines lokoregionären Rezidivs. 3 bei einem Kolonkarzinom und 3 bei einem Rektumkarzinom.

3.6. Fernmetastasierung

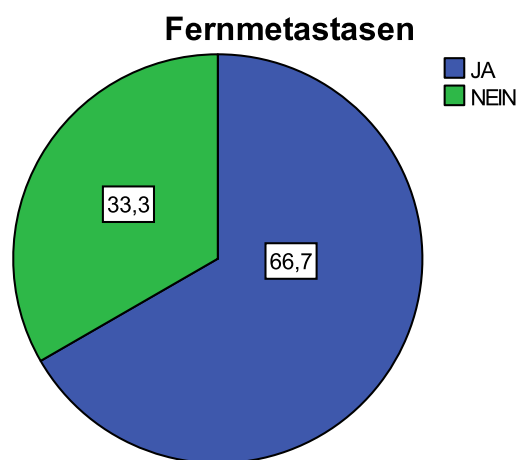


Abb. 4 Häufigkeit von Fernmetastasen

66,7% (2/3) der Patienten (n=158) präsentierten sich mit einer bereits vorhandenen Fernmetastasierung. 1/3 der Patienten waren zum Zeitpunkt der Befragung metastasenfrei.

- Von den 88 Patienten mit einem Rektumkarzinom hatten 62 (70,5%) eine Fernmetastasierung.
- Von den 149 Patienten mit einem Kolonkarzinom hatten 96 (64%) eine Fernmetastasierung.
- Geschlechterspezifisch betrachtet präsentierten sich von den 158 Patienten 116 Männer und 42 Frauen mit einer Metastasierung.
- Nur 38 (24%) Männer präsentierten sich bei der Befragung ohne eine Fernmetastasierung.
- Bei den Frauen hingegen war beinahe die Hälfte (n=41, 46%) ohne Metastasen.

- Bei 48 Patienten mit einem Kolonkarzinom war eine verwertbare Angabe der Lokalisation der Metastasierung möglich: 67% hatten unter anderem Metastasen in der Leber und 23,3% in der Lunge.
- Bei 40 Patienten mit einem Rektumkarzinom war eine verwertbare Angabe der Metastasenlokalisierung möglich: 62,3% hatten unter anderem Metastasen in der Leber und 42,5% in der Lunge.

Tab. 9 Tumor-Therapie bei Fernmetastasierung: Ja/Nein

			TU-Therapie		Gesamt
			Keine Tumor Therapie	Tumor Therapie	
Fernmetastasen	JA	Anzahl	38	120	158
	NEIN	Anzahl	40	39	79
Gesamt		Anzahl	78	159	237

Von 158 Patienten mit einer Fernmetastasierung erhielten 120 zum Zeitpunkt der Befragung eine tumorspezifische Therapie.

Der Großteil der Patienten mit einer solchen Therapie (n=98) wurde palliativ therapiert und der Rest befand sich in potentiell kurativer Situation.

3.7. Tumor-Therapie

Nicht alle Patienten, die sich bereit erklärten bei der Befragung mitzumachen, wurden zu diesem Zeitpunkt auch tumorspezifisch-medikamentös behandelt.

Einer Tumor-Therapie unterzogen sich zum Zeitpunkt der Befragung 159 Patienten (67,1%). Die restlichen 78 Patienten (32,9%) bekamen zu diesem Zeitpunkt gerade keine tumorspezifische Therapie.

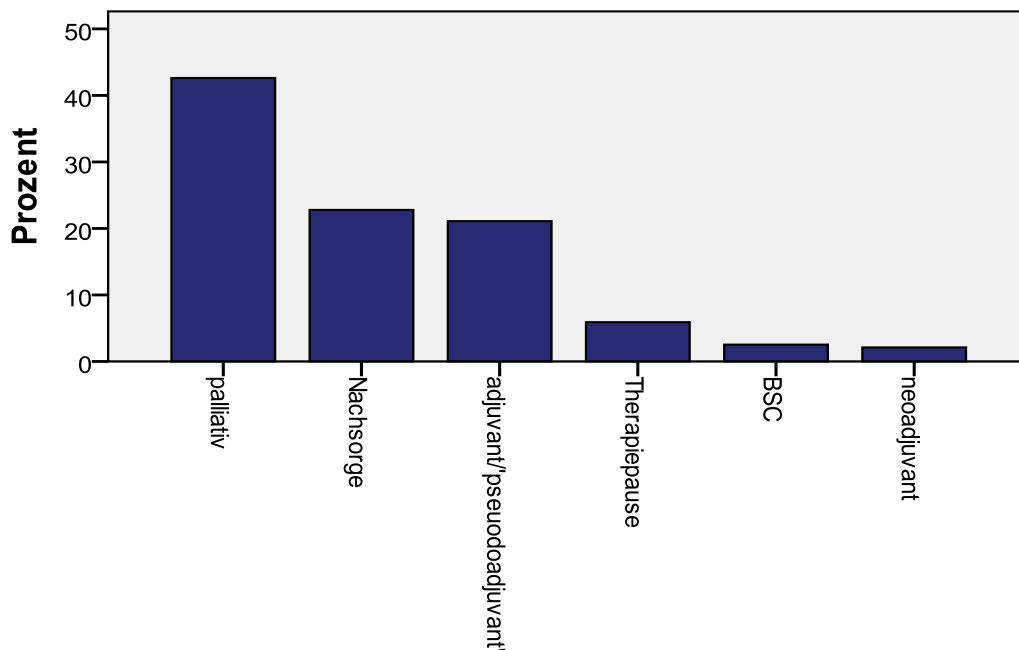


Abb. 5 Prozentuelle Verteilung der aktuellen Therapieform (im Diagramm nicht enthalten: Erstgespräch und kurativer Ansatz)

Von den 159 Patienten wurden 101 Patienten (42,6%) zum Zeitpunkt der Befragung palliativ, 50 Patienten (21,1%) adjuvant bzw. pseudoadjuvant, 5 Patienten neoadjuvant (2,1%) und 3 Patienten (1,3%) befanden sich in einem potentiell kurativen Setting (nicht näher vermerkt, ob neoadjuvant oder adjuvant).

Von den 78 Patienten, denen zum damaligen Zeitpunkt keine Therapie zugeführt wurde, befanden sich 54 Patienten (22,8%) in der Nachsorge, 14 Patienten (5,9%) hatten gerade eine Therapiepause, 6 Patienten (2,5%) standen unter Best-Supportive-Care (BSC) und 3 Patienten (1,3%) waren zum Erstgespräch vorstellig gewesen. Die Indikation eines Patienten war nicht erfasst.

3.8. Medikamentöse Tumor-Therapie

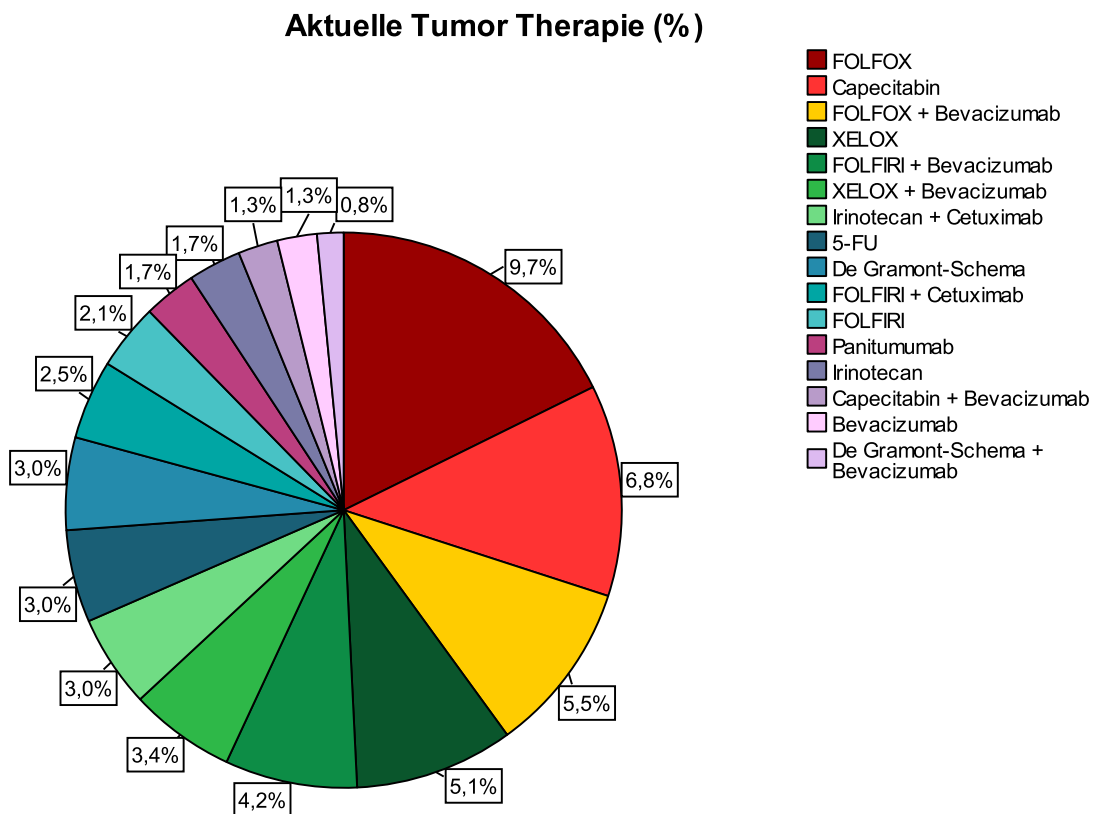


Abb. 6 Prozentuelle Verteilung der aktuellen medikamentösen Therapie

Um einen Überblick zu verschaffen werden zuerst die häufigsten Therapien (Ausschluss aller Therapien, die weniger als 0,8% der Patienten bekamen) beschrieben, um danach auf die adjuvanten und palliativen Therapien einzugehen.

Die mit Abstand am häufigsten gegebene Therapie war mit 9,7% aller Patienten das FOLFOX Schema (Folinsäure: FOL; 5-Fluorouracil: F; Oxaliplatin: OX), gefolgt von Capecitabin (Handelsname: Xeloda) mit 6,8%.

5,5% der Patienten wurden nach dem FOLFOX-Schema in Kombination mit dem monoklonalen Antikörper Bevacizumab behandelt.

5,1% der Patienten wurden nach dem XELOX-Schema behandelt. Dabei handelt es sich wiederum um die Kombination aus zwei Wirkstoffen (Capecitabin und Oxaliplatin).

4,2% der Patienten wurden nach dem FOLFIRI-Schema behandelt und bekamen zusätzlich ebenfalls den monoklonalen Antikörper Bevacizumab.

Bei dem FOLFIRI-Schema handelt es sich ebenfalls um eine Substanzkombination (Folinsäure: FOL; 5-Fluorouracil: F; Irinotecan: IRI).

3,4% der Patienten wurden nach dem XELOX-Schema plus Bevacizumab behandelt. Mit jeweils 3% wurden die Patienten mit Irinotecan plus Cetuximab, 5-FU und nach dem De Gramont-Schema behandelt.

2,5% der Patienten wurden nach dem FOLFIRI-Schema plus Cetuximab behandelt. 2,1% nur nach dem FOLFIRI-Schema. Je 1,7% der Patienten bekamen den monoklonalen Antikörper Panitumumab oder Irinotecan. 1,3% der Patienten erhielten Capecitabine plus Bevacizumab. 1,3% bekamen nur Bevacizumab und 0,8% der Patienten wurden nach dem De Gramont-Schema plus Bevacizumab behandelt.

Zu betonen ist noch einmal, dass dieser Überblick die aktuelle Therapie darstellt und keine Aussage darüber ermöglicht, welche Therapien bereits dem Patienten in der Sequenz gegeben wurden und um welche Therapielinie es sich gerade handelte. Diese Fragestellung stand auch nicht im Zentrum der Befragung. Auf die Anzahl der Therapielinien wird unten kurz eingegangen.

Unterteilung der Tumor-Therapie in Adjuvant und Palliativ

Zu den adjuvanten Therapieschemata zählen:

- Folfox
- Capecitabin
- Xelox

Zu den palliativen Therapieschemata zählen:

- 5-FU/Folinsäure
- Folfiri
- Folfox
- Xelox
- Xeliri
- Irinotecan
- Capecitabin
- 5-FU
- Antikörper: Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab,

3.9. Vor-Therapie

Eine weitere Fragestellung war, ob bei den Patienten bereits vor der derzeitigen medikamentösen Tumor-Therapie eine Behandlung stattfand.

Der Großteil der Patienten 69,2% (n=164) hatte bereits zuvor schon einmal einen abgeschlossenen Zyklus einer medikamentöse Therapie bekommen. Beinahe der Hälfte (47%) dieser Patienten wurde zum Zeitpunkt der Befragung wiederholt eine tumorspezifische Therapie verabreicht.

3.10. ECOG Score der Patienten

Um ein Bild des Allgemeinzustandes der Patienten zu bekommen, wurde der ECOG Score ermittelt.

Beinahe die Hälfte der Patienten, 48,5% (n=115) hatte einen Score von 0. 38,0% (n=90) präsentierten sich mit einem Score von 1. 10,5% (n=25) der Patienten hatten einen Score von 2. Einen Score von 3 hatten 2,1% (n=5) und von 4 0,8% (n=2).

Tab. 10 ECOG Score im Vergleich <65 und ≥ 65 Jahre

			Alter		Gesamt	
			< 65 Jahre	≥ 65 Jahre		
ECOG-SCORE	0	Anzahl	48	67	115	
		%	54,5%	45,0%	48,5%	
	1	Anzahl	32	58	90	
		%	36,4%	38,9%	38,0%	
	2	Anzahl	7	18	25	
		%	8,0%	12,1%	10,5%	
	3	Anzahl	1	4	5	
		%	1,1%	2,7%	2,1%	
	4	Anzahl	0	2	2	
		%	,0%	1,3%	,8%	
	Gesamt		Anzahl	88	149	237
			%	100,0%	100,0%	100,0%

54,5% der Patienten mit einem Score von 0 waren unter 65 und 45% \geq 65 Jahre alt. 36,4% der unter 65-Jährigen Patienten und 38,9% der \geq 65-Jährigen hatten einen Score von 1. 8% der unter und 12,1% der \geq 65-Jährigen hatten einen Score von 2. Einen Score von 3 hatten 1,1% der unter und 2,7% der \geq 65-Jährigen. 1,3% der \geq 65-Jährigen, hingegen keiner der unter 65-Jährigen hatte einen Score von 4.

Tab. 11 Geschlechterspezifischer Vergleich des ECOG-Score

		Geschlecht		Gesamt
		M	W	
ECOG-SCORE	0	68	47	115
	1	65	25	90
	2	17	8	25
	3	2	3	5
	4	2	0	2

3.11. Zweit-Karzinom

Bei 29 Patienten (12,4%) war ein Zweit-Karzinom bekannt.

Bei insgesamt 21 der Patienten war eine verwertbare Angabe über die Art des Zweitmalignoms möglich. Jeweils 5 Personen hatten ein Prostatakarzinom, und weitere 5 ein Mammakarzinom. Drei Patienten hatten ein Harnblasenkarzinom. Auf je zwei Patienten kamen das Rektumkarzinom, das Pankreaskarzinom und das Bronchuskarzinom. Je ein Patient hatte ein Nierenzellkarzinom und ein Ovarialkarzinom.

3.12. Anzahl zusätzlicher Medikamente

Zusätzlich zu der jeweils zum Teil laufenden tumorspezifischen Therapie nahmen die meisten Patienten auch andere Medikamente ein.

Von dem bekannten Patientenkollektiv von 237 Patienten haben 220 Patienten Medikamente eingenommen.

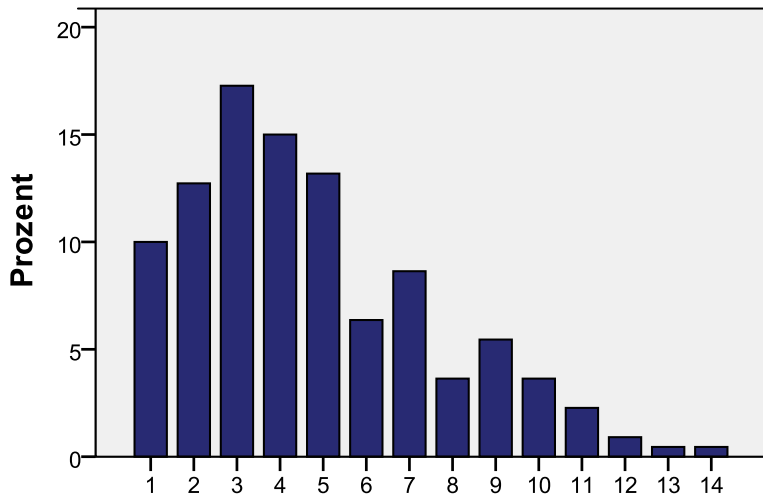


Abb. 7 Anzahl der zusätzlich einzunehmenden Medikamente

Die Anzahl der Medikamente reichte von einem bis zu 14 verschiedenen. Durchschnittlich haben die Patienten 4,75 Medikamente eingenommen. Der Median lag bei 4,00.

10,0% der Patienten haben 1 zusätzliches Medikament eingenommen. 12,7% nahmen 2. 17,3% 3, 15,0% hatten 4 und 13,2% 5. 6,4% nahmen 6 und 8,6% 7. 3,6% hatten 8 und 5,5% der Patienten hatten 9 Begleitmedikamente. 3,6% 10, 2,3% 11, 0,9% 12, 0,5% 13 und weitere 0,5% 14.

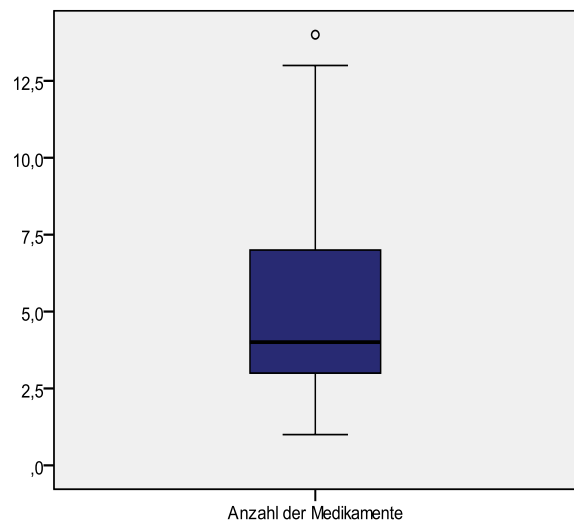


Abb. 8 Anzahl der Medikamente: Box-Plot

3.13. Die häufigsten Begleitmedikamente

Das häufigste Medikament, das von den Patienten zusätzlich eingenommen wurde, war Pantoloc. Thrombo-Ass war das zweithäufigst eingenommene Medikament mit 6,5%. Gefolgt von Amlodipin mit 5,3%. Auf Paspertin kamen 5,0%. Concor haben 4,5% der Patienten eingenommen. 4,3% haben Novalgin bekommen. Auf Zofran, Simvastatin, Navoban, Lovenox, Euthyrox kamen jeweils 4,0%. Alna retard wurde von 3,8% und

Glandomed von 3,5% der Patienten eingenommen. Jeweils von 3,3% der Patienten wurde Seloken, Lasix und Fragmin eingenommen. 3,0% der Patienten haben Lisinopril genommen. Jeweils 2,8% der Patienten nahmen Spiriva und Cal-D-Vita ein. Neurobion forte, Fortecortin, Emend und Carvedilol wurden von jeweils 2,5% der Patienten eingenommen.

Um einen besseren Überblick zu bekommen werden die Medikamente in zwei unterschiedliche Kategorien eingeteilt:

Supportiv:

- Antiemetika : Paspertin, Zofran, Navoban, Fortecortin, Emend

Sonstige:

- Antihypertensiva: ACE-Hemmer (Lisinopril, Acemin), Betablocker (Concor, Seloken, Carvedilol), Kalziumantagonisten (Amlodipin), Diuretikum (Lasix), Thrombo-Ass
- Protonenpumpenhemmer : Pantoloc
- Substitution: Euthyrox, Cal-D-Vita,
- Niedermolekulare Heparine : Lovenox, Fragmin
- Schmerzmittel : Novalgin, Neurobion forte
- Statin : Simvastatin
- Alna retard, Glandomed, Spiriva

3.14. Charlson-Index

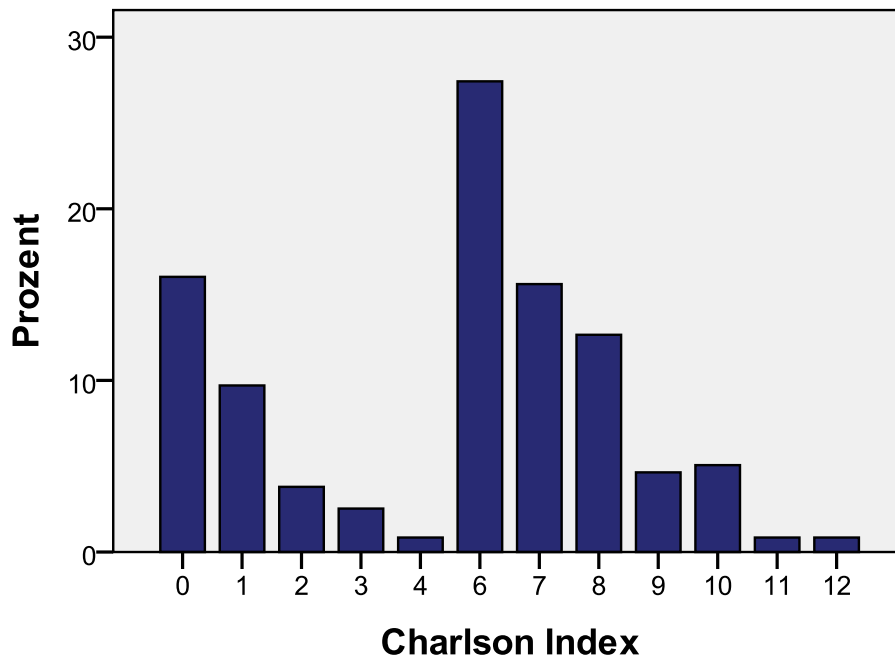


Abb. 9 Prozentuelle Verteilung des Charlson-Index

Die maximal erreichte Punktezahl beim Charlson Score im untersuchten Patientenkollektiv lag bei 12. Durchschnittlich hatten die Patienten einen Score von 5,15. Der mediane Wert lag bei 6,00.

16,0% (n=38) hatten einen Score von 0. 9,7% (n=23) einen Score von 1 und 3,8% (n=9) einen Score von 2. 2,5% (n=6) hatten einen Score von 3 und 0,8% (n=2) einen Score von 4. 27,4% der Patienten (n=65) hatten 6 Punkte. 15,6% (n=37) hatten einen Score von 7 und 12,7% (n=30) einen von 8. 4,6% (n=11) hatten einen Score von 9 und 5,1% (n=12) einen Score von 10. Jeweils 0,8% (n=2) hatten einen Score von 11 bzw. 12.

Um einen besseren Überblick zu bekommen wurde der Charlson-Index in vier Klassen eingeteilt und die Patienten entsprechend zugeordnet: low – medium – high - very high

16,0% (n=38) der Patienten fielen in die Klasse mit „low“ Index. 13,5% (n=32) gehörten in die Klasse mit „medium“ Charlson Index. 3,4% (n=8) in die Klasse mit „high“ und der Großteil der Patienten mit 67,1% (n=159) gehörte in die Klasse mit „very high“ Charlson Index.

Von den 159 Patienten in der Kategorie „very high“ kamen 105 aus der Gruppe der >65-Jährigen. Von den 8 Patienten aus der Klasse „high“ waren 6 Patienten älter als 65. 21 der

32 Patienten aus der Klasse „medium“ waren ≥ 65 . Einzig in der Klasse „low“ befanden sich mit 21 von 38 Patienten, mehr unter 65-Jährige, als >65-Jährige in der Gruppe.

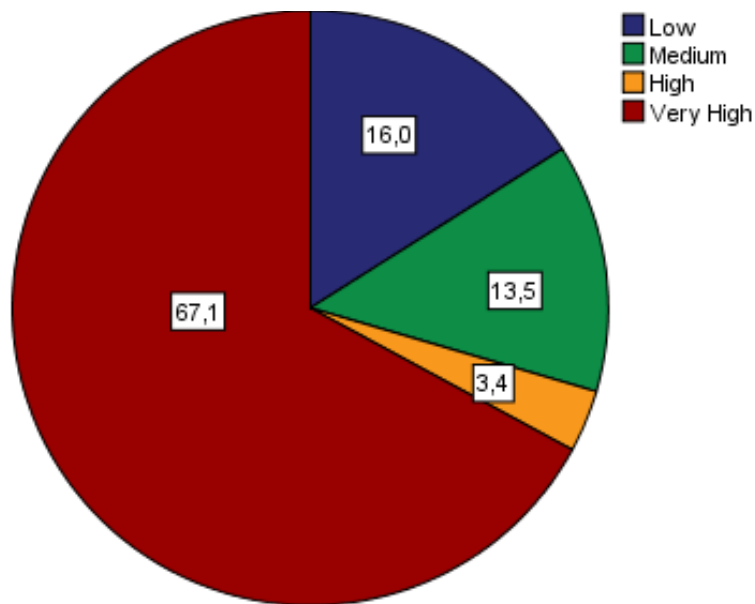


Abb. 10 Prozentuelle Darstellung der Charlson-Klassen

3.15. Häufigkeiten der einzelnen Begleiterkrankungen

3.15.1 Erkrankungen des kardiovaskulären Systems gelistet nach deren Häufigkeiten im untersuchten Patientenkollektiv

- Arterieller Hypertonus: 128 Patienten (54,0%)
- Tiefe Venen Thrombose (TVT): 29 Patienten (12,2%)
- Rhythmusstörungen: 28 Patienten (11,8%)
- Pulmonalarterienembolie (PAE): 17 Patienten (7,2%)
- KHK: 16 Patienten (6,8%)
- CMP kompensiert: 10 Patienten (4,2%)
- Vitien: 7 Patienten (3,0%)
- pAVK: 7 Patienten (3,0%)
- Myokardinfarkt: 6 Patienten (2,5%)
- zAVK: 4 Patienten (1,7%)
- Insult: 2 Patienten (0,8%)
- CMP dekompenziert: kein Patient

3.15.2 Erkrankungen des respiratorischen Systems gelistet nach deren Häufigkeiten im untersuchten Patientenkollektiv

- COPD: 25 Patienten (10,5%)
- Pneumonien (derzeit bzw. in der Vergangenheit): 22 Patienten (9,3%)
- Asthma: 8 Patienten (3,4%)
- Pulmonaler Hypertonus: 1 Patient (0,4%)

3.15.3. Erkrankungen des Nervensystems gelistet nach deren Häufigkeiten im untersuchten Patientenkollektiv

- Periphere Polyneuropathie: 108 Patienten (45,6%)
- Depressio: 20 Patienten (8,4%)
- Morbus Parkinson: 2 Patienten (0,8%)
- Demenz: 1 Patient (0,4%)

3.15.4. Erkrankungen des Stoffwechsels gelistet nach deren Häufigkeiten im untersuchten Patientenkollektiv

- Hyperlipidämie: 69 Patienten (29,1%)
- Diabetes Mellitus ohne Komplikationen: 28 Patienten (11,8%)
- Diabetes Mellitus mit Komplikationen: 9 Patienten (3,8%)

3.15.5. Infektionskrankheiten gelistet nach deren Häufigkeiten im untersuchten Patientenkollektiv

- TBC: 7 Patienten (3,0%)
- Chronische Hepatitis B/C: 3 Patienten (1,3%)
- HIV: 1 Patient (0,4%)

3.15.6. Hämatologische Erkrankungen gelistet nach deren Häufigkeiten im untersuchten Patientenkollektiv

- Anämie: 41 Patienten (17,3%)
- Leukämie: 2 Patienten (0,8%)
- Lymphome: 1 Patient (0,4%)
- Immundefekt: 1 Patient (0,4%)

- MPS: bei keinem Patienten bekannt

3.15.7. Erkrankungen des GI-Traktes gelistet nach deren Häufigkeiten im untersuchten Patientenkollektiv

- Leberparenchymschaden=LPS: 19 Patienten (8,0%), weitere 5 Patienten (2,0%) hatten eine Steatosis hepatis (Fettleber)
- GI-Blutung: 19 Patienten (8,0%)
- Gastritis: 16 Patienten (6,8%)
- Ulcus: 9 Patienten (3,8%)
- CHE = Cholezystektomie: 6 Patienten (2,5%)

3.15.8. Nierenerkrankungen gelistet nach deren Häufigkeiten im untersuchten Patientenkollektiv

- NINS kompensiert: 15 Patienten (6,3%)
- NINS dialysepflichtig: bei keinem Patienten bekannt

3.15.9. Endokrinologische Störungen gelistet nach deren Häufigkeiten im untersuchten Patientenkollektiv

- Schilddrüsen Funktionsstörung: 29 Patienten (12,2%)
- Osteoporose: 18 Patienten (7,6%)
- Osteopenie: 3 Patienten (1,3%)

3.15.10. Sonstige relevante Begleitererkrankungen

- Nikotinabusus: 116 Patienten (48,9%)
- Chronischer Alkoholabusus: 9 Patienten (3,8%)

Von den 116 Patienten mit angegebenen Rauchergewohnheiten, waren 90 ehemalige Raucher und 25 aktive Raucher.

Ein Fragebogen konnte diesbezüglich nicht ausgewertet werden (fehlende Angabe).

4. Diskussion

Obwohl zunehmend auch jüngere Patienten an Krebs erkranken, bleiben Tumorerkrankungen weiterhin eine Erkrankung des höheren Alters. Mit steigendem Alter geht auch eine Zunahme an Komorbiditäten einher. Aus diesem Grund erschien es dringend notwendig diesen Aspekt genauer zu beleuchten.

Ein weiterer Grund für die Durchführung dieser österreichweiten Registerstudie lag darin, dass Studien dieser Art und Weise bisher in Österreich nicht durchgeführt wurden und auch weltweit noch ein großes Defizit darstellen. Solche Analysen geben einen guten Einblick in die erkrankte Population, deren Altersverteilung und Gesundheitszustand.

Dass Tumorerkrankungen vor allem die ältere Bevölkerung betreffen, spiegelt sich auch in unseren Ergebnissen wider, da auch in dieser Studie das mediane Alter bei 67 Jahren lag. Das Erkrankungsalter differenzierte auch geschlechterspezifisch betrachtet kaum.

Wie bei den meisten Tumorerkrankungen handelt es sich auch beim kolorektalen Karzinom um eine Erkrankung des höheren Alters. Ab dem 45. Lebensjahr kommt es alle 10 Jahre zu einer Verdoppelung des Karzinomrisikos. In Deutschland liegt der Häufigkeitsgipfel bei Männern bei 69 Jahren und bei Frauen bei 75 Jahren (1).

90% aller Kolorektalkarzinome werden nach dem 50. Lebensjahr diagnostiziert (4). Bei dem untersuchten Patientenkollektiv lagen 5,9% der diagnostizierten Fälle unter dem 50. und 94,1% (vgl. 90% laut Lehrbuch) der Fälle über dem 50. Lebensjahr. Somit stimmen die Ergebnisse mit den bekannten Daten überein.

Ein Grund für die 4%ige Abweichung könnte die Tatsache sein, dass sich die Angaben des Alters auf den Zeitpunkt der Befragung und nicht auf den Zeitpunkt der Erstdiagnose beziehen. Ein Teil der Patienten befand sich zum Zeitpunkt der Befragung in der Nachsorge.

Aufgrund der Tatsache, dass das durchschnittliche Erkrankungsalter für das KKK bei 65 Jahren liegt, wurden die Patienten in zwei Klassen eingeteilt: in eine für unter und in eine für über 65-Jährige (2,3,7).

62,9% der Patienten waren ≥ 65 Jahre alt. Der Großteil des Patientenkollektivs (2/3) lag somit im Bereich des höheren Alters mit steigendem potentiellen Risiko für das Vorhandensein von Comorbiditäten.

62,9% der Patienten waren aufgrund eines Kolonkarzinoms vorstellig und 37,1% kamen aufgrund eines Rektumkarzinoms.

In der Literatur findet man sowohl für das Auftreten eines Karzinoms im Rektum, als auch für das Auftreten eines Karzinoms im Kolon mit den unterschiedlichen Lokalisationen (C. Sigmoideum, C. Descendens, C. Transversum, C. Ascendens) eine Wahrscheinlichkeit von 50% (siehe Kapitel Pathologie) (1). Somit lag die Anzahl der Patienten mit einem Kolonkarzinom im untersuchten Kollektiv über dem normalen Schnitt.

Bezüglich der geschlechterspezifischen Unterschiede ist bekannt, dass Männer insgesamt ein höheres Risiko haben, an einem Kolorektalkarzinom zu erkranken; dies betrifft vor allem das Rektumkarzinom. Auch in unserem Kollektiv bestätigte sich dies, da die Männer mit 65% vertreten waren.

Ein weiterer Unterschied zwischen Kolon- und Rektumkarzinom fällt bei der Betrachtung der Gruppen $<$ und \geq 65 Jahre auf. Beim Rektumkarzinom kamen sowohl in der Gruppe der unter 65-Jährigen, als auch in der Gruppe der \geq 65-Jährigen 44 Patienten vor. Beim Kolonkarzinom waren nur 44 Patienten unter 65 und die restlichen 105 Patienten waren \geq 65 Jahre alt. Diese Angaben deuten darauf hin, dass das Alter als Risikofaktor bei Patienten mit einem Kolonkarzinom stärker ins Gewicht zu fallen scheint, als bei Patienten mit einem Rektumkarzinom.

Das Vorhandensein einer Fernmetastasierung spielt eine wichtige Rolle als Prognosefaktor. Der Fragebogen hat allerdings keine Möglichkeit geboten, eine Analyse durchzuführen, inwieweit Comorbiditäten einen Einfluss auf das krankheitsfreie bzw. krankheitsspezifische Überleben im untersuchten Kollektiv hatten.

66,7% (n=158) der Patienten präsentierten sich bei der Befragung mit einer Fernmetastasierung. Beim Rektumkarzinom lag durchschnittlich häufiger eine Metastasierung vor. Jeder 1,4 Patient hatte bereits eine Streuung des Primärtumors. Beim Kolonkarzinom hatte jeder 1,55 Patient eine bereits vorliegende Fernmetastasierung.

Die Lokalisationen der Fernmetastasierung waren (nach absteigender Häufigkeit sortiert):

- Leber
- Lunge
- Lymphknoten
- Peritoneum

- Knochen
- Dünndarm, Milz, Gehirn

Beim Kolonkarzinom findet man eher Lymphknoten-, Leber-, Lungen- und Skelettmetastasen. Hingegen findet man beim Rektumkarzinom eher eine Peritonealkarzinose, Kreuzbeininfiltration und Leber- und Lungenmetastasen (7).

Beim Kolonkarzinom kommt in 75-80% der Fälle eine Leber- und in 20-30% eine Lungenmetastasierung vor (2). Beim untersuchten Kollektiv lagen bei 67% der Patienten mit verwertbaren Angaben Lebermetastasen vor, was einer geringen Abweichung entspricht, und bei 23,3% Lungenmetastasen vor, entsprechend den bekannten Häufigkeiten.

Beim Rektumkarzinom kommen in 45-50% der Fälle Lungen- und in 50-60% der Fälle Lebermetastasen vor (2). Im untersuchten Kollektiv konnte man bei 62,3% der Patienten Leber- und bei 42,5% Lungenmetastasen finden. Diese Angaben entsprachen genau den publizierten Daten.

Die Lunge als Sitz der Metastasen war beim Rektumkarzinom häufiger betroffen als beim Kolonkarzinom. Der Grund liegt darin, dass tief sitzende Rektumkarzinome über den Weg der Vv. Rectales mediae und inferiores eine direkte hämatogene Metastasierung in die Lunge möglich machen (2).

Ein Teil der Patienten hatte lediglich die Leber als einzigen Sitz ihrer Fernmetastasierung. Die kurative Resektion der Lebermetastasen mit anschließender Chemotherapie stellt die einzige Möglichkeit der Heilung dar. Bei Vorliegen folgender Vorraussetzungen kann in 10-20% eine Heilung erzielt werden: keine extrahepatischen Metastasen, \leq (3-)5 Metastasen (bei Metastasierung in beide Leberlappen) bzw. bei mehreren (\geq 5) Beschränkung auf einen Leberlappen. Falls eine Resektion mit einem R0 Rand nicht möglich ist, kann der Versuch einer kurativ orientierten neoadjuvanten Chemotherapie (mit einer hohen Remissionsrate) sinnvoll sein. Nach Erreichen der maximalen Remissionsrate kann die sekundäre Resektion der Lebermetastasen durchgeführt werden.

Vorraussetzung einer solchen Behandlung ist, dass man das geplante Vorgehen den Patienten aufgrund des Allgemeinzustandes und der Begleiterkrankungen zumuten kann. Der Fragebogen war auf diese spezielle Fragestellung nicht ausgerichtet, demonstriert jedoch durch die Altersverteilung und das häufige Auftreten von Comorbiditäten, dass diese Faktoren sehr wohl in die Entscheidung miteinbezogen werden müssen.

Bei Patienten, bei denen primär ein palliatives Vorgehen festgelegt wurde, sollte immer eine Chemotherapie durchgeführt werden und nach Ansprechen die Möglichkeit eine Resektion der Metastasen evaluiert werden (2).

Einen weiteren negativen Prognosefaktor stellt das Vorhandensein eines lokoregionären Rezidivs dar, da nur weniger als 10% der Patienten durch eine erneute Therapie bzw. Operation kurativ behandelbar sind (2). Die Anzahl der Patienten mit einem Lokalrezidiv, war in unserer Studie, sowohl bei den Patienten mit einem Rektum-, als auch mit einem Kolonkarzinom ident.

Grundsätzlich geht man davon aus, dass Rezidive beim Rektumkarzinom (8-10%) häufiger sind. Gründe dafür sind die Abhängigkeit vom Ausmaß des Resektionsrandes (R1-Resektionen weisen eine um vieles schlechtere Prognose und höhere Rezidivraten, als R0 Resektionen auf; siehe Kapitel Prognosefaktoren) und dem primären Stadium.

Im untersuchten Kollektiv konnte man auf diese Fragestellung auch nicht gesondert eingehen, da genaue Angaben des Tumorstadiums zum Zeitpunkt der Diagnose nicht dokumentiert worden sind.

Der größte Teil der Patienten, sei es mit einer Fernmetastasierung oder einem Rezidiv bekam zum Zeitpunkt der Befragung eine tumorspezifische Therapie.

Von den 158 Patienten mit einer Fernmetastasierung befanden sich 120 zum Zeitpunkt der Befragung in einer Therapie. Der Großteil der Patienten wurde in einem palliativen Setting behandelt. Die restlichen Patienten befanden sich in potentiell kurativer Situation. Entweder unmittelbar vor einer geplanten Operation mit einer neoadjuvanten Therapie oder unmittelbar nach einer Operation mit einer adjuvanten/pseudoadjuvanten Chemotherapie.

Die Kombination von Oxaliplatin mit 5-FU/FA (=Folinsäure) gilt als der neue Standard in der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms. Es kommt in nur zwei Punkten zu einer Erhöhung der Toxizität: Neutropenie (ohne Erhöhung der Mortalität) und Oxaliplatin-assoziierte periphere Polyneuropathie in 5,1% Grad 3. 2 Jahre nach abgeschlossener Therapie persistiert die Ausprägung der Polyneuropathie Grad 3 nur mehr in 0,5% der Fälle (7). Es konnte auch im untersuchten Patientenkollektiv eine hohe Zahl an Patienten mit peripherer Polyneuropathie festgestellt werden (45,6%). Davon erhielten 23,7% der Patienten zum Zeitpunkt der Befragung eine Oxaliplatin-haltige Chemotherapie. Die aber doch doppelt so hohe Prozentzahl der an einer PNP-leidenden Patienten, kann zum Teil

daher kommen, dass ein Großteil schon zuvor medikamentös therapiert wurde und die Beschwerden sich erst noch zurückbilden mussten oder in einer geringeren Ausprägung persistierend waren.

68,8% der Patienten, die im untersuchten Kollektiv Capecitabin (Xeloda) als Monotherapie bekamen, waren ≥ 65 Jahre alt. Das ist zum Teil dadurch bedingt, da mit dem Einsatz von FOLFOX höhere Komplikationsraten und stärkere Nebenwirkungen zu erwarten sind, und daher ist dieses Therapieschema bei älteren Patienten mit häufigeren Komorbiditäten eher zu meiden.

Zusammenfassend wurden in unserem Patientenkollektiv FOLFOX, Capecitabin als Monotherapie und XELOX als adjuvante Chemotherapien angewandt.

Zu den bevorzugten palliativen Chemotherapieschemata zählen die Kombinationen von hochdosiertem 5-FU mit Oxaliplatin oder Irinotecan. Bevorzugt werden diese mit Immuntherapien wie Bevacizumab, Cetuximab und Panitumumab kombiniert.

Durch den Einsatz von Antikörpern sind signifikant bessere Ansprechraten und krankheitsspezifische Parameter zu erwarten (7). Diese Therapien wurden auch im untersuchten Patientenkollektiv durchgeführt.

Um ein Bild des Allgemeinzustandes der Patienten zu bekommen, wurde von jedem Patienten der ECOG-Score ermittelt. Der Score geht von 0 bis 5 Punkten, wobei 5 Tod bedeutet. Je höher die Punktezahl ist, desto schlechter ist der Allgemeinzustand des Patienten. 48,5% der Patienten hatte einen Score von 0. Das bedeutet, dass beinahe die Hälfte der Patienten keine fremde Hilft benötigten und sowohl im Beruf, als auch bei alltäglichen Dingen (Haushalt etc.) alleine zurecht kamen. 38% der Patienten hatten einen Score von 1. D.h. 90 Patienten hatten eine Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, waren aber gehfähig. Es war ihnen möglich leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen auszuführen. 10,5% der Patienten mit einem Score von 2, waren gehfähig, aber nicht arbeitsfähig. Eine Selbstversorgung war möglich und sie konnten mehr als 50% der Wachzeit aufstehen. Nur 5 Patienten (2,1%) hatten einen Score von 3. Ihnen war nur eine begrenzte Selbstversorgung möglich. Sie waren zu 50% ihrer Wachzeit an ein Bett oder einen Stuhl gebunden. 2 Patienten (0,8%), je einer wurde stationär und einer ambulant befragt, hatten einen Score von 4, was vollkommene Pflegebedürftigkeit und keinerlei Selbstversorgung bedeutet.

Man konnte auch einen Zusammenhang zwischen Alter und ECOG Score beobachten: mit zunehmender Punktezahll stieg auch die Anzahl der Patienten, die über 65 Jahre alt waren. Hingegen nahm die Anzahl der Patienten, die unter 65 waren, mit steigender Punktezahll stetig ab.

Im geschlechterspezifischen Vergleich konnte man erkennen, dass mehr Männer einen höheren Score hatten.

Eine weitere Möglichkeit den Allgemein- bzw. Ernährungszustand der Patienten darzustellen, bietet der Body-Mass-Index. Im untersuchten Patientenkollektiv fällt es hervorzuheben, dass der Großteil der Patienten an Übergewicht bzw. Adipositas litt (59%). Männer waren im untersuchten Patientenkollektiv durchschnittlich schwerer als Frauen. Die Adipositas und auch das Übergewicht stellen einen externen Risikofaktor zur Entwicklung eines Kolorektalkarzinoms dar (1,2,7,18).

Laut Statistik Austria sind 2,6% der Normalbevölkerung untergewichtig, 49,8% normalgewichtig, 35,3% übergewichtig und 12,4% adipös (22). Im Vergleich der Daten die in unserem Kollektiv erhoben wurden mit der Normalbevölkerung, fiel besonders der um 8,3% höhere Anteil an adipösen (BMI ≥ 30) auf. Auch die Übergewichtigen waren mit 2,8% über dem Wert der Normalbevölkerung. Im Vergleich Normalgewicht des Patientenkollektivs mit Normalgewicht der Statistik Austria lag der Wert der Patienten 14% unter dem der Normalbevölkerung.

Aufgrund der sehr hohen Zahl an Patienten mit Übergewicht bzw. Adipositas (beinahe 60% aller Patienten) kann man davon ausgehen, dass dieser Faktor eine Rolle im Zusammenhang mit der Entstehung des kolorektalen Karzinoms spielt. Dies entspricht den bekannten Risikofaktoren für die Entstehung des kolorektalen Karzinoms.

Zum Übergewicht des Großteils der Patienten, kommen in vielen Fällen noch weitere Komorbiditäten hinzu.

84% der Patienten präsentierten sich mit Erkrankungen, die im Charlson-Index erfasst sind (siehe Kapitel Material und Methoden).

Zu den häufigsten Begleiterkrankungen; $> 7\%$ des untersuchten Patientenkollektivs, zählten der arterielle Hypertonus, Adipositas, Nikotinabusus, periphere Polyneuropathie, Hyperlipidämie, Anämie, Diabetes mellitus, COPD, Tiefe-Venen-Thrombose, Leberparenchymschaden, Osteoporose und Pulmonalarterienembolie.

In einer türkischen Studie waren die häufigsten Begleiterkrankungen der arterielle Hypertonus, Diabetes Mellitus und das peptische Ulcus mit 7,7% (12).

Ähnliche Ergebnisse wurden auch in weiteren Studien publiziert, in denen unter den führenden Erkrankungen der arterielle Hypertonus, Diabetes mellitus, COPD und Herzerkrankungen zu finden waren (10,16).

Auffällig sowohl bei dem Patientenkollektiv, als auch im Vergleich mit den anderen Studien ist die Häufigkeit des arteriellen Hypertonus, was allerdings auch der Häufigkeit in der Normalbevölkerung entspricht.

Ein weiterer interessanter Betrachtungspunkt ist der Unterschied der Verteilung der Komorbiditäten bei den $<$ und ≥ 65 - Jährigen.

Die Krankheiten, die im Charlson-Index aufgeführt sind, sind im untersuchten Kollektiv vor allem bei den Patienten, die ≥ 65 Jahre alt sind, besonders häufig.

Das Karzinomleiden ist als Risikofaktor für die Entwicklung einer venösen Thrombembolie anerkannt. Viele Studien haben erkannt, dass die Inzidenz eine venöse Thrombembolie im metastasierten Stadium zu entwickeln, sehr hoch ist. Die Inzidenz ist in den ersten Monaten am höchsten und nimmt dann langsam wieder ab (23). 71,4% der Patienten mit einer PAE hatten eine vorliegende Fernmetastasierung.

86,7% aller Patienten mit einer kompensierten Niereninsuffizienz waren ≥ 65 Jahre alt.

Eine eingeschränkte Nierenfunktion ist in manchen Fällen der Grund für eine Dosisreduktion bestimmter Chemotherapeutika. Capecitabin sollte ab einem Kreatinin $>2\text{mg/dl}$ sogar ganz abgesetzt werden (7).

Zusammenfassend konnte im untersuchten Kollektiv festgestellt werden, dass alle Komorbiditäten häufiger ab dem Lebensalter ≥ 65 gegeben waren. Die wurde mittels Charlson-Index ermittelt.

Eine höhere Anzahl von Begleiterkrankungen ist mit einer höheren 1-Jahres Mortalität vergesellschaftet. Jeder Begleiterkrankung wird, je nach Risiko des Sterbens, die Punktzahl 1,2,3 oder 6 zugeordnet (siehe Kapitel Material und Methoden).

Besonders zu bemerken ist, dass im Charlson-Index eine metastasierte Erkrankung 6 Punkte zählt, was bei einem Großteil unserer Patienten eine Rolle gespielt hat und die Aussagekraft des Charlson-Index über Komorbiditäten im untersuchten Kollektiv und bei Patienten mit metastasierter Erkrankung generell deutlich einschränkt.

Die maximal erreichte Punktezahl im untersuchten Kollektiv war 12. Der durchschnittliche Wert lag bei 5,15.

16% der Patienten hatten keine Begleiterkrankung (0 Punkte). 27,4% hatten einen Score von 6 und 0,8% hatten einen Score von 12 (siehe Abb. 10).

Man konnte zwei Häufigkeitsgipfel identifizieren: 0 bzw. 6 Punkte. Danach kam es zu einem steten Abfall der Anzahl an Patienten. In Summe befanden sich beinahe doppelt so viele Patienten (n=159) zwischen ≥ 6 und 12 Punkten, als zwischen 0 und < 6 (n=78). Diese Aufteilung entsprach großteils den metastasierten Patienten.

Durch die Einteilung in die 4 Kategorien (low-medium-high-very high) konnte man ebenfalls erkennen, dass der Großteil des untersuchten Kollektivs in die höchste Klasse des Charlson Index fiel (67,1%).

Begründen ließ sich der große Anteil der Kategorie „very high“, wie bereits oben angedeutet, durch die 158 Patienten, die sich mit einer Fernmetastasierung präsentierten, und dadurch 6 Punkte im Charlson Index bekamen (siehe auch Kapitel Material und Methoden).

Es wiesen 39,6% der Patienten mit und 32,8% der Patienten ohne einer Fernmetastasierung, weitere Erkrankungen auf.

105 Patienten aus der Klasse „very high“ des Charlson Index kamen aus der Gruppe der ≥ 65 -Jährigen. Aus der Kategorie „high“ waren 6 von 8 Patienten aus dieser Gruppe. Aus der Klasse „medium“ waren 21 der 32 Patienten aus der Gruppe der ≥ 65 -Jährigen.

Es wird deutlich, dass der Großteil der Patienten in den höheren Charlson Klassen ≥ 65 Jahre alt ist.

Die meisten Patienten hatten nicht nur durch Komorbiditäten, sondern auch durch die Krebserkrankung selbst bzw. therapiebedingt, zusätzliche Medikamente einzunehmen. Von dem untersuchten Patientenkollektiv nahmen 220 von insgesamt 237 Patienten Medikamente ein. Die Spannweite reichte von einem bis zu 14 verschiedenen Medikamenten, mit einem Durchschnitt von 4,75.

Wie bereits in den Ergebnissen angedeutet, wurden die Medikamente in supportive und sonstige, die aufgrund der zahlreichen Begleiterkrankungen verabreicht wurden, unterteilt. Einen Bereich der supportiven Therapie stellt die Antiemese dar. Die chemotherapiebedingte Übelkeit gehört zu den häufigsten Beschwerden der onkologischen Patienten überhaupt. Unter der Symptomentrias ANE versteht man:

- Anorexie
- Nausea
- Emesis

Aufgrund dieser Symptome kommt es häufig zu Therapieabbruch und aufgrunddessen ist es essentiell den Patienten eine gezielte und wirksame antiemetische Prophylaxe und Therapie zukommen zu lassen. Es gibt drei Formen chemotherapieinduzierter Emesis:

- akute Emesis: darunter versteht man den Beginn während oder innerhalb von 24h nach einer Therapie.
- Verzögerte Emesis: es kommt 2-5 Tage nach der Therapie zum Auftreten des Erbrechens.
- Antizipatorische Emesis: erlernte, psychisch bedingte Emesis. Es kommt zum Auftreten der Emesis vor, während und nach der Therapie.

Die antiemetische Therapie/Prophylaxe wird nach dem emetogenen Potential der unterschiedlichen Chemotherapeutika verabreicht. Es stehen unterschiedliche Substanzklassen zur Verfügung (7).

Insgesamt standen 18% der Patienten zum Zeitpunkt der Befragung unter einer antiemetischen Therapie. Metoclopramid (Handelsname: Paspertin), aus der Substanzklasse der Benzamide, wurde von 5% der Patienten eingenommen. Die Wirkung kommt über die Blockade der Dopamin Rezeptoren in der Area postrema zustande (24). Weiters wurden die Substanzen Ondasetron (Handelsname: Zofran) und Tropisetron (Handelsname: Navoban), beides 5-HT₃-Antagonisten, eingenommen. Kortikosteroide (Handelsname: Fortecortin) und Aprepitant (Handelsname: Emend), aus der Klasse der Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten, wurden ebenfalls von den Patienten angegeben (24).

Die sonstigen Medikamente, die von den Patienten eingenommen wurden, lassen sich ebenfalls unterschiedlichen Kategorien zuteilen.

Antihypertensiva stellten die größte Gruppe dar. Es wurden Substanzen aus den unterschiedlichsten Klassen eingenommen. ACE Hemmer (Lisinopril, Acemin), Kalziumantagonisten (Amlodipin), Betablocker (Concor, Seloken, Carvedilol), Diuretika (Lasix).

Die zweitgrößte Gruppe stellten die Patienten mit einem Protonenpumpenhemmer dar. Thrombo-Ass wurde von 6,5% der Patienten eingenommen. Der Wirkstoff von Thrombo-Ass ist die Acetylsalicylsäure. Die Wirkung der Acetylsalicylsäure ist dosisabhängig. Im

Bereich 75 bis 100 mg/d kommt es zu einer verminderten Synthese von Thromboxan A2 in den Thrombozyten und damit zu einer Hemmung der Thrombozytenaggregation.

Interessanterweise wird den NSAR (wie z.B. Acetylsalicylsäure) bei regelmäßiger und langjähriger Einnahme eine chemoprotektive Wirkung im Bezug auf das Auftreten von Adenomen und Kolorektalkarzinomen nachgesagt. Trotzdem wird aufgrund der potentiellen Risiken, keine Standardprophylaxe damit empfohlen (2).

Weiters wurden Medikamente aus der Gruppe der niedermolekularen Heparine (Fragmin und Lovenox), der Statine (Simvastatin), zur Substitution (Euthyrox und Cal-D-Vita) und Schmerzmittel (Novalgin, Neurobion forte) eingenommen.

Insgesamt konnte man feststellen, dass der Zusammenhang der Medikamente nicht immer eindeutig mit bestehenden Komorbiditäten bestanden hat, was zumindest teilweise durch unvollständige Dokumentation der Fragebögen begründet werden kann.

Conclusio:

Die Tumorerkrankung stellt selten die einzige Erkrankung des Patienten dar. Zusätzlich zur Behandlung des Tumorleidens muss auf mögliche Begleiterkrankungen des Patienten geachtet werden. Je älter die Patienten sind, desto häufiger ist mit dem Auftreten von Komorbiditäten zu rechnen.

Diese Begleiterkrankungen und Medikamente, sowie die mögliche Lebenserwartung der einzelnen Patienten sollte mit in die Entscheidung einfließen, wie die Individuen mit der Krebserkrankung behandelt werden.

In der adjuvanten Situation wird eventuell aufgrund der vorliegenden Begleiterkrankungen auf eine weniger aggressive Form der Chemotherapie (z.B. Capecitabin) zurückgegriffen oder in manchen Fällen sogar auf eine solche adjuvante Therapie verzichtet.

In der palliativen Situation ist es wichtig die Komorbiditäten des Patienten zu erfassen und die Therapie der entsprechenden Situation anzupassen. Die bestehenden Komorbiditäten haben unabhängig von der Krebserkrankung die Einschränkung der Lebenserwartung zur Folge. Durch die immer älter werdende Gesellschaft wird es eine wesentliche Aufgabe von Onkologen sein, die Lebenserwartung der Patienten mit dem möglichen Benefit der onkologischen Therapie abzuwägen, um entsprechende Entscheidungen treffen zu können. Das Erfassen der Medikamente stellt deshalb einen weiteren wichtigen Punkt dar, da Medikamente nicht nur Ausdruck des allgemeinen Gesundheitszustands des Patienten sind, sondern ebenfalls zu Wechselwirkungen mit den speziellen Chemotherapien führen können.

Wie in unserer Studie deutlich zu sehen war, stellt der Charlson-Index keine gute Hilfestellung zur Einschätzung der Gesamtsituation onkologischer Patienten dar, denn er wird entscheidend durch die maligne Erkrankung selbst beeinflusst. Weitere Hilfsmittel sollten in dieser Situation evaluiert werden, um den Onkologen im Entscheidungsprozess eine bessere Stütze zu sein.

5. Literaturverzeichnis

- (1) Hiddemann W, Prof.Dr.med., Bartram CR, Prof.Dr.med. Die Onkologie. 2nd ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2010.
- (2) Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K editors. Kompendium Internistische Onkologie. 4th ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006.
- (3) Teleky B, Univ.Prof.Dr., Kühner I, Ass.Prof.Dr. Colorektalkarzinom. ÖÄZ 2011 10.Oktober 2011(19):28-38.
- (4) Herold G, Dr.med. editor. Innere Medizin. Köln: Eigenverlag; 2010.
- (5) Hauser H, Univ.Prof.Dr. Das kolorektale Karzinom-Teil 1: Epidemiologie, Präkanzerosen, Primär- und Sekundärprävention. Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen, Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes 2004 April 2011:6-11.
- (6) Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H editors. Pathologie. 4th ed. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag; 2008.
- (7) Possinger K, Prof.Dr.med., Regierer AC, Dr.med. editors. Facharzt Hämatologie Onkologie. 2nd ed. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag; 2012.
- (8) Leischner H. Onkologie. 2nd ed. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag; 2010.
- (9) Simanek R, Wuensch M, Edlinger R, Hammerl-Ferrari B, Kramer L, Geissler K. Comorbidity oriented oncology - an overview. Wien Klin Wochenschr 2010 Apr;122(7-8):203-218.
- (10) Sarfati D, Hill S, Blakely T, Robson B, Purdie G, Dennett E, et al. The effect of comorbidity on the use of adjuvant chemotherapy and survival from colon cancer: a retrospective cohort study. BMC Cancer 2009 Apr 20;9:116.
- (11) Sarfati D, Tan L, Blakely T, Pearce N. Comorbidity among patients with colon cancer in New Zealand. N Z Med J 2011 Jul 8;124(1338):76-88.
- (12) Abali H, Ata A, Ozdogan M, Turhal S, Cabuk D, Seyrek E, et al. Frequency of comorbid illnesses in cancer patients in Turkey. J BUON 2011 Jul-Sep;16(3):557-560.
- (13) Jorgensen TL, Hallas J, Friis S, Herrstedt J. Comorbidity in elderly cancer patients in relation to overall and cancer-specific mortality. Br J Cancer 2012 Mar 27;106(7):1353-1360.
- (14) Iversen LH, Norgaard M, Jacobsen J, Laurberg S, Sorensen HT. The impact of comorbidity on survival of Danish colorectal cancer patients from 1995 to 2006--a population-based cohort study. Dis Colon Rectum 2009 Jänner 2009;52(1):71-78.

- (15) Quipourt V, Jooste V, Cottet V, Faivre J, Bouvier AM. Comorbidities alone do not explain the undertreatment of colorectal cancer in older adults: a French population-based study. *J Am Geriatr Soc* 2011 April 2011;59(4):694-698.
- (16) Yancik R, Ph.D., Wesley, Margaret, N., Ph.D., Lynn, Ries, A.G., M.S., Havlik, Richard, J., M.D., M.P.H., Long S, B.A., Edwards, Brenda, K., Ph.D., et al. Comorbidity and Age as Predictors of Risk of Early Mortality of Male and Female Colon Cancer Carcinoma Patients - A Population-based Study. *Cancer* 1998 Juni 1998;82(11):2123-2134.
- (17) Ahmed RL, Schmitz KH, Anderson KE, Rosamond WD, Folsom AR. The metabolic syndrome and risk of incident colorectal cancer. *Cancer* 2006 Jul 1;107(1):28-36.
- (18) Pelucchi C, Negri E, Talamini R, Levi F, Giacosa A, Crispo A, et al. Metabolic syndrome is associated with colorectal cancer in men. *Eur J Cancer* 2010 Jul;46(10):1866-1872.
- (19) Larrson S, C., Orsini N, Wolk A. **Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis.** *J Natl Cancer Inst* 2005;97(22):1679-1687.
- (20) Ferrucci LM, Sinha R, Huang WY, Berndt SI, Katki HA, Schoen RE, et al. Meat consumption and the risk of incident distal colon and rectal adenoma. *Br J Cancer* 2012 Jan 31;106(3):608-616.
- (21) Zandonai AP, Sonobe HM, Sawada NO. The dietary risk factors for colorectal cancer related to meat consumption. *Rev Esc Enferm USP* 2012 Feb;46(1):234-239.
- (22) Statistik Austria. Body-Mass-Index (BMI) nach WHO-Definition 1998. 2008 18.07.2008.
- (23) Wun T, White R, H. Venous thromboembolism (VTE) in patients with cancer: epidemiology and risk factors. *Cancer invest* 2009;27(1):63-74.
- (24) Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K editors. *Repetitorium Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 1st ed. München: Elsevier GmbH; 2006.

4. Steht der/die PatientIn derzeit unter einer medikamentösen tumorspezifischen Therapie?

- nein – weil:
- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Erstgespräch | <input type="checkbox"/> Nachsorge |
| <input type="checkbox"/> best supportive care | <input type="checkbox"/> Therapiepause |
| <input type="checkbox"/> sonstiges | |

- ja
wenn ja:
 Welche tumorspezifische, medikamentöse Therapie erhält der/die PatientIn derzeit?
 (keine Dosierung, bitte nur Substanzen nennen!)
-

5. Wird die geplante Therapie heute wie vorgesehen verabreicht (keine Dosisreduktion, keine Intervallspreizung)?

- ja
-
- nein, da
- (Bitte Grund angeben! zB Blutbild passt nicht, AZ zu schlecht, Begleiterkrankungen, Progress...)

6. Mit welcher Zielsetzung wird die tumorspezifische Therapie derzeit verabreicht?

- neoadjuvant adjuvant/"pseudoadjuvant" * kurativ palliativ
- wurde die Therapie heute erst eingeleitet? ja nein
- wurde heute eine bereits eingeleitete Therapie fortgesetzt? ja nein

Seit wann wird diese derzeitige tumorspezifische Therapie verabreicht?

(Bitte Monat und Jahr angeben)

* zB NED nach Metastasektomie

7. Wurde der/die PatientIn bereits zuvor (vor der derzeitigen med. TU-Therapie) tumorspezifisch medikamentös behandelt?

nein

ja

→ neoadjuvant

(Substanzen)

adjuvant

(Substanzen)

palliativ

1. Linie

2. Linie

3. Linie

(Substanzen)

→ kurativ

(Substanzen)

pseudoadjuvant

(Substanzen)

B) Erfassung der Comorbidität

1. ECOG Score/ Performance Status:

ECOG Leistungsstatus	
0	Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung.
1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen (z.B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit) möglich.
2	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen.
3	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden.
4	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden.
5	Tod

2. Welche Begleiterkrankungen sind bekannt?

Bitte geben Sie die Art der Erkrankungen an und *seit wie vielen Jahren diese ungefähr bestehen.*
(zB KHK seit ca. 10 Jahren)!

	nicht bekannt	bekannt	seit wie vielen Jahren?	Nur auszufüllen im Falle einer derzeit laufenden Tumorthherapie			
				sicher nicht TU-Therapie bedingt	möglicherweise TU-Therapie bedingt	sicher TU-Therapie bedingt	unbekannt ob TU-Therapie bed.
Kardiovaskuläres System:							
<input type="checkbox"/> KHK	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Myocardinfarkt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> CMP kompensiert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> CMP dekompensiert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> art. Hypertonie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Vitien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Rhythmusstörungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> PAVK	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> ZAVK	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Insult	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Pulmonalarterienembolie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> TVT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> sonstige:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Respirationstrakt:							
<input type="checkbox"/> COPD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Asthma bronchiale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> pulmonale Hypertonie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Pneumonien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> sonstige:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nur auszufüllen im Falle einer derzeit laufenden Tumorthherapie

	nicht bekannt	bekannt	seit wie vielen Jahren?				
Nervensystem:				sicher nicht TU-Therapie bedingt	möglicherweise TU-Therapie bedingt	sicher TU-Therapie bedingt	unbekannt ob TU-Therapie bed.
<input type="checkbox"/> periphere Polyneuropathie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Mb. Parkinson	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Demenz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Depressio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> sonstige psychiatrische Erkrankungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> sonstige:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stoffwechselerkrankungen:							
<input type="checkbox"/> DM ohne Komplikationen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> DM mit Komplikationen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Hyperlipidämie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Adipositas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> sonstige:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Infektionskrankheiten:							
<input type="checkbox"/> HIV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> chron. Hep. B,C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> TBC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> sonstige:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hämatologische Erkrankungen:							
<input type="checkbox"/> Anämie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Leukämie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Lymphome	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> MPS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Immundefekte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> sonstige:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nur auszufüllen im Falle einer derzeit laufenden Tumorthherapie

	nicht bekannt	bekannt	seit wie vielen Jahren?	sicher <u>nicht</u> TU-Therapie bedingt	möglicherweise TU-Therapie bedingt	sicher TU-Therapie bedingt	unbekannt ob TU-Therapie bed.
Erkrankungen des GI Traktes:							
<input type="checkbox"/> GI Blutung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Ulcus ventriculi/duodeni	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> LPS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> sonstige:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nierenerkrankungen:							
<input type="checkbox"/> NINS kompensiert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> NINS dialysepflichtig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> sonstige:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Endokrinologische Störungen:							
<input type="checkbox"/> SD Funktionsstörungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Osteopenie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Osteoporose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> sonstige:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sonstige relevante Begleiterkrankungen:							
<input type="checkbox"/> chron. Alkoholabusus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Nikotinabusus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> nie geraucht							
<input type="checkbox"/> raucht dzt. PY:							
<input type="checkbox"/> hat ehemals geraucht PY:							
<input type="checkbox"/> sonstige:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

weitere Malignome bei der Patientin / dem Patienten:

nein

ja, welche

C) Erfassung der Begleitmedikation

1. Bitte führen Sie die Medikamente an die von der Patientin / dem Patienten derzeit ständig oder bedarfsweise eingenommen werden: (Substanz od. Handelsname, ohne Dosierung)

(BITTE IN BLOCKSCHRIFT AUSFÜLLEN!)

D) Erfassung von Laborparametern

Bitte legen Sie eine Kopie des aktuellsten Labors bei (anonymisiert, nicht älter als 3 Monate)!

Bei relevanten pathologischen Laborwerten:

- a) sind diese Abweichungen therapiebedingt?

ja, welche Parameter?

möglich, welche Parameter?

nein

- b) sind diese Abweichungen durch Comorbiditäten erklärbar?

Comorbidität:

ja, welche Parameter?

durch:
durch:
durch:
durch:
durch:
durch:

möglich, welche Parameter?

durch:
durch:
durch:
durch:
durch:
durch:

nein

Tumorbedingte Laborabweichungen werden nicht erfasst!

E) Charlson Index

(ist nicht auszufüllen, wird von zentraler Stelle gemacht)

Der Erhebungsbogen wurde vollständig ausgefüllt

- ja
- nein

Von: (erhebender Arzt)
..... Unterschrift

Es sind Fragen bzw. Unklarheiten zum Erhebungsbogen aufgetreten

- ja
- nein

Wenn ja bitte hier anführen

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Danke für Ihre Mithilfe