

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und
Onkologie CBF
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Alter als unabhängiger prognostischer Faktor für das Überleben
von Krebspatienten

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Elke Susen Burock

aus Waiblingen

Datum der Promotion: 16. Juni 2018

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt	3
1. Einleitung	6
1.1. Krebs und Alter	6
1.2. Mammakarzinom der Frau	7
1.2.1. Epidemiologie	7
1.2.2. Diagnostik	9
1.2.3. Prognostische und prädiktive Faktoren	10
1.2.4. Therapie	12
1.3. Kolorektales Karzinom	13
1.3.1. Epidemiologie	13
1.3.2. Diagnostik	15
1.3.3. Prognostische und prädiktive Faktoren	15
1.3.4. Therapie	17
1.4. Fragestellung	19
2. Methodik	20
2.1. Analytierte Studien zum Mammakarzinom	23
2.1.1. EORTC-22922-10925-ROG-BCG	24
2.1.2. EORTC-22881-10882-ROG-BCG	25
2.1.3. EORTC-10901-BCG	26
2.1.4. EORTC-10854-BCG	28
2.1.5. Zusammenfassung der Daten für die Analyse	29
2.2. Analytierte Studien zum kolorektalen Karzinom	31
2.2.1. EORTC-22921-ROG	32
2.2.2. EORTC-40871-GITCG	33
2.2.3. EORTC-40911-GITCG	34
2.2.4. Zusammenfassung der Daten für die Analyse	35
2.3. Statistische Analysen	36
3. Ergebnisse	38
3.1. Mammakarzinom	38
3.1.1. Überleben in Hinblick auf unterschiedliche Altersgruppen	40
3.1.2. Überleben in Hinblick auf andere Prognosefaktoren	43
3.1.3. Multivariate Analyse	48
3.2. Kolorektales Karzinom	49
3.2.1. Überleben in Hinblick auf unterschiedliche Altersgruppen	52
3.2.2. Überleben in Hinblick auf andere Prognosefaktoren	55
3.2.3. Multivariate Analyse	61
4. Diskussion	63
4.1. Ergebnisse beim Mammakarzinom	63
4.2. Ergebnisse beim kolorektalen Karzinom	66
4.3. Zusammenfassung	69
5. Referenzen	71
Eidesstattliche Versicherung	79
Lebenslauf	80
Publikationen	82
Danksagung	85

Abkürzungsverzeichnis

BCG	Breast Cancer Group
BMI	Body Mass Index
BRCA	BReast CAncer
CRC	Kolorektales Karzinom
DCIS	Duktales Karzinom in situ
DFS	Disease-free survival; Krankheitsfreies Überleben
DMFS	Distant metastasis free survival; Fernmetastasenfreies Überleben
ECOG	Index zur Lebensqualität der Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency, Europäische Arzneimittel-Agentur
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
5-FU	5-Fluoruracil
GITCG	Gastro Intestinal Tract Cancer Cooperative Group
HER-2	Human epidermal growth factor receptor 2
LRFS	Locoregional recurrence free survival; Lokoregional-rezidivfreies Überleben
MRT	Magnetresonanztomographie
OS	Overall survival; Gesamtüberleben
PAI	Plasminogenaktivatorinhibitor 1
PS	Performance Status
ROG	Radiation Oncology Group
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

Abstrakt

Einleitung

Krebs ist eine altersabhängige Erkrankung. Ursächlich für die insgesamt ansteigende Inzidenz im höheren Lebensalter sind eine verlängerte Expositionsdauer mit oxidativen Stressfaktoren wie z.B. Strahlung, Giftstoffen und karzinogenen Stoffen sowie eine altersbedingte nachlassende Funktionsfähigkeit des Immunsystems.

Patienten in verschiedenen Altersgruppen weisen relevante Unterschiede in Hinblick auf altersphysiologische Veränderungen und Komorbiditäten auf. Dies hat Einfluss auf das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben und die Durchführung einer tumorspezifischen Therapie. Allerdings unklar, inwieweit Alter ein unabhängiger prognostischer Faktor ist und ob es generell altersspezifische Unterschiede in der Tumorbiologie gibt.

Methodik

Zunächst wurde während eines zweijährigen Forschungsaufenthaltes die Studiendatenbank der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), welche qualitativ hochwertige Studien mit langer Nachbeobachtungszeit enthält, auf geeignete Studien für eine Auswertung gescreent. 7 Studien (4 Studien zum Mammakarzinom und 3 Studien zum kolorektalen Karzinom) wurden in die finale Analyse eingeschlossen. Anschließend erfolgte ein Pooling der Daten der jeweiligen Entität und eine Auswertung des Gesamtüberlebens (OS), des krankheitsfreien Überlebens (DFS), des lokoregional-rezidivfreien Überlebens (LRFS) sowie des fernmetastasenfreien Überlebens (DMFS) innerhalb verschiedener Altersgruppen. Weiterhin erfolgte eine Analyse in Hinblick auf Kofaktoren wie z.B. Tumorstadium oder Performance Status (PS). Um die Unabhängigkeit und Wertigkeit der Faktoren zu vergleichen wurde weiterhin eine multivariate Regressionsanalyse nach Cox durchgeführt.

Ergebnisse

Beim Mammakarzinom zeigte sich, dass die Gruppen der 40-49-Jährigen, der 50-59-Jährigen und der 60-69-Jährigen ein ähnliches OS und DFS aufwiesen, wohingegen ein großer Unterschied zu der Gruppe der unter 40-Jährigen bestand. Das Risiko, ein Lokalrezidiv oder Fernmetastasen zu entwickeln, war in der jüngeren Patientengruppe

deutlich erhöht (10-Jahres-DFS-Rate: Altersgruppe unter 30: 60%, Altersgruppe 30- 39: 74,2%, Altersgruppe 40-49: 80,5%, Altersgruppe 50-59: 82,7%, Altersgruppe 60-69: 82,7%, Altersgruppe ab 70: 86,3%).

Beim kolorektalen Karzinom zeigte sich, dass die Altersgruppe ab 60 Jahre im Vergleich mit den jüngeren Altersgruppen ein signifikant schlechteres OS aufwies (10-Jahres-OS-Rate: Altersgruppe unter 40: 67%, Altersgruppe 40-49: 73,6%, Altersgruppe 50-59: 69,1%, Altersgruppe 60-69: 56,5%, Altersgruppe ab 70: 49,4%). Bezüglich des DFS zeigte sich beim kolorektalen Karzinom nur für das DMFS ein signifikanter Unterschied, wobei die Altersgruppe ab 70 seltener Fernmetastasen entwickelte als die Altersgruppe 60-69.

Insgesamt zeigt die Analyse, dass der Faktor „Alter“ je nach Tumorentität ein positiv oder ein negativ prognostischer Faktor sein kann. Der Einfluss des Alters lässt sich v. a. beim Mammakarzinom zum Teil durch die unterschiedliche Tumorbilogie in den verschiedenen Altersgruppen erklären. Es ist zu vermuten, dass auch bei anderen Entitäten dieser Einfluss über eine altersabhängige unterschiedliche Tumorbilogie vermittelt wird.

Introduction

Cancer is an age-related disease. Reasons for increasing incidence with old age are prolonged exposure to oxidative stress factors like radiation, toxic agents and carcinogens as well as a diminished immune system.

Patients in different age cohorts have relevant differences with respect to age-related physiological transformations and comorbidities. This has an impact on overall survival (OS), disease-free survival (DFS) and anticancer therapy.

However, it is not yet known whether age is an independent prognostic factor and to what extent general age-related differences in tumor biology exist.

Methodology

The clinical trial database of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), which contains high quality data of clinical trials with long-term follow-up, was screened for this analyses during a 2-year research fellowship. 7 trials (4 trials for breast cancer (BC) and 3 trials for colorectal cancer (CRC)) were included in the final analysis. Data were pooled for the respective entity, and analysis for OS, DFS, locoregional recurrence-free survival (LRFS) and distant metastasis-free survival (DMFS)

were conducted within different age cohorts. Furthermore, analyses for cofactors like e.g. tumor stage or performance status were performed.

To investigate the independence and the role of these factors multivariate regression analysis after Cox was performed.

Results

For BC, the age cohorts of 40-49, 50-59 and 60-69 years showed similar OS and DFS, but there was a large difference compared to the cohort of patients younger than 40 years. The risk of developing local recurrence or distant metastases was increased for the younger cohort (10-year-DFS-rate < 30 years: 60%, 30-39 years: 74.2%, 40-49 years: 80.5%, 50-59 years: 82.7%, 60-69 years: 82.7%, ≥ 70 years: 86.3%).

In contrary, the cohort of patients the CRC group older than 59 years had a significantly worse OS compared to younger patients (10-year-OS-rate: < 40 years: 67%, 40-49 years: 73.6%, 50-59 years: 69.1%, 60-69 years: 56.5%, ≥ 70 years: 49.4%). With respect to DFS, the only difference seen was for DMFS, the cohort aged ≥ 70 years did develop less often distant metastases than the cohort aged 60-69 years.

Altogether, the analysis showed that, depending on tumour entity, age can be a positive or negative prognostic factor. The impact of age for BC can be partially explained by differences in tumour biology of different age cohorts. It could be hypothesised that this impact mediated by age-related differences in tumour biology might be present in other tumour entities as well.

1. Einleitung

1.1. Krebs und Alter

Im Jahr 2010 erkrankten nach Schätzung des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) 477.300 Menschen in Deutschland neu an Krebs und 218.258 verstarben aufgrund der Krebserkrankung (1).

Krebs ist eine altersabhängige Erkrankung und fast alle Krebsarten treten bei älteren Menschen häufiger auf. Einige wenige Krebsarten haben einen Erkrankungsgipfel im jüngeren oder mittleren Lebensalter wie zum Beispiel Gebärmutterhalskrebs (Erkrankungsgipfel 40 Jahre) oder Hodenkarzinome (Erkrankungsgipfel Mitte 30), insgesamt liegt das mittlere Erkrankungsalter für alle malignen Erkrankungen zusammengefasst bei 69 Jahren, mit deutlichen Unterschieden zwischen den Geschlechtern (siehe Abbildung 1) (1). Frauen unter 55 Jahren erkranken häufiger an Krebs als Männer, dieses Verhältnis kehrt sich allerdings in den höheren Altersgruppen um.

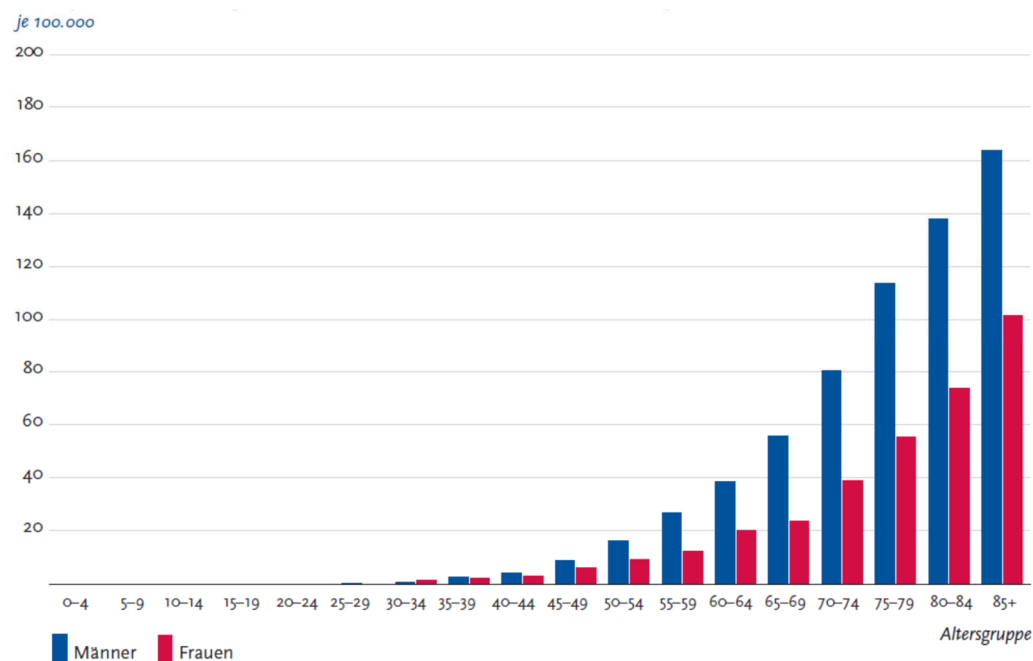


Abbildung 1: Altersspezifische Krebserkrankungsraten nach Geschlecht in Deutschland 2009-2010 (aus (1))

Eine Erklärung für die ansteigende Krebshäufigkeit mit dem Alter ist die verlängerte Expositionsdauer mit oxidativem Stress durch z.B. ultraviolette und radioaktive Strahlung,

chemische Giftstoffe, Virusinfektionen oder karzinogene Stoffe in Nahrungsmitteln oder als Genussmittel (z. B. Tabak).

Weiterhin führen altersbedingte Veränderungen zum Nachlassen der Funktionsfähigkeit des Immunsystems (Immunoseneszenz), was zu einer erhöhten Anfälligkeit von älteren Menschen gegenüber Infektionskrankheiten, einem schlechteren Ansprechen auf Impfungen und einer erhöhten Krebsprävalenz führt (2).

Die Prognose von einigen Krebserkrankungen scheint sich mit dem Alter des Patienten zu ändern; so ist die Prognose der akuten myeloischen Leukämie und des Non-Hodgkin-Lymphoms in höherem Alter schlechter. Für solide Tumoren existieren bisher sehr widersprüchliche Daten. Eine Analyse der epidemiologischen Daten des National Cancer Institute von 1978-1982 zeigte ein geringeres Gesamtüberleben und ein geringeres stadium-stratifiziertes relatives Überleben bei älteren Patienten mit Lungen-, Prostata-, Pankreas-, Blasen-, Mundhöhlen-, Uterus-, Zervix- und Ovarialkarzinomen, bei Dickdarmkarzinomen traf dies nur bei weiblichen Patienten zu (3, 4). Allerdings zeigte sich mit höherem Alter v.a. bei der weiblichen Bevölkerung ein initial fortgeschritteneres Tumorstadium, dies kann zum Teil die geringere Gesamtüberlebensrate erklären. Lediglich beim Mammakarzinom zeigten sich in dieser Untersuchung ähnliche Überlebenszeiten bei jüngeren und älteren Patientinnen.

Andere Untersuchungen – wie z. B. beim Lungenkarzinom – konnten die oben genannten Ergebnisse nicht bestätigen (5, 6). Einige Analysen zeigten sogar ein besseres Überleben von älteren Patienten (7).

1.2. Mammakarzinom der Frau

1.2.1. Epidemiologie

In Deutschland erkranken jährlich ungefähr 70.000 Frauen an Brustkrebs. Diese Erkrankung ist damit die häufigste Krebsneuerkrankung bei Frauen und ist für mehr als ein Viertel aller Krebserkrankungen in dieser Gruppe verantwortlich. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt derzeit über alle Stadien betrachtet circa 87% mit einer steigenden Rate in den letzten Jahren. Ursächlich für die Verbesserung der Überlebensrate ist neben neuen Therapiekonzepten auch die Einführung der Mammographie-Screening-Programme. Dies führte dazu, dass von 2005-2008 ein

starker Anstieg der Neuerkrankungszahlen zu beobachten war, seit 2009 sind die Zahlen allerdings wieder leicht rückläufig.

Beim Mammakarzinom handelt es sich um eine Gruppe von Malignomen mit heterogener Tumorbilogie und unterschiedlicher Prognose.

Die Ursachen des Mammakarzinoms sind unbekannt, man vermutet v.a. ein multifaktorielles Geschehen, bei dem hormonelle Einflüsse wie Nulliparität oder später Erstparität, keine oder eine kurze Stillperiode, eine frühe Menarche und eine späte Menopause als negative Faktoren eine Rolle zu spielen scheinen. Ein weiterer populationsbezogener Risikofaktor ist das Alter. Derzeit liegt der Altersgipfel für die Neuerkrankung beim Mammakarzinom der Frau bei 65-69 Jahren (siehe Abbildung 2).

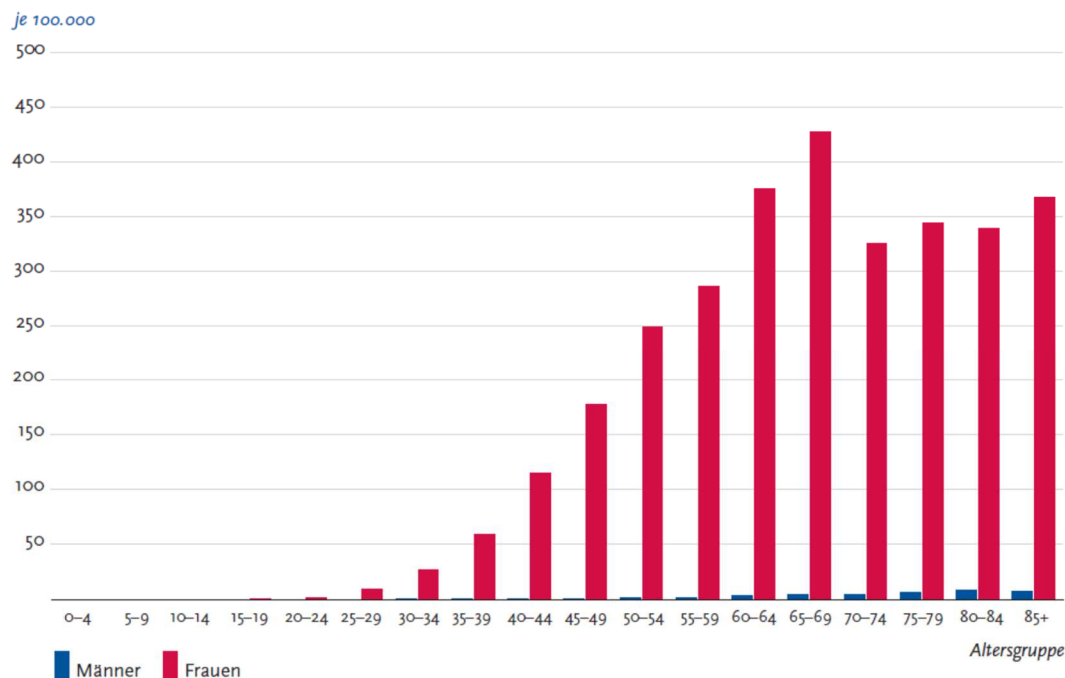


Abbildung 2: Altersspezifische Erkrankungsraten beim Mammakarzinom nach Geschlecht in Deutschland 2009-2010 (aus (1))

Weiterhin von Bedeutung ist eine genetische Disposition, fast 10% der Brustkrebsfälle gelten als hereditär (8). 1994 und 1995 wurden für 2 Brustkrebs-suszeptibilitätsgene, BRCA 1 und 2, welche für Tumorsuppressorproteine kodieren, Mutationen beschrieben, ungefähr ein Drittel bis die Hälfte der hereditären Mammakarzinomfälle können durch diese Keimbahnmutationen erklärt werden (8-10). Bei Vorhandensein einer solchen Mutation liegt das Erkrankungsrisiko je nach familiärer Belastung bei 50-90%. Patientinnen mit bekannten Mutationen können in ein intensiviertes Früherkennungsprogramm aufgenommen werden. Allerdings gibt es auch familiäre

Häufigkeiten, die vermutlich auf andere, bisher noch nicht bekannte, Gene zurückzuführen sind.

1.2.2. Diagnostik

Bildgebung

Das Standardverfahren zur Diagnostik des Mammakarzinoms ist die Mammographie. Allerdings sind sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität der Mammographie begrenzt. In Deutschland wird das Mammographie-Screening momentan Frauen zwischen 50 und 69 Jahren angeboten, aber gibt es Hinweise darauf, dass jüngere Frauen durchaus auch von einem Mammographie-Screening profitieren können. Die obere Altersgrenze für die Screening-Programme ist bisher nicht durch Daten belegt (11-14).

Je nach Befund und Beschaffenheit des Brustdrüsengewebes werden außerdem eine Mammasonographie und eine Magnetresonanztomographie (MRT) der Brust durchgeführt.

Die Abklärung auffälliger Befunde in der Bildgebung erfolgt mittels Stanz-, Vakuumsaug- oder ggf. offener Exzisions-Biopsie und anschließender histopathologischer Gewebeuntersuchung.

Nach der Bestätigung eines Mammakarzinoms erfolgt eine Ausbreitungsdiagnostik welche in der Regel neben der Brustuntersuchung aus einer Untersuchung der Lymphabflussgebiete sowie, bei klinischem Verdacht, aus einer Fernmetastasensuche besteht.

Die Stadieneinteilung erfolgt anhand der in Tabelle 1 und 2 beschriebenen Faktoren.

Pathologische Diagnostik

Die routinemäßige pathologische Aufarbeitung beinhaltet die Bestimmung des histologischen Subtyps, des Gradings, die Untersuchung von immunhistologischen Parametern, wie z.B. des Progesteron- und Östrogenrezeptorstatus, des Human-Epidermal-growth-factor-Rezeptor-2-(HER-2) Status sowie die Bestimmung von weiteren tumorbiologischen Faktoren (wie z. B. Proteolyse-Faktoren) und ggf. die Durchführung von Genexpressionsanalysen.

1.2.3. Prognostische und prädiktive Faktoren

Prognostische und prädiktive Faktoren sind wichtig für die weitere Therapieplanung. Erstere helfen zu entscheiden, ob im individuellen Fall eine Therapie erfolgen soll, da sie den natürlichen Krankheitsverlauf abschätzen.

Etablierte klassische prognostische Faktoren für das Mammakarzinom sind die Größe des Primärtumors, der axilläre Lymphknotenbefall und das Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen (Tabelle 1). Anhand dieser Faktoren erfolgt die Einteilung des Tumors in Stadien nach den Vorgaben der Union Internationale contre le Cancer (UICC) (siehe Tabelle 2). Weitere Faktoren wie der histopathologische Subtyp und das histopathologische Grading werden ebenfalls standardmäßig erhoben.

	Klinische Einteilung	Pathologische Einteilung
T Primärtumor		
T0	Kein Anhalt für einen Primärtumor	
T1	Tumorgröße ≤ 2 cm	
T2	Tumorgröße > 2 cm und ≤ 5 cm	
T3	Tumorgröße > 5 cm	
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf die Brustwand oder die Haut	
N Lymphknoten		
Nx	Nicht beurteilbar	
N0	Keine regionalen Lymphknoten	
N1	Verschiebbare Lymphknotenmetastasen in den ipsilateralen axillären Lymphknoten	maximal 1-3 ipsilaterale axilläre Lymphknotenmetastasen
N2	Verbackene Lymphknotenmetastasen in den ipsilateralen axillären Lymphknoten	maximal 4-9 ipsilaterale axillären Lymphknotenmetastasen
N3	Lymphknotenmetastasen in den ipsilateralen Lymphknoten entlang der interna mammaria.	10 und mehr ipsilaterale Lymphknotenmetastasen oder Metastasen in supra oder infraclaviculären Lymphknoten
M Fernmetastasen		
M0	Keine Fernmetastasen	
M1	Fernmetastasen	

Tabelle 1: TNM-Einteilung Mammakarzinom

UICC Stadium	Primärtumor	Lymphknotenstatus	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T1, T2	N1	M0
	T2, T3	N0	M0
III	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0 - 2	M0
	alle T	N3	M0
IV	alle T	alle N	M1

Tabelle 2: UICC-Stadieneinteilung Mammakarzinom

Eine Zusammenfassung der bisher bekannten prognostischen Faktoren für das Mammakarzinom ist in Tabelle 3 dargestellt.

Etablierte, klinisch relevante prognostische Faktoren	In Einzelfällen verwendete prognostische Faktoren
Tumorgröße	Tumorzellnachweis im Knochenmark
Lymphknotenstatus	Zirkulierende Tumorzellen
Histologischer Subtyp	Validierte Genexpressionstest
Grading	
Alter	
Einbruch des Tumors in Blut- und Lymphgefäße	
Body Mass Index	
Östrogenrezeptorstatus	
Progesteronrezeptorstatus	
Her2-Status	
Kombination des Rezeptorstatus („triple negativ“)	
Plasminogenaktivatorinhibitor 1	
Urokinaseplasminogenaktivator	
Proliferationsmarker	

Tabelle 3: Prognosefaktoren beim Mammakarzinom (nach (15))

Prädiktive Faktoren zeigen das Ansprechen auf eine bestimmte Therapie an, helfen also zu entscheiden, womit ein individueller Patient am besten behandelt werden kann. Einige

Biomarker, wie z.B. die Hormonrezeptoren oder HER2 haben sowohl prognostische als auch prädiktive Bedeutung.

1.2.4. Therapie

Die Therapie des Mammakarzinoms folgt dem Algorithmus in Abbildung 3.

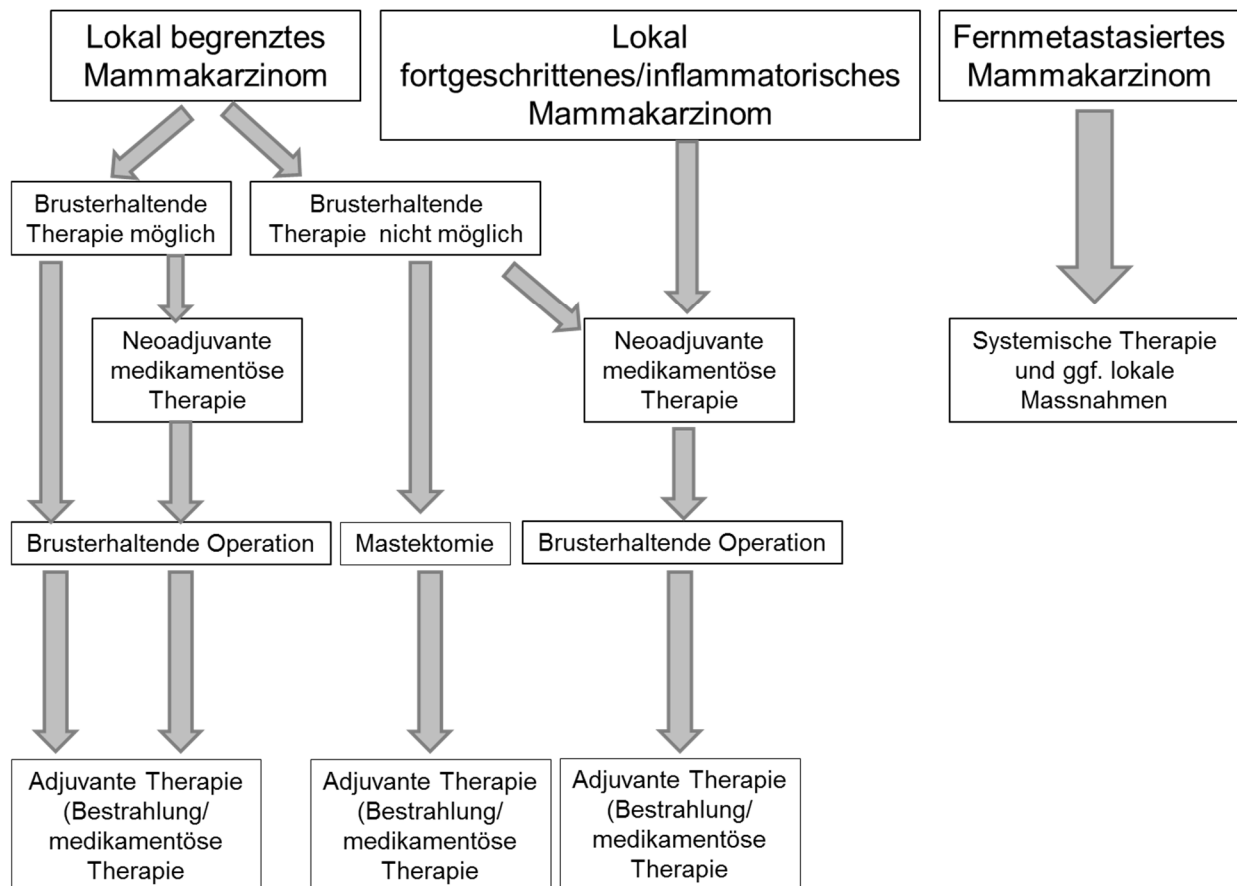


Abbildung 3: Therapiealgorithmus Mammakarzinom (nach (16))

Neoadjuvante Therapie

Eine neoadjuvante Therapie ist bei Patientinnen mit einem Her2-positiven oder triple-negativen Karzinom sowie bei lokal fortgeschrittenen, inflammatorischen oder primär inoperablen Mammakarzinomen indiziert. Auch bei Patientinnen mit lokal begrenzten Tumoren sollte die Durchführung einer neoadjuvanten Therapie in Betracht gezogen werden, da dieses Vorgehen eine Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung ermöglicht.

Operation

Ziel der operativen Therapie ist die Entfernung des Tumors mit einem tumorfreien Resektionsrand von mindestens 1 mm (R0). Je nach Tumorgröße ist eine brusterhaltende Therapie oder eine (modifizierte) radikale Mastektomie angezeigt. Die Beurteilung des Lymphknotenstatus erfolgt mittels Sentinel-Lymphknoten-Technik und ggf. anschließender Axilladissektion.

Adjuvante Therapie

Eine adjuvante medikamentöse Therapie gefolgt von einer adjuvanten Strahlentherapie senkt das Rezidivrisiko. Der individuelle Nutzen dieses Vorgehens hängt allerdings von den biologischen Charakteristika des Tumors, dem Tumorstadium, von Art und Intensität der Chemotherapie und von dem Allgemeinzustand der Patientin ab. Die am häufigsten eingesetzten Substanzen sind Cyclophosphamid, Antrazykline, Doxorubicin und Taxane. Bei Patientinnen, bei denen der Tumor Östrogenrezeptoren und/oder Progesteronrezeptoren exprimiert ist eine endokrine Therapie indiziert, bei Patientinnen mit positivem HER-2 sollte eine adjuvante Therapie mit einem anti-Her2-Antikörper durchgeführt werden.

1.3. Kolorektales Karzinom

1.3.1. Epidemiologie

Circa 34.000 Männer und 29.000 Frauen erkranken jährlich in Deutschland an einem kolorektalen Karzinom oder einem Karzinom des Analkanals. Damit steht diese Krebsart an zweiter Stelle der Neuerkrankungen bei Frauen und an dritter Stelle bei Männern. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt über alle Stadien betrachtet 64% bei den Frauen und 65% bei den Männern. Die Erkrankungshäufigkeit steigt mit höherem Lebensalter kontinuierlich an (Abbildung 4).

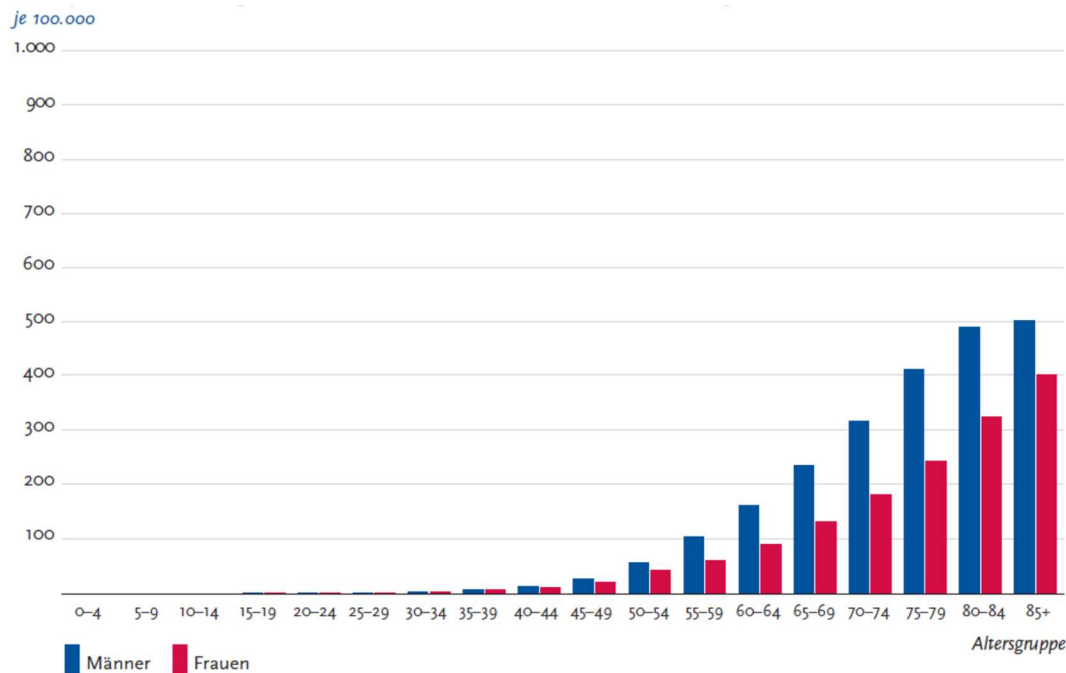


Abbildung 4 Altersspezifische Erkrankungsrate beim kolorektalem Karzinom (inklusive Analkarzinome) nach Geschlecht in Deutschland 2009-2010 (aus (1))

Die Mehrzahl der bisher vorliegenden epidemiologischen Daten unterscheidet nicht zwischen Kolon- und Rektumkarzinomen, allerdings häufen sich die Hinweise, dass es sich um zwei unterschiedliche Erkrankungen mit unterschiedlicher Prognose und Ursache handelt.

Lange Zeit ging man davon aus, dass kolorektale Karzinome immer auf Basis von Adenomen entstehen. Diese Vorstellung wird durch das bessere molekulare Verständnis der Tumorentwicklung zunehmend revidiert (17, 18). Unumstritten ist allerdings nach wie vor der Nutzen des Koloskopiescreenings, an dem Patienten in Deutschland ab einem Alter von 55 Jahren teilnehmen können. Durch die Entfernung von Adenomen und Polypen während der Untersuchung kann der Entstehung von Darmkrebs vorgebeugt werden, weshalb das Koloskopiescreening sowohl der Früherkennung als auch der Prävention dient (19). Eine obere Altersgrenze für dieses Screening ist in Deutschland nicht festgelegt.

Zu den gesicherten Risikofaktoren für das kolorektale Karzinom gehören Umweltfaktoren wie Alkohol- und Tabakkonsum sowie Ernährungsgewohnheiten und mangelnde körperliche Aktivität (20-24).

Weiterhin von Bedeutung sind genetische Dispositionen wie z. B. die familiäre adenomatöse Polyposis oder das Lynch-Syndrom (25). Weiterhin besteht bei Patienten

mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wie der Colitis ulcerosa oder dem Morbus Crohn ein erhöhtes Risiko, ein kolorektales Karzinom zu entwickeln.

1.3.2. Diagnostik

Die Durchführung einer Koloskopie zum Screening und/oder bei Verdacht auf das Vorliegen eines kolorektalen Karzinoms (z. B. bei positivem Test auf okkultes Blut im Stuhl) bietet eine hohe Spezifität und Sensitivität zur Erkennung von Karzinomen sowie die Möglichkeit der endoskopischen Therapie von präneoplastischen Läsionen. Außerdem dient die Koloskopie der Histologiegewinnung.

Je nach Befund der Koloskopie und v. a. der feingeweblichen Untersuchung des entnommenen Gewebes erfolgt eine Ausbreitungsdiagnostik mittels Endosonographie, Becken-MRT, Röntgen Thorax und ggf. Thorax/Abdomen-Computertomographie. Andere bildgebende Verfahren wie z.B. eine Positronen-Emissions-Tomographie oder eine Skelettszintigraphie werden nicht routinemäßig eingesetzt.

Pathologische Diagnostik

Die routinemäßige pathologische Untersuchung beinhaltet die Bestimmung des histologischen Subtyps und des Gradings. Die molekularpathologische Bestimmung verschiedener anderer Faktoren wird zunehmend in die Routinediagnostik übernommen. Derzeit klinisch relevant sind v. a. die Bestimmung des K-ras Status, des N-ras Status und des B-raf Status, welche sowohl prognostische als auch prädiktive Bedeutung haben.

1.3.3. Prognostische und prädiktive Faktoren

Klassische prognostische Faktoren für das kolorektale Karzinom sind die Tumorgröße, der Lymphknotenbefall und das Vorhandensein bzw. Fehlen von Fernmetastasen (Tabelle 4). Anhand dieser Faktoren erfolgt die Einteilung in Stadien nach UICC oder nach der heute kaum noch gebräuchlichen Duke-Klassifikation (siehe Tabelle 5). Nach wie vor ist das Tumorstadium der am häufigsten verwendete prognostische Faktor.

Klinische und Pathologische Einteilung	
T Primärtumor	
T0	Kein Anhalt für einen Primärtumor
T1	Infiltration der Submucosa
T2	Infiltration der Muscularis propria
T3	Infiltration durch die Muscularis Propria bis zur Subserosa
T4	Infiltration durch die Subserosa, Befall von Peritoneum, Invasion benachbarter Organe
N Lymphknoten	
Nx	Nicht beurteilbar
N0	Keine regionalen Lymphknoten
N1	1-3 Lymphknotenmetastasen
N2	≥ 4 Lymphknotenmetastasen
M Metastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 4: TNM-Einteilung Kolorektales Karzinom

UICC Stadium	Duke Klassifikation	Astler Coller Klassifikation	Primärtumor	Lymphknotenstatus	Fernmetastasen
0			Tis	N0	M0
I	Duke A	Stage A	T1, T2	N0	M0
II	Duke B	Stage B1, B2	T3, T4	N0	M0
III	Duke C	Stage C1,C2	T1, T2, T3, T4	N1-3	M0
IV	Duke D	Stage D	alle T	alle N	M1

Tabelle 5: UICC-Einteilung kolorektales Karzinom

Weitere prognostische Faktoren wie das Tumorgrading, der Tumorregressionsgrad nach neoadjuvanter Behandlung und der zirkumferentielle Absetzungsrand werden heute ebenfalls standardmäßig erhoben, sind aber als prognostischer Faktor nicht etabliert.

Das Alter wird ebenfalls als prognostischer Faktor diskutiert, hat aber keinen etablierten Stellenwert.

Eine Übersicht der prognostischen Faktoren mit hohem und mittlerem Evidenzgrad findet sich in Tabelle 6.

Hoher Evidenzgrad
Tumorgröße/Invasionstiefe
Lymphknotenstatus/Anzahl der entfernten Lymphknoten
Gefäßinfiltration
Resektionsstatus
Carcinoembryonic Antigen im Blut
Mittlerer Evidenzgrad
Grading
Tumorregressionsgrad
Zirkumferentieller Resektionsrand
Histologischer Subtyp

Tabelle 6: Prognostische Faktoren beim kolorektalen Karzinom (nach (26))

1.3.4. Therapie

Die Therapie des kolorektalen Karzinoms erfolgt in Abhängigkeit des Tumorstadiums und der Lokalisation. Eine Übersicht über den Therapiealgorithmus findet sich in Abbildung 5.

Neoadjuvante Therapie

Eine neoadjuvante Radio- oder Radiochemotherapie ist bei Rektumkarzinomen im UICC-Stadium II und III indiziert, bei fraglichem Lymphknotenbefall kann auch eine sofortige Operation erwogen werden.

Die am häufigsten eingesetzten Substanzen zur neoadjuvanten Therapie sind Kombinationstherapien aus Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil/Folinsäure oder Capecitabin), Irinotecan, Oxaliplatin sowie, je nach Rezeptorstatus, monoklonale Antikörper wie z. B. Bevacizumab, Cetuximab oder Panitumumab.

Beim Kolonkarzinom ist eine neoadjuvante Therapie nicht indiziert.

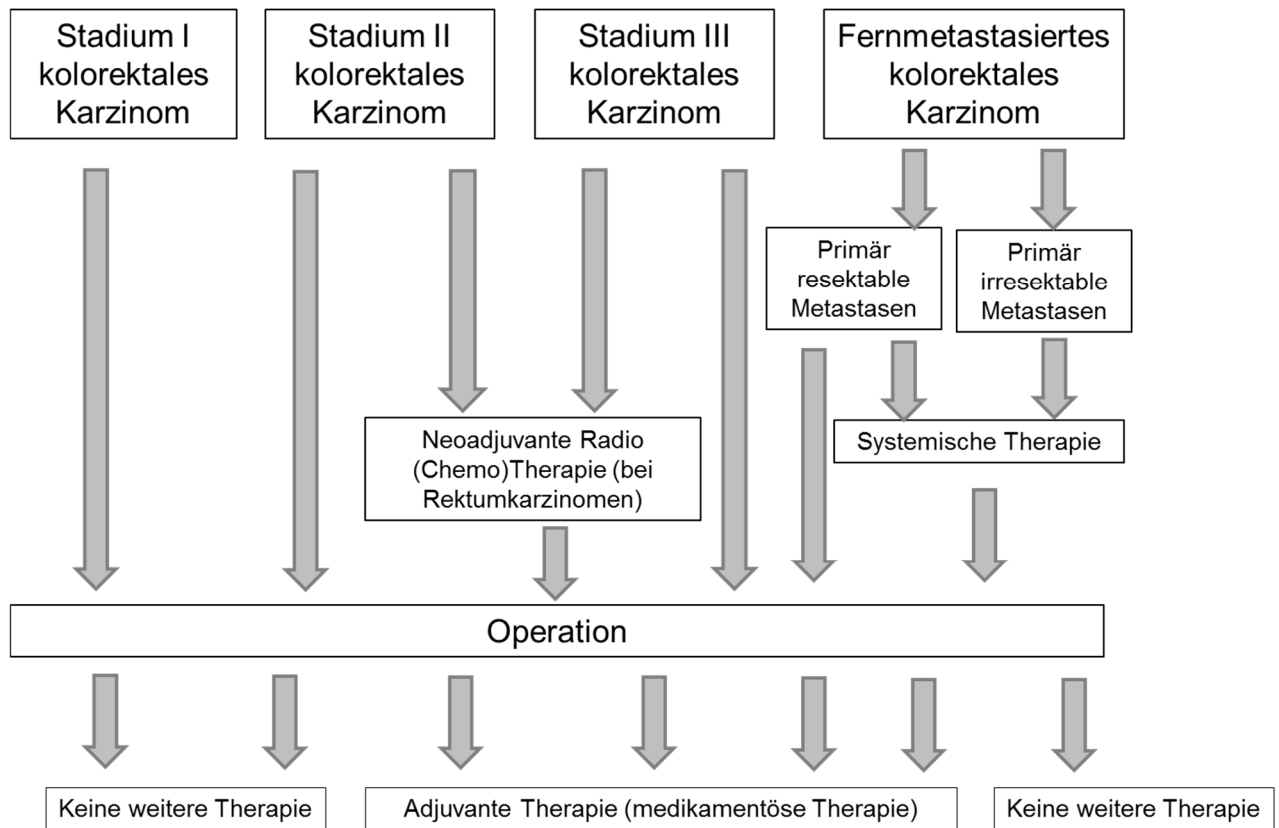


Abbildung 5: Therapiealgorithmus kolorektales Karzinom (nach (27))

Operation

Die operative Entfernung des Tumors gilt nach wie vor als einzige kurative Option; dies gilt sowohl für Patienten im Stadium I-III als auch für Patienten mit resezierbaren Fernmetastasen.

Ziel der operativen Therapie ist die vollständige Entfernung des Tumors. Je nach Lage erfolgt diese mittels einer Hemikolektomie, einer erweiterten Hemikolektomie bzw. eine Rektumresektion/-exstirpation mit einer totalen Mesorektumresektion oder einer partiellen Mesorektumresektion inklusive der Entfernung des regionären Lymphabflussgebiets (mindestens 12 Lymphknoten). Eine Sentinel-Node-Biopsie hat beim kolorektalen Karzinom momentan keinen Stellenwert.

In der palliativen Situation wird eine operative Entfernung des Primärtumors nur bei entsprechender klinischer Symptomatik durchgeführt.

Adjuvante Therapie

Bei Patienten mit einem rektalen Karzinom UICC-Stadium II und III, die keine neoadjuvante Radiochemotherapie oder Kurzzeit-Radiotherapie erhalten haben, sollte eine adjuvante Radiochemotherapie erfolgen, um die Fernmetastasenrate zu verringern.

Patienten mit einem Kolonkarzinom UICC II und III sollten möglichst im Rahmen von Studien therapiert werden, um die Datenlage bzgl. der adjuvanten Therapie zu verbessern.

Für Patienten mit einem kurativ resezierten Kolon- oder Rektumkarzinom im Stadium I ist eine adjuvante Therapie nicht indiziert.

1.4. Fragestellung

Krebs tritt vor allem bei älteren Menschen auf, welche aber vor allem hinsichtlich der Komorbiditäten und der daraus resultierenden Komedikation eine sehr heterogene Gruppe darstellen. Dennoch wird das chronologische Alter von Patienten in der klinischen Praxis häufig als entscheidender Faktor bezüglich der Wahl der weiteren Therapie einbezogen.

Fraglich ist jedoch, inwieweit Alter an sich ein unabhängiger Prognosefaktor bzgl. des Gesamtüberlebens und des krankheitsspezifischen Überlebens bei Tumorpatienten darstellt.

Vor diesem Hintergrund soll in dieser Arbeit überprüft werden, ob anhand des Alters bei Diagnosestellung, unabhängig von anderen Prognosefaktoren, eine Vorhersage bezüglich des Gesamtüberlebens, des tumorfreien Überlebens, des lokalrezidivfreien Überlebens und des fernmetastasenfreien Überlebens getroffen werden kann.

2. Methodik

In den letzten Jahren erfolgen zunehmend Bemühungen, Therapieentscheidungen dem biologischen Alter angepasst durchzuführen; im klinischen Alltag werden Therapie und Häufigkeit der Nachsorge jedoch häufig an das chronologische Alter angepasst. In der Praxis sind ältere Patienten mit vergleichbarer Krankheitssituation oft untertherapiert, haben längere Nachsorgeintervalle und nehmen im Vergleich zu jüngeren Patienten seltener am klinischen Fortschritt teil (28). Die Gründe hierfür sind vielschichtig. So spielen neben erhöhten Komorbiditäten und physiologischen Veränderungen auch andere Faktoren wie geringere Mobilität und daraus resultierend eine seltenere Behandlung von älteren Patienten in spezialisierten onkologischen Zentren eine Rolle (29).

Auch in klinischen Studien sind ältere Patienten häufig ausgeschlossen, wobei auch hier die Gruppe der jungen Patienten oft keine gesonderte Betrachtung findet.

Insgesamt ist unklar, inwieweit das chronologische Alter an sich einen Einfluss auf das Überleben bei Tumorpatienten hat.

Um diesen Einfluss auf die Prognose bezüglich des Überlebens bei Tumorpatienten untersuchen zu können, wird eine Patientengruppe mit uniformer altersunabhängiger Behandlung und standardisierter Nachsorge benötigt. Aus den oben genannten altersabhängigen Unterschieden in Therapie und Nachsorge können „real world data“ aus klinischen Krebsregistern für diese Analyse nicht verwendet werden. Um die Störfaktoren der unterschiedlichen Behandlung und Nachsorgeintervalle aufgrund des Alters auszuschalten, eignen sich klinische Studien bei denen das Therapieschema sowie die Nachsorgeintervalle für alle teilnehmenden Patienten unabhängig vom Alter festgeschrieben sind. Nachteilig bei der Betrachtung von klinischen Studiendaten ist die meist deutlich beschränkte Nachbeobachtungszeit, welche v.a. bei Tumorarten mit guter Prognose nur begrenzte Aussagen bezüglich des Überlebens möglich macht.

Um geeignete Daten für die Analyse zu bekommen, ist eine große Studiendatenbank mit langer Nachbeobachtungszeit und regelmäßigen Plausibilitätschecks zur Qualitätssicherung notwendig. Deshalb haben wir uns für eine Analyse der Daten aus der Studiendatenbank der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) entschieden.

Die Studien der EORTC für solide Tumoren wurde für dieses Projekt analysiert (siehe Tabelle 7: Studienprotokolle der EORTC sowie Abbildung 6: Consort Flowchart).

Um eine möglichst große und homogene Datenlage zu erreichen, wurden Tumorentitäten mit prospektiven Studien mit weniger als 1000 Patienten in der elektronischen Datenbank aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen.

Von den verbleibenden 20 Studien wurden 6 Studien, bei denen der primäre Endpunkt noch nicht analysiert und die Datenbank daher noch nicht bereinigt werden konnte, ausgeschlossen.

Aus den verbleibenden 6 Entitäten wurden die zwei Entitäten mit der größten Patientenanzahl für die weitergehende Analyse ausgewählt. Dabei handelte es sich um Mammakarzinome (5 Studien) und kolorektale Karzinome (3 Studien). Eine Studie der Entität Mammakarzinome, welche die Wertigkeit einer Strahlentherapie bei Patienten mit einem duktalem Karzinom in situ (DCIS) untersuchte, wurde aus der weiteren Analyse ebenfalls ausgeschlossen.

Tumorentität	Anzahl der Studienprotokolle
Analkarzinome	3
Gallengangskarzinome	3
Harnblasenkarzinome	41
Gehirntumore	53
Brusttumore	91
Zervixkarzinome	13
Kolorektale Karzinome	41
Endometriumkarzinome	13
Ösophaguskarzinome	9
Ewingsarkome	2
Eileiterkarzinome	3
Magenkarzinome	17
Kopf-Hals-Tumore	50
Nierenkarzinome	30
Lebertumore	9
Lungentumore	93
Melanome	37
Mesotheliome	11
Neuroendokrine Tumore	1
Osteosarkome	6
Ovarialkarzinome	43
Pankreaskarzinome	13
Peniskarzinome	1
Prostatakarzinome	41
Weichgewebs- und Knochensarkome	63
Solide Tumore (nicht näher spezifiziert)	6
Testikuläre Karzinome	19
Schilddrüsenkarzinome	3

Tumorentität	Anzahl der Studienprotokolle
Uteruskarzinome	4
Aderhautmelanome	4
Vulvakarzinome	2

Tabelle 7: Studienprotokolle der EORTC nach Entität (Mehrfachnennung möglich)

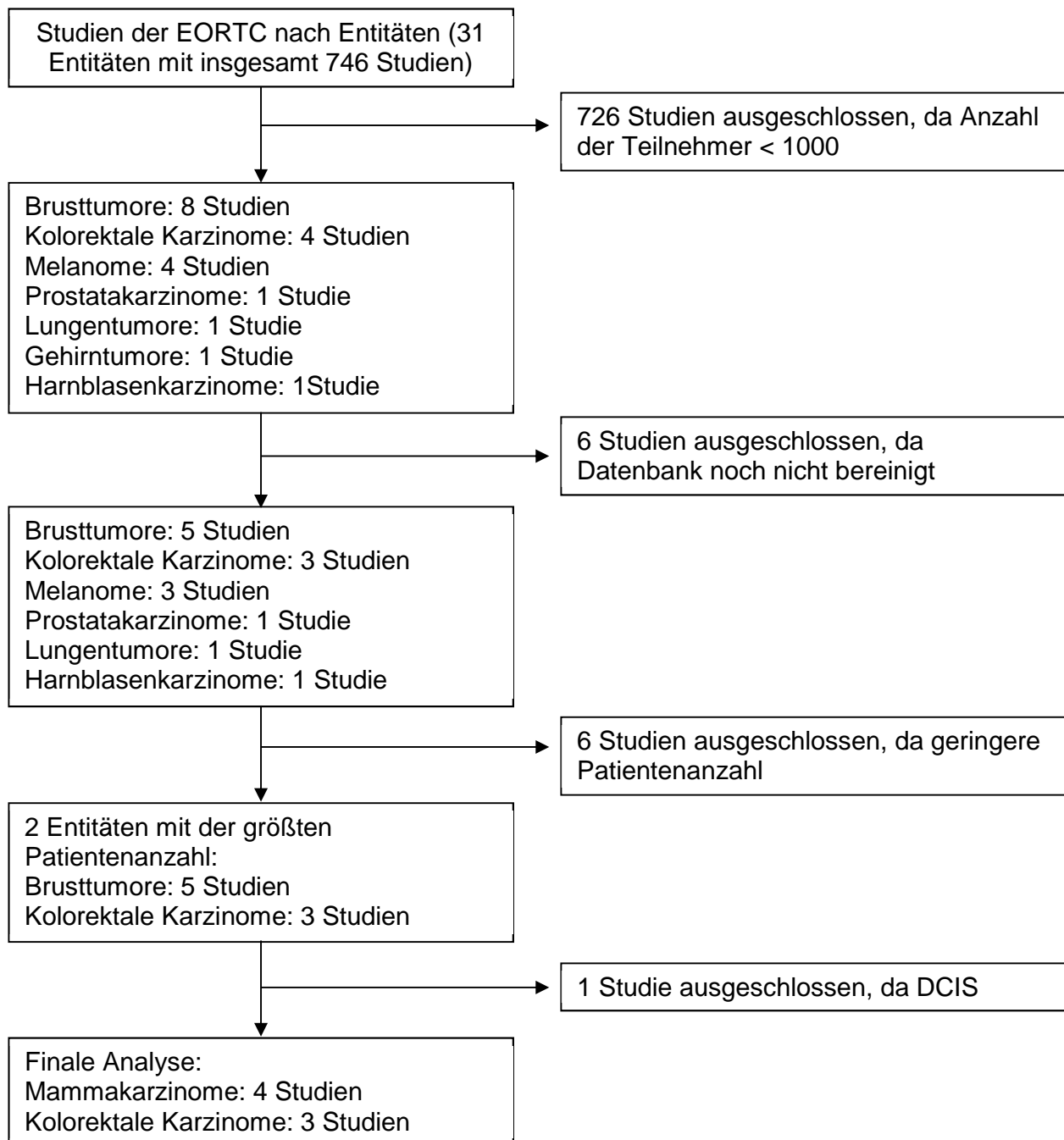


Abbildung 6: Consort Flowchart zur Analyse der Studien

2.1. Analyisierte Studien zum Mammakarzinom

Eine Übersicht der analysierten Studien zum Mammakarzinom findet sich in Tabelle 8.

Studienkürzel	EORTC-22922-10925-ROG-BCG (30)	EORTC-22881-10882-ROG-BCG (31-34)	EORTC-10901-BCG (35)	EORTC-10854-BCG (36-39)
Studientitel	Phase III randomized trial investigating the role of internal mammary and medial supraclavicular (IM-MS) lymph node chain irradiation in stage I-III breast cancer (Joint study of the EORTC Radiotherapy Cooperative Group and the EORTC Breast Cancer Cooperative Group EORTC 22922/10925)	Phase III study in the conservative management of breast carcinoma by tumorectomy and radiotherapy: assessment of the role of a booster dose of radiotherapy (Joint study of the EORTC Radiotherapy Cooperative Group and the EORTC Breast Cancer Cooperative Group)	Randomized phase III study of adjuvant chemotherapy followed by adjuvant Tamoxifen versus nil for patients with operable breast cancer	Phase III trial of perioperative adjuvant chemotherapy in Breast Cancer
Rekrutierungszeitraum	Juli 1996 - Januar 2004	Mai 1989 – Juli 1996	März 1991 – Mai 1999	Mai 1986 – März 1991
Studiendesign	Randomisierte multizentrische Phase-III-Studie	Randomisierte multizentrische Phase-III-Studie	Randomisierte multizentrische Phase-III-Studie	Randomisierte multizentrische Phase-III-Studie
Therapie	adjuvant	adjuvant	adjuvant	adjuvant
Einschlusskriterien				
Alter	< 75 Jahre	< 70 Jahre	Ohne Einschränkung	< 70 Jahre (Patientinnen < 50 Jahren mit axillären Lymphknotenmetastasen können nicht eingeschlossen werden)
Tumorstadium	Tx, T0-3, N0-2, M0 UICC I, II, III	T1-2, N0-1, M0 UICC I, II	T1-3, N0-1, M0 UICC I, II, III	T1-3, N0-2, M0 UICC I, II, III
Histologie	Invasives Adenokarzinom	Invasives Adenokarzinom	Invasives Mammakarzinom	Invasives Mammakarzinom
Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Krankheitsfreies Überleben • Metastasenfreies Überleben Todesursache 	<ul style="list-style-type: none"> • Lokalrezidivfreies Überleben Kosmetisches Ergebnis 	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Krankheitsfreies Überleben • Rolle des Östrogenrezeptors 	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Metastasenfreies Überleben
Patientenanzahl	4004	5569	1863	2795

Tabelle 8: Übersicht der analysierten Studien zum Mammakarzinom

2.1.1. EORTC-22922-10925-ROG-BCG

Die EORTC-22922-10925-Studie ist eine Intergroup-Studie der Radiation Oncology Group (ROG) und der Breast Cancer Group (BCG) mit dem Ziel, den Nutzen der Bestrahlung der medialen supraclaviculären Lymphknotenkette und der Lymphknoten entlang der A. mammaria interna bei Patientinnen mit Brustkrebs im UICC-Stadium I-III zu untersuchen.

Folgende, für diese Analyse verwendeten Daten wurden im Rahmen der Studie erhoben:

Eligibility Checklist

- Klinische T-Kategorie (T0, T1, T2, T3, T4, unbekannt; Einteilung nach Tabelle 2)
- Klinische N-Kategorie (N0, N1, N2, N3, N4, unbekannt; Einteilung nach Tabelle 2)
- Menopausal-Status (prämenopausal, perimenopausal (Amenorrhöe < 1 Jahr) postmenopausal, artifizielle Menopause)
- Pathologische T-Kategorie (T0, T1, T2, T3)
- Pathologische N-Kategorie (N0, N1, N2, N3)

On-Study Form

- ECOG-/WHO-Status (0, 1, 2, 3, 4, unbekannt)
- Anzahl der untersuchten axillären Lymphknoten
- Anzahl der befallenen axillären Lymphknoten
- Östrogenrezeptorstatus (positiv, negativ, unbekannt)
- Progesteronrezeptorstatus (positiv, negativ, unbekannt)

Follow-up Form

- Datum der letzten Untersuchung
- Rezidiv in den regionalen Lymphknoten (ja, nein)
- Datum regionales Rezidiv
- Lokalrezidiv (ja, nein)
- Datum Lokalrezidiv
- Neuer Primärtumor (nein, kontralateraler Brustkrebs, kontralateraler Brustkrebs und anderer neuer Primärtumor, Karzinom in situ und nicht melanomatöser Hautkrebs, anderer neuer Primärtumor)
- Datum neuer Primärtumor
- Fernmetastasen (ja, nein)
- Datum Fernmetastasen

Death Form

- Todesdatum
- Todesursache (Brustkrebs, andere maligne Erkrankung, Toxizität, Infektion, kardiovaskulär, andere assoziierte chronische Erkrankung, andere, unbekannt)
- Datum lost to follow-up
- Überlebensstatus (lebend, tot, lost to follow-up)

In der Auswertung dieser Studie zeigte sich eine signifikante Verbesserung des brustkrebspezifischen Überlebens in der Gruppe der Patientinnen, welche die zusätzliche Bestrahlung erhalten haben.

2.1.2. EORTC-22881-10882-ROG-BCG

In die EORTC-22881-10882-Intergroup-Studie der ROG und der BCG wurden von Mai 1989 bis Juni 1996 5569 Patientinnen mit Brustkrebs in frühen Stadien (UICC I und II) eingeschlossen, um die Auswirkung einer lokalen Dosisaufsättigung des Tumorbettes („Boost-Bestrahlung“) auf das lokalrezidivfreie Überleben zu untersuchen.

Im Rahmen der Studie wurden folgende, für diese Analyse verwendete Parameter erfasst:

On-Study Form

- Menopausal-Status (prämenopausal, postmenopausal, artifizielle Menopause)
- Performance Status (0, 1, 2, 3, 4)
- Tumorgröße in mm nach klinischer Untersuchung
- Tumorgröße in mm nach Mammographie
- Klinische N-Kategorie (N0, N1, N2, unbekannt; Einteilung nach Tabelle 2)
- Größter Tumordurchmesser im pathologischen Bericht des Zentrums (in mm)
- Histologische Tumorart (invasiv duktales Karzinom, invasiv lobuläres Karzinom, gemischtes invasives Muster, tubuläres Karzinom, medulläres Karzinom, kolloides Karzinom, andere; nach „Histologic typing of Breast Tumors“ (40))
- Anzahl der untersuchten Lymphknoten
- Anzahl der befallenen Lymphknoten
- Östrogenrezeptorstatus (positiv, negativ, unbekannt)
- Progesteronrezeptorstatus (positiv, negativ, unbekannt)

Follow-up Form

- Überlebensstatus (tot, lebend, lost to follow-up)
- Datum der letzten Untersuchung oder Todesdatum
- Todesursache (Brustkrebs, andere maligne Erkrankung, Infektion, kardiovaskulär, Behandlungskomplikation, andere, unbekannt)
- In Remission seit letzter Untersuchung (ja, nein)
- Rezidiv an der gleichen Brust (ja, nein)
- Datum Rezidiv an der gleichen Brust
- Rezidiv in den Lymphknoten auf der gleichen Seite (ja, nein)
- Datum Rezidiv in den Lymphknoten auf der gleichen Seite
- Neuer Primärtumor (nein, andere Brust, anderer Primärtumor)
- Datum neuer Primärtumor
- Fernmetastasen (ja, nein)
- Datum Fernmetastasen

Off-study Form

- Überlebensstatus (lebend, tot, lost to follow up)
- Letztes Datum

In einer Auswertung der gesamten Patientengruppe nach 5 Jahren zeigte sich eine signifikante Reduktion der Lokalrezidivrate, welche bei jüngeren Patienten ausgeprägter war (41).

Die Analyse der 10-Jahres-Daten der Patientinnen mit R0-Resektion (n = 5318) konnte allerdings auch eine deutliche Reduktion der Lokalrezidivrate in der älteren Patientengruppe nachweisen und zeigte weiterhin, dass die Hinzunahme der Boost-Bestrahlung keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte (31). Weiterhin zeigte sich, dass der positive Effekt der Bestrahlung auf das lokalrezidivfreie Überleben in der Gruppe der Patientinnen mit inkompletter Resektion (n = 251) nicht vorhanden war (42).

2.1.3. EORTC-10901-BCG

Die EORTC-10901-Studie ist eine Intergroup-Studie der BCG mit dem Ziel, den Nutzen einer Therapie mit dem selektiven Östrogenrezeptormodulator Tamoxifen bei Patientinnen mit Brustkrebs in den Stadien I-IIIa zusätzlich zu einer adjuvanten Chemotherapie zu untersuchen.

Für diese Analyse wurden folgende, im Rahmen der Studie erfasste Parameter verwendet:

On Study Form

- Menopausal-Status (prämenopausal, perimenopausal (Amenorrhoe < 1 Jahr), postmenopausal)
- Östrogenrezeptorstatus (positiv, borderline, negativ, unbekannt)
- Progesteronrezeptorstatus (positiv, borderline, negativ, unbekannt)
- Klinische T-Kategorie (T0, T1, T2, T3, T4, unbekannt; Einteilung nach Tabelle 2)
- Klinische N-Kategorie (N0, N1, N2, N3, N4, unbekannt; Einteilung nach Tabelle 2)
- pathologische N-Kategorie (N0, N1, N2, N3, Einteilung nach Tabelle 2)
- Anzahl der untersuchten Lymphknoten
- Anzahl der befallenen Lymphknoten

Follow-up Form

- Datum der letzten Untersuchung
- Status (krankheitsfrei, mit Krankheit, tot, lost to follow up)
- Art des ersten Wiederauftretens (kein, lokoregional, kontralateral, fernmetastasiert, Kombination)
- Datum lokoregionales Rezidiv
- Datum Fernmetastasen
- Art des neuen Primärtumors (kein, kontralateral, anderer, beides)
- Datum neuer Primärtumor

Progress Report Form

- Status (lebend ohne Krankheit, lebend mit Krankheit, tot, lost to follow-up)
- Datum
- Todesursache (Brustkrebs, anderer Krebs, kardiovaskulär, andere)
- Art des ersten Wiederauftretens (kein, lokoregional, kontralateral, fernmetastasiert, Kombination)
- Datum erstes lokoregionales Rezidiv
- Datum erste Fernmetastasen
- Art des neuen Primärtumors (kein, kontralateral, anderer, beides)
- Datum neuer Primärtumor

Summary Form

- Überlebensstatus (lebend, tot, lost to follow up)

- Datum lebend oder tot
- Todesursache (Brustkrebs, anderer Krebs, kardiovaskulär, andere)

In einer Auswertung der Studie nach einem medianen Follow-up von 6,5 Jahren zeigte sich eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens mit Tamoxifen von 67% auf 73%. Dieser Effekt war v.a. in der Gruppe der Patientinnen mit positiven axillären Lymphknoten zu beobachten. Das Gesamtüberleben wies keinen Unterschied auf (35).

2.1.4. EORTC-10854-BCG

In der EORTC-10854-Studie der BCG wurde untersucht, ob die Gabe eines Zyklus Chemotherapie mit 5-Fluorouracil, Adriamycin und Cyclophosphamide am 1. postoperativen Tag einen Überlebensvorteil für Patientinnen mit Brustkrebs im Stadium I, II, III hat.

Folgende, im Rahmen der Studie erhobene Daten wurden für die vorliegende Analyse verwendet:

On Study Form

- Menopausal-Status (prämenopausal, postmenopausal)
- Klinische T-Kategorie (T0, T1, T2, T3, T4, unbekannt; Einteilung nach Tabelle 2)
- Klinische N-Kategorie (N=0 befallene Lymphknoten, N1=1-3 befallene Lymphknoten, N2=4-9 befallene Lymphknoten, N3 \geq 10 befallene Lymphknoten)
- Präoperativer WHO-Performance-Status (0, 1, 2)

Pathology Form

- Maximaler Tumordurchmesser
- Anzahl entfernter Lymphknoten
- Östrogenrezeptorintensität (keine, schwach, moderat, stark, unbekannt)
- Progesteronrezeptorintensität (keine, schwach, moderat, stark, unbekannt)

Progress Report Form

- Überlebensstatus (lebend, tot, lost-to follow up)
- Datum der letzten Untersuchung oder Todesdatum
- Datum des ersten Wiederauftretens
- Art der Progression (lokoregional, fernmetastasiert, beides)
- Neuer Tumor (ja, nein)
- Datum neuer Tumor

- Datum erste lokale Progression
- Datum erste Fernmetastasierung

Flow Sheet

- Datum der Untersuchung
- Krankheitsstatus (Krankheit abwesend, Verdacht auf Krankheit, Krankheit bestätigt)
- Wiederauftreten (lokal, regional, fern, alles)

Summary Form

- Datum der Beendigung der Studie
- Grund für die Beendigung der Studie (tot, lost to follow up, Behandlung verweigert, Progression, Protokollverstoß, andere, nicht auswertbar)
- Datum Rezidiv
- Datum Fernmetastase
- Wiederauftreten bestätigt (ja, nein)
- Überlebensstatus (lebend, tot)
- Todesdatum/Datum des letzten Kontaktes
- Todesursache (Brustkrebs, andere maligne Erkrankung, Toxizität, kardiovaskulär, Infektion, andere chronische Erkrankung, unbekannt)

In der Auswertung nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11 Jahren zeigte sich ein signifikanter Nutzen der perioperativen Chemotherapie in Hinblick auf das Gesamtüberleben. Jüngere Patientinnen (unter 50 Jahren) profitierten nicht mehr als Patientinnen über 50 Jahre (38).

2.1.5. Zusammenfassung der Daten für die Analyse

Die Daten aus den oben genannten Studien wurden zunächst in Excel und anschließend in SPSS exportiert.

Für alle Patientinnen wurden die Daten wie folgt kodiert:

- **Studiennummer**
- **Alter bei Registrierung**
- **Überlebensstatus** (tot, lebend, lost to follow up; aus Flow Sheet, Progress Report Form, Summary Form, Follow-up Form)

- **Datum letzter Kontakt** (letztes Datum; aus Flow Sheet, Progress Report Form, Summary Form, Follow-up Form, Off-Study Form oder Death Form) oder
- **Todesdatum** (aus Flow Sheet, Progress Report Form, Summary Form, Follow-up Form, Off-Study Form oder Death Form)
- **Art des ersten Wiederauftretens** (lokoregional, fernmetastasiert, beides; aus Flow Sheet, Progress Report Form, Summary Form oder Follow-up Form)
- **Datum des ersten Wiederauftretens** (erstes Datum; aus Flow Sheet, Progress Report Form, Summary Form oder Follow-up Form)
- **Lokoregionales Rezidiv** (ja, nein; aus Flow Sheet, Progress Report Form, Summary Form oder Follow-up Form)
- **Datum des lokoregionalen Rezidivs** (erstes Datum; aus Flow Sheet, Progress Report Form, Summary Form oder Follow-up Form)
- **Fernmetastasierung** (ja, nein; aus Flow Sheet, Progress Report Form, Summary Form oder Follow-up Form)
- **Datum der Fernmetastasierung** (erstes Datum; aus Flow Sheet, Progress Report Form, Summary Form oder Follow-up Form)
- **Neuer Primärtumor** (ja, nein; aus Flow Sheet, Progress Report Form, Summary Form oder Follow-up Form)
- **Art des neuen Primärtumors**
- **Datum des neuen Primärtumors**
- **Menopausalstatus** (prämenopausal, postmenopausal, perimenopausal, artifizielle Menopause, unbekannt; aus On Study Form oder Eligibility Checklist)
- **Östrogenrezeptorstatus** (positiv (positiv, stark, moderat), negativ (negativ, kein), borderline, schwach, unbekannt; aus On Study Form oder Pathology Form)
- **Progesteronrezeptorstatus** (positiv (positiv, stark, moderat), negativ (negativ, kein), borderline, schwach, unbekannt; aus On Study Form oder Pathology Form)
- **Pathologisches Tumorstadium** (pT (pT0, pT1 (≤ 2 cm), pT2 (> 2 cm und ≤ 5 cm), pT3 (> 5 cm), pT4, unbekannt; entweder aus Eligibility Checklist, On Study Form oder Pathology Report oder Einteilung nach der TNM Klassifikation (siehe Tabelle 2)), pN (pN0, pN1, pN2, pN3, unbekannt; entweder aus On Study Form oder Pathology Report oder Einteilung nach der TNM Klassifikation (siehe Tabelle 2))
- **pUICC** (generiert aus pT und pN nach UICC (siehe Tabelle 3), nur möglich für Patientinnen der Studien 22922, 22881 mit pT und pN)

- **Performance-Status** (0, 1, 2, unbekannt; aus On Study Form)
- **Altersgruppe bei Registrierung** (< 30 Jahre, 30 bis 39 Jahre, 40 bis 49 Jahre, 50-59 Jahre, 60 bis 69 Jahre, \geq 70 Jahre)

Patientinnen, bei denen widersprüchliche oder fehlende Daten bzgl. des Gesamtüberlebens (wie z. B. Nachsorgedatum nach Todesdatum, unbekannter Todeszeitpunkt) oder bzgl. des Auftretens eines lokoregionalen Rezidivs oder Fernmetastasen (wie z. B. unterschiedliche Datumsangaben bzgl. des ersten Wiederauftretens auf verschiedenen Nachsorgebögen, unbekanntes Datum) vorlagen, wurden von der Analyse ausgeschlossen.

2.2. Analysierte Studien zum kolorektalen Karzinom

Eine Übersicht der analysierten Studien zum kolorektalen Karzinom findet sich in Tabelle 9.

Studienkürzel	EORTC-22921-ROG (43-46)	EORTC-40871-GITCG*	EORTC-40911-GITCG (47)
Studientitel	Four arms phase III clinical trial for T3-T4 resectable rectal cancer comparing pre-operative pelvic irradiation to pre-operative irradiation combined with fluorouracil and Leucovorin with or without post-operative adjuvant chemotherapy	A simple, large-scale randomized phase III trial on hepatic perfusion of 5-FU and heparin in resectable cancer of the colon and rectum	A phase III study of adjuvant regional and systemic chemotherapy in high risk resected colorectal cancers
Rekrutierungszeitraum	April 1993 - März 2003	Juli 1987 – März 1993	Februar 1993 – Juli 1998
Studiendesign	Randomisierte multizentrische Phase-III-Studie	Randomisierte multizentrische Phase-III-Studie	Randomisierte multizentrische Phase-III-Studie
Therapie	neoadjuvant	adjuvant	adjuvant
Einschlusskriterien			
Alter	< 80 Jahre	< 80 Jahre	Ohne Einschränkung
Tumorstadium	Rektumkarzinom T3-4, Nx, M0 UICC I, II, III	Kolorektales Karzinom T1-4, N0-2, M0 UICC I, II, III	Kolorektales Karzinom T1-3, N0-2, M0 UICC I, II, III
Histologie	Adenokarzinom	Keine Spezifizierung	Adenokarzinom
Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Krankheitsfreies Überleben 	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Lokalrezidivfreies Überleben 	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Rezidivfreies Überleben
Patientenanzahl	1011	1185	1857

* nicht publiziert

Tabelle 9: Übersicht der analysierten Studien zum kolorektalen Karzinom

2.2.1. EORTC-22921-ROG

Die EORTC-22921-Studie der ROG untersuchte den Nutzen der Hinzunahme einer prä- und/oder postoperativen Chemotherapie zu einer präoperativen Strahlentherapie bei Patienten mit einem resektablen T3-T4-Rektumkarzinom.

Folgende für die Studie erfassten Parameter wurden für die vorliegende Analyse verwendet:

On Study Form

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Körpergröße (in cm)
- Gewicht (in kg)
- Performance-Status (0, 1, 2, unbekannt)
- Klinisches T-Stadium (cT1, cT2, cT2 nach UICC-Klassifikation 1987)
- Klinisches T-Stadium nach Ultraschall (cT1, cT2, cT2 nach UICC-Klassifikation 1987)
- Histologischer Typ (Adenokarzinom, muzinöses Karzinom, Siegelringkarzinom, andere, unbekannt)
- Histologischer Differenzierungsgrad (gut differenziert, mäßiggradig differenziert, schlecht differenziert, unbekannt)

Pathology Form

- Histologischer Typ (Adenokarzinom, muzinöses Karzinom, Siegelringkarzinom, andere, unbekannt)
- Histologischer Differenzierungsgrad (gut differenziert, mäßiggradig differenziert, schlecht differenziert, unbekannt)
- Ausbreitung in die Rektumwand (steril (ohne residuale Tumorzellen), nur in die Mukosa/Submukosa, bis in die Muskularis propria, über die Muskularis propria hinaus)
- Anzahl untersuchter Lymphknoten
- Anzahl positiver Lymphknoten

Follow-up Form

- Überlebensstatus (lebend, tot, lost to follow up)
- Todesursache (Rektumkarzinom, andere maligne Erkrankung, toxischer Tod, interkurrenter Tod, andere, unbekannt)

- Hinweis auf Progression beim letzten Besuch (ja, nein)
- Datum lokale Progression
- Datum Fernmetastasierung
- Neuer Primärtumor (ja, nein)
- Datum neuer Primärtumor

Die erste Analyse der Studiendaten zeigte keinen signifikanten Vorteil der prä- und/oder postoperativen Chemotherapie für das Gesamtüberleben, allerdings zeigten die Patienten, welche die Chemotherapie erhalten haben ein signifikant besseres lokalrezidivfreies Überleben (46).

In einer weiteren Analyse der Studiendaten nach einem medianen Follow-up von 10,4 Jahren zeigte sich keine Vorteil der adjuvanten Chemotherapie auf das krankheitsfreie Überleben oder das Gesamtüberleben (43).

2.2.2. EORTC-40871-GITCG

In der EORTC-40871-Studie der Gastro Intestinal Tract Cancer Cooperative Group (GITCG) wurde untersucht, inwieweit eine adjuvante Perfusion der Portalvene mit 5-Fluoruracil (5-FU) und Heparin Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben bei Patienten mit einem kolorektalen Tumor im Stadium I-III hat.

Folgende Daten, welche für die vorliegende Analyse verwendet wurden, wurden im Rahmen dieser Studie dokumentiert:

Registration Form

- Lokalisation (Kolon, Rektum)

Initial Report

- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Gewicht (in kg)
- Körpergröße (in cm)
- Tumorausdehnung (kein Tumor, Mukosa, Muskularis, Subserosa, durch die Subserosa, an andere Strukturen angrenzend, an andere Organe angrenzend, andere)
- Anzahl der untersuchten Lymphknoten
- Anzahl der entfernten Lymphknoten

Follow-up Form

- Datum letzter Kontakt
- Anhalt für Progression (ja, nein)
- Art der Progression (nur lokal, nur fernmetastasiert, beides)
- Überlebensstatus (lebend, tot, lost to follow-up)
- Todesdatum
- Todesursache
- Zweiter Primärtumor (nein, kolorektal, anderer Tumor)

2.2.3. EORTC-40911-GITCG

Die EORTC-40911-Studie der GITCG untersuchte den Nutzen einer zusätzlichen regionalen Chemotherapie (intraperitoneale oder intraportale Gabe) in Kombination mit einer systemischen Chemotherapie auf das Gesamt- und das rezidivfreie Überleben bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen Stadium II – III. Weiterhin verglich diese Studie Fluorouracil und Folinsäure mit Fluorouracil und Levamisole als systemische Chemotherapie (47).

Dazu wurden folgende, hier verwendete Daten dokumentiert:

On Study Form

- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Gewicht (in kg)
- Körpergröße (in cm)
- Anzahl der untersuchten Lymphknoten
- Anzahl der befallenen Lymphknoten
- Histopathologisches Grading (gut differenziert, mäßig differenziert, schlecht differenziert, andere)
- Staging nach Astler-Coller (A, B1, B2, C, D, andere)

Follow-up Form

- Datum letzter Kontakt
- Hinweis auf Progression (ja, nein)
- Art der Progression (lokal, fernmetastasiert, beides, Zweittumor)
- Datum lokale Progression
- Datum distale Progression

- Überlebensstatus (lebend, tot, lost to follow-up)
- Todesdatum
- Todesursache (bösartige Erkrankung, Toxizität adjuvante Behandlung, andere)
- Zweiter Primärtumor (nein, kolorektal, anderer)

Eine Analyse der Studiendaten ergab keinen Nutzen durch die Hinzunahme einer fluorouracilbasierten regionalen Chemotherapie gegenüber der alleinigen systemischen Chemotherapie (47).

2.2.4. Zusammenfassung der Daten für die Analyse

Die Daten aus den oben genannten Studien wurden zunächst in Excel und anschließend in SPSS exportiert.

Für alle Patienten wurden die Daten wie folgt kodiert:

- **Studiennummer**
- **Alter bei Registrierung**
- **Überlebensstatus** (tot, lebend, lost to follow up; aus Follow-up Form)
- **Datum letzter Kontakt** (letztes Datum aus Follow-up Form) oder
- **Todesdatum** (aus Follow-up Form)
- **Art des ersten Wiederauftretens** (lokoregional, fernmetastasiert, beides; aus Follow-up Form)
- **Datum des ersten Wiederauftretens** (erstes Datum aus Follow-up Form)
- **Lokoregionales Rezidiv** (ja, nein; aus Follow-up Form)
- **Datum des lokoregionalen Rezidives** (erstes Datum aus Follow-up Form)
- **Fernmetastasierung** (ja, nein; aus Follow-up Form)
- **Datum der Fernmetastasierung** (erstes Datum aus Follow-up Form)
- **Zweiter Primärtumor** (ja, nein; aus Follow-up Form)
- **Art des zweiten Primärtumors**
- **Datum des zweiten Primärtumors**
- **Pathologische Tumorgroße** (pT0, pT1, pT1, pT3, pT4, unbekannt; entweder aus on Study Form, Initial Report oder Pathology Report, Einteilung siehe Tabelle 4)
- **Pathologischer Lymphknotenbefall** (pN0, pN1, pN2, unbekannt; entweder aus On Study Form, Initial Report Form oder Pathology Report Form, Einteilung siehe Tabelle 4)

- **pUICC** (generiert aus pT und pN oder aus Astler-Coller Stadium (siehe Tabelle 5))
- **Tumorgrading** (gut differenziert, mittelgradig differenziert, schlecht differenziert, unbekannt; aus On Study Form, Initial Report oder Pathology Report)
- **Lokalisation** (Kolon, Rektum, beides, unbekannt; aus On Study Form, Registration Form oder Initial Report Form)
- **Geschlecht** (weiblich, männlich; aus On Study Form oder Initial Report Form)
- **Performance-Status** (bei Registrierung, 0, 1, 2, unbekannt; aus On Study Form)
- **Body Mass Index** ((BMI = Körpergewicht in kg/(Körpergröße in Meter)² aus Körpergewicht und Körpergröße; aus On Study Form oder Initial Report Form)
- **BMI-Gruppe** (< 20, 20-25, > 25, unbekannt)
- **Altersgruppe bei Registrierung** (unter 40 Jahre, 40 bis 49 Jahre, 50 bis 59 Jahre, 60 bis 69 Jahre, ab 70 Jahre)

Patienten, bei denen widersprüchliche oder fehlende Daten bzgl. des Gesamtüberlebens vorlagen (wie z.B. Nachsorgedatum nach Todesdatum, unbekannter Todeszeitpunkt) sowie Patienten mit widersprüchlichen oder unbekanntem Daten bzgl. des Auftretens eines Rezidivs oder von Fernmetastasen (wie z. B. unterschiedliche Datumsangaben auf verschiedenen Nachsorgebögen, unbekanntes Datum) wurden von der Analyse ausgeschlossen.

2.3. Statistische Analysen

Es erfolgte eine Auswertung der gesamten Population innerhalb der jeweiligen Entität mit Hinblick auf das Gesamtüberleben (overall survival, OS), das krankheitsfreie Überleben (disease-free survival, DFS), das lokoregional-rezidivfreie Überleben (localregional recurrence-free survival, LRFS) sowie das fernmetastasenfreie Überleben (distant metastasis-free survival, DMFS). Die jeweiligen Konfidenzintervalle sind ebenfalls angegeben.

Die Analysen der Ereignisdaten im Falle eines Rezidivs und das Gesamtüberleben wurden nach der Kaplan-Meier Methode berechnet. Diese Methode berechnet Sterbetafeln, die die Überlebensfunktion zum Zeitpunkt jedes Ereignisses schätzen.

Dies basiert auf der Schätzung bedingter Wahrscheinlichkeiten und bildet aus diesen Produkte, aus denen sich dann die Überlebensrate zu jedem Zeitpunkt ergibt.

Für die Berechnung **des Gesamtüberlebens** wurde die Zeit zwischen der Registrierung in die Studie und des Todes oder des letzten Kontaktes analysiert.

Zur Berechnung des **krankheitsfreien Überlebens** wurde die Zeit zwischen der Registrierung in die Studie und des ersten Wiederauftretens der Erkrankung (lokoregionales Rezidiv oder Fernmetastase) analysiert.

Zur Berechnung des **lokoregionalrezidivfreien Überlebens** wurde die Zeit zwischen der Registrierung in die Studie und des ersten lokoregionalen Wiederauftretens analysiert.

Zur Berechnung des **fernmetastasenfreien Überlebens** wurde die Zeit zwischen der Registrierung in die Studie und des ersten Auftretens einer Fernmetastase analysiert.

Für die Berechnungen der univariaten statistischen Vergleiche wurde der Log-Rank-Test verwendet.

Um die Unabhängigkeit und Wertigkeit der einzelnen Faktoren bezüglich des Gesamtüberlebens, des krankheitsfreien Überlebens, des lokoregionalrezidivfreien Überlebens und des fernmetastasenfreien Überlebens zu vergleichen wurde die multivariate Analyse benutzt. Zur multivariaten Überlebensschätzung wurde die Regressionsanalyse nach Cox angewandt (48). Dabei wird der Einfluss von mehreren Faktoren (Kovariablen) auf die Zielvariable (hier: Gesamtüberlebenszeit, krankheitsfreie Überlebenszeit) untersucht. Als Maß für den Zusammenhang zwischen dem Faktor und der Zielvariablen wird ein Regressionskoeffizient geschätzt. Dieser zeigt bei positivem Vorzeichen an, dass der Zusammenhang synergistisch ist, also ein erhöhtes Sterbe-/Erkrankungsrisiko besteht bzw. bei negativem Vorzeichen, dass ein verringertes Sterberisiko besteht (antagonistischer Zusammenhang). Faktoren, deren Einflüsse am wenigsten signifikant sind, werden durch Rückwärtselimination schrittweise ausgeschlossen. Diese dienen als Vergleichsgruppe für die übrigen Faktoren.

Ein p-Wert von < 0.05 wurde als statistisch signifikant gewertet.

Alle Daten wurden mit der SPSS-Version 22.0-24.0 (SPSS Inc, Chicago, 2010 IL) analysiert.

3. Ergebnisse

3.1. Mammakarzinom

Von 14231 Patientinnen, welche im Rahmen der Studien rekrutiert wurden, konnten 13743 für die vorliegende Untersuchung ausgewertet werden.

1% der Patientinnen war unter 30 Jahre, 9% 30-39 Jahre, 30% 40 -49 Jahre, 33% 50-59 Jahre, 24% 60-69 Jahre und 3% ab 70 Jahre alt.

Die Patientencharakteristika in Hinblick auf die verschiedenen Altersgruppen sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

	< 30 Jahre n= 102	30-39 Jahre n= 1273	40-49 Jahre n= 4100	50-59 Jahre n= 4540	60-69 Jahre n= 3320	> 70 Jahre n= 408	Gesamt n= 13743
Lokalrezidiv	28 (27%)	265 (21%)	531 (23%)	522 (11%)	320 (10%)	23 (6%)	1689 (12%)
Fernmetastasen	44 (43%)	381 (30%)	958 (23%)	953 (21%)	713 (21%)	63 (15%)	3112 (23%)
Östrogenrezeptorstatus							
• Positiv	31 (30%)	448 (35%)	1805 (44%)	2172 (48%)	1722 (52%)	307 (75%)	6485 (47%)
• Borderline	0	7 (1%)	30 (1%)	18 (0%)	1 (0%)	0	56 (0%)
• Schwach	0	29 (2%)	60 (1%)	14 (0%)	0	0	103 (1%)
• Negativ	26 (25%)	301 (24%)	838 (20%)	745 (16%)	431 (13%)	52 (13%)	2393 (17%)
• Unbekannt	45 (44%)	488 (38%)	1367 (33%)	1591 (35%)	1166 (35%)	49 (12%)	4706 (34%)
Progesteronrezeptorstatus							
• Positiv	28 (27%)	409 (32%)	1709 (42%)	1741 (38%)	1272 (38%)	219 (54%)	5378 (39%)
• Borderline	0	10 (1%)	20 (0%)	12 (0%)	3 (0%)	0	45 (0%)
• Schwach	0	15 (1%)	28 (1%)	16 (0%)	0	0	59 (0%)
• Negativ	27 (26%)	29 (2%)	732 (18%)	928 (20%)	719 (22%)	121 (30%)	2817 (20%)
• Unbekannt	47 (46%)	549 (43%)	1611 (39%)	1843 (41%)	1326 (40%)	68 (17%)	5444 (40%)
pUICC							
• Stadium 0	0	1 (0%)	4 (0%)	2 (0%)	0	0	7 (0%)
• Stadium I	22 (22%)	320 (25%)	1148 (28%)	1668 (37%)	1463 (44%)	158 (39%)	4779 (35%)
• Stadium II	23 (23%)	345 (27%)	1156 (28%)	1398 (31%)	978 (29%)	212 (52%)	4112 (30%)
• Stadium III	1 (1%)	28 (2%)	124 (3%)	130 (3%)	97 (3%)	20 (5%)	400 (3%)
• Unbekannt	56 (55%)	579 (45%)	1668 (41%)	1342 (30%)	782 (24%)	18 (4%)	4445 (32%)
Performance Status							
• 0	68 (67%)	901 (71%)	2955 (72%)	3717 (82%)	2858 (86%)	343 (84%)	10842 (79%)
• 1	2 (2%)	62 (5%)	227 (6%)	377 (8%)	343 (10%)	49 (12%)	1063 (7%)
• 2	0	3 (0%)	6 (0%)	3 (0%)	10 (0%)	4 (1%)	26 (0%)
• Unbekannt	29 (28%)	307 (24%)	912 (22%)	443 (10%)	109 (3%)	12 (3%)	1812 (13%)
Nachbeobachtungszeit in Jahren (Median)	8,25	10,31	10,46	10,96	10,88	10,14	10,69

Tabelle 10: Patientencharakteristika Mammakarzinomstudien

3.1.1. Überleben in Hinblick auf unterschiedliche Altersgruppen

Die mediane Nachbeobachtungszeit für alle Patientinnen, gemessen vom Datum der Registrierung bis zum Datum des Todes oder des letzten Kontaktes, lag bei 10,69 Jahren. Innerhalb der gesamten Beobachtungsperiode starben 3670 von 13743 Patientinnen, dies entspricht einem Prozentsatz von 27.

Gesamtüberleben

In der Analyse des **Gesamtüberlebens** zeigte sich das **Alter** als ein signifikanter **negativer Prognosefaktor** für das Gesamtüberleben ($p < 0.00$), allerdings überkreuzten sich die Überlebenskurven für die Patientengruppe ab 70 Jahre mit der der 30-39-Jährigen nach 6 Jahren. Der signifikante Unterschied konnte nicht zwischen der Gruppe der 40- 49-Jährigen und der Gruppe der 50- 59-Jährigen sowie zwischen der Gruppe der 30-39-Jährigen und der Gruppe der 60-69-Jährigen und der Gruppe ab 70 Jahren gezeigt werden ($p=0.590$ beziehungsweise $p=0.169$ und $p=0.179$; siehe Abbildung 7.)

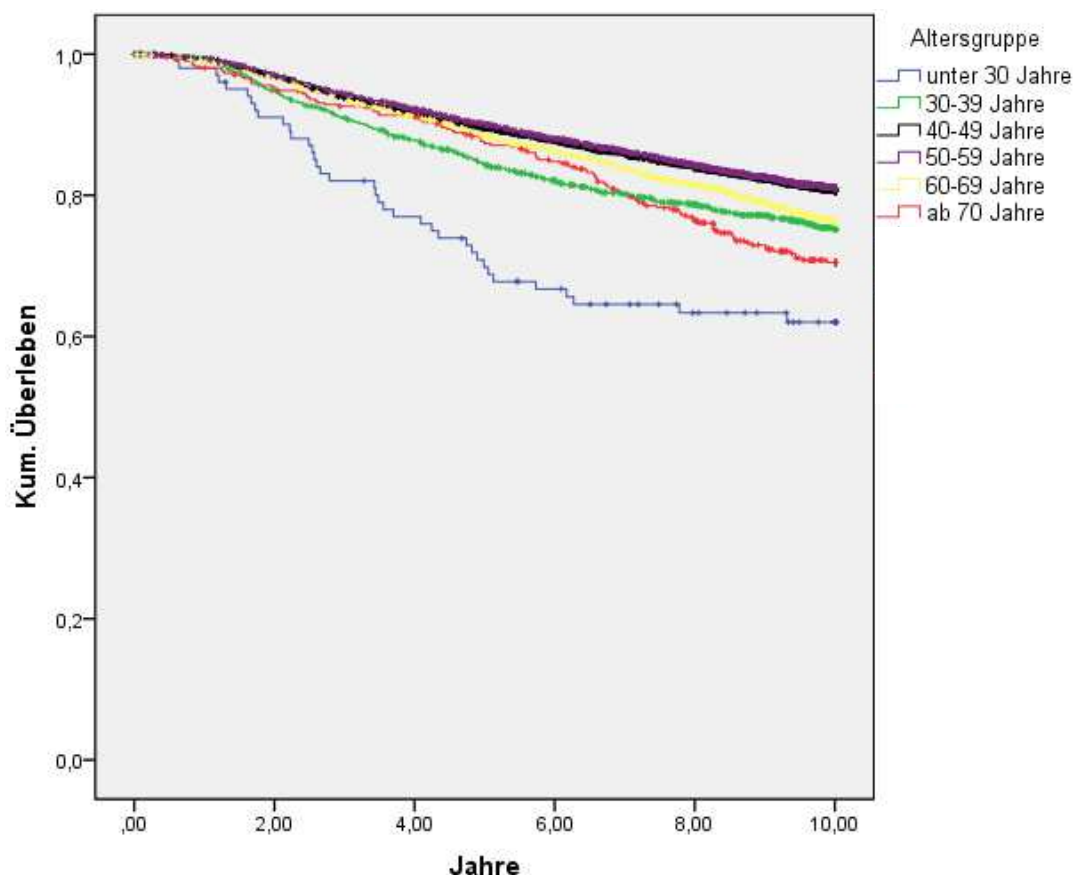


Abbildung 7: 10-Jahres-Gesamtüberleben (10-Jahres-Gesamtüberlebensrate: Altersgruppe **unter 30: 62%** (52,2 – 71,8), Altersgruppe **30-39: 75,2%** (72,7 – 77,7), Altersgruppe **40-49: 80,6%** (79,4 – 81,8), Altersgruppe **50-59: 81,1%** (79,9 – 82,3), Altersgruppe **60-69: 76,2%** (74,6 – 77,8), Altersgruppe **ab 70: 70,5%** (65,8 – 75,2))

Krankheitsfreies Überleben

In Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben, bei dem das Auftreten eines Lokalrezidivs oder von Fernmetastasen als Event gewertet wurde, zeigte sich der umgekehrte Trend: **mit zunehmendem Alter verbesserte sich sowohl das krankheitsfreie Überleben als auch das lokoregionalrezidivfreie sowie das fernmetastasenfreie Überleben** (siehe Abbildungen 8, 9, 10).

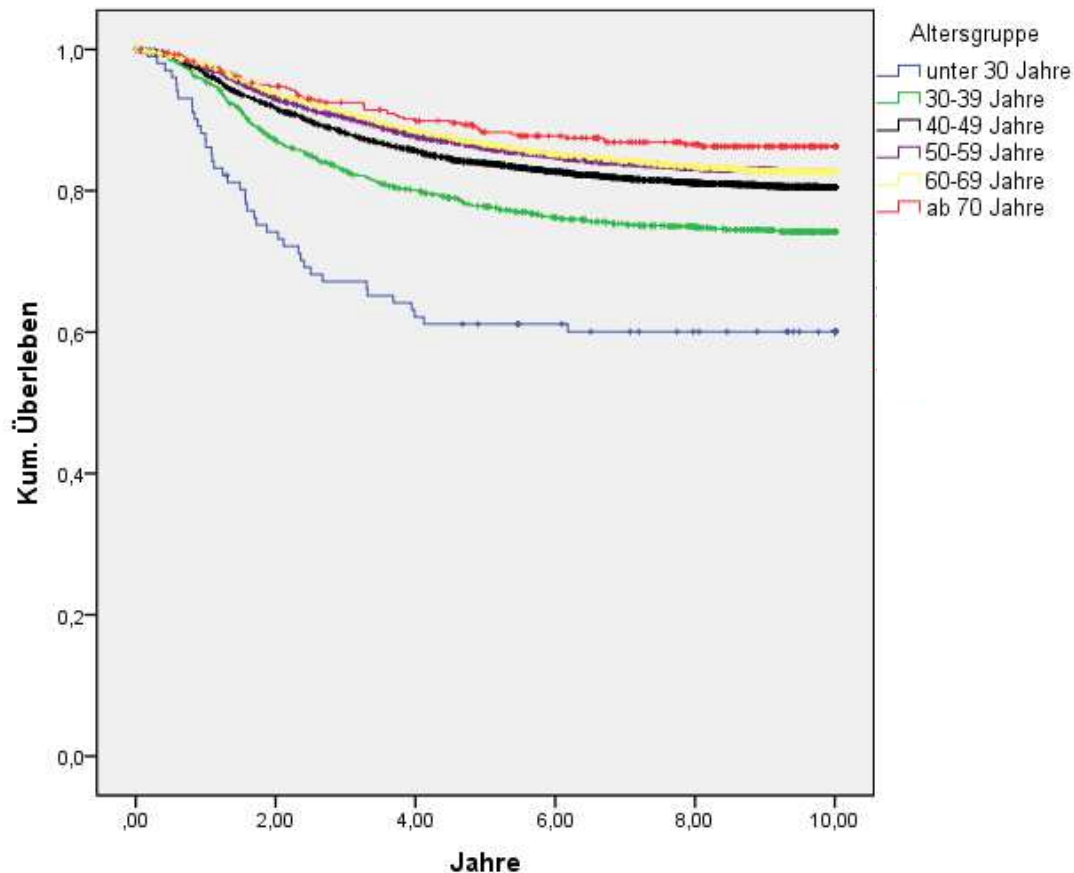


Abbildung 8: 10-Jahres-krankheitsfreies Überleben (10-Jahres-krankheitsfreie Überlebensrate: Altersgruppe **unter 30** **60%** (50,4 – 69,6), Altersgruppe **30-39**: **74,2%** (71,7 – 76,7), Altersgruppe **40-49**: **80,5%** (79,3 – 81,7), Altersgruppe **50-59**: **82,7%** (81,5 – 83,9), Altersgruppe **60-69**: **82,7%** (81,3 – 84,1), Altersgruppe **ab 70**: **86,3%** (82,8 – 89,8))

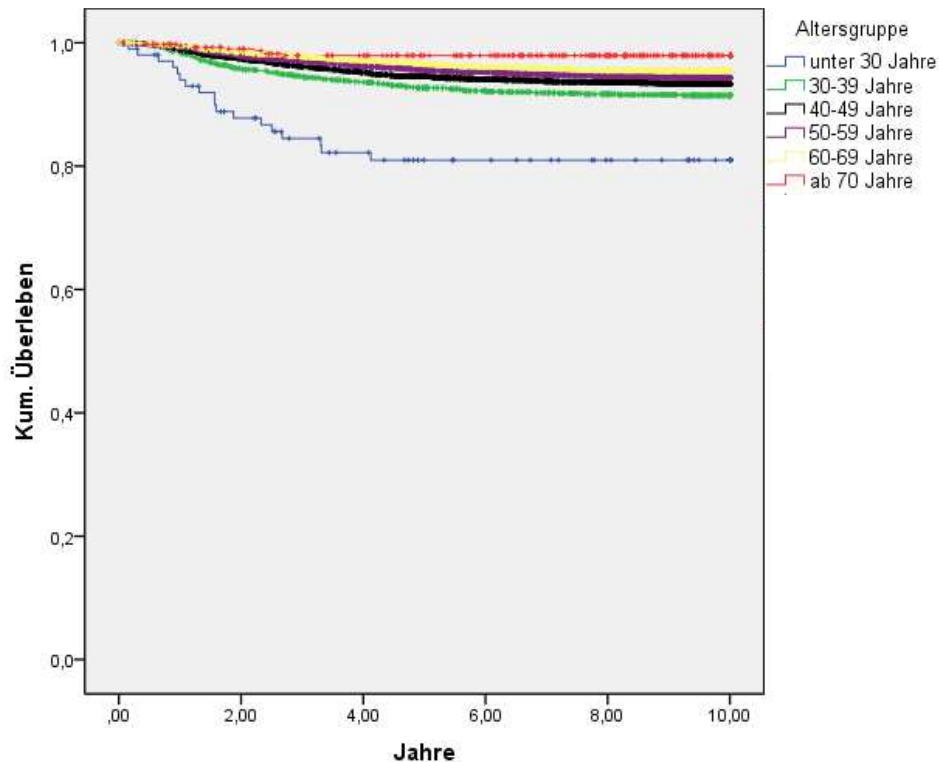


Abbildung 9: 10-Jahres-lokoregionalrezidivfreies Überleben (10-Jahres-lokoregionalrezidivfreie Überlebensrate Altersgruppe **unter 30: 81%** (73 - 89), Altersgruppe **30-39: 91,4%** (89,8 - 93), Altersgruppe **40-49: 93,3%** (92,5 – 94,1), Altersgruppe **50-59: 94,4%** (93,6 – 95,2), Altersgruppe **60-69: 95,5%** (94,7 – 96,3), Altersgruppe **ab 70: 97,9%** (96,5 – 99,3))

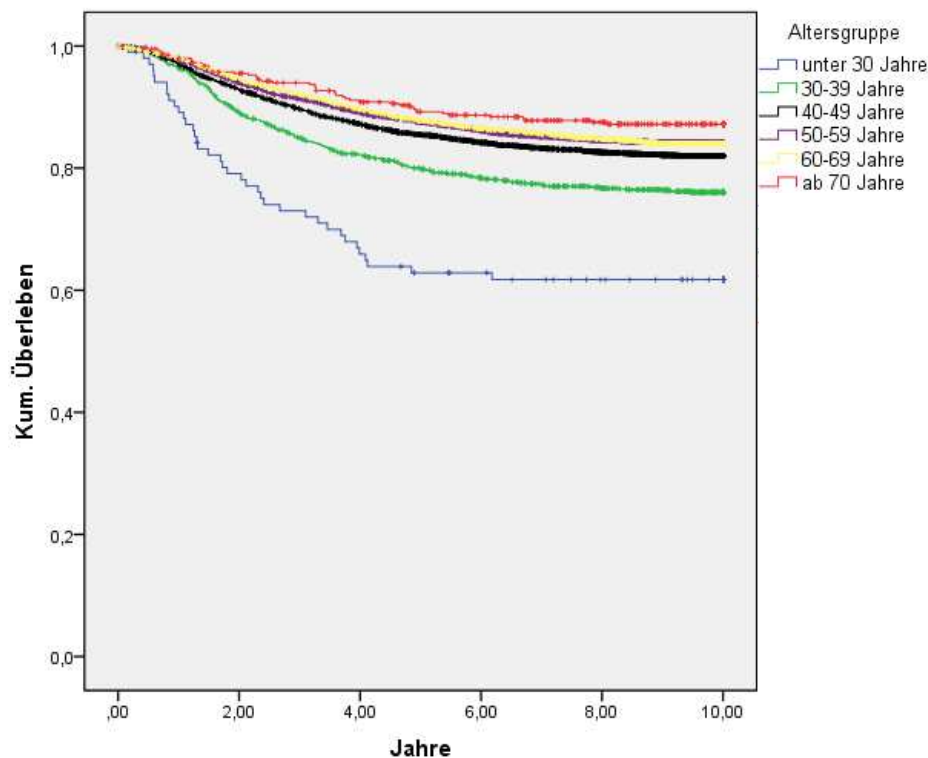


Abbildung 10: 10-Jahres-fernmetastasenfreies Überleben (10-Jahres fernmetastasenfreie Überlebensrate, Altersgruppe **unter 30: 61,8%** (52,2 - 71,4), Altersgruppe **30-39: 76,1%** (73,7 – 78,5), Altersgruppe **40-49: 82%** (80,8 - 83,2), Altersgruppe **50-59: 84,1%** (82,9 – 85,3), Altersgruppe **60-69: 84%** (82,6 – 85,4), Altersgruppe **ab 70: 87,2%** (83,9 – 90,5))

3.1.2. Überleben in Hinblick auf andere Prognosefaktoren

Andere Faktoren wurden in die Analyse nur einbezogen, wenn sie für mehr als 50% der Patienten vorlagen. Für die Patientenpopulation beim Mammakarzinom wurden folgende Faktoren analysiert:

- Menopausalstatus (bei 99% vorhanden)
- Östrogenrezeptorstatus (bei 66% vorhanden)
- Progesteronrezeptorstatus (bei 60% vorhanden)
- UICC-Stadium (bei 68% vorhanden)
- Performance-Stadium (bei 87% vorhanden)

Menopausalstatus

Der Menopausalstatus „postmenopausal“ war ein signifikanter **positiver** Faktor für das krankheitsfreie 10-Jahres-Überleben (**10-Jahres-DFS-Rate postmenopausal 82,5%** (81,5 – 83,5), **prämenopausal 79,6%** (78,6 – 80,6), **p<0.001**), das lokoregionalrezidivfreie 10-Jahres-Überleben (**10-Jahres-LRFS-Rate postmenopausal 94,9%** (94,3 - 95,5), **prämenopausal 92,9%** (92,3 - 93,5), **p<0.001**) und das fernmetastasenfreie 10-Jahres-Überleben (**10-Jahres-DMFR-Rate postmenopausal 83,9%** (83,1 – 84,7), **prämenopausal 81,1%** (80,1 – 82,1), **p<0.001**).

Für das 10-Jahres-Gesamtüberleben zeigte sich dieser Faktor als signifikanter **negativer** Faktor (**10-Jahres OS-Rate postmenopausal 77,7** (76,7 – 78,7), **prämenopausal 79,7%** (78,5 – 80,9) **p=0.025**).

Aufgrund der Korrelation Alter - Menopausalstatus wurde keine getrennte Analyse nach Altersgruppe durchgeführt.

Östrogenrezeptorstatus

Ein positiver Östrogenrezeptorstatus war sowohl für das 10-Jahres-Gesamtüberleben (**10-Jahres-OS-Rate Rezeptor positiv 83,1%** (82,1 – 84,1), **Rezeptor negativ: 75%** (73,2 – 76,8), **p < 0.001**), das krankheitsfreie 10-Jahres-Überleben (**10-Jahres-DFS-Rate Rezeptor positiv 86,2%** (85,4 - 87), **Rezeptor negativ 76,6%** (74,8 – 78,4), **p< 0.001**), das lokoregionalrezidivfreie 10-Jahres-Überleben (**10-Jahres-LRFS-Rate Rezeptor positiv 96,2%** (95,8 – 96,6), **Rezeptor negativ 91,9%** (90,7 – 93,1), **p<0.001**) und das fernmetastasenfreie 10-Jahres-Überleben (**10-Jahres-DMFS-Rate Rezeptor positiv**

87% (86,2 – 87,8), **Rezeptor negativ 78,6%** (76,8 – 80,4), **p<0.001**) ein signifikanter positiver prognostischer Faktor.

	10-Jahres-OS-Rate		10-Jahres-DFS-Rate		10-Jahres-LRFS-Rate		10-Jahres-DMFS-Rate	
Altersgruppe unter 30								
positiv	58,7% (40,7–76,7)	n.s.	57,1% (39,5–74,7)	n.s.	89,2% (77,6–100,8)	n.s.	57,1% (39,5–74,7)	n.s.
negativ	71,5% (53,7–89,3)		72,1% (54,5–89,7)		75,9% (59–92,8)		72,1% (54,5–89,7)	
Altersgruppe 30 bis 39								
positiv	80,4% (76,5–84,3)	.009	79,4% (75,7–83,1)	.014	92,6% (90,1–95,1)	n.s.	81,1% (77,4–84,8)	.029
negativ	74% (68,9–79,1)		72,5% (67,4–77,6)		90,4% (86,9–93,9)		75,3% (70,4–80,2)	
Altersgruppe 40 bis 49								
positiv	84,9% (83,1–86,7)	.000	85% (83,2–86,8)	.000	95,3% (94,3–96,3)	.000	86% (84,4–87,6)	.000
negativ	76,1% (73,2–79)		76,1% (73,2–79,0)		90,8% (88,6–93)		78,1% (75,2–81)	
Altersgruppe 50 bis 59								
positiv	86,2% (84,6–87,8)	.000	88% (86,6–89,4)	.000	96,7% (95,9–97,5)	.000	88,8% (87,4–90,2)	.000
negativ	76,1% (73–79,2)		77,7% (74,8–80,6)		93,6% (91,8–94,5)		79% (76,1–81,9)	
Altersgruppe 60 bis 69								
positiv	80% (78–82)	.002	86,7% (85,3–88,1)	.000	97,3% (96,5–98,1)	.000	87,4% (85,8–89)	.002
negativ	74,2% (69,9 – 78,5)		80,2% (76,5 – 83,9)		92,4% (89,9 – 94,9)		82,6% (78,9–86,3)	
Altersgruppe ab 70								
positiv	74,1% (69–79,2)	.001	90,3% (87–93,6)	.000	99% (97,8–100,2)	n.s.	90,6% (87,3–93,9)	.000
negativ	55,1% (40,8–69,4)		65,4% (52,2–78,7)		95,3% (89–101,6)		68,9% (55,8–82)	

Tabelle 11: Überlebensraten in Abhängigkeit von Östrogenrezeptorstatus und von der Altersgruppe (n.s. = nicht signifikant)

Progesteronrezeptorstatus

Ein positiver Progesteronrezeptorstatus war ebenfalls sowohl für das 10-Jahres-Gesamtüberleben (**10-Jahres-OS-Rate Rezeptor positiv 84,2%** (83,2 – 85,2), **Rezeptor negativ 75,7%** (74,1 – 77,3), **p<0.001**), das krankheitsfreie 10-Jahres-Überleben (**10-Jahres-DFS-Rate Rezeptor positiv 86,9%** (85,9 – 87,9), **Rezeptor negativ: 78,4%** (76,8 - 80), **p<0.001**), das lokoregionalrezidivfreie 10-Jahres-Überleben (**10-Jahres-LRFS-Rate Rezeptor positiv 96,3%** (95,7 – 96,9), **Rezeptor negativ: 93,1%** (92,1 – 94,1), **p<0.001**) und das fernmetastasenfreie 10-Jahres-Überleben (**10-Jahres-DMFS-**

Rate Rezeptor positiv **87,8%** (86,8 – 88,8), Rezeptor negativ: **79,7%** (78,1 - 81,3), **p<0.001**) ein signifikanter **positiver** prognostischer Faktor.

	10-Jahres OS-Rate		10-Jahres DFS-Rate		10-Jahres LRFS-Rate		10-Jahres DMFS-Rate	
Altersgruppe unter 30								
positiv	53,8% (34,6–73)	n.s.	54,2% (35–73,4)	n.s.	79,4% (63,1–95,7)	n.s.	54,2% (35–73,4)	n.s.
negativ	77,6% (61,7–93,5)		74,1 (57,6–90,6)		85,2% (71,9–98,5)		74,1% (57,6–90,6)	
Altersgruppe 30 bis 39								
positiv	80,3% (76,4–84,2)	n.s.	79,7% (75,8–83,6)	.013	92,1% (89,4–94,8)	n.s.	82,1% (78,4–85,8)	.006
negativ	74,4% (69,3–79,5)		72,8% (67,5–78,1)		90,5% (87–94)		74,5% (69,4–79,6)	
Altersgruppe 40 bis 49								
positiv	85,5% (83,7–87,3)	.000	85,7% (83,9–87,5)	.000	95,6% (94,6–96,6)	.000	86,7% (85,1–88,3)	.000
negativ	75,5% (72,2–78,8)		75,7% (72,6–78,8)		90,1% (87,7–92,5)		77,7% (74,6–80,8)	
Altersgruppe 50 bis 59								
positiv	87,6% (86–89,2)	.000	89,12% (87,6–90,7)	.000	97,1% (96,3–97,9)	.000	89,8% (88,4–91,2)	.000
negativ	77,6% (74,9–80,3)		79,5% (77–82)		94,3% (93,3–95,3)		80,3% (77,8–82,8)	
Altersgruppe 60 bis 69								
positiv	81% (78,8–83,2)	.006	87,8% (86–89,6)	.000	97,3% (96,3–98,3)	.005	88,4% (86,6–90,2)	.001
negativ	76,4% (73,3–79,5)		82% (79,1–84,9)		94,8% (93–96,6)		83,4% (80,7–86,1)	
Altersgruppe ab 70								
positiv	76,9% (71–82,8)	.006	92,2% (88,5–95,9)	.001	99,5% (98,5–100,5)	n.s.	92,2% (88,5–95,9)	.001
negativ	62,2% (53–71,4)		79,8% (72,4–87,2)		99,1% (97,3–100,9)		79,8% (72,4–87,2)	

Tabelle 12: Überlebensraten in Abhängigkeit von Progesteronrezeptorstatus und von der Altersgruppe (n.s. = nicht signifikant)

UICC-Stadium

Das pathologische Stadium (I, II, III) war ein signifikanter Prognosefaktor für das 10-Jahres-Gesamtüberleben (**10 Jahres OS-Rate Stadium I 86,6%** (85,6 – 87,6), **Stadium II 77,4%** (76 – 78,8), **Stadium III 64,1%** (59,2 – 69), **p<0.001**) das krankheitsfreie 10-Jahres-Überleben (**10-Jahres-DFS-Rate Stadium I 90,4%** (89,6 – 91,2), **Stadium II 80,5%** (79,3 – 81,7), **Stadium III 66,7%** (62 – 71,4), **p<0.001**) und das fernmetastasenfreie 10-Jahres-Überleben (**10-Jahres-DMFS-Rate Stadium I 91,3%** (90,5 – 92,1), **Stadium II 81,4%** (80,2 – 82,6), **Stadium III 75,5%** (74,1 – 76,9), **p<0.001**).

Lediglich für das lokoregionalrezidivfreie Überleben zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Stadium II (94,1% (93,3 – 94,9)) und III (92,2% (89,5 – 94,9)), p=0.151.

	10-Jahres-OS-Rate		10-Jahres-DFS-Rate		10-Jahres-LRFS-Rate		10-Jahres-DMFS-Rate	
Altersgruppe unter 30								
Stadium I	63,6 % (41,8-85,4)	n.s.	70,6% (50,8 – 90,4)	n.s.	85,2% (69,7-100,7)	n.s.	70,6% (50,8-90,4)	n.s.
Stadium II	69% (49,8-88,2)		69,6% (50,8-88,4)		77,4% (60-94,8)		69,6% (50,8-88,4)	
Altersgruppe 30 bis 39								
Stadium I	87% (83,3-90,7)		85,6% (81,7-89,5)		94,2% (91,7-96,7)		87,5% (83,8-91,2)	
		.000		.000		.046		.000
Stadium II	74,3% (69,6-79)		73,8% (69,1-78,5)		89,7% (86,4-93)		75,4% (70,7-80,1)	
		n.s.		n.s.		n.s.		.039
Stadium III	59,9% (41,5-78,3)		60,7% (42,7-78,7)		96,3% (89,2-103,4)		60,7% (42,7-78,7)	
Altersgruppe 40 bis 49								
Stadium I	88,5% (86,5-90,5)		88,7% (84,8-92,6)		94,5% (93,1-95,9)		89,8% (88-91,6)	
		.000		.000		n.s.		.000
Stadium II	80,3% (77,9-82,7)		80,6% (78,2-83)		93% (91,4-94,6)		81,5% (79,1-83,9)	
		.006		n.s.		n.s.		n.s.
Stadium III	69,7% (61,6-77,6)		73,4% (65,6-81,2)		91,2% (85,9-96,5)		74,7% (66,9-82,5)	
Altersgruppe 50 bis 59								
Stadium I	98% (87,4-90,6)		91,7% (90,3-93,1)		96,4% (95,4-97,4)		92,5% (91,1-93,9)	
		.000		.000		n.s.		.000
Stadium II	81% (78,7-83,2)		82,8% (80,8-84,8)		95,2% (94-96,4)		83,6% (81,6-85,6)	
		.001		.000		n.s.		.000
Stadium III	69,6 (61,6-77,6)		69,7% (61,7-77,7)		94,1% (89,8-98,4)		70,3% (62,3-78,3)	
Altersgruppe 60 bis 69								
Stadium I	83,5% (81,5-85,5)		91,2% (89,6-92,8)		97,4% (96,6-98,2)		92,1% (90,7-93,5)	
		.000		.000		n.s.		.000
Stadium II	72,2% (69,3-75,1)		78,7% (76,2-81,2)		94,6% (93-96,2)		79,8% (77,3-82,3)	
		.000		.000		.048		.000
Stadium III	52,2% (42-62,4)		57,2% (47,2-67,2)		89,2% (82,5-95,9)		59% (49-69)	
Altersgruppe ab 70								
Stadium I	77,7% (71-84,4)		92,6% (88,3-96,9)		98,7% (96,9-100,5)		92,6% (88,3-96,9)	
		n.s.		.043		n.s.		.000
Stadium II	68,2% (61,5-74,9)		85,9% (81-90,8)		98,5% (96,7-100,3)		86,3% (81,4-91,2)	
		n.s.		.003		n.s.		.014

	10-Jahres-OS-Rate	10-Jahres-DFS-Rate	10-Jahres-LRFS-Rate	10-Jahres-DMFS-Rate
Altersgruppe ab 70				
Stadium III	55% (33,2–76,8)	63,1% (41,3–84,9)	95% (85,4–104,6)	67,4% (45,8–89)

¹Nur 1 Patientin in Stadium III

Tabelle 13: Überlebensraten in Anhängigkeit vom Tumorstadium und von der Altersgruppe (n.s. = nicht signifikant)

Performance-Stadium

Das Performance-Stadium (0, 1) zeigte sich nur für das 10-Jahres-Gesamtüberleben als statistisch signifikanter Faktor (**10-Jahres-OS-Rate PS 0 80,3%** (79,5 – 81,1), **PS 1 76,7%** (74,2 – 79,2), **p = 0.007**) und hatte keinen signifikanten Einfluss auf das krankheitsbezogene Überleben (**10-Jahres-DFS-Rate PS 0 82,9%** (82,1 – 83,7), **PS 1 82,8%** (80,4 – 85,2), **p=0.826**).

	10-Jahres-OS-Rate		10-Jahres-DFS-Rate		10-Jahres LRFS-Rate		10-Jahres-DMFS-Rate	
Altersgruppe unter 30								
PS 0	65,8% (54,2–77,4)	n.s.	65,3% (53,7–76,9)	n.s.	79,3% (69,3–89,3)	n.s.	65,2% (53,6–76,8)	n.s.
PS 1	60% (17,1–102,9)		60% (17,1–102,9)		80% (44,9–115,1)		60% (17,1–102,9)	
Altersgruppe 30 bis 39								
PS 0	76,8% (74,1–79,5)	n.s.	76,9% (74,2–79,6)	n.s.	91,7% (89,7–93,7)	n.s.	78,3% (75,6–81)	n.s.
PS 1	79% (68,8–89,2)		79% (68,8–89,2)		93,4% (87,1–99,7)		79% (68,6–89,2)	
Altersgruppe 40 bis 49								
PS 0	82,7% (81,3–84,1)	n.s.	82,7% (81,3–84,1)	n.s.	93% (92–94)	n.s.	84% (82,6–85,4)	n.s.
PS 1	81,9% (76,8–87)		82,9% (78 87,8)		95,8% (93,1–98,5)		83,8% (78,9–88,7)	
Altersgruppe 50 bis 59								
PS 0	82,2% (81–83,4)	n.s.	84% (82,8–85,2)	n.s.	94,8% (94–95,6)	n.s.	85,2% (84–86,4)	n.s.
PS 1	81,9% (78–85,8)		84,3% (80,6–88)		93,3% (90,8–95,8)		85,7% (82,2–89,2)	
Altersgruppe 60 bis 69								
PS 0	77,5% (75,9–79,1)	.004	83,4% (82–84,8)	n.s.	95,8% (95–96,6)	n.s.	84,4% (83–85,8)	n.s.
PS 1	69,7% (64,6–74,8)		82,45 (78,3–86,5)		94,6% (92,1–97,1)		84,7% (80,8–88,6)	
Altersgruppe ab 70								
PS 0	73,4% (68,5–78,3)	.007	88,6% (85,1–92,1)	.049	98,8% (97,6–100)	n.s.	89,2% (85,9–92,5)	.034
PS 1	57,5% (43–72,4)		79,7% (67,6–91,7)		95,3 % (89,4–101,2)		79,7% (67,6–91,7)	

Tabelle 14: Überlebensraten in Anhängigkeit vom Performance-Status (PS) und von der Altersgruppe (n.s. = nicht signifikant)

3.1.3. Multivariate Analyse

In der multivariaten Analyse (Cox-Regression) wurden die oben genannten Prognosefaktoren, die sich in der univariaten Analyse als signifikant erwiesen haben, analysiert.

Hierbei handelte es sich um die Faktoren Östrogenrezeptorstatus (negativ, positiv), Progesteronrezeptorstatus (negativ, positiv), das UICC-Stadium (I, II, III) sowie Alter (unter 30, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, ab 70). Der Faktor Menopausalstatus wurde aufgrund der Anhängigkeit vom Alter nicht in die multivariate Analyse einbezogen. Die Analyse erfolgte nur an der Patientenpopulation, bei der Daten für alle oben genannten Faktoren in dieser Ausprägung vorlagen (n=7101).

Faktoren, deren Einflüsse am wenigsten signifikant waren, wurden durch Rückwärtselimination schrittweise ausgeschlossen.

Gesamtüberleben

Alle analysierten Faktoren zeigten sich auch in der multivariaten Analyse für das Gesamtüberleben als signifikant. Als hochsignifikante **synergistische** Faktoren (welche mit einer **erhöhten Sterblichkeit** einhergehen) zeigten sich das **Alter** der Patientinnen (Regressionskoeffizient 0.131) und das **pUICC-Stadium** (Regressionskoeffizient 0.611), (jeweils **p<0.001**).

Hoch signifikant als **antagonistischer prognostischer Faktor** (was einer **erniedrigten Sterblichkeit** entspricht) waren ein **positiver Progesteron-** (**p<0.001**) sowie **Östrogenrezeptorstatus** (Regressionskoeffizient -0.386 bzw. -0.211, jeweiliger **p-Wert=0.001**).

Krankheitsfreies Überleben

Eine prognostische Bedeutung für ein **erniedrigtes krankheitsfreies Überleben** der Patientinnen hatte der Faktor **pUICC-Stadium** (**p<0.001**, Regressionskoeffizient 0.722). Die Faktoren **positiver Progesteronrezeptorstatus** und **positiver Östrogenrezeptorstatus** zeigten sich mit **p<0.001** (Regressionskoeffizient -0.434 bzw. -0.288) ebenso wie das **Alter** (Regressionskoeffizient -0.079) mit **p=0.011** als **antagonistische** Faktoren, verbesserten also das krankheitsfreie Überleben.

Lokalrezidivfreies Überleben

Für das **lokalrezidivfreie Überleben** waren ebenfalls alle getesteten Faktoren signifikant.

Dabei zeigten sich, wie in der vorherigen Analyse, ein **positiver Östrogenrezeptorstatus** (Regressionskoeffizient -0.578), ein **positiver Progesteronrezeptorstatus** (Regressionskoeffizient -0.434), sowie das **Alter** (Regressionskoeffizient -0.079) als Faktoren, die das **lokalrezidivfreie Überleben verbessern (p<0.001, p=0.003 sowie p<0.001)**.

Das pUICC Stadium zeigte sich, ebenfalls wie in der vorherigen Analyse, als Faktor, der das lokalrezidivfreie Überleben verschlechtert (Regressionsfaktor 0.401, p<0.001).

Fernmetastasenfreies Überleben

Für das **fernmetastasenfreie Überleben** zeigten sich ebenfalls alle getesteten Faktoren signifikant (**pUICC-Stadium, synergistischer Faktor** (Regressionskoeffizient 0.767), **p<0.00**; **positiver Östrogenrezeptorstatus, antagonistischer Faktor** (Regressionskoeffizient -0.263), **p=0.001**; **positiver Progesteronrezeptorstatus** (Regressionskoeffizient -0.461), **antagonistischer Faktor, p<0.001**; **Alter, antagonistischer Faktor** (Regressionskoeffizient -0.067), **p<0.035**).

3.2. Kolorektales Karzinom

Von 4053 Patienten, welche im Rahmen der oben genannten Studien rekrutiert wurden, konnten 3751 in diese Analyse eingeschlossen werden. 3% der Patienten waren unter 40 Jahre alt, der Hauptteil der Patienten (40%) war zwischen 60 und 69 Jahre alt.

Die Verteilung der Patientencharakteristika in Bezug auf die verschiedenen Altersgruppen ist in Tabelle 15 dargestellt.

	< 40 Jahre n= 109	40 - 49 Jahre n=375	50 - 59 Jahre n=909	60 - 69 Jahre n=1505	> 70 Jahre n= 853	Gesamt n= 3751
Lokalrezidiv	11 (10%)	41 (11%)	105 (12%)	149 (10%)	76 (9%)	382 (10%)
Fernmetastasen	28 (26%)	81 (22%)	190 (21%)	346 (23%)	148 (17%)	793 (21%)
Lokalisation						
• Kolon	58 (53%)	185 (49%)	414 (46%)	749 (50%)	471 (55%)	1877 (50%)
• Rektum	43 (39%)	175 (47%)	436 (48%)	661 (44%)	333 (39%)	1648 (44%)
• beides	0	2 (1%)	4 (0%)	7 (0%)	3 (0%)	16 (0%)
• unbekannt	8 (13%)	13 (3%)	55 (6%)	88 (6%)	46 (5%)	210 (6%)
Geschlecht						
• männlich	59 (54%)	196 (52%)	518 (57%)	946 (63%)	464 (54%)	2183 (58%)
• weiblich	50 (46%)	179 (48%)	391 (43%)	558 (37%)	389 (46%)	1567 (42%)
• unbekannt	0	0	0	1 (0%)	0	1 (0%)
pUICC						
• Stadium 0	3 (3%)	5 (1%)	22 (2%)	37 (2%)	20 (2%)	87 (2%)
• Stadium I	12 (11%)	60 (16%)	206 (23%)	300 (20%)	136 (16%)	714 (19%)
• Stadium II	39 (36%)	143 (38%)	354 (39%)	612 (41%)	386 (45%)	1534 (41%)
• Stadium III	53 (49%)	154 (41%)	305 (34%)	487 (32%)	271 (32%)	1270 (34%)
• Stadium IV		3 (1%)	4(0%)	18 (1%)	9 (1%)	34 (1%)
• unbekannt	2 (2%)	10 (3%)	18 (2%)	51 (3%)	31 (4%)	112 (3%)
Grading						
• gut differenziert	27 (25%)	120 (32%)	277 (30%)	457 (30%)	283 (33%)	1164 (31%)
• mäßig differenziert	44 (40%)	123 (33%)	321 (35%)	542 (36%)	336 (39%)	1366 (36%)
• schlecht differenziert	7 (6%)	27 (7%)	39 (4%)	74 (5%)	40 (5%)	187 (5%)
• unbekannt	31 (28%)	105 (28%)	272 (30%)	432 (29%)	194 (23%)	1034 (28%)
Body Mass Index						
• unter 20	35 (32%)	51 (14%)	66 (7%)	101 (7%)	68 (8%)	321 (9%)
• 20-25	45 (41%)	175 (47%)	414 (46%)	628 (42%)	385 (45%)	1647 (44%)
• 25-30	26 (24%)	106 (28%)	300 (33%)	546 (36%)	286 (34%)	1264 (34%)
• über 30	3 (3%)	34 (9%)	95 (10%)	184 (12%)	76 (9%)	392 (10%)

	< 40 Jahre n= 109	40 - 49 Jahre n=375	50 - 59 Jahre n=909	60 - 69 Jahre n=1505	> 70 Jahre n= 853	Gesamt n= 3751
• unbekannt		9 (2%)	34 (4%)	46 (3%)	38 (4%)	127 (3%)
Performance Status						
• 0	16 (15%)	90 (24%)	223 (25%)	322 (21%)	139 (16%)	790 (21%)
• 1	6 (6%)	18 (5%)	45 (5%)	82 (5%)	66 (8%)	217 (6%)
• unbekannt	87 (80%)	267 (71%)	641 (71%)	1101 (73%)	648 (76%)	2744 (73%)
Nachbeobachtungszeit in Jahren (Median)	5,99	5,83	5,78	5,64	5,15	5,62

Tabelle 15: Patientencharakteristika kolorektale Karzinomstudien

3.2.1. Überleben in Hinblick auf unterschiedliche Altersgruppen

Die mediane Nachbeobachtungszeit vom Datum der Registrierung in der jeweiligen Studie betrug 5,62 Jahre. 1137 von 3751 Patienten (30%) starben innerhalb der gesamten Beobachtungszeit.

Gesamtüberleben

Eine Analyse des **10-Jahres-Gesamtüberlebens** zeigte, dass **Alter** einen **signifikanten negativen Prognosefaktor** darstellt (siehe Abbildung 11), wobei sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen unter 40 mit den Altersgruppen 40-49, 50-59 und 60-69 fand ($p= 0.766$ sowie $p= 0.996$ und $p= 0.96$). Die Altersgruppe der 40-49-Jährigen unterschied sich im 10-Jahres-Gesamtüberleben ebenfalls nicht signifikant von der Gruppe der 50-59-Jährigen ($p= 0.612$).

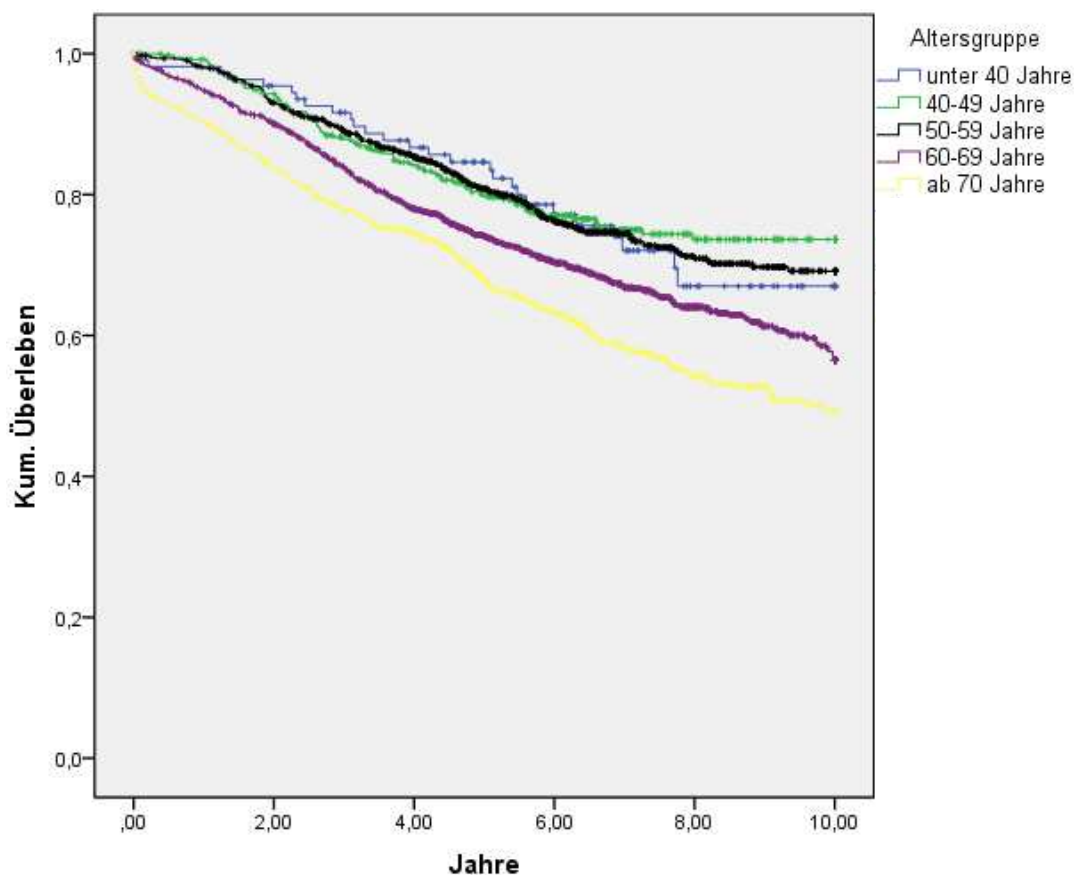


Abbildung 11: 10-Jahres-Gesamtüberleben, eingeteilt nach Altersgruppen (**10-Jahres-Gesamtüberlebensrate** Altersgruppe **unter 40: 67%** (55,6 - 78,4), Altersgruppe **40-49: 73,6%** (68,5 - 78,7), Altersgruppe **50-59: 69,1%** (65,2 - 73), Altersgruppe **60-69: 56,5%** (52,6 - 60,4), Altersgruppe **ab 70: 49,4%** (44,7 - 54,1))

Krankheitsfreies Überleben

Bei der Betrachtung des **krankheitsfreien Überlebens**, bei dem das Auftreten eines Lokalrezidivs oder von Fernmetastasen als Event gewertet wurde, zeigte sich **kein signifikanter Unterschied** zwischen den verschiedenen Altersgruppen (Abbildung 12).

Dies bestätigte sich auch für das lokalrezidivfreie Überleben (Abbildung 13).

Lediglich für das fernmetastasenfreie Überleben zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Altersgruppe der ab 70-Jährigen im Vergleich zur Altersgruppe 60-69, wobei letztere schlechter abschnitt (10 Jahres- DMFS-Rate 79% (75,7- 82,3), vs. 74,5% (72 - 77) $p= 0.011$, siehe Abbildung 14).

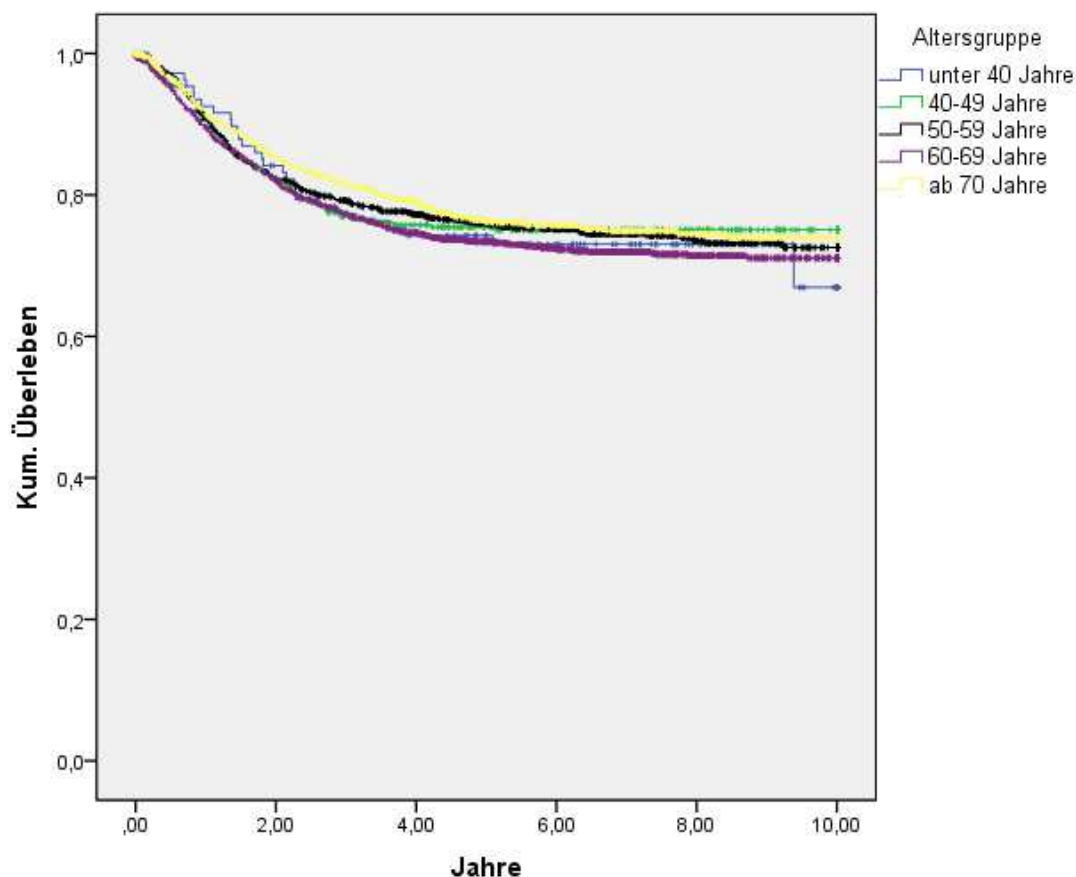


Abbildung 12: 10-Jahres-krankheitsfreies Überleben nach Altersgruppen (**10-Jahres-krankheitsfreie Überlebensrate** Altersgruppe **unter 40: 66,9%** (53 – 80,8), Altersgruppe **40-49: 75,1%** (79,6 – 70,6), Altersgruppe **50-59: 72,6%** (75,9 – 69,3), Altersgruppe **60-69: 71,1%** (73,6 – 68,6) Altersgruppe **ab 70: 72,9%** (76,4 – 69,4))

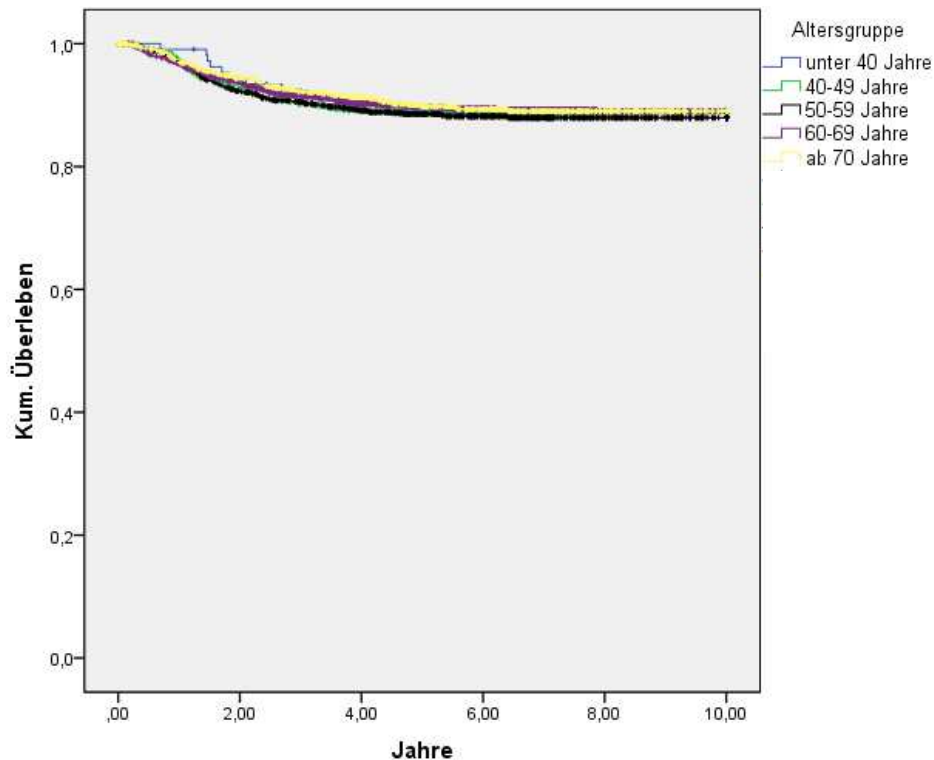


Abbildung 13: 10-Jahres-lokalrezidivfreies Überleben nach Altersgruppen; (**10 Jahres-lokalrezidivfreie Überlebensrate** Altersgruppe **unter 40** **89,1%** (83 - 95,2), Altersgruppe **40-49:** **88,8%** (85,5 - 92,2), Altersgruppe **50-59:** **87,9%** (85,7 - 90,1), Altersgruppe **60-69:** **89%** (87,2 - 90,8) Altersgruppe **ab 70:** **89%** (86,6 - 91,4))

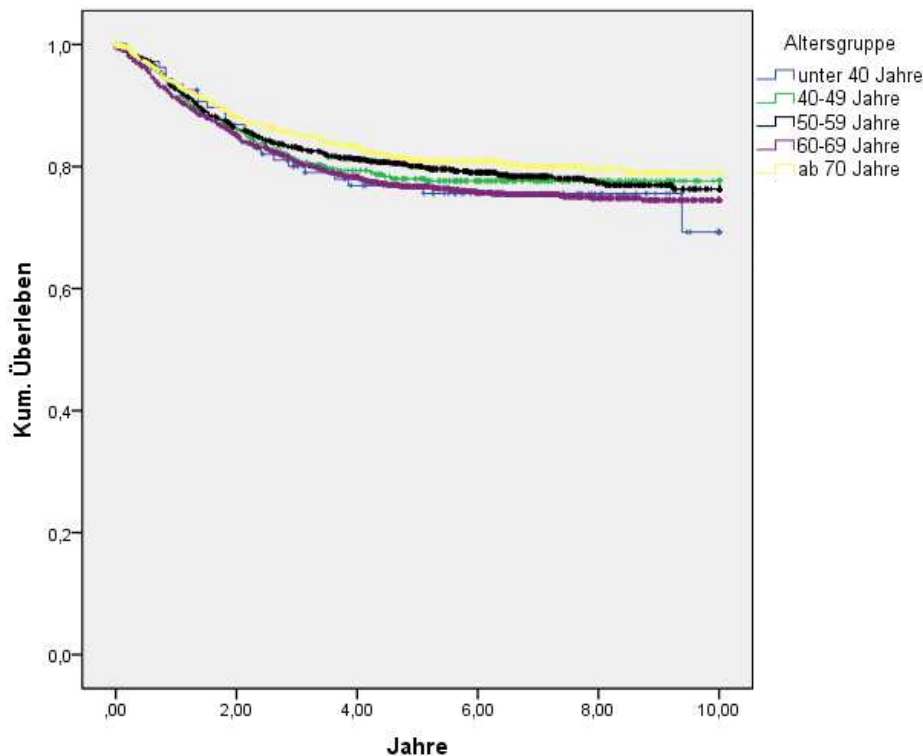


Abbildung 14: 10-Jahres-fernmastastasenfreie Überleben nach Altersgruppen (**10-Jahres-fernmastastasenfreie Überlebensrate** Altersgruppe **unter 40:** **69,3%** (55,2 - 83,4), Altersgruppe **40-49:** **77,6%** (73,3 - 81,9), Altersgruppe **50-59:** **76,3%** (73 - 79,6), Altersgruppe **60-69:** **74,5%** (72 - 77), Altersgruppe **ab 70:** **79%** (75,7 - 82,3))

3.2.2. Überleben in Hinblick auf andere Prognosefaktoren

Andere Faktoren wurden in die Analyse nur einbezogen, wenn Informationen diesbezüglich für mehr als 50% der Patienten vorlagen. Für die Patientenpopulation beim kolorektalen Karzinom wurden folgende Faktoren analysiert:

- Lokalisation (bei 94% vorhanden)
- Geschlecht (bei 100% vorhanden)
- UICC-Stadium (bei 97% vorhanden)
- Histopathologisches Grading (bei 72% vorhanden)
- Body Mass Index (BMI) (bei 97% vorhanden)

Zuerst wurde eine Analyse an der Gesamtpopulation (n = 3751) durchgeführt und anschließend eine Analyse stratifiziert nach Altersgruppen. Es werden jeweils nur die Überlebensraten für die Fälle ohne unbekannte Daten angegeben.

Lokalisation

Die **Lokalisation „Kolon“** war sowohl hinsichtlich des 10-Jahres-Gesamtüberlebens (**10-Jahres-OS-Rate Kolon 67,2%** (63,5- 70,9), **Rektum 55%** (52,1- 57,9)), des 10-Jahres-krankheitsfreien Überlebens (**10-Jahres-DFS-Rate Kolon 76,9%** (74 - 79,8), **Rektum 67,6%** (65,2 - 70)), des 10-Jahres-lokalrezidivfreien Überlebens (**10-Jahres-LRFS-Rate Kolon 91,6%** (90,2 - 93), **Rektum 86,2%** (84,4 - 88)) und des 10-Jahres-fernmastasenfreien Überlebens (**10-Jahres-DMFS-Rate Kolon 79,8%** (76,9 - 82,7), **Rektum 71,9%** (69,5 - 74,3)) ein statistisch signifikanter **positiver** prognostischer Faktor (jeweils **p<0.001**).

In der nach Alter stratifizierten Analyse zeigte sich der Faktor „Lokalisation“ als signifikant für fast alle Altersgruppen.

	10-Jahres-OS-Rate (95% CI)		10-Jahres-DFS-Rate (95% CI)		10-Jahres-LRFS-Rate (95% CI)		10-Jahres-DMFS-Rate (95% CI)	
Altersgruppe unter 40								
Kolon	73,6% (58,3-88,9)	n.s.	61,1 % (32,9-89,3)	n.s.	88,8% (30,4-97,2)	n.s.	61,0% (32,8-89,2)	n.s.
Rektum	61,5 % (43,5-79,5)		70,4% (56,3-84,5)		89,7% (80,1-99,3)		77,3% (64,2-90,4)	
Altersgruppe 40 bis 49								
Kolon	82,8% (76,7-88,9)	.005	81,7% (76-87,4)	.008	93,5% (89,8-97,2)	.01	83,3% (77,6-89)	.037
Rektum	67,9% (60,3-75,7)		69,6% (62,7-76,5)		84,8% (79,3-90,3)		73,6 (66,9-80,3)	
Altersgruppe 50 bis 59								
Kolon	77,6% (71,5-83,7)	.000	80,1% (75,2-85)	.002	91,8% (89,1-94,5)	.002	82,5% (77,6 - 87,4)	.000
Rektum	62,8% (57,5-68,1)		66,2% (61,5-70,9)		85% (81,5-88,5)		70,8% (66,1-75,5)	
Altersgruppe 60 bis 69								
Kolon	66% (60,7-71,3)	.000	75,6% (71,5-79,7)	.007	91,8% (89,6-94)	.007	78,4% (74,3-82,5)	.000
Rektum	50,7% (45,8-55,6)		66,9% (63,2-70,6)		86,6% (83,7-89,5)		70,8% (67,1-74,5)	
Altersgruppe ab 70								
Kolon	53,4% (45,8-61)	n.s.	77,3% (72,6-82)	n.s.	90,7% (87,8-93,6)	n.s.	82,1% (77,8-86,4)	.006
Rektum	47,4% (40,9-53,9)		69,5% (64-75)		87,6% (83,5-91,7)		73,8% (68,5-79,1)	

Tabelle 16: Überlebensraten in Anhängigkeit von der Lokalisation und von der Altersgruppe (n.s. = nicht signifikant)

Geschlecht

Das **weibliche Geschlecht** war vor allem für das 10-Jahres-Gesamtüberleben ein prognostisch **günstiger** Faktor (**10-Jahres-OS-Rate männlich 55,9%** (53 – 58,89), **weiblich 66,1%** (62,2 – 69,6), **p<0.001**).

In Hinblick auf das 10-Jahres-krankheitsfreie Überleben zeigte sich ein signifikanter Unterschied (**10-Jahres-DFS-Rate männlich 70,5%** (68,3 – 72,7), **weiblich 75,1%** (72,7 – 77,5); **p=0.008**), allerdings nur für das fernmetastasenfreie Überleben (**10-Jahres-DMFS-Rate männlich 74,7%** (72,5 – 76,9), **weiblich 78,2%** (75,8 – 80,6); **p=0.04**) und nicht für das lokalrezidivfreie Überleben (**10-Jahres-LRFS-Rate männlich 88,6%** (87,2 – 90), **weiblich 88,9%** (87,1 – 90,7), **p=0.854**).

In der nach Alter stratifizierten Analyse zeigte sich der Faktor „Geschlecht“ v.a. in der Altersgruppe der 60-69-Jährigen als signifikanter Faktor.

	10-Jahres-OS-Rate		10-Jahres-DFS-Rate		10-Jahres-LRFS-Rate		10-Jahres-DMFS-Rate	
Altersgruppe unter 40								
männlich	68,3% (53,8–82,8)	n.s.	57,9% (36,5–79,3)	n.s.	84,9% (75,1 – 94,7)	n.s.	60,7% (39,5–81,9)	n.s.
weiblich	70,9% (55,4–86,4)		79,3% (67,9–90,7)		93,7% (86,8–100,6)		81,1% (69,6–92,3)	
Altersgruppe 40 bis 49								
männlich	73,4% (66,3–80,5)	n.s.	76,5% (70,4–82,6)	n.s.	89,5% (85–94)	n.s.	80,1% (74,2–86)	n.s.
weiblich	74% (66,7–81,3)		73,5% (66,8–80,2)		88% (83,1–92,9)		75% (68,5–81,5)	
Altersgruppe 50 bis 59								
männlich	51,3% (46,6–56)	n.s.	72,6% (68,3–76,9)	n.s.	67,2% (64,1–70,3)	n.s.	77,4% (73,3–81,5)	n.s.
weiblich	65,9% (59,2 – 72,6)		72,2% (66,5–77,9)		89,1% (86–92,2)		74,5% (68,8–80,2)	
Altersgruppe 60 bis 69								
männlich	44,8% (38,7–50,9)	.000	67,9% (64,6–71,2)	.003	89,2% (87–91,4)	n.s.	71,4% (68,1–74,7)	.001
weiblich	56,2% (49,1–63,3)		76,2% (72,5–79,9)		88,6% (85,7–91,5)		79,7% (76–83,4)	
Altersgruppe ab 70								
männlich	44,8% (38,7–50,9)	.013	72% (67,3–76,7)	n.s.	89,1% (86–92,2)	n.s.	77,8% (73,3–82,3)	n.s.
weiblich	56,2% (49,1–63,3)		76,3% (71,4–81,2)		88,9% (85,2–92,6)		80,7% (76,2–85,2)	

Tabelle 17: Überlebensraten in Anhängigkeit vom Geschlecht und von der Altersgruppe (n.s. = nicht signifikant)

UICC-Stadium

Das UICC-Stadium (I, II, III) war für alle Analysen ein hoch signifikanter prognostischer Faktor (**10-Jahres-OS-Rate Stadium I 74,5%** (70,2 – 78,8) **Stadium II 64,8%** (62,4 – 67,2), **Stadium III 48,5%** (44,6 – 52,4); **10-Jahres-DFS-Rate Stadium I 89,5%** (87 – 92) **Stadium II 79,8%** (77,4 – 82,2), **Stadium III 54,8%** (51,7 – 57,9); **10-Jahres-LRFS-Rate Stadium I 97,2%** (95,8 – 98,6), **Stadium II 91,8%** (90,4 - 93,2), **Stadium III 80,5%** (78,1 – 82,9); **10-Jahres-DMFS-Rate Stadium I 91,1%** (88,7 – 93,5), **Stadium II 83,5%** (81,1 – 85,9), **Stadium III 59,6%** (56,3 – 62,9); jeweils **p<0.001**).

In der nach Alter stratifizierten Analyse zeigte sich der Faktor „UICC-Stadium“ ebenfalls als signifikanter Faktor, v. a. zwischen Stadium II und III.

	10-Jahres-OS-Rate		10-Jahres-DFS-Rate		10-Jahres-LRFS-Rate		10-Jahres-DMFS-Rate	
Altersgruppe unter 40								
Stadium I	53,3% (13,1–93,5)		73,3% (38,8–107,8)		100%		73,3% (38,8–107,8)	
		.035		n.s.		n.s.		.001
Stadium II	86,2% (69-103,4)		92,3% (83,9–100,7)		100%		92,3% (83,9–100,7)	
		.000		.000		n.s.		n.s.
Stadium III	49,8% (32,7–66,9)		41,9% (16–67,8)		77% (65–89)		45,6% (17,8–73,4)	
Altersgruppe 40 bis 49								
Stadium I	92,2% (84,8–99,6)		94,9% (89,2–100,6)		98,3% (95–101,6)		94,4% (89,2–100,6)	
		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.
Stadium II	82,1% (74,7–89,5)		87% (81,3–92,7)		92,8% (88,5–97,1)		89,7% (84,6–94,8)	
		.000		.000		.003		.000
Stadium III	58,3% (49,1–67,5)		55,1% (46,9–63,3)		79,7% (72,8–86,6)		58,1% (49,7–66,5)	
Altersgruppe 50 bis 59								
Stadium I	82,1% (75,8–88,4)		87,7% (82,6–92,8)		95% (91,9–98,1)		88,5% (83,6–93,4)	
		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.
Stadium II	73,7% (66,8–80,6)		79,4% (73,7–85,1)		92,2% (89,3–95,1)		83,4% (77,7–89,1)	
		.000		.000		.000		.000
Stadium III	54,7% (47,4–62)		54,3% (47,8–60,8)		78,6% (73,5–83,7)		59% (52,5–65,5)	
Altersgruppe 60 bis 69								
Stadium I	70,4% (62,6–78,2)		89,6% (86,1–93,1)		97,9% (96,1–99,7)		91,4% (88,1–94,7)	
		n.s.		.001		.001		n.s.
Stadium II	64% (57,5–70,3)		78,7% (74,8–82,6)		91,8% (89,4–94,2)		82,2% (78,4–85,8)	
		.000		.000		.000		.000
Stadium III	44% (37,3–52,7)		53,5% (48,4–58,2)		81,2% (77,3–85,1)		57,6% (52,9–62,3)	
Altersgruppe ab 70								
Stadium I	64,8% (54–75,6)		92,4% (85,9–98,9)		98,4% (96–100,8)		94% (87,7–100,3)	
		.007		.000		.004		n.s.
Stadium II	50% (42,7–57,3)		77,5% (73–82)		89,8% (86,5–93,1)		82,2% (77,9–86,5)	
		.006		.000		.017		.000
Stadium III	43,9% (35,7–52,1)		60,2% (53,1–67,3)		82,8% (77,5–88,1)		67,9% (61–74,8)	

Tabelle 18: Überlebensraten in Abhängigkeit vom UICC-Stadium und von der Altersgruppe (n.s. = nicht signifikant)

Histopathologisches Grading

Das histopathologische Grading war v. a. für das 10-Jahres-krankheitsfreie Überleben (**10-Jahres-DFS-Rate gut differenziert 71,6%** (68,9 – 74,3), **mäßig differenziert 62,3%** (59,6 – 65), **schlecht differenziert 52,8%** (45,4 – 60,2); **p<0.001**), aber auch für das 10-

Jahres-Gesamtüberleben, das 10-Jahres-fernmetastasenfreie Überleben sowie das 10-Jahres-lokalrezidivfreie Überleben ein signifikanter prognostischer Faktor.

In der nach Alter stratifizierten Analyse zeigte sich der Faktor „histopathologisches Grading“ als signifikanter Faktor für fast alle Altersgruppen.

	10-Jahres-OS-Rate		10-Jahres-DFS-Rate		10-Jahres-LRFS-Rate		10-Jahres-DMFS-Rate	
Altersgruppe unter 40								
gut diff.	73,9%		74,1%		88,9%		77,8%	
	(52,2-95,3)		(57,6-90,6)		(77,1-100,7)		(62,1-93,5)	
		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.
mäßig diff.	63,6%		56,6%		85,1%		58,1%	
	(47,7-79,5)		(37,2-76)		(74,1-96,1)		(38,3-77,9)	
		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.
schlecht diff.	57,1%		42,9%		85,7%		53,6%	
	(20,4-93,8)		(6,2-79,6)		(59,8-111,6)		(14,2-93)	
Altersgruppe 40 bis 49								
gut diff.	77,2%		78,4%		90,2%		78,2%	
	(68,6-85,8)		(71-85,8)		(84,7-95,7)		(70,6-85,8)	
		0.05		.001		.033		.020
mäßig diff.	62,6%		58,9%		81%		65,5%	
	(53,4-71,8)		(50,1-67,7)		(73,7-88,3)		(56,9-74,1)	
		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.
schlecht diff.	55,3%		50,7%		74,6%		57,2%	
	(36,5-74,1)		(31,5-69,9)		(57-92,2)		(37,8-76,6)	
Altersgruppe 50 bis 59								
gut diff.	66,1%		70,4%		86,5%		75,5%	
	(59,4-72,8)		(64,7-76,1)		(82,4-90,6)		(70-81)	
		n.s.		.032		n.s.		.037
mäßig diff.	61,9%		62,2%		82,2%		67,5%	
	(55,6-68,2)		(56,5-67,9)		(77,7-86,7)		(62-73)	
		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.
schlecht diff.	58,6%		60,1%		76,4%		64,4%	
	(42,9-74,3)		(44,2-76)		(61,7-91,1)		(48,7-80,1)	
Altersgruppe 60 bis 69								
gut diff.	55,5%		70,8%		87,7%		73,9%	
	(49-62)		(66,5-75,1)		(84,4-91)		(69,6-78,2)	
		.008		.000		n.s.		.002
mäßig diff.	50,2%		59,4%		85,2%		64,1%	
	(44,9-55,5)		(55,1-63,7)		(82,1-88,3)		(59,8-68,4)	
		.043		.024		.017		n.s.
schlecht diff.	46,1%		49,3%		75,5%		55,8%	
	(33,8-58,4)		(37,1-61,5)		(64,9-86,1)		(43,3-68,3)	
Altersgruppe ab 70								
gut diff.	42,1%		70,5%		88,4%		76,1%	
	(31,7-52,5)		(64,4-76,6)		(84,3-92,5)		(70,4-81,8)	
		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.
mäßig diff.	49,2%		69,7%		87,7%		75,5%	
	(42,9-55,5)		(64,2-75,2)		(83,8-91,6)		(70,4-81,8)	
		n.s.		.014		.012		n.s.
schlecht diff.	44,1%		54%		73,1%		62,8%	
	(27,2-61)		(36,6-71,4)		(55,5-90,7)		(45-80,6)	

Tabelle 19: Überlebensraten in Abhängigkeit vom histopathologischen Grading und von der Altersgruppe (n.s. = nicht signifikant)

Body Mass Index

Der BMI zeigte sich lediglich beim fernmetastasenfreien Überleben für die Gruppe der Patienten mit einem **BMI über 30** im Vergleich zu der Gruppe der Patienten mit einem BMI von 25-30 als signifikanter **negativer Faktor (10-Jahres-DMFS BMI >30 70,6%** (65,1 – 76,1), **BMI 25-30 76,8%** (74,3 – 79,3), **p=0.044**), ansonsten zeigte sich kein signifikanter Einfluss.

In der nach Alter stratifizierten Analyse zeigte sich der Faktor „BMI“ ebenfalls kaum als signifikanter Faktor.

	10-Jahres-OS-Rate		10-Jahres-DFS-Rate		10-Jahres-LRFS-Rate		10-Jahres-DMFS-Rate	
Altersgruppe unter 40¹								
unter 20	65,1%		76,6%		93,6%		76,6%	
	(43–87,2)		(62,3–90,9)		(85–102,2)		(62,3–90,9)	
		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.
20-25	57,8%		59,4%		83,5%		65,3%	
	(40,4–75,2)		(44,3–74,5)		(72,3–94,7)		(50,4–80,2)	
		.029		.015		n.s.		.048
25-30	80,4%		88%		91,7%		88%	
	(60,2–100,6)		(75,3–100,7)		(80,7–102,7)		(75,3–100,7)	
Altersgruppe 40 bis 49								
unter 20	71,8%		77,7%		89,5%		81,6%	
	(57,5–85,9)		(65,9–89,5)		(80,7–98,3)		(70,6–92,6)	
		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.
20-25	74,4%		74,9%		88,7%		76,6%	
	(67–81,8)		(68,2–81,6)		(83,8–93,6)		(70,1–83,1)	
		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.
25-30	72,5%		74,1%		86,3%		77,8%	
	(62,5–82,5)		(65,7–82,5)		(79,6–93)		(69,2–86)	
		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.
über 30	75,9%		70,6%		94,1%		73,4%	
	(61,2–90,6)		(55,3–85,9)		(86,3–101,9)		(58,5–88,3)	
Altersgruppe 50 bis 59								
unter 20	68,7%		70,4%		86,5%		70,3%	
	(55,8–81,6)		(59,2–81,6)		(77,7–95,3)		(59,1–81,5)	
		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.
20-25	68,5%		72,5%		88,7%		76,3%	
	(62,6–74,4)		(67,6–77,4)		(83,8–93,6)		(71,6–81)	
		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.
25-30	70%		74,3%		86,3%		78,7%	
	(63,5–76,5)		(69–79,6)		(79,6–93)		(73,4–84)	
		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.
über 30	66,8%		68%		94,1%		72,2%	
	(54,3–79,3)		(55,7–70,5)		(86,3–101,9)		(60,4–84)	

	10-Jahres-OS-Rate		10-Jahres-DFS-Rate		10-Jahres-LRFS-Rate		10-Jahres-DMFS-Rate	
Altersgruppe 60 bis 69								
unter 20	67,6% (56,6–78,6)		74,6% (65,4–83,8)		90% (83,7–96,3)		78,6% (69,8–87,4)	
		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.
20-25	56,5% (50–63)		73,4% (69,7–77,1)		90,9% (88,5–93,3)		76,9% (73,4–80,4)	
		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.
25-30	58,2% (51,9–64,5)		69,4% (65,1–73,7)		87,5% (84,4–90,6)		73,1% (68,8–77,4)	
		.005		n.s.		n.s.		n.s.
über 30	45,8% (36,6–55)		63,1% (55,7–70,5)		86% (80,5–91,5)		66% (58,6–73,4)	
Altersgruppe ab 70								
unter 20	49,1% (29,3–68,9)		76,9% (65,5–88,3)		94,8% (89,1–100,5)		76,9% (65,5–88,3)	
		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.
20-25	48,9% (42,2–55,6)		70,3% (64,6–76)		87,4% (83,5–91,3)		76,7% (71,2–82,2)	
		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.
25-30	50,1% (42,3–57,9)		75,9% (70,6–81,2)		89,3% (85,4–93,2)		80,6% (75,7–85,5)	
		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.
über 30	55,2% (39,9–70,5)		77,7% (67,6–87,7)		90,1 (82,5–97,7)		83,8% (75–92,6)	

¹Nur 3 Patienten mit BMI über 30

Tabelle 20: Überlebensraten in Anhängigkeit vom BMI und von der Altersgruppe (n.s. = nicht signifikant)

3.2.3. Multivariate Analyse

In der multivariaten Analyse (Cox-Regression) wurden jene Prognosefaktoren, die sich in der univariaten Analyse als signifikant erwiesen haben, analysiert.

Hierbei handelte es sich um die Faktoren Lokalisation (Kolon, Rektum), das Geschlecht (männlich, weiblich), das histopathologische Grading (gut differenziert, mäßig differenziert, schlecht differenziert) sowie das pUICC-Stadium (I, II, III). Die multivariate Analyse konnte nur für die Patientengruppe durchgeführt werden, für die Angaben zu allen oben genannten Faktoren in dieser Ausprägung vorlagen (n = 2354).

Faktoren, deren Einflüsse am wenigsten signifikant waren, wurden durch Rückwärtselimination schrittweise ausgeschlossen.

Gesamtüberleben

Alle Faktoren erwiesen sich für das Gesamtüberleben auch in der multivariaten Analyse als signifikant. **Synergistische** Prognosefaktoren (welche mit einer **erhöhten Sterblichkeit** einhergehen) waren Lokalisation im **Rektum** (Regressionskoeffizient

0.465), das **pUICC-Stadium** (Regressionskoeffizient (0.600), sowie die **Altersgruppe** der Patienten (Regressionskoeffizient 0.181) mit einem **p-Wert** von jeweils **<0.001**) ebenso wie das **Grading** (Regressionskoeffizient 0.196; **p=0.001**). Das **weibliche Geschlecht** zeigte auch hier als **antagonistischer** Faktor (Regressionskoeffizient - 0.150) ein **reduziertes Sterberisiko** mit **p=0.040**.

Krankheitsfreies Überleben

Ein signifikant **erhöhtes Risiko** für das Wiederauftreten der Erkrankung oder ein erhöhtes Sterberisiko (synergistischer Faktor) für das **krankheitsfreie Überleben** hatten die Faktoren **Lokalisation** im Rektum (Regressionskoeffizient 0.621), **Grading** (Regressionskoeffizient 0.284) sowie das **pUICC-Stadium** (Regressionskoeffizient 0.870), jeweils **p<0.001**. Das Geschlecht und die Altersgruppe erwiesen sich nicht als signifikante Faktoren und wurden deshalb ausgeschlossen.

Lokalrezidivfreies Überleben

Signifikante Faktoren für ein schlechteres **lokalrezidivfreie Überleben** der Patienten waren ebenfalls die Faktoren **Lokalisation** (Regressionskoeffizient **0.553, p<0.001**), **pUICC-Stadium** (Regressionskoeffizient 0.882, **p<0.001**) sowie **Grading** (Regressionskoeffizient 0.324, **p=0.001**). Das Alter hatte keinen signifikanten antagonistischen Einfluss ($p=0.350$) und wurden deshalb ausgeschlossen, das männliche Geschlecht zeigte sich ebenfalls mit einem $p=0.169$ als nicht signifikant.

Fernmetastasenfreies Überleben

Auch für das **fernmetastasenfreies Überleben** gingen die Faktoren **Lokalisation im Rektum** (Regressionskoeffizient 0.640), **pUICC-Stadium** (Regressionskoeffizient 0.898) sowie **Grading** (Regressionskoeffizient 0.246, mit jeweils **p<0.001** als hoch signifikant für ein **schlechteres Überleben** aus der Analyse hervor. Alter und Geschlecht wurden als nicht signifikante Faktoren ausgeschlossen.

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit wurde durchgeführt, um festzustellen, ob „Alter“ einen unabhängigen Prognosefaktor für die Zielgrößen „Gesamtüberleben“, „krankheitsfreies Überleben“, „lokoregionalrezidivfreies Überleben“ sowie „fernmetastasenfreies Überleben“ darstellt.

4.1. Ergebnisse beim Mammakarzinom

Bei den Überlebenskurven bezüglich des Gesamtüberlebens als auch des krankheitsfreien Überlebens (sowie der Untergruppen lokalrezidivfreies Überleben und fernmetastasenfreies Überleben) zeigt sich, dass die Gruppen der 40-49-Jährigen, der 50-59-Jährigen und der 60-69-Jährigen sehr häufig nah beieinander liegen, wohingegen ein großer Unterschied zu der Gruppe der unter 30-Jährigen und der 30-39-Jährigen besteht.

Das Risiko ein Lokalrezidiv oder Fernmetastasen zu entwickeln, war in der Patientengruppe der unter 30-Jährigen und der 30–39-Jährigen deutlich erhöht. Diese Daten lassen sich auch in der Literatur wiederfinden. So konnte eine chinesische Arbeitsgruppe in einer retrospektiven Analyse von 2248 Patientinnen zeigen, dass Patientinnen mit Brustkrebs unter 35 Jahren deutlich häufiger Hirnmetastasen entwickeln als ältere Patientinnen (49). Es zeigte sich, dass die höhere Hirnmetastasenrate in der jüngeren Bevölkerungsgruppe unabhängig vom histologischen Subtyp war, wohingegen der histologische Subtyp mit steigendem Alter an Bedeutung für die Entwicklung von Hirnmetastasen gewann. Allerdings wurde diese Analyse an „real-world-data“ durchgeführt, welche die bereits erwähnten Nachteile mit sich bringen. So war die durchgeführte Therapie in den verschiedenen Altersgruppen unterschiedlich (91,3% der Patientinnen \leq 35 Jahren erhielten eine Chemotherapie im Vergleich zu 59% der Patientinnen \geq 60) und eine Bildgebung des zentralen Nervensystems wurde nicht routinemäßig durchgeführt, was gegebenenfalls zu einer höheren Rate an okkulten Hirnmetastasen bei älteren Patientinnen geführt haben könnte.

In der hier vorliegenden Analyse, bei der die verschiedenen Altersgruppen eine uniforme Behandlung und Diagnostik erhalten hat, zeigt sich der Menopausalstatus „postmenopausal“ als signifikanter positiver Prognosefaktor für das krankheitsfreie

Überleben (sowie der Untergruppen lokalrezidivfreies Überleben und fernmetastasenfreies Überleben). Die bestätigen den bekannten hormonellen Einfluss auf das Brustkrebswachstum. Eine getrennte Analyse nach Altersgruppen erfolgte aufgrund der klaren kausalen Korrelation nicht.

Im Einklang mit bereits publizierten Daten konnte außerdem gezeigt werden, dass die Tumore bei älteren Patientinnen häufiger als bei jüngeren Patientinnen einen positiven Hormonrezeptorstatus und damit eine prognostisch günstigere Tumorbiologie aufweisen (50-55). Weiterhin wird in der Literatur berichtet, dass östrogen- und progesteron-negative Tumore ein rascheres Wachstum aufweisen und deshalb früher, also in jüngerem Lebensalter, auftreten (50). Problematisch bei der Einordnung der Ergebnisse in die Literaturdatenlage ist eine uneinheitliche Aufteilung der Altersgruppen in „jüngere“ und „ältere“ Patienten. Ein positiver Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus war für alle durchgeführten Überlebensanalysen jeweils ein positiver prognostischer Faktor, allerdings kann in diesem Patientenkollektiv zwischen prognostischem Faktor und prädiktivem Faktor nicht unterschieden werden. Hormonrezeptorpositive Karzinome sprechen aufgrund der Tumorbiologie besser auf eine antihormonelle Therapie an und die Gabe der antihormonellen Therapie wurde in den einzelnen Studien unterschiedlich gehandhabt. Deshalb spielt bei dieser Analyse sowohl die prognostische als auch die prädiktive Komponente des Hormonrezeptorstatus eine Rolle. Bei der Betrachtung des Rezeptorstatus als prognostischer Faktor innerhalb der unterschiedlichen Altersgruppen zeigt sich durch fast alle Altersgruppen hinweg ein deutlicher Einfluss, lediglich in der Patientengruppe der unter 30-Jährigen lässt sich kein signifikanter Einfluss nachweisen. Als weiterer prognostischer Faktor wurde das pathologische UICC-Stadium untersucht. In Hinblick auf die Altersverteilung des Tumorstadiums wird in der Literatur berichtet, dass bei Patientinnen unter 36 Jahren sehr häufig eine axilläre Lymphknotenbeteiligung auftritt, welche mit steigendem Alter abnimmt. Ab 70 Jahre nimmt allerdings die Lymphknotenbeteiligung, v. a. bei kleineren Tumoren, wieder zu (51, 52, 56). Die Datenlage ist aber auch hierzu zum Teil widersprüchlich (53). Allgemein wird angenommen, dass der Anstieg der Lymphknotenbeteiligung im höheren Alter unter anderem mit einer altersbedingten Abnahme der Abwehrmechanismen zusammenhängen könnte (51).

Weiterhin zeigt sich in der Literatur, dass v. a. bei jungen Frauen unter 35 Jahren und bei Frauen über 70 Jahre bei Erstdiagnose bereits ein größerer Primärtumor vorliegt (7, 54). Ursächlich hierfür könnte eine verspätete Diagnosestellung in beiden Patientengruppen

sein. Bei jüngeren Patienten wird seltener ein Tumorverdacht geäußert, wohingegen ältere Patientinnen vermutlich eher später einen Arzt aufsuchen, beides kann dann in einer verspäteten Diagnosestellung und damit in einem größeren Primartumor resultieren. In dem hier analysierten Datensatz stehen die Faktoren Tumorgröße und axilläre Lymphknotenbeteiligung nicht als einzelne Faktoren zur Verfügung, so dass das pathologische UICC-Stadium zur Auswertung herangezogen wurde muss. Hierbei zeigt sich ein genereller Trend zu einem höheren Tumorstadium im fortgeschrittenen Alter (52% der Patientinnen ab 70 Jahre wiesen ein Stadium II auf, wohingegen dies nur bei 29% der unter 70-Jährigen der Fall war). Die Aussage, dass auch jüngere Patientinnen bei Erstdiagnose eher ein fortgeschrittenes Tumorstadium aufweisen, kann anhand dieser Daten nicht reproduziert werden. Allerdings ist v. a. bei den Patientinnen unter 40 Jahren in 46% ein unbekanntes Tumorstadium angegeben, so dass zu der Altersverteilung der Stadieneinteilung keine sichere Aussage getroffen werden kann. In Einklang mit den bisherigen Erkenntnissen stellte das Tumorstadium v.a. für das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben (hier vor allem für das fernmetastasenfreie Überleben) einen signifikanten Prognosefaktor dar; für das lokalrezidivfreie Überleben spielte es nur eine untergeordnete Rolle. Bei der Betrachtung des Einflusses innerhalb der unterschiedlichen Altersgruppen ist festzustellen, dass die prognostische Aussagekraft sowohl in der Patientengruppe der unter 30-Jährigen als auch in der Gruppe der ab 70-Jährigen deutlich nachlässt, was aber auch an der geringeren Fallzahl in diesen Patientengruppen liegen kann.

Der Performance-Status zeigte sich im Rahmen dieser Untersuchung nur für das Gesamtüberleben als signifikanter prognostischer Faktor und auch hier nur in den Altersgruppen 60-69 und ab 70 Jahre. Allerdings konnte auch beim fernmetastasenfreien Überleben in der Gruppe der ab 70-Jährigen ein signifikanter Einfluss des Performance-Status gezeigt werden. Dies könnte unter anderem daran liegen, dass vor allem bei Patientinnen im höheren Lebensalter beim Auftreten eines Rezidivs oder von Fernmetastasen die Einleitung einer erneuten aggressiven und potentiell lebensverlängernden Therapie in hohem Masse vom Allgemeinzustand abhängig gemacht wird. Einschränkend ist allerdings zu bedenken, dass in die vorliegenden Studien nur Patientinnen mit einem initial guten PS eingeschlossen werden konnten und von daher eine verlässliche Aussage nicht möglich ist.

Die multivariate Analyse bestätigte den unabhängigen signifikanten Einfluss aller einzeln getesteten Faktoren. Überraschenderweise zeigte sich Alter in Hinblick auf das

Gesamtüberleben als synergistische Kovariable, also als Variable, welche eine erhöhte Sterblichkeit mit sich bringt, was aber der Altersverteilung und der Tatsache, dass die Altersgruppen für die multivariante Analyse nicht getrennt untersucht worden sind, geschuldet ist. Für die Analyse des krankheitsfreien Überlebens zeigte sich, dass ein höheres Lebensalter mit einem verbesserten krankheitsfreien Überleben einhergeht. Zusammenfassend lässt sich für das Mammakarzinom feststellen, dass der Faktor „Alter“ einen prognostischen Faktor sowohl für das Gesamt- als auch für das krankheitsfreie Überleben darstellt und dass Patientinnen in höherem Lebensalter ein verbessertes Überleben als jüngere Patientinnen aufweisen. In unserer Analyse ist dieser prognostische Einfluss zum Teil durch die im Alter günstigere Tumorbilologie (54% sowie 40% der Patientinnen ab 60 Jahren hatten einen positiven Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus im Vergleich zu 35% und 32% bei den unter 40-Jährigen) bedingt, allerdings zeigt sich der Faktor „Alter“ in der multivariaten Analyse als unabhängig. Ob dies an in dieser Analyse fehlenden, weiteren altersabhängigen biologischen Faktoren (wie z.B. HER2 Status) liegt, bleibt ungeklärt.

4.2. Ergebnisse beim kolorektalen Karzinom

Bei den Überlebenskurven bzgl. des Gesamtüberlebens zeigte sich, dass die Altersgruppe der 60-69-Jährigen und die Altersgruppe der ab 70-Jährigen im Vergleich mit den jüngeren Altersgruppen fast durchweg signifikant schlechter abschnitt. Lediglich der Unterschied zwischen den unter 40-Jährigen und der Gruppe der 60-69-Jährigen war nicht signifikant. Diese Daten decken sich nur zum Teil mit der sehr heterogenen Datenlage in der Literatur. Einige Autoren berichten von einem schlechteren Überleben von jungen Patienten mit einem kolorektalen Karzinom, wohingegen andere keinen Unterschied oder sogar ein besseres Überleben der jüngeren Patienten feststellen (57-62). Meist wird diskutiert, dass jüngere Patienten zwar einen biologisch aggressiveren Tumor, meist in fortgeschrittenerem Stadium, haben, aber aufgrund der insgesamt besseren Gesamtkondition insgesamt eine geringere Mortalität aufweisen und häufiger eine adjuvante Therapie bekommen.

Bezüglich des krankheitsfreien Überlebens zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen. Lediglich für das fernmetastasenfreie Überleben zeigt sich ein Unterschied zwischen den Altersgruppen der 60-69-Jährigen und der Gruppe ab 70

Jahren, wobei die ab 70-Jährigen seltener Fernmetastasen entwickelten. Auch hierzu ist die publizierte Datenlage inkonsistent. Einige Publikationen berichten von einem (statistisch nicht signifikanten) besseren krankheitsfreien Überleben von jüngeren Patienten, während sich in anderen Publikationen ein umgekehrter Trend zeigte (61, 63). In Übereinstimmung mit publizierten Daten zeigte sich in unserer Analyse, dass der Faktor Lokalisation im Kolon ein signifikanter positiver Faktor bezüglich des Gesamtüberlebens und des krankheitsfreien Überlebens ist. Aufgrund der unterschiedlichen therapeutischen Optionen bei Kolon- und Rektumkarzinomen und verschiedenen anderen, lokalisationsabhängigen Faktoren wird nun eher davon ausgegangen, dass es sich beim kolorektalen Karzinom um zwei unterschiedliche Erkrankungen handelt was durch das verschiedene Outcome in dieser Auswertung bestätigt wird.

In der vorliegenden Analyse zeigte sich das weibliche Geschlecht als positiver prognostischer Faktor für das 10-Jahres-Gesamtüberleben sowie für das fernmetastasenfreie Überleben. Dies deckt sich mit den bekannten Daten aus der Literatur (64, 65). Interessanterweise war dieser Unterschied in der alterstratifizierten Analyse v. a. in der Gruppe der 60-69-Jährigen ausgeprägt, was an einem deutlich höheren Anteil von männlichen Patienten in dieser Gruppe liegen könnte.

In unserer Patientenkohorte fand sich sowohl in den Patientengruppen der unter 40 jährigen als auch in der Gruppe der 40-49-Jährigen ein hoher Anteil an Patienten mit einem pUICC-Stadium III (49% und 41% versus 33% in der übrigen Population). Die Daten in der Literatur bzgl. der altersabhängigen Stadienverteilung sind kontrovers. Einige Publikationen legen nahe, dass es keinen altersabhängigen Unterschied der Stadienverteilung gibt, wohingegen andere Autoren ein höheres Tumorstadium in jüngeren Alter postulieren (57-60, 66-68). Da die vorliegende Analyse auf einer Studienpopulation beruht könnte es sich bei der altersabhängigen Stadienverteilung um einen Selektionsbias handeln da vermutlich gerade jüngere Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren häufiger in Studien eingeschlossen werden. Generell lässt sich anhand klinischer Daten belegen, dass ältere Patienten in Stadium III seltener eine adjuvante Chemotherapie oder eine Radiotherapie erhalten als jüngere Patienten, obwohl diese genauso von einer Therapie profitieren (62, 66, 69). Es liegt also nahe, dass ältere Patienten mit einem höheren Tumorstadium seltener in Studien eingeschlossen werden als jüngere Patienten, denen man eher eine maximale Therapie zukommen lassen möchte.

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich, in Übereinstimmung mit der Literatur, das pathologische UICC-Stadium als hochsignifikanter Faktor sowohl für das Gesamtüberleben als auch für das krankheitsfreie Überleben (70). Allerdings ist die Aussagekraft des pathologischen Stadiums im Rahmen der analysierten Kohorte eingeschränkt, da Patienten z. T. eine neoadjuvante Therapie bekommen haben und somit bereits ein Downstaging erfahren haben könnten.

Während die meisten Autoren einen höheren Anteil von schlecht differenzierten Tumoren bei jüngeren Patienten feststellen konnten, zeigte sich unserem Patientenkollektiv keine altersabhängige Verteilung (57-61, 68). Das histopathologische Grading zeigte sich erwartungsgemäß über alle Berechnungen hinweg als signifikanter prognostischer Faktor. Lediglich in der Altersgruppe der unter 40-Jährigen konnte kein signifikanter Einfluss festgestellt werden, was aber an der geringen Fallzahl von Patienten bei einer gleichzeitig hohen Rate an unbekannter Einteilung liegen kann.

In der Literatur ist auch die Datenlage bzgl. des BMI als prognostischer Faktor für das Überleben beim kolorektalen Karzinom inkonsistent. In einem Review über die Rolle des BMI beim kolorektalen Karzinom konnte gezeigt werden, dass ein hoher BMI mit einer höheren Gesamtmortalität und einem höheren krankheitsspezifischem Mortalitätsrisiko verknüpft ist, wohingegen andere Studien sogar eine geringere Mortalität für Patienten mit erhöhtem BMI zeigten (71-76). In unserer Analyse zeigte sich der BMI nicht als signifikanter prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben, lediglich für das fernmetastasenfreie Überleben zeigte sich ein BMI von über 30 als signifikanter schlechter prognostischer Faktor.

Die multivariaten Analyse bestätigte alle univariat signifikant getesteten Faktoren für das Gesamtüberleben. Das Alter war hierbei ein hochsignifikanter synergistischer Faktor, ein hohes Alter führte also zu einer erhöhten Sterblichkeit. Bei den Analysen zum krankheitsfreien Überleben (inklusive des lokalrezidivfreien und des fernmetastasenfreien Überlebens) zeigte sich das Alter hingegen als antagonistischer Faktor ohne statistische Signifikanz zu erreichen. Lediglich die Faktoren Lokalisation, Grading und pUICC-Stadium waren statistisch signifikante prognostische Faktoren.

Zusammenfassend lässt sich für das kolorektale Karzinom feststellen, dass der Faktor „Alter“ nur hinsichtlich des Gesamtüberlebens ein unabhängiger, synergistischer prognostischer Faktor ist. In Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben hat das Alter in der hier analysierten Patientengruppe mit uniformer Nachsorge und Therapie allerdings keinen unabhängigen signifikanten prognostischen Einfluss.

4.3. Zusammenfassung

Insgesamt steht es außer Frage, dass bei Patienten in unterschiedlichen Altersgruppen relevante Unterschiede in Hinblick auf altersphysiologische Veränderungen und Komorbiditäten bestehen. Dies hat natürlich Einfluss auf das Gesamtüberleben, auf die Durchführung einer tumorspezifischen Therapie und damit auf das krankheitsfreie Überleben. Aufgrund dessen erfolgte die hier vorliegende Analyse an einer großen Patientenkohorte mit qualitativ hochwertigen Daten, welche unabhängig vom Alter dieselbe Therapie und einheitliche Nachsorgeintervalle erhalten haben. Bei dieser Auswertung konnten wir zeigen, dass hinsichtlich des Einflusses des Alters ein großer Unterschied zwischen den beiden untersuchten Tumorentitäten besteht.

Ungeklärt ist, inwieweit es generell altersabhängige Unterschiede in der Tumorbiologie gibt. Während beim Mammakarzinom die Datenlage recht eindeutig darauf hinweist, dass jüngere Patienten im Vergleich zu älteren eine unterschiedliche Tumorbiologie, vor allem in Hinblick auf die Hormonrezeptoren, und daraus resultierend eine andere Prognose aufweisen, ist die diesbezügliche Datenlage beim kolorektalen Karzinom uneinheitlich. Es muss davon ausgegangen werden, dass der altersabhängige Unterschied der Tumorbiologie je nach Tumorentität verschieden stark ausgeprägt ist.

Weiterhin spielen je nach Entität die verschiedenen Komorbiditäten, sowohl für das Gesamtüberleben als auch für das krankheitsfreie Überleben eine unterschiedlich starke Rolle. Beim Kolonkarzinom spielen die funktionelle Reservekapazitäten sowohl für die operative Therapie als auch für die medikamentöse Therapie eine wichtige Rolle so dass multimorbide Patienten, welche oft ein höheres Lebensalter aufweisen, nicht oder nur eingeschränkt radikal operiert werden können. Bei anderen Karzinomen wie z. B. dem Mammakarzinom steht die Reservekapazität v.a. in Hinblick auf die medikamentöse Therapie entscheidend, und kann für die operative Therapie aufgrund der geringeren Invasivität des Eingriffs eher vernachlässigt werden.

Problematisch beim Vergleich der unterschiedlichen Daten in der Literatur ist die heterogene Definition der Patientengruppen. Momentan definiert die International Conference on Harmonisation in Übereinstimmung mit der European Medicines Agency ein Alter von 65 Jahren als cut-off Wert für „alte Patienten“, allerdings wird sich dieser Wert vermutlich in den kommenden Jahren weiter verschieben (77). Dennoch ist zu berücksichtigen, dass diese Definition keine biologische, sondern lediglich eine demographische Basis hat.

Insgesamt legt unsere Auswertung an einer großen Patientenpopulation nahe, dass der Faktor „chronologisches Alter“ durchaus ein prognostisch wichtiger Faktor für das Gesamt- und das krankheitsfreie Überleben bei Patienten mit Karzinomen darstellt. Die Art des Einflusses (synergistisch oder antagonistisch) scheint jedoch von Tumorentität zu Tumorentität verschieden zu sein. Mit zunehmendem Wissen über altersabhängige biologische Charakteristika einzelner Tumorentitäten könnte der Einfluss des rein chronologischen Alters der Patienten aber verdrängt werden.

5. Referenzen

1. Robert Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009/2010, Accessed August 2016, at http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/vergangene_ausgaben/downloads/krebs_in_deutschland_9.pdf?blob=publicationFile)
2. Castelo-Branco C, Soveral I: The immune system and aging: a review. *Gynecol Endocrinol* 2014;30;16-22
3. Lancet JE, Willman CL, Bennett JM: Acute myelogenous leukemia and aging. Clinical interactions. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2000; 14:251-267
4. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*, 1993; 14:987-994
5. Stanley KE: Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1980; 65:25-32
6. Kant AK, Glover C, Horm J, Schatzkin A, Harris TB: Does cancer survival differ for older patients? *Cancer*, 1992; 70:2734-2740
7. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB: Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol*, 1991; 9:1618-1626
8. Thomssen C, Wand D: Hereditärer Brustkrebs. *Der Onkologe*, 2012; 18:216-223
9. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W, Bell R, Rosenthal J, Hussey C, Tran T, McClure M, Frye C, Hattier T, Phelps R, Haugen-Strano A, Katcher H, Yakumo K, Gholami Z, Shaffer D, Stone S, Bayer S, Wray C, Bogden R: A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*, 1994; 266:66-71
10. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, Collins N, Gregory S, Gumbs C, Micklem G: Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*, 1995; 378:789-792
11. Hellquist BN, Duffy SW, Abdsaleh S, Björneld L, Bordás P, Tabár L, Víták B, Zackrisson S, Nyström L, Jonsson H: Effectiveness of population-based service screening with mammography for women ages 40 to 49 years: evaluation of the Swedish Mammography Screening in Young Women (SCRY) cohort. *Cancer*, 2011; 117:714-722
12. Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L; Trial Management Group: Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2006; 368:2053-2060

13. van Schoor G, Moss SM, Otten JD, Donders R, Paap E, den Heeten GJ, Holland R, Broeders MJ, Verbeek AL.: Effective biennial mammographic screening in women aged 40-49. *Eur J Cancer*, 2010; 46:3137-3140
14. Nystrom L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE: Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet*, 2002; 359:909-919
15. Scharl A, Salterberg A.: Multimodale Therapie des nicht metastasierten Mammakarzinoms. *Der Onkologe*, 2014; 4:379-393
16. Wörmann B, Aebi S, Decker T, Fehm T, Greil R, Harbeck N, Krug B, Overkamp F, Rick O, Samonigg H, Wenz F, Lüftner D: Mammakarzinom der Frau. (Accessed November 15, 2016, at https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@_view/html/index.html)
17. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL: Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med*, 1988; 319:525-532
18. Zhang K, Civan J, Mukherjee S, Patel F, Yang H: Genetic variations in colorectal cancer risk and clinical outcome. *World J Gastroenterol*, 2014; 20:4167-4177
19. Neubauer G, Minartz C: Kosten und Nutzen der Darmkrebsprävention. *Der Onkologe*, 2010; 16:981-991
20. Terry P, Giovannucci E, Michels KB, Bergkvist L, Hansen H, Holmberg L, Wolk A: Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2001; 93:525-533
21. Hsing AW, McLaughlin JK, Chow WH, Schuman LM, Co Chien HT, Gridley G, Bjelke E, Wacholder S, Blot WJ: Risk factors for colorectal cancer in a prospective study among U.S. white men. *Int J Cancer*, 1998; 77:549-553
22. Kikendall JW, Bowen PE, Burgess MB, Magnetti C, Woodward J, Langenberg P: Cigarettes and alcohol as independent risk factors for colonic adenomas. *Gastroenterology*, 1989; 97:660-664
23. Chao A, Thun MJ, Connell CJ, McCullough ML, Jacobs EJ, Flanders WD, Rodriguez C, Sinha R, Calle EE: Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA*, 2005; 293:172-182
24. Chao A, Connell CJ, Jacobs EJ, McCullough ML, Patel AV, Calle EE, Cokkinides VE, Thun MJ: Amount, type, and timing of recreational physical activity in relation to colon and rectal cancer in older adults: the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004; 13:2187-2195
25. Gala M, Chung DC: Hereditary colon cancer syndromes. *Semin Oncol*, 2011; 38:490-499

26. Compton C.C: Pathology and prognostic determinants of colorectal cancer. (Accessed November 10, 2016, at <http://www.uptodate.com/contents/pathology-and-prognostic-determinants-of-colorectal-cancer#H11>)
27. Hofheinz R-D, Arnold D, Borner M, Folprecht F, Graeven U, Herbart h, Hegewisch-Becker S, Meybier T, Pritzkeleit R, Scheithauer W, Schmoll HJ, Thaler J, Weiter J, Wörmann B: Kolonkarzinom. (Accessed November 10, 2016, at <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@view/html/index.html>)
28. D.Lüttje, G.Maio, U.Wedding: Situation des älteren Patienten, 2008; Onkologie 31:1-5
29. C.Bokemeyer: Auswahl der Chemotherapie beim geriatrisch-onkologischen Patienten. (Accessed November 10, 2016, at <http://www.dgho.de/informationen/dokumente-der-arbeitskreise/geriatrische-onkologie/Auswahl%20der%20Chemotherapie%20beim%20geriatrisch-onkologischen%20Patienten%20-C.%20Bokemeyer.pdf>)
30. Matzinger O, Heimsoth I, Poortmans P, Collette L, Struikmans H, Van Den Bogaert W, Fourquet A, Bartelink H, Ataman F, Gulyban A, Pierart M, Van Tienhoven G; EORTC Radiation Oncology & Breast Cancer Groups: Toxicity at three years with and without irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain in stage I to III breast cancer (EORTC trial 22922/10925)., 2010; Acta Oncol, 49:24-34
31. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, Jager JJ, Hoogenraad WJ, Oei SB, Wárlám-Rodenhuis CC, Pierart M, Collette L: Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. J Clin Oncol, 2007; 25:3259-3265
32. Collette S, Collette L, Budiharto T, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, Jager JJ, Hoogenraad W, Mueller RP, Kurtz J, Morgan DA, Dubois JB, Salamon E, Mirimanoff R, Bolla M, Van der Hulst M, Wárlám-Rodenhuis CC, Bartelink H; EORTC Radiation Oncology Group: Predictors of the risk of fibrosis at 10 years after breast conserving therapy for early breast cancer: a study based on the EORTC Trial 22881-10882 'boost versus no boost'. Eur J Cancer, 2008; 44:2587-2599
33. Jones HA, Antonini N, Hart AA, Peterse JL, Horiot JC, Collin F, Poortmans PM, Oei SB, Collette L, Struikmans H, Van den Bogaert WF, Fourquet A, Jager JJ, Schinagl DA, Wárlám-Rodenhuis CC, Bartelink H: Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. J Clin Oncol, 2009; 27:4939-4947

34. Poortmans PM, Collette L, Bartelink H, Struikmans H, Van den Bogaert WF, Fourquet A, Jager JJ, Hoogenraad W, Müller RP, Dubois JB, Bolla M, Van Der Hulst M, Wárlám-Rodenhuis CC, Pierart M, Horiot JC; EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups: The addition of a boost dose on the primary tumour bed after lumpectomy in breast conserving treatment for breast cancer. A summary of the results of EORTC 22881-10882 "boost versus no boost" trial. *Cancer Radiother*, 2008; 12:565-570
35. Morales L, Canney P, Dyczka J, Rutgers E, Coleman R, Cufer T, Welnicka-Jaskiewicz M, Nortier J, Bogaerts J, Therasse P, Paridaens R; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Group; Scottish Breast Cancer Trials Group: Postoperative adjuvant chemotherapy followed by adjuvant tamoxifen versus nil for patients with operable breast cancer: a randomised phase III trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Group. *Eur J Cancer*, 2007; 43:331-340
36. Clahsen PC, van de Velde CJ, Julien JP, Floiras JL, Delozier T, Mignolet FY, Sahmoud TM: Improved local control and disease-free survival after perioperative chemotherapy for early-stage breast cancer. A European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group Study. *J Clin Oncol*, 1996; 14:745-753
37. Elkhuzen PH, van Slooten HJ, Clahsen PC, Hermans J, van de Velde CJ, van den Broek LC, van de Vijver MJ: High local recurrence risk after breast-conserving therapy in node-negative premenopausal breast cancer patients is greatly reduced by one course of perioperative chemotherapy: A European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group Study. *J Clin Oncol*, 2000; 18:1075-1083
38. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Floiras JL, Delozier T, Vandervelden C, Duchateau L: Improved survival after one course of perioperative chemotherapy in early breast cancer patients. long-term results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 10854. *Eur J Cancer*, 2001; 37:2184-2193
39. Clahsen PC, van de Velde CJ, Julien JP, Floiras JL, Mignolet FY: Thromboembolic complications after perioperative chemotherapy in women with early breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol*, 1994; 12:1266-1271
40. No authors listed: Histological typing of breast tumors. Second edition. World Health Organization. Geneva, 1981. *Annals of Pathology*, 1982; 2:91-105
41. Antonini N, Jones H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, Fourquet A, Jager J, Hoogenraad W, Collette L, Pierart M, Hart G, Bartelink H: Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol*, 2007; 82:265-271

42. Poortmans PM, Collette L, Horiot JC, Van den Bogaert WF, Fourquet A, Kuten A, Noordijk EM, Hoogenraad W, Mirimanoff RO, Pierart M, Van Limbergen E, Bartelink H; EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups: Impact of the boost dose of 10 Gy versus 26 Gy in patients with early stage breast cancer after a microscopically incomplete lumpectomy: 10-year results of the randomised EORTC boost trial. *Radiother Oncol*, 2009; 90:80-85
43. Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Stojanovic-Rundic S, Bensadoun RJ, Bardet E, Beny A, Ollier JC, Bolla M, Marchal D, Van Laethem JL, Klein V, Giralt J, Clavère P, Glanzmann C, Cellier P, Collette L; EORTC Radiation Oncology Group: Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol*, 2014; 15:184-190
44. Bonnetain F, Bosset JF, Gerard JP, Calais G, Conroy T, Mineur L, Bouché O, Maingon P, Chapet O, Radosevic-Jelic L, Methy N, Collette L: What is the clinical benefit of preoperative chemoradiotherapy with 5FU/leucovorin for T3-4 rectal cancer in a pooled analysis of EORTC 22921 and FFCD 9203 trials: surrogacy in question? *Eur J Cancer*, 2012; 48:1781-1790
45. Collette L, Bosset JF, den Dulk M, Nguyen F, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Piérart M, Calais G; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group: Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol*, 2007; 25:4379-4386
46. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Ollier JC; EORTC Radiotherapy Group Trial 22921: Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*, 2006; 355:1114-1123
47. Nordlinger B, Rougier P, Arnaud JP, Debois M, Wils J, Ollier JC, Grobost O, Lasser P, Wals J, Lacourt J, Seitz JF, Guimares dos Santos J, Bleiberg H, Mackiewickz R, Conroy T, Bouché O, Morin T, Baila L, van Cutsem E, Bedenne L: Adjuvant regional chemotherapy and systemic chemotherapy versus systemic chemotherapy alone in patients with stage II-III colorectal cancer: a multicentre randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol*, 2005; 6:459-468
48. Cox DR: Regression Models and Life-Tables, in *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 1972, 34; 187-220
49. Hung MH, Liu CY, Shiao CY, Hsu CY, Tsai YF, Wang YL, Tai LC, King KL, Chao TC, Chiu JH, Su CH, Lo SS, Tzeng CH, Shyr YM, Tseng LM: Effect of age and biological subtype on the risk and timing of brain metastasis in breast cancer patients. *PLoS One*, 2014; 9:e89389

50. Neven P, Van CB, Van den Bempt I, Van Huffel S, Van Belle V, Hendrickx W, Decock J, Wildiers H, Paridaens R, Amant F, Leunen K, Berteloot P, Timmerman D, Van Limbergen E, Weltens C, Van den Bogaert W, Smeets A, Vergote I, Christiaens MR, Drijkoningen M: Age interacts with the expression of steroid and HER-2 receptors in operable invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2008; 110:153-159
51. Wildiers H, Van CB, van de Poll-Franse LV, Hendrickx W, Røislien J, Smeets A, Paridaens R, Deraedt K, Leunen K, Weltens C, Van Huffel S, Christiaens MR, Neven P: Relationship between age and axillary lymph node involvement in women with breast cancer. *J Clin Oncol*, 2009; 27:2931-2937
52. Gennari R, Curigliano G, Rotmensz N, Robertson C, Colleoni M, Zurrada S, Nolè F, de Braud F, Orlando L, Leonardi MC, Galimberti V, Intra M, Veronesi P, Renne G, Cinieri S, Audisio RA, Luini A, Orecchia R, Viale G, Goldhirsch A: Breast carcinoma in elderly women: features of disease presentation, choice of local and systemic treatments compared with younger postmenopausal patients. *Cancer*, 2004; 101:1302-1310
53. Diab SG, Elledge RM, Clark GM: Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2000; 92:550-556
54. Winchester DP, Osteen RT, Menck HR: The National Cancer Data Base report on breast carcinoma characteristics and outcome in relation to age. *Cancer*, 1996; 78:1838-1843
55. Clark GM, Osborne CK, McGuire WL: Correlations between estrogen receptor, progesterone receptor, and patient characteristics in human breast cancer. *J Clin Oncol*, 1984; 2:1102-1109
56. Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ: Lymphatic invasion, tumor size, and age are independent predictors of axillary lymph node metastases in women with T1 breast cancers. *Ann Surg*, 1999; 230:692-696
57. Marble K, Banerjee S, Greenwald L: Colorectal carcinoma in young patients. *J Surg Oncol*, 1992; 51:179-182
58. Schellerer VS, Merkel S, Schumann SC, Schlabrakowski A, Förtsch T, Schildberg C, Hohenberger W, Croner RS: Despite aggressive histopathology survival is not impaired in young patients with colorectal cancer : CRC in patients under 50 years of age. *Int J Colorectal Dis*, 2012; 27:71-79
59. O'Connell JB, Maggard MA, Liu JH, Etzioni DA, Ko CY: Are survival rates different for young and older patients with rectal cancer? *Dis Colon Rectum*, 2004; 47:2064-2069
60. O'Connell JB, Maggard MA, Liu JH, Etzioni DA, Livingston EH, Ko CY: Do young colon cancer patients have worse outcomes? *World J Surg*, 2004; 28:558-562

61. Schellerer V, Croner R, Langheinrich M, Hohenberger W, Merkel S: [Colorectal Carcinoma in Young Patients - Is Age a Prognostic Factor?]. *Zentralbl Chir*, 2013; 140:600-6
62. Quah HM, Joseph R, Schrag D, Shia J, Guillem JG, Paty PB, Temple LK, Wong WD, Weiser MR: Young age influences treatment but not outcome of colon cancer. *Ann Surg Oncol*, 2007; 14:2759-2765
63. Yeo SA, Chew MH, Koh PK, Tang CL: Young colorectal carcinoma patients do not have a poorer prognosis: a comparative review of 2,426 cases. *Tech Coloproctol*, 2013; 17:653-661
64. Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, Haug U: Gender differences in colorectal cancer: implications for age at initiation of screening. *Br J Cancer*, 2007; 96:828-831
65. Etxeberria J, Ugarte MD, Goicoa T, Militino AF: Age- and sex-specific spatio-temporal patterns of colorectal cancer mortality in Spain (1975-2008). *Popul Health Metr*, 2014; 12:17
66. Esteva M, Ruiz A, Ramos M, Casamitjana M, Sánchez-Calavera MA, González-Luján L, Pita-Fernández S, Leiva A, Pértega-Díaz S, Costa-Alcaraz AM, Macià F, Espí A, Segura JM, Lafita S, Novella MT, Yus C, Oliván B, Cabeza E, Seoane-Pillado T, López-Calviño B, Llobera J; DECCIRE GROUP: Age differences in presentation, diagnosis pathway and management of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol*, 2014; 38:346-53
67. Nitsche U, Spath C, Muller TC, Maak M, Janssen KP, Wilhelm D, Kleeff J, Bader FG: Colorectal cancer surgery remains effective with rising patient age. *Int J Colorectal Dis*, 2014; 29:971-9
68. da Fonseca LM, da Luz MM, Lacerda-Filho A, Cabral MM, da Silva RG: Colorectal carcinoma in different age groups : a histopathological analysis. *Int J Colorectal Dis*, 2012; 27:249-255
69. Kordatou Z, Kountourakis P, Papamichael D: Treatment of older patients with colorectal cancer: a perspective review. *Ther Adv Med Oncol*, 2014; 6:128-140
70. Staib L, Link KH, Blatz A, Beger HG: Surgery of colorectal cancer: surgical morbidity and five- and ten-year results in 2400 patients--monoinstitutional experience. *World J Surg*, 2002; 26:59-66
71. Vrieling A, Kampman E: The role of body mass index, physical activity, and diet in colorectal cancer recurrence and survival: a review of the literature. *Am J Clin Nutr*, 2010; 92:471-490
72. Schlesinger S, Siegert S, Koch M, Walter J, Heits N, Hinz S, Jacobs G, Hampe J, Schafmayer C, Nöthlings U: Postdiagnosis body mass index and risk of mortality in colorectal cancer survivors: a prospective study and meta-analysis. *Cancer Causes Control*, 2014; 25:1407-1418

73. Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Mayer RJ, Nelson H, Whittom R, Hantel A, Thomas J, Fuchs CS; Cancer and Leukemia Group B 89803: Impact of body mass index and weight change after treatment on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from Cancer and Leukemia Group B 89803. *J Clin Oncol*, 2008; 26:4109-4115
74. Baade PD, Meng X, Youl PH, Aitken JF, Dunn J, Chambers SK: The impact of body mass index and physical activity on mortality among patients with colorectal cancer in Queensland, Australia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011; 20:1410-1420
75. Campbell PT, Newton CC, Dehal AN, Jacobs EJ, Patel AV, Gapstur SM: Impact of body mass index on survival after colorectal cancer diagnosis: the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *J Clin Oncol*, 2012; 30:42-52
76. Sinicrope FA, Foster NR, Sargent DJ, O'Connell MJ, Rankin C: Obesity is an independent prognostic variable in colon cancer survivors. *Clin Cancer Res*, 2010; 16:1884-1893
77. ICH: Final Concept Paper E7(R1): Studies in Support of Special Populations: Geriatrics, (Accessed January 1, 2017, at http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E7/Q_As/E7R1_Final_Concept_Paper.pdf)

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Susen Burock, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Alter als unabhängiger prognostischer Faktor für das Überleben von Krebspatienten selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationen

- 2017 Rohr UP, Herrmann P, Ilm K, Zhang H, Lohmann S, Reiser A, Muranyi A, Smith J, *Burock S*, Osterland M, Leith K, Singh S, Brunhoeber P, Bowermaster R, Tie J, Christie M, Wong HL, Waring P, Shanmugam K, Gibbs P, Stein U.
Prognostic value of MACC1 and proficient mismatch repair status for recurrence risk prediction in stage II colon cancer patients: the BIOGRID studies.
Ann Oncol. 2017 Apr 28. doi: 10.1093/annonc/mdx207.
- 2015 Beck M, Ghadjar P, Weihrauch M, *Burock S*, Budach V, Nadobny J, Sehouli J, Wust P.
Regional hyperthermia of the abdomen, a pilot study towards the treatment of peritoneal carcinomatosis.
Radiat Oncol. 2015 Jul 30;10:157
- Müller AC, Zips D, Heinrich V, Lamprecht U, Voigt O, *Burock S*, Budach V, Wust P, Ghadjar P.
Regional hyperthermia and moderately dose-escalated salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer. Protocol of a phase II trial.
Radiat Oncol. 2015 Jul 8;10:138
- Ilm K, Kemmner W, Osterland M, *Burock S*, Koch G, Herrmann P, Schlag PM, Stein U.
High MACC1 expression in combination with mutated KRAS G13 indicates poor survival of colorectal cancer patients.
Mol Cancer. 2015 Feb 14;14:38.
- Burock S*, Herrmann P, Wendler I, Niederstrasser M, Wernecke KD, Stein U.
Circulating metastasis associated in colon cancer 1 transcripts in gastric cancer patient plasma as diagnostic and prognostic biomarker.
World J Gastroenterol. 2015 Jan 7;21(1):333-41
- 2014 Reinert C, Kremmler L, *Burock S*, Bogdahn U, Wick W, Gleiter CH, Koller M, Hau P.
Quantitative and qualitative analysis of study-related patient information sheets in randomised neuro-oncology phase III-trials.
Eur J Cancer. 2014 Jan;50(1):150-8.
- 2013 *Burock S*, Meunier F, Lacombe D.
How can innovative forms of clinical research contribute to deliver affordable cancer care in an evolving health care environment?
Eur J Cancer. 2013 in press

- Burock S, Bean J, Lacombe D.*
The evolving clinical trial landscape: perspective of the EORTC.
20/20 Pharma 2013.
- Lacombe D, *Burock S, Meunier F.*
Academia-industry partnerships: are we ready for new models of partnership?: the point of view of the EORTC, an academic clinical cancer research organisation.
Eur J Cancer. 2013 Jan;49(1): 1-7
- 2012
- Stein U, *Burock S, Herrmann P, Wendler I, Niederstrasser M, Wernecke KD, Schlag PM.*
Circulating MACC1 transcripts in colorectal cancer patient plasma predict metastasis and prognosis.
PLoS One. 2012;7(11): e49249.
- Schmid F, *Burock S, Klockmeier K, Schlag PM, Stein U.*
SNPs in the coding region of the metastasis-inducing gene MACC1 and clinical outcome in colorectal cancer.
Mol Cancer. 2012 Jul; 29;11:49.
- 2011
- Stein U, *Burock S, Herrmann P, Wendler I, Niederstrasser M, Wernecke KD, Schlag PM.*
Diagnostic and prognostic value of metastasis inducer S100A4 transcripts in plasma of colon, rectal, and gastric cancer patients.
J Mol Diagn. 2011 Mar;13(2):189-98.
- Grosenick D, Hagen A, Steinkellner O, Poellinger A, *Burock S, Schlag PM, Rinneberg H, Macdonald R.*
A multichannel time-domain scanning fluorescence mammograph: performance assessment and first in vivo results.
Rev Sci Instrum. 2011 Feb;82(2):024302
- Poellinger A, *Burock S, Grosenick D, Hagen A, Lüdemann L, Diekmann F, Engelken F, Macdonald R, Rinneberg H, Schlag PM.*
Breast cancer: early- and late-fluorescence near-infrared imaging with indocyanine green--a preliminary study.
Radiology 2011 Feb;25(2):409-416.
- 2010
- Burock S, Schlag PM.*
Integration der Hyperthermie in chirurgisch-onkologische Techniken.
Der Onkologe 2010 Nov;16(11):1079-1085

2009

Siegel R, *Burock S*, Wernecke KD, Kretzschmar A, Dietel M, Loy V, Koswig S, Budach V, Schlag PM.
Preoperative short-course radiotherapy versus combined radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: a multi-centre prospectively randomised study of the Berlin Cancer Society.

BMC Cancer 2009 Feb; 6;9 (50): 1-6

Hagen A, Grosenick D, Macdonald R, Rinneberg H, *Burock S*, Warnick P, Poellinger A, Schlag PM.

Late-fluorescence mammography assesses tumor capillary permeability and differentiates malignant from benign lesions. *Opt Express*. 2009 Sep 14;17(19):17016-17033

2007

Burock S, Rau B.

Tumorchirurgie: Ist hohes Alter eine Kontraindikation?

Der Allgemeinarzt 2007;(12):12-13

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Ulrich Keilholz für die hilfreichen Diskussionen bei der Formulierung des Themas und die vielen hilfreichen Anregungen bezüglich der vorliegenden Arbeit.

Bei meinen Kollegen und dem gesamten Team der EORTC möchte ich mich für die Unterstützung während der gesamten Zeit meines Fellowships und darüber hinaus bedanken.

Insbesondere bedanke ich mich bei Frau Prof. Dr. Françoise Meunier, Director of Special Projects der EORTC, für die Möglichkeit meine Dissertation anhand der EORTC Datenbank durchzuführen und bei Dr. Denis Lacombe, Director General der EORTC für die konsequente Unterstützung beim Verfassen der Arbeit.

Ich danke dem gesamten Team der Statistikabteilung der EORTC sowie Herrn Dr. Bellach von der Charité für die freundliche und aufschlussreiche statistische Hilfestellung.

Weiterhin möchte ich mich bei dem Team des Datamanagements der EORTC, insbesondere bei Marlies Dictus für die Unterstützung bei Fragen bezüglich der Datenbank sowie bei meinen Kollegen des Charité Comprehensive Cancer Centers für die Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit bedanken.

Ich danke den Leitern der Studien Herrn Prof. Dr. C.J.H. van de Velde, Prof. Dr. H. Bartelink, Prof. Dr. J.C. Horiot, Dr. W. Van den Bogaert, Prof. Dr. H. Struikmans, Dr. A. Fourquet, Prof. Dr. Ph. Poortmans, Prof. Dr. E. Van der Schueren, Dr. B. Pierquin, Prof. Dr. J.F. Bosset, Dr. A. Gérard, Prof. Dr. U. Metzger, Prof. Dr. B. Nordlinger und Dr. Ph Rougier sowie allen Patienten, welche an den Studien teilgenommen haben.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie und meinen Freunden für ihre immerwährende Unterstützung, nicht nur beim Verfassen dieser Arbeit, danken.