

Konkordanz von Therapieempfehlungen für die Behandlung von Patient:innen mit kolorektalem Karzinom aus multidisziplinären Tumorkonferenzen in der Onkologie

Der Fakultät für Medizin und Gesundheitswissenschaften der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg zur Erlangung des Grades und Titels eines

„Doktor der Medizin“ (Dr. med.)

angenommene Dissertation
von Herrn
Jan Nicolai Wagner

geboren am 11.06.1996 in Karlsruhe

Erstbetreuer:
Prof. Dr. Frank Griesinger

Zweitbetreuerin:
Prof. Dr. Lena Ansmann

Tag der Disputation: 28.11.2023

Zusammenfassung

Hintergrund:

Multidisziplinäre Tumorkonferenzen (MTK) zielen darauf ab, den bestmöglichen Behandlungsplan gemäß den Leitlinien der nationalen medizinischen Fachgesellschaften zu entwickeln, wobei der individuelle Fall der Patient:innen berücksichtigt wird. Studien, die die Häufigkeit und die Gründe für eine nicht mit der MTK-Empfehlung konforme Behandlung untersuchen, sind selten. Ziel dieser Arbeit war es, die Häufigkeit differenter Grade der Konkordanz (vollständige/partielle Konkordanz; Diskordanz) sowie die klinischen Merkmale und Ergebnisse zu untersuchen und zu diskutieren, die mit verschiedenen Graden der Konkordanz korrelieren.

Methoden:

Die klinischen Merkmale von 561 Patient:innen mit kolorektalem Karzinom wurden erfasst und auf den Grad der Konkordanz mit den MTK-Empfehlungen untersucht. Die für die Untersuchung herangezogenen Fälle wurden mittels der Statistiksoftware SPSS Version 28 analysiert und die klinischen Charakteristika wurden mittels Chi-Quadrat-, t-test oder exaktem Test nach Fischer verglichen. Korrelationen zwischen Konkordanzrate und Gesamtüberleben wurden explorativ mittels Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier durchgeführt und Zusammenhänge innerhalb des Konkordanzstatus mittels einer schrittweisen logistischen Regression untersucht. Multivariable Zusammenhänge zum Gesamtüberleben der Patient:innen wurden durch Cox-Regressionsmodelle berechnet.

Ergebnisse:

96 % der Studienpopulation wurde konkordant (n = 537), 2,3 % wurde partiell konkordant (n = 14) und 2 % wurde diskordant (n = 11) behandelt. Eine konkordante Behandlung war in dieser Studienpopulation mit keinem signifikant längerem Gesamtüberleben assoziiert. Die häufigsten Gründe für Abweichungen von den MTK-Empfehlungen waren Patient:innenwunsch (79,2 %, n = 19) und Entscheidung des Behandlers (12,5 %, n = 3). Faktoren, die mit einer diskordanten Umsetzung assoziiert sind, sind hohes Erkrankungsalter und ein alleinstehender Familienstatus. Den größten Einfluss auf ein längeres

Gesamtüberleben hatten in der multivariaten Analyse ein niedriges UICC-Stadium, ein niedriges Erkrankungsalter und ein niedriger ECOG-Status.

Fazit:

Die Konkordanzrate war sehr hoch. Eine hohe Konkordanz ist nicht mit einem längeren Gesamtleben assoziiert. Einflussfaktoren auf die Konkordanz sind vor allem im soziodemographischen Bereich zu finden. Die Bewertung der Einhaltung von MTK-Beschlüssen könnte zu einem aussagekräftigen und reproduzierbaren Qualitätskriterium für Krebszentren in Deutschland werden.

Abstract

Background:

Multidisciplinary tumor boards (MTB) aim at developing the best possible treatment plan according to guidelines of national medical societies while considering the individual patient's case. Studies examining the incidence of and especially the reasons for treatment that is non-concordant to the MTB recommendation are rare. The aims of this study were to investigate the frequency of different degrees of concordance (full, partial, non-concordance), the clinical characteristics and the outcome associated with different degrees of concordance.

Methods:

Clinical characteristics of 561 patients with colorectal cancer were recorded and analyzed for the degree of concordance with MTB recommendations. The processed cases were analyzed using the statistical software SPSS version 28. Clinical characteristics were compared using Fischer's chi-square, t-test, or exact test. Correlations between concordance rate and overall survival were exploratory using Kaplan-Meier survival analyses. Associations within concordance status were performed using logistic regression models. Multiple associations to overall survival of the patients were calculated by Cox regression models.

Results:

Ninety-six percent of the study population received concordant treatment (n = 537), 2 % received partial concordant treatment (n = 14), and 2 % received discordant treatment (n = 11). Concordant treatment was not significantly associated with longer overall survival. Factors associated with discordant implementation were high age of onset and single-family status. Low UICC stage, low onset age as well as low ECOG status had the highest impact on longer overall survival in multivariate analysis.

Conclusion:

The concordance rate was very high. A high concordance rate is not associated with a longer overall survival. Factors influencing concordance are mainly to be found in the sociodemographic milieu. Assessment of concordance to MTB decisions could become a meaningful and reproducible quality criterion for cancer centers in Germany.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Abstract	III
Inhaltsverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	VIII
Danksagung	X
Erklärung über den Eigenanteil	XI
1. Einleitung	1
2. Stand der Forschung	3
2.1 Epidemiologie und Ätiologie	3
2.2 Risikofaktoren	5
2.3 Früherkennung	5
2.4 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung nach UICC.....	6
2.5 Histologie.....	8
2.6 Überblick über die Therapieformen.....	8
2.7 Multidisziplinäre Tumorkonferenzen	12
2.8 Konkordanz der Tumorkonferenzempfehlungen	13
2.9 Ziel der Arbeit	15
3. Material und Methoden	18
3.1 Studienpopulation.....	18
3.2 Studiendesign	20
3.3 Statistische Analyse	22
4.1 Deskriptive Ergebnisse der klinischen Charakteristika	23
4.2 Deskriptive Ergebnisse der Konkordanzrate und Gründe für Diskordanz	29
4.3 Logistische Regression zur Erklärung der Konkordanzrate	31
4.4 Überlebenszeitanalysen.....	33
4.4.1 Kaplan-Meier-Kurven	33
4.4.2 Cox-Regression	42
5. Diskussion	48
5.1 Klinische Charakteristika der Studienkohorte	48
5.2 Analyse der Konkordanzrate der MTK-Empfehlungen	49
5.3 Überlebenszeitanalysen.....	58

5.3 Stärken und Schwächen der Studie	62
6. Fazit	63
<i>Literaturverzeichnis</i>	<i>65</i>
<i>Eidesstattliche Erklärung</i>	<i>77</i>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität des Kolonkarzinoms in Deutschland.....	4
Abbildung 2: Altersspezifische Inzidenz des Kolonkarzinoms in Deutschland	4
Abbildung 3: Therapiestruktur beim Kolonkarzinom.....	9
Abbildung 4: Therapiestruktur beim Rektumkarzinom	10
Abbildung 5: Einschlussprotokoll der Patient:innen	19
Abbildung 6: Verteilung der Altersgruppen der Studienpopulation.....	23
Abbildung 7: Geschlechterverteilung der Studienpopulation	24
Abbildung 8: Anzahl Patient:innen nach UICC-Stadium	24
Abbildung 9: Anzahl der Patient:innen nach Tumorentität	25
Abbildung 10: Umsetzung der Tumorboardbeschlüsse nach Anzahl der Patient:innen	29
Abbildung 11: Überlebenszeitkurven zum gepooltem Konkordanzstatus.....	34
Abbildung 12: Überlebenszeitkurven zur Versorgungsorganisation.....	35
Abbildung 13: Überlebenszeitkurven zur Krebsentität.....	36
Abbildung 14: Überlebenszeitkurven UICC-Stadien	37
Abbildung 15: Überlebenszeitkurven zum Erkrankungsalter	38
Abbildung 16: Überlebenszeitkurven zum Familienstatus	39
Abbildung 17: Überlebenszeitkurven zur Versorgungsorganisation der Patient:innen im UICC- Stadium I-III.....	40
Abbildung 18: Überlebenszeitkurven zum Konkordanzstatus der Patient:innen im UICC- Stadium I-III	41
Abbildung 19: Hazard-Kurven zum Versorgungsorganisation	44
Abbildung 20: Hazard-Kurven zum Konkordanzstatus.....	45
Abbildung 21: Hazard-Kurven zu den UICC-Stadien	46
Abbildung 22: Hazard-Kurven nach ECOG-Status	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms (Stand 2017).....	6
Tabelle 2: Klassifikation der Tumorstadien (nach UICC 8).....	7
Tabelle 3: Klassifikation der Lokalisation des Rektumkarzinoms.....	7
Tabelle 4: Vereinfachte Darstellung der Therapie von Kolon- und Rektumkarzinomen.....	11
Tabelle 5: Übersicht der Studienlage zur Umsetzung der MTK-Empfehlungen.....	14
Tabelle 6: Klinische Charakteristika in Abhängigkeit vom Konkordanzstatus	25
Tabelle 7: Klinische Charakteristika nach Versorgungsorganisation	27
Tabelle 8: Gründe für Diskordanz.....	30
Tabelle 9: Logistische Regression zu Einflussfaktoren der Konkordanz	32
Tabelle 10: Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens.....	43

Abkürzungsverzeichnis

Abb. – Abbildung

Cap – Capecitabine

CCI – Charlson-Comorbidity-Index

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR – Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor

FOLFIRI – Chemotherapie-Schema aus Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan

FOLFOX – Chemotherapie-Schema aus Folinsäure + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin

FP – Fluoropyrimidin: infusionales 5-FU/Folinsäure oder Capecitabin

GIST – Gastrointestinaler Strumatumor

GKV – Gesetzliche Krankenversicherung

HR – Hazard Ratio

KIT – Tyrosinkinase

KI – Konfidenzintervall

MIDOS – Minimales Dokumentationssystem

MMS – Mikrosatellitenstabil

pMMR – profiziente Mismatch-Reparatur

MTK – Multidisziplinäre Tumorkonferenz

OS – Overall Survival

Ox – Oxaliplatin

PKV – Private Krankenversicherung

RAS – Rat sarcoma viral oncogene

RF – Risikofaktoren

St. – Stadium

UICC – Union for International Cancer Control

XELOX – Chemotherapieschema aus Capecitabin + Oxaliplatin

Danksagung

An dieser Stelle danke ich allen, die mich bei der Erstellung und Vollendung meiner Doktorarbeit unterstützt haben:

Herrn Prof. Dr. Frank Griesinger, meinem Doktorvater, danke ich für die Möglichkeit, in seiner Arbeitsgruppe zu promovieren und meine Studienergebnisse auf internationalen Kongressen präsentieren zu dürfen, sowie für seine stetige Unterstützung und den regelmäßigen Austausch.

Frau Prof. Dr. Lena Ansmann, meiner Doktormutter, danke ich für ihre stetige Hilfsbereitschaft sowie die freundliche und kompetente Unterstützung.

Ich bedanke mich bei allen, die die umfangreiche Datensammlung im Darmkrebszentrum ermöglicht haben.

Außerdem danke ich Frau Dr. rer. medic. Julia Roeper, die mir mit Rat und Tat immer zur Seite stand und für die Freundschaft, die durch die Arbeit in der Forschungsgruppe entstanden ist.

Ganz besonders danke ich meiner Familie, die mir diesen Weg erst ermöglicht hat, insbesondere meiner Mutter und meiner Schwester, die immer für mich da sind und mich in all meinen Entscheidungen unterstützen.

Erklärung über den Eigenanteil

Hiermit bestätige ich, dass ich die angenommene Promotionsarbeit (Monographie) komplett selbstständig verfasst habe. Ich habe die benötigten Patient:innendaten für meine Dissertation selbstständig aus den Routinedaten des Pius Hospitals extrahiert und aufbereitet. Im Anschluss daran habe ich die Daten eigenständig mithilfe von verschiedenen statistischen Methoden, welche in meiner Arbeit ersichtlich sind, ausgewertet und anhand aktueller Literatur interpretiert und diskutiert.

Mit freundlichen Grüßen,

Jan Wagner

1. Einleitung

Das kolorektale Karzinom (KRK) ist eine Erkrankung mit hoher Prävalenz und erheblicher gesamtgesellschaftlicher Bedeutung. Unter Krebs versteht man im Allgemeinen eine Erkrankung, die durch die unkontrollierte Teilung abnormaler Zellen gekennzeichnet ist. Wenn diese Art von Wachstum im Dick- (Kolon) oder Enddarm (Rektum) auftritt, wird diese Erkrankung als kolorektales Karzinom zusammengefasst. Das Kolon umfasst die Unterabschnitte -sigmoideum, -descendens, -transversum, -ascendens und das Zökum mit der Appendix veriformis (1, 2).

Die Prävalenz von Darmkrebs hat in den letzten Jahren weltweit dramatisch und mit alarmierender Geschwindigkeit zugenommen (3-5). Im Jahr 2020 wurden weltweit schätzungsweise 1,93 Millionen neue Darmkrebsfälle diagnostiziert und 0,94 Millionen auf Darmkrebs zurückzuführende Todesfälle verzeichnet, was 10 % der weltweiten Krebsinzidenz (insgesamt 19,29 Millionen neue Fälle) und 9,4 % aller krebsbedingten Todesfälle (insgesamt 9,96 Millionen Todesfälle) entspricht. Darmkrebs ist die dritthäufigste Ursache für krebsbedingte Todesfälle beider Geschlechter weltweit, mit geschätzten 515.637 Todesfällen bei Männern und 419.536 Todesfällen bei Frauen im Jahr 2020. 2021 lebten weltweit mehr als 5,25 Millionen Menschen (5-Jahres-Prävalenz) mit kolorektalem Karzinom (6).

Als dritthäufigste bösartige Krebserkrankung ist Darmkrebs zu einer großen finanziellen Belastung und einer globalen gesundheitlichen Herausforderung geworden. Daher sind Präventionsstrategien von entscheidender Bedeutung, um das Darmkrebsrisiko und die Zahl der Neuerkrankungen zu senken (7). Auch die Therapie von kolorektalen Karzinomen ist komplex und im stetigen Wandel. Während früher die chirurgische Therapie im Vordergrund stand, werden heute zunehmend Chemotherapien und zielgerichtete Therapien verwendet. Beim Rektumkarzinom ist bereits jetzt häufig eine neoadjuvante Therapie vorgeschaltet (1, 3). Neue Studiendaten zeigen auch die Option einer komplett neoadjuvanten Therapie beim Rektumkarzinom (8).

Um von all diesen Therapiemöglichkeiten, die für jeden Erkrankten beste individuelle Therapieempfehlung zu geben, wurden sogenannte multidisziplinäre Tumorkonferenzen (MTK) etabliert. Das multiprofessionelle Team soll durch das geteilte Wissen eine Behandlungsempfehlung nach aktuellen Leitlinien und Studienlagen aufstellen (9).

Studien belegen seit langem die Vorteile von MTK für ein besseres Behandlungsmanagement und ein längeres Überleben der Patient:innen (9-12). Allerdings ist das Potenzial aufgrund mangelnder Konkordanz von interdisziplinären Empfehlungen noch nicht voll ausgeschöpft (13). Bestehende Studien zur Einhaltung von MTK-Empfehlungen zeigen unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich des Grades der Einhaltung. Obwohl die Mehrheit der Patient:innen die empfohlene Behandlung erhält (55 – 94 %), gibt es immer noch einen erheblichen Anteil von Patient:innen, die sich teilweise oder gar nicht an die Empfehlungen halten (14-20). Einige dieser Studien deuten auf einen Überlebensvorteil bei Patient:innen hin, die gemäß MTK-Empfehlungen behandelt werden (18, 20). Diese Ergebnisse müssen aber durch weitere Studien bestätigt werden. Trotz dieser zentralen Rolle von MTK bestehen erhebliche Forschungslücken. Die Auswirkung einer diskordanten Empfehlung auf das Gesamtüberleben und Gründe für diskordante Implementierung müssen noch weiter untersucht werden.

In der vorliegenden retrospektiven Analyse von Patient:innendaten aus dem zertifizierten Darmkrebszentrum am Pius-Hospital in Oldenburg (Olbg) wurde die Konkordanz der Umsetzung von Empfehlungen aus MTK untersucht. Hierbei wurden besonders die Gründe für diskordante Therapien, die Auswirkungen solcher auf das Gesamtüberleben und die Rolle von soziodemografischen Faktoren und verschiedenen Versorgungsorganisationen untersucht. In Kapitel 2 wird auf das kolorektale Karzinom und den aktuellen Stand der Forschung hinsichtlich der Thematik "Umsetzung von Tumorkonferenzen" eingegangen. Es dient dazu, den thematischen Hintergrund zu beleuchten und in die, für die Arbeit relevante Thematik der multidisziplinären Tumorkonferenzen einzuführen. Darüber hinaus werden die einzelnen Forschungsfragen beschrieben. Kapitel 3 beschreibt das Studiendesign, die Studienpopulation und die statistischen Analysen, welche in der Untersuchung zur Anwendung kamen. Im Anschluss daran werden in Kapitel 4 die Ergebnisse dieser Studie dargestellt. In Kapitel 5 werden diese anhand bestehender Literatur diskutiert und kontextualisiert. Es wird auf Limitationen der Studie eingegangen, Forschungslücken aufgedeckt und neue Forschungsimpulse gegeben. Das letzte Kapitel fasst die Arbeit zusammen und gibt einen Ausblick auf Projekte, die auf dieser Studie aufbauen.

2. Stand der Forschung

Um den Einfluss der Konkordanz der Therapieempfehlungen und den Einfluss der Versorgungsorganisation zu untersuchen, wird vorab in Kapitel 2 der aktuelle Stand der Forschung beschrieben. Insbesondere wird dabei auf die Epidemiologie und die für die Dissertation relevanten Stadien und Therapiemöglichkeiten eingegangen. Ebenso wird ein Überblick über die Funktion und die Relevanz von Tumorkonferenzen gegeben.

2.1 Epidemiologie und Ätiologie

Mit circa 70.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland ist das kolorektale Karzinome eines der häufigsten Krebserkrankungen (21). Bei Männern war es 2018 mit 12,8 % die dritthäufigste und bei Frauen mit 11,5 % die zweithäufigste Krebsentität. Der Begriff kolorektales Karzinom fasst sowohl bösartige Tumorerkrankungen des Kolons als auch des Rektums zusammen.

Aufgrund des demographischen Wandels und einer damit immer älter werdenden Gesellschaft ist trotz sinkender Erkrankungs- und Sterberaten die Anzahl von Neuerkrankungen und Sterbefällen bei Männern mit Kolonkarzinom konstant. Bei an Kolonkarzinom erkrankten Frauen lässt sich ein leichter Rückgang der Inzidenz (1,3 % pro Jahr) und Mortalität (2,2 % pro Jahr) beobachten (siehe Abbildung 1) (22). Bei an Rektumkarzinom erkrankten Frauen ist der Rückgang sowohl der Inzidenz (1,5 % pro Jahr), als auch der Mortalität (1,2 % pro Jahr) etwas geringer (23).

Darmkrebs ist eine Erkrankung der zweiten Lebenshälfte. Über 90 % der Karzinome werden erst nach dem 55. Lebensjahr diagnostiziert, wobei das mittlere Erkrankungsalter bei Männern bei 74 Jahren und bei Frauen bei 77 Jahren liegt. In Abbildung 2 ist die altersspezifische Inzidenz abgebildet und zeigt, dass die höchste Zahl an Neuerkrankungen bei Männern über 75 Jahren und Frauen über 85 Jahren beobachtet wird (22).

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei kolorektalem Karzinom liegt bei Männern bei 64 % und bei Frauen bei 66 %. Die relative 10-Jahres-Überlebensrate wird mit 58 % bei Männern und 62 % bei Frauen angegeben (22).

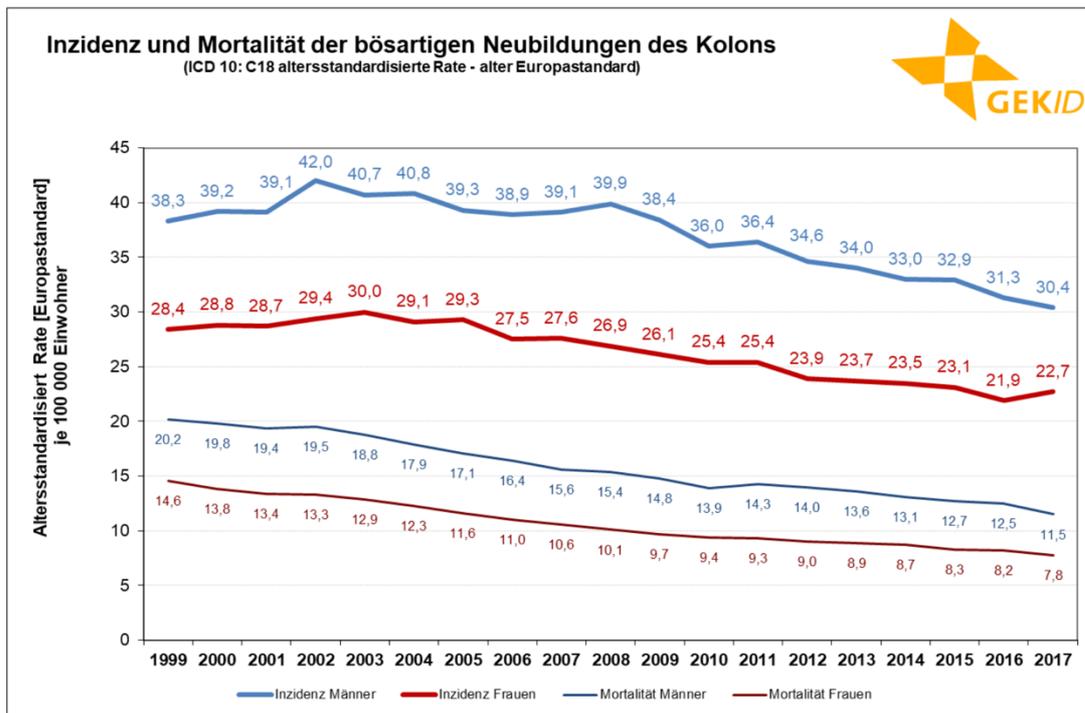


Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität des Kolonkarzinoms in Deutschland

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten, Datenbankabfrage (24)

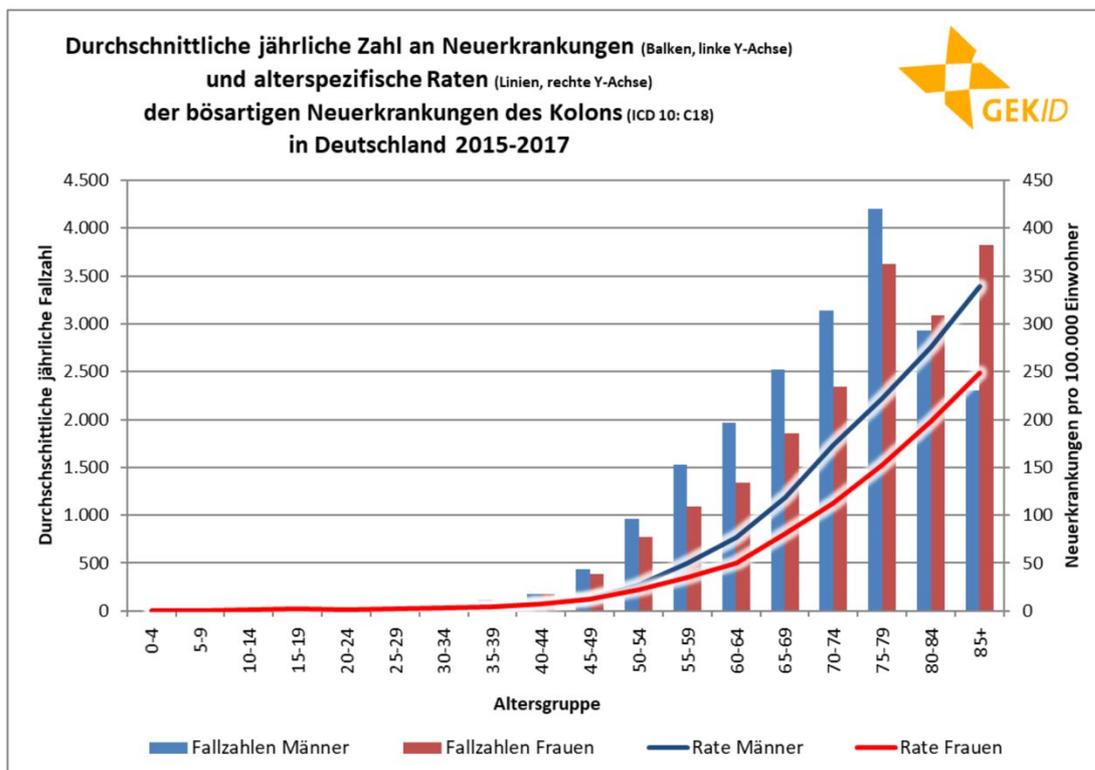


Abbildung 2: Altersspezifische Inzidenz des Kolonkarzinoms in Deutschland

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten, Datenbankabfrage (24)

2.2 Risikofaktoren

Für das kolorektale Karzinom gibt es eine Reihe von prädisponierenden Faktoren. Hier sind drei Übergruppen zu nennen. Zum einen die Patient:innen, die an einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung erkrankt sind und solche, die genetisch das Risiko für ein hereditäres kolorektales Karzinom tragen. Auch Angehörige ersten Grades von Patient:innen, die an einem kolorektales Karzinom erkrankten, haben ein höheres Risiko (1).

Zudem gibt es auch protektive Faktoren. Als diese werden regelmäßige körperliche Aktivität sowie das Halten oder Anstreben eines Normalgewichts gesehen. Außerdem soll auf Nikotin verzichtet und der Alkoholkonsum limitiert werden. Bei der Rolle der Ernährung gibt es eine diskrepante Datenlage, derzeit wird empfohlen die allgemeinen Ernährungsempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung zu befolgen und insbesondere rotes und verarbeitetes Fleisch nur in geringen Mengen zu konsumieren und auf eine Ballaststoffaufnahme von 30 g täglich zu achten. Für eine Supplementierung mit Mikronährstoffen oder eine medikamentöse Prophylaxe gibt es keine Empfehlung. Für oben genannte Risikogruppen kann derzeit keine gesonderte Empfehlung für die Primärprävention gegeben werden (1).

2.3 Früherkennung

Bei einem an kolorektalem Karzinom Erkrankten ist die Prognose stadienabhängig (1). Da die Erkrankung häufig über viele Jahre entsteht, stehen drei Optionen zur Früherkennung kolorektaler Karzinome bei Gesunden ab 50 Jahren ohne erhöhtes Risiko zur Auswahl. Da in den frühen Stadien grundsätzlich kurative und lokal begrenzte Therapiemöglichkeiten vorhanden sind, sollten diese genutzt werden. Hierzu empfiehlt die S3-Leitlinie für Männer ab dem 50. Lebensjahr und für Frauen ab dem 55. Lebensjahr eine komplette Koloskopie. Diese Untersuchung besitzt die höchste Sensitivität und Spezifität für das Auffinden eines kolorektalen Karzinoms oder von kolorektalen Polypen. Alternativmöglichkeiten stellen die alle fünf Jahre durchzuführende Sigmoidoskopie und ein jährlicher Stuhltest auf okkultes Blut dar. Für Patient:innen, die der Risikogruppe angehören, beispielsweise durch hereditäre Syndrome, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen oder Verwandte von Patient:innen mit kolorektalen Adenomen, gibt es individuelle Empfehlungen der Vorsorgeuntersuchungen.

Eine genetische Diagnostik und Vorsorge bei entsprechender Prädisposition wird anhand der positiven Amsterdam- bzw. revidierten Bethesda-Kriterien gestellt (1, 22, 23).

2.4 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung nach UICC

Die Klassifikation des kolorektalen Karzinoms erfolgt auf Basis der TNM-Kriterien. Die Stadieneinteilung erfolgt nach UICC 8. Version, welche die Kriterien zusammenfasst. Tabelle 1 und 2 verdeutlichen die TNM-Klassifizierung sowie die Stadieneinteilung.

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms (Stand 2017)

TNM	Ausdehnung
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Infiltration der Submukosa
T2	Infiltration der Muscularis propria
T3	Infiltration der Subserosa (intrapertoneale Anteile), Infiltration des perikolischen, perirektalen Fettgewebes
T4	Perforation des viszeralen Peritoneums (T4a) oder Infiltration anderer Organe/Strukturen (T4b)
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	1-3 regionäre Lymphknoten
N2a	4-6 regionäre Lymphknoten
N2b	≤7 regionäre Lymphknoten
M0	Keine Fernmetastasen
M1a	Fernmetastasen: Nur ein Organ betroffen
M1b	Fernmetastasen: Mehr als ein Organ betroffen
M1c	Fernmetastasen im Peritoneum, mit oder ohne Befall anderer Organe

Quelle: TNM-Klassifikation maligner Tumoren (5.Auflage); Wittekind, C. (25)

Tabelle 2: Klassifikation der Tumorstadien (nach UICC 8)

Stadium	Primärtumor	Lymphknotenstatus	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1 – 2	N1	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3 – 4	N1	M0
	T2 – 3	N2a	M0
	T1 – 2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2A	M0
	T3 – T4a	N2B	M0
	T4b	N1-2	M0
IVA	Jedes T	Jedes N	M1a
IVB	Jedes T	Jedes N	M1b
IVC	Jedes T	Jedes N	M1c

Quelle: TNM-Klassifikation maligner Tumoren (5.Auflage); Wittekind, C. (25)

Das Rektumkarzinom wird zusätzlich nach dem Abstand des kaudalen Endes des Primärtumors zur Anokutanlinie klassifiziert. Tabelle 3 zeigt die Einteilung.

Tabelle 3: Klassifikation der Lokalisation des Rektumkarzinoms

Lokalisation	Abstand Anokutanlinie
Unteres Rektumdrittel	<6cm
Mittleres Rektumdrittel	6-12cm
Oberes Rektumdrittel	>12-16cm

Quelle: S3-Leitlinie kolorektales Karzinom (1)

2.5 Histologie

Da über 90 % der kolorektalen Karzinome aus Adenomen entstehen, ist die häufigste histologische Form das Adenokarzinom (80 – 85 %), gefolgt vom muzinösen Adenokarzinom (10 – 15 %) (26). Die Gruppe der Siegelringzellkarzinome und undifferenzierten Karzinome sind mit 2-3 % sehr seltene, hoch-aggressive Tumore. Weitere Sonderformen sind Raritäten und in der Studienpopulation nicht vorhanden (1).

2.6 Überblick über die Therapieformen

Nach umfangreicher Diagnostik und Staging, welche sich zwischen Kolonkarzinomen und Rektumkarzinomen leicht unterscheiden, werden die Patient:innen in die UICC-Stadien eingeteilt. Die Therapie des kolorektalen Karzinoms erfolgt stadienabhängig unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands, der Komorbiditäten und der Molekularbiologie des Tumors (22). Bei der Therapieplanung nimmt die interdisziplinäre Tumorkonferenz eine wegweisende Rolle ein, auf die in Kapitel 2.7 ausführlich eingegangen wird.

Beim Kolonkarzinom in Stadium I – III ist der Therapieansatz grundsätzlich kurativ, sofern eine komplette chirurgische Resektion des Primärtumors möglich ist. Während in Stadium I generell eine adjuvante Chemotherapie keinen Benefit zeigt, ist sie in Stadium II unter Umständen indiziert. Sofern Risikofaktoren (T4-Stadium, Tumorperforation, intraoperativer Tumoreinriss, Operation unter Notfallbedingungen, weniger als 12 untersuchte Lymphknoten, histologische Lymph- oder Blutgefäßinfiltration, undifferenzierter Tumor) vorliegen, sollte ein Abwägen zum Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie gegenüber den Nebenwirkungen (im Sinne einer Beeinträchtigung der Lebensqualität sowie der Chemotherapie-assoziierten Morbidität) erfolgen (22). Diese Überlegungen betreffen nur MSS (mikrosatelliten-stabile oder „mismatch-repair proficient (pMMR)“ Patient:innen (1). Im Stadium III soll die adjuvante Therapie erfolgen, da sie sowohl zu einer signifikanten Reduktion der Rezidive als auch zu einer Erhöhung der 5-Jahres Überlebensrate führt. Für die adjuvante Chemotherapie stehen unterschiedliche Zytostatika zur Verfügung, die nach individuellen Patient:innenfaktoren ausgewählt werden. Auch im Stadium IV kann unter Umständen der Therapieansatz noch kurativ sein (22). Studien zeigen, dass bei bis zu 25 % der Patient:innen mit hepatisch metastasiertem, kolorektalen Karzinom eine kurative Therapiemöglichkeit besteht (27, 28). Grundsätzlich wird die Entscheidung, ob eine kurative oder palliative Indikation besteht, in

der Tumorkonferenz festgelegt. Therapiemöglichkeiten sind zum einen die Metastasen Chirurgie, also beispielsweise die Resektion von Leber- und Lungenmetastasen und zum anderen eine perioperative medikamentöse Tumorthherapie. Je nach Molekularbiologie des Tumors kommen hier neben Chemotherapeutika auch Immuntherapeutika zum Einsatz (27, 28).

Abbildung 3 zeigt einen Überblick der Therapiestruktur anhand der Stadien.

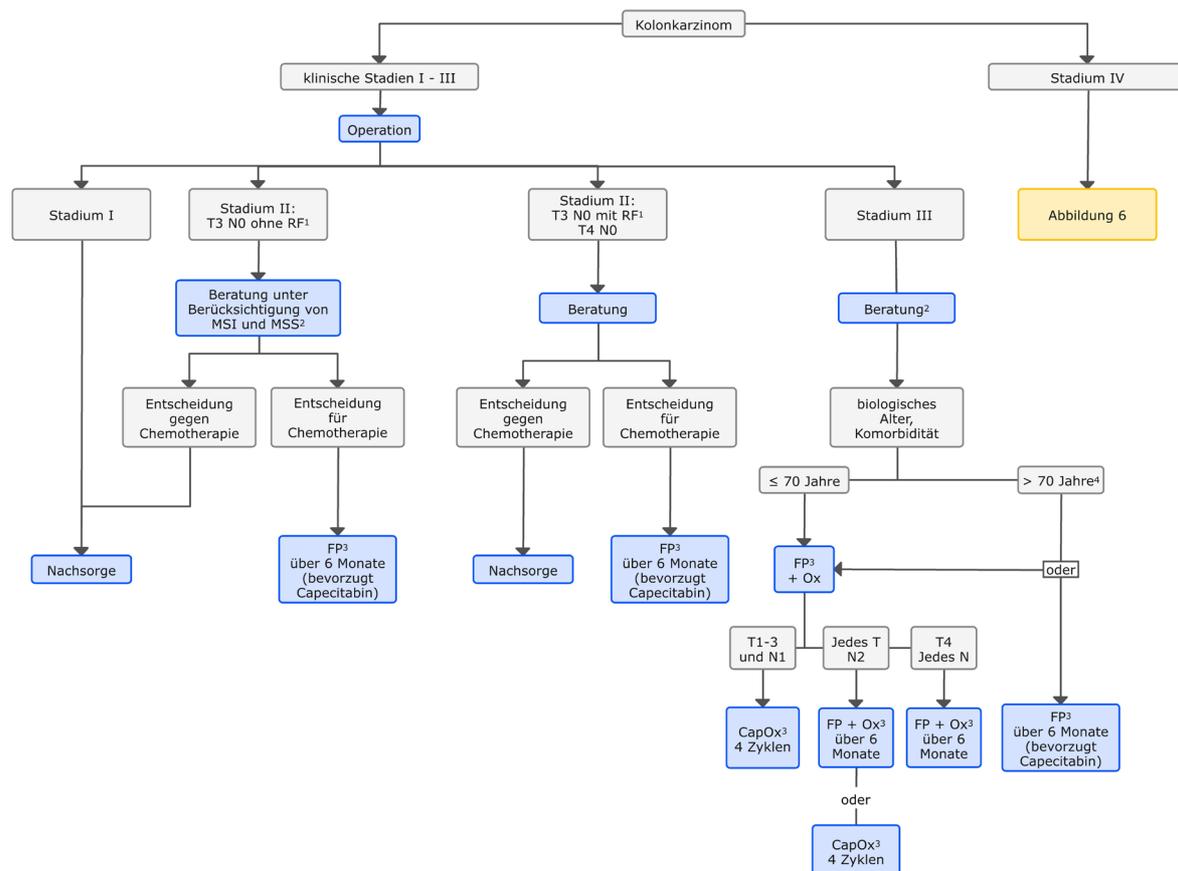


Abbildung 3: Therapiestruktur beim Kolonkarzinom

RF, Risikofaktoren; Cap, Capecitabine; FP, Fluoropyrimidin: infusionales 5-FU/Folinsäure oder Capecitabin; Ox, Oxaliplatin.

Quelle: Onkopedia Leitlinie Kolonkarzinom (22)

Das Rektumkarzinom wird grundsätzlich ähnlich zum Kolonkarzinom behandelt. Neben der Stadieneinteilung spielt für die Therapieempfehlung hier auch die Lokalisation des Tumors eine große Rolle. Tumore des oberen Drittels werden in der Regel wie Kolonkarzinome behandelt. Nach der primären Operation erfolgt ggf. je nach Stadium eine adjuvanten Chemotherapie. Hiervon abzugrenzen sind die Rektumkarzinome im unteren und mittleren Drittel. Diese werden entweder direkt operiert (bis Stadium T2N0), ab Stadium T3N0 erfolgt

eine Induktions-Radio-Chemotherapie. Während die Strahlentherapie bei Kolonkarzinomen keine Rolle spielt, wird sie bei Rektumkarzinomen in Stadien II und III zur Senkung des lokoregionalen Rezidivrisikos angewandt. Im Stadium IV wird ebenfalls eine individuelle Therapiestrategie nach Tumorkonferenzbeschluss unter Berücksichtigung der Patient:innen- und Tumorcharakteristika empfohlen (22). Neueste Daten zeigen an Patient:innen mit MSI (MMR-defiziente Patient:innen, Mikrosatelliten-instabilität) eine hohe Ansprechrate auf PD-1 Inhibitoren, die ggf. sogar die Operation nicht mehr notwendig machen (29). Ebenso gibt es Daten zur Induktions-Radio-Chemotherapie, die bei Erreichen einer pCR (pathologischen kompletten Remission) ein „Watch and Wait“-Konzept favorisieren (30-32).

Abbildung 4 zeigt einen Überblick des Therapiealgorithmus des Rektumkarzinoms und Tabelle 4 einen Vergleich der Therapiemöglichkeiten von Kolon- und Rektumkarzinom.

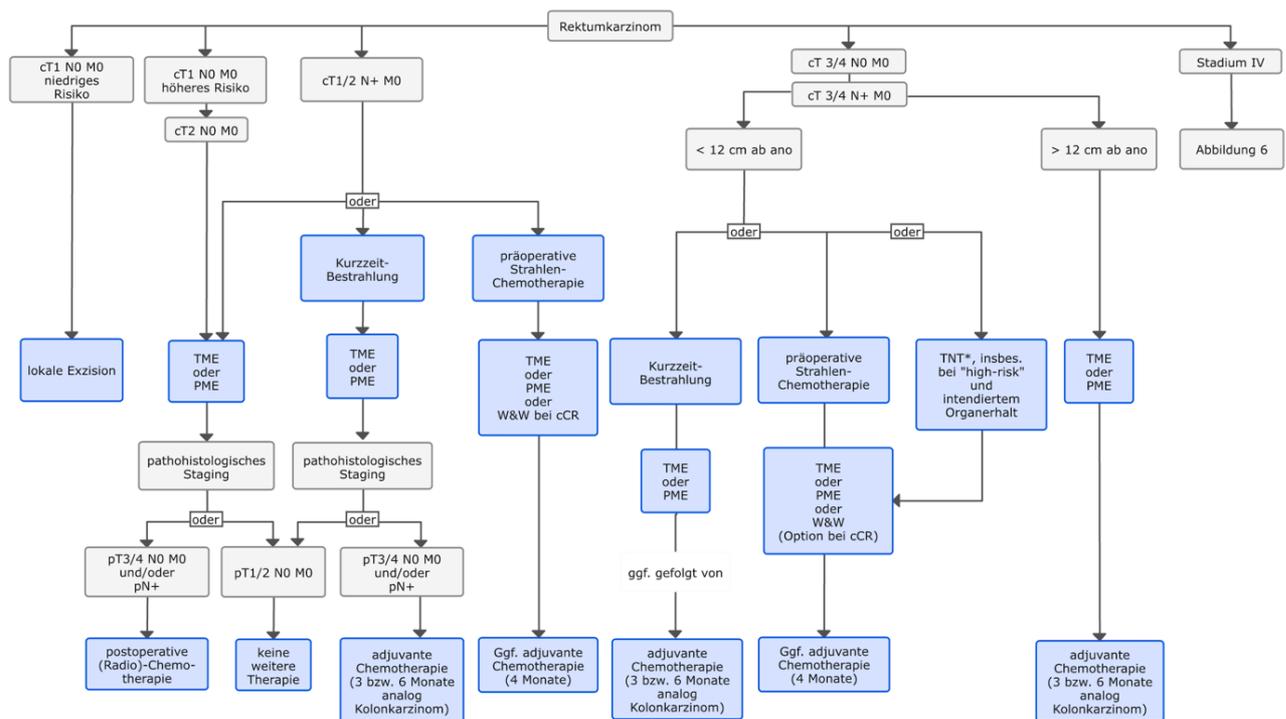


Abbildung 4: Therapiestruktur beim Rektumkarzinom

cCR, klinische Komplettremission; PME, partielle Mesorektumexzision; TME, Totale Mesorektumexzision; W&W, watch and wait; TNT, totale neoadjuvante Therapie

Quelle: Onkopedia Leitlinie Kolonkarzinom (22)

Tabelle 4: Vereinfachte Darstellung der Therapie von Kolon- und Rektumkarzinomen

UICC-Stadium	TNM	Empfehlung Kolonkarzinom	Empfehlung Rektumkarzinom
0-I	Tis bis T1	<ul style="list-style-type: none"> • Endoskopische Resektion • Keine adjuvante Chemotherapie 	<ul style="list-style-type: none"> • Low-Risk-Situation und Karzinom <3cm: Lokale Exzision • High-Risk-Situation: Rektumresektion/exstirpation • Keine neoadjuvante Therapie
	T2, N0, M0	<ul style="list-style-type: none"> • Radikale chirurgische Resektion • Keine adjuvante Chemotherapie 	<ul style="list-style-type: none"> • Rektumresektion/exstirpation • Keine neoadjuvante Therapie
II	Bis T4, N0, M0	<ul style="list-style-type: none"> • Radikale chirurgische Resektion • Keine adjuvante Chemotherapie 	<p>Tumoren im mittleren und unteren Drittel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rektumresektion/exstirpation • i.d.R. neoadjuvante Radiochemotherapie oder Radiotherapie <p>Tumoren im oberen Drittel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • i.d.R. Rektumresektion • Adjuvante Chemotherapie • Ggf. zusätzlich neoadjuvante Radiochemotherapie oder Radiotherapie
III	Jedes T, N1, M0	<ul style="list-style-type: none"> • Radikale chirurgische Resektion • adjuvante Chemotherapie 	
IV	Jedes T, jedes N, M1	Individuelle Vorgehen je nach Befund	

Quelle: S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, eigene Darstellung (1)

2.7 Multidisziplinäre Tumorkonferenzen

Durch die Weiterentwicklung von neuen Therapiemöglichkeiten spricht man heute von fünf Behandlungsmodalitäten in der Krebstherapie: Operation, Strahlentherapie, Chemotherapie, zielgerichtete Therapie und Immuntherapie. Um trotz der Breite und Komplexität der Therapiemöglichkeiten jedem einzelnen Erkrankten die für ihn beste Therapie zukommen zu lassen, wurden multidisziplinäre und intersektorale Fallbesprechungen mit Vertretern verschiedener Fachdisziplinen etabliert (33). Die häufig synonym verwendeten Begriffe Tumorkonferenz und Tumorboard beschreiben regelmäßig stattfindende Konferenzen, bei denen durch die Anwesenheit medizinischer Expert:innen unterschiedlicher Fachrichtungen, ein für den Erkrankten optimierter Behandlungsplan erstellt wird (34, 35). Seit der Etablierung erster Tumorkonferenzen in den 1970er Jahren nahm die Häufigkeit der multidisziplinären Tumorkonferenzen zu. Tumorkonferenzen haben ferner auch einen edukativen Charakter für die teilnehmenden Ärzt:innen (36-39).

Für die Zertifizierung eines onkologischen Behandlungszentrums ist ein MTK-Angebot zwingend erforderlich. Patient:innen mit kolorektalem Karzinom werden in der Regel in einem Darmkrebszentrum vorgestellt. Hier gibt es genaue Anforderungen seitens der Deutschen Krebsgesellschaft, die erfüllt sein müssen. So heißt es für Darmkrebszentren:

„Es muss mindestens 1x wöchentlich eine Tumorkonferenz stattfinden. Für folgende Fachrichtungen ist die Teilnahme auf Facharzzebene an der Konferenz zwingend: Viszeralchirurgie, Gastroenterologie, Strahlentherapie, Hämatologie/Onkologie, Pathologie, Radiologie“ (40).

Die Anforderungen an den Facharztstandard untermauern die Wichtigkeit der Rolle der MTK als Wegbereiter für die weitere Patient:innenversorgung. Dieser Einfluss auf diagnostische und therapeutische Maßnahmen wurde in Studien beschrieben (41, 42). Studien zeigten, dass MTK die Diagnosesicherheit und klinisch relevante Outcomes verbessern (41, 43). Einen signifikanten Überlebensvorteil für Patient:innen, die in MTK vorgestellt wurden, konnte durch verschiedene Studien belegt werden (44-46). Andere konnten jedoch keine Verbesserung des Gesamtüberlebens (47-50) sehen. Speziell bei kolorektalem Karzinom

konnte gezeigt werden, dass Patient:innen, die zuvor in einer MTK vorgestellt wurden, eine höhere Rate an freien Resektionsrändern (R0-Resektion) aufwiesen (51).

Nach Abschluss einer Primärtherapie (beispielsweise einer durchgeführten Operation oder einer Chemotherapie) werden alle Patient:innen mit kolorektalen Karzinomen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt (1). Bei bestimmten Konstellationen sollen alle Erkrankten schon prätherapeutisch vorgestellt werden. So soll jedes Rektumkarzinom, jedes Kolonkarzinom in Stadium IV, jedes Karzinom mit dem Vorhandensein von metachronen Fernmetastasen sowie Lokalrezidive vorgestellt werden. Dasselbe gilt vor jeder lokal ablativen Maßnahme.

Die fachübergreifende Arbeit in einer MTK kann die Zusammenarbeit von niedergelassenen Ärzt:innen und Kliniken verbessern (33). Studien zeigen aber auch, dass dies zu Differenzen der unterschiedlichen Berufsgruppen führt (11, 52) und sich dies gegebenenfalls auch auf Entscheidungsprozesse auswirken kann (11).

2.8 Konkordanz der Tumorkonferenzempfehlungen

Wenige Studien haben die Konkordanz zu MTK-Empfehlungen bei Patient:innen mit kolorektalem Karzinom untersucht. Tabelle 5 zeigt die Studien inklusive Patient:innenanzahl und Konkordanzrate. Die Spanne liegt zwischen 60 und 100 %, wobei die Mehrheit der Studien eine Konkordanz von >80 % angibt.

Tabelle 5: Übersicht der Studienlage zur Umsetzung der MTK-Empfehlungen

Autor, (Jahr), Land	Zentrum	Zeitraum	Studienart	N	Konkordant (%)
Au-Yeung et. al, (2012), Australien	Single	02/2010-04/2012	Prospektiv	43	89
Krause et. al (2022), Deutschland	Single	01/2020-12/2020	Retrospektiv	283	69,0
Keikes et. al (2017), Niederlande	Multi- zentrisch	2016	Survey	110	> 60,0
Kiener (2020), Deutschland	Single	2011 - 2016	Retrospektiv	476	88,7
Lamy et. al (2019), Frankreich	Multi- zentrisch	2010	Retrospektiv	St. II 458 St. III 397 St. IV 516	81,0 71,0 68,0
Snelgrove et. al (2015), Kanada*	Single	09/2012- 06/2013	Prospektiv- longitudinal	42	100
Vinod et. al (2021), Australien	Single	02/2017-08/2017	Retrospektiv	87	74,7
Wood et. al (2008), UK	Single	05/2005-07/2006	Prospektiv	157	90

*nur Rektumkarzinom.

Quellen: (53-64), eigene Darstellung.

2.9 Ziel der Arbeit

Aufgrund der Komplexität der onkologischen Krankheitsbilder nehmen die Therapieoptionen für die jeweiligen Krebsentitäten zu (17, 65, 66). Daher ist eine multidisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener medizinischer Berufe erforderlich, um einen optimalen Therapieplan für jede einzelne Patientin und jeden einzelnen Patienten zu erreichen (9, 67). Der multidisziplinäre Teamansatz ist in der Krebsbehandlung weithin etabliert und wird in regelmäßig stattfindenden multidisziplinären Tumorkonferenzen (MTK) umgesetzt, an denen verschiedene Experten wie Onkolog:innen, Strahlentherapeut:innen, Chirurg:innen, aber teilweise auch Patholog:innen, Pflegekräfte und Palliativmediziner:innen teilnehmen (68). Als Teil des Nationalen Krebsplans der Bundesregierung zielen diese MTK darauf ab, die bestmögliche Therapiestrategie nach den neuesten evidenzbasierten medizinischen Erkenntnissen und den Leitlinien der nationalen medizinischen Fachgesellschaften zu entwickeln und dabei auf den individuellen Fall des Krebspatienten oder der Krebspatientin einzugehen (1, 69). Studien haben die Vorteile von MTK aufgezeigt, die zu einer besseren Therapiestratifizierung, einer besseren Einhaltung der nationalen Leitlinien (70) und zu einem längeren Überleben der Patient:innen führen (9-12, 71). Vorhandene internationale Studien über Konkordanz von MTK-Empfehlungen zeigen unterschiedliche Ergebnisse über das Ausmaß der Konkordanz. Während die meisten Erkrankten die empfohlene Behandlung erhalten (55-94%), gibt es nach wie vor einen signifikanten Anteil an Erkrankten mit teilweiser oder fehlender Konkordanz (14-16, 18-20, 60, 70, 72-76). Bisher untersuchten vorliegende Studien dieses Phänomen mit Schwerpunkt auf einzelne Krankheitsentitäten und Behandlungen in diversen klinischen Einrichtungen (12, 14-16, 18-20, 60, 70, 72, 73, 75), ließen dabei aber die Behandlung nach MTK außerhalb des Krebszentrums (z. B. in onkologischen Praxen) außer Acht (71).

Die Versorgungseinrichtung, in der die Patient:innen nach der Akutbehandlung therapiert werden, ist für die weitere Behandlung der Patient:innen verantwortlich. Daher ist es von entscheidender Bedeutung, die Konkordanz MTK-Empfehlungen im Zusammenhang zu der weiterbehandelnden Gesundheitseinrichtung zu untersuchen, um mögliche strukturelle Determinanten, die die Konkordanz von MTK-Empfehlungen beeinflussen, zu ermitteln. Mit

Ausnahme zweier Studien (16, 59) wird in den bisherigen Untersuchungen allein von Konkordanz und Diskordanz von MTK-Empfehlung gesprochen, sodass Fälle mit unvollständiger (partieller) Konkordanz, die nützliche Erkenntnisse liefern könnten, vernachlässigt werden. Mögliche Gründe für die Abweichung von den MTK-Empfehlungen liegen in der Regel in den Eigenschaften der Patient:innen oder in der Entscheidung des Behandlers. Studien, in denen untersucht wurde, ob nicht konforme Behandlungsentscheidungen „vertretbar“ waren, taten dies jedoch nur in dem Maße, wie Gründe für Diskordanz aus den vorhandenen Falldokumentationen ersichtlich waren (14, 76). Weitere Auswertungen zur Leitlinienkonformität bei nicht konkordanten Fällen sind erforderlich, da Abweichungen möglicherweise eher aus einer stärkeren Fokussierung auf die individuelle gesundheitliche Situation der Patient:innen resultieren als aus der Vernachlässigung von Leitlinien (77).

Wenige Studien unterscheiden (16, 59, 78) zwischen vollständiger Konkordanz, partieller Konkordanz - jedoch leitlinienkonform - und Diskordanz. Darüber hinaus wurde bisher nicht untersucht, wie sich unterschiedliche Versorgungsorganisationen wie zertifizierte Krebskrankenhäuser oder niedergelassene onkologische Praxen, in denen die Patient:innen nach der Erstdiagnose weiterbehandelt werden, auf die Konkordanz auswirken können. Schätzungen der Tumordokumentation des Pius-Hospitals gehen davon aus, dass ca. 50 % der Primärfälle aller Entitäten nach der MTK in domo weiterbehandelt werden. Die restlichen 50 % der Erkrankten werden in Praxen weiterversorgt. Möglicherweise gibt es Unterschiede zwischen ambulanten Praxen, die an medizinischen Netzwerken beteiligt sind, die MTK anbieten, und solchen, die dies nicht tun (79). Bislang ist unklar, ob interorganisatorische Unterschiede in der Weiterbetreuung/Behandlung mit der Diskordanz zur MTK-Empfehlung zusammenhängen. Daher sollten MTK und deren Empfehlungen auch unter dem Gesichtspunkt des jeweiligen Standortes verglichen werden, um Befunde auszuschließen, die auf Merkmale der Einrichtung selbst (z. B. Ressourcen, Arbeitsabläufe) zurückzuführen sind (80, 81).

Aufgrund des unterschiedlichen Ausmaßes der Zusammenarbeit zwischen Krebszentren und ihren externen Kooperationspartnern (bspw. ambulante onkologische Praxen) wird davon ausgegangen, dass es Unterschiede im Grad der Konkordanz in der Umsetzung der MTK-Empfehlungen gibt. Die retrospektive Analyse von 561 primär diagnostizierten Darmkrebspatient:innen zwischen 2015 und 2018 hat folgende Ziele:

- 1.) Untersuchung der Häufigkeit der Konkordanz und der Gründe für Abweichungen von der MTK-Empfehlung, wie etwa Patient:innencharakteristika oder Patient:innenwunsch.
- 2.) Untersuchung möglicher Zusammenhänge zwischen dem Grad der Konkordanz und klinischen Merkmalen (z. B. Diagnose, Geschlecht, Gesundheitseinrichtungen).
- 3.) Untersuchung potenzieller Zusammenhänge zwischen dem Konkordanzgrad und dem klinischen Ergebnisparameter Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Krebsentität.

3. Material und Methoden

In Kapitel 3 wird das Studiendesign und die Studienpopulation beschrieben. Darüber hinaus werden die Methodik und die angewendeten statistischen Auswertungsmethoden erläutert.

3.1 Studienpopulation

Um in die retrospektive Kohortenstudie aufgenommen zu werden, mussten die Patient:innen mindestens 18 Jahre alt sein und ihre Zustimmung zur Auswertung ihrer Daten zu wissenschaftlichen Zwecken erteilt haben. Diese Studie wurde von der medizinischen Ethikkommission der Universität Oldenburg (Ethikvotum Nr. 2018-100) genehmigt und in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Alle Patient:innen wurden zwischen 2015 und 2018 in einem zertifizierten Darmkrebszentrum am Pius Hospital Oldenburg erstmals diagnostiziert. Die Erkrankten mussten in einer MTK besprochen und eine MTK-Empfehlung erstellt werden. 615 Patient:innen mit kolorektalem Karzinom wurden retrospektiv überprüft. Weitere Einschlusskriterien waren verfügbare MTK-Protokolle sowie protokollierte Empfehlungen. In allen Fällen musste die eigentliche Therapie dokumentiert und die spätere Versorgungsorganisation bekannt sein. Patient:innen, die innerhalb der ersten 30 Tage nach Diagnosestellung verstarben, wurden ausgeschlossen. Final konnten 561 an kolorektalem Karzinom Erkrankte eingeschlossen werden, von denen die Übereinstimmung zu MTK-Empfehlungen bewertet wurde.

Abbildung 5 zeigt die Schritte und Gründe für den Studienausschluss von Patient:innen.

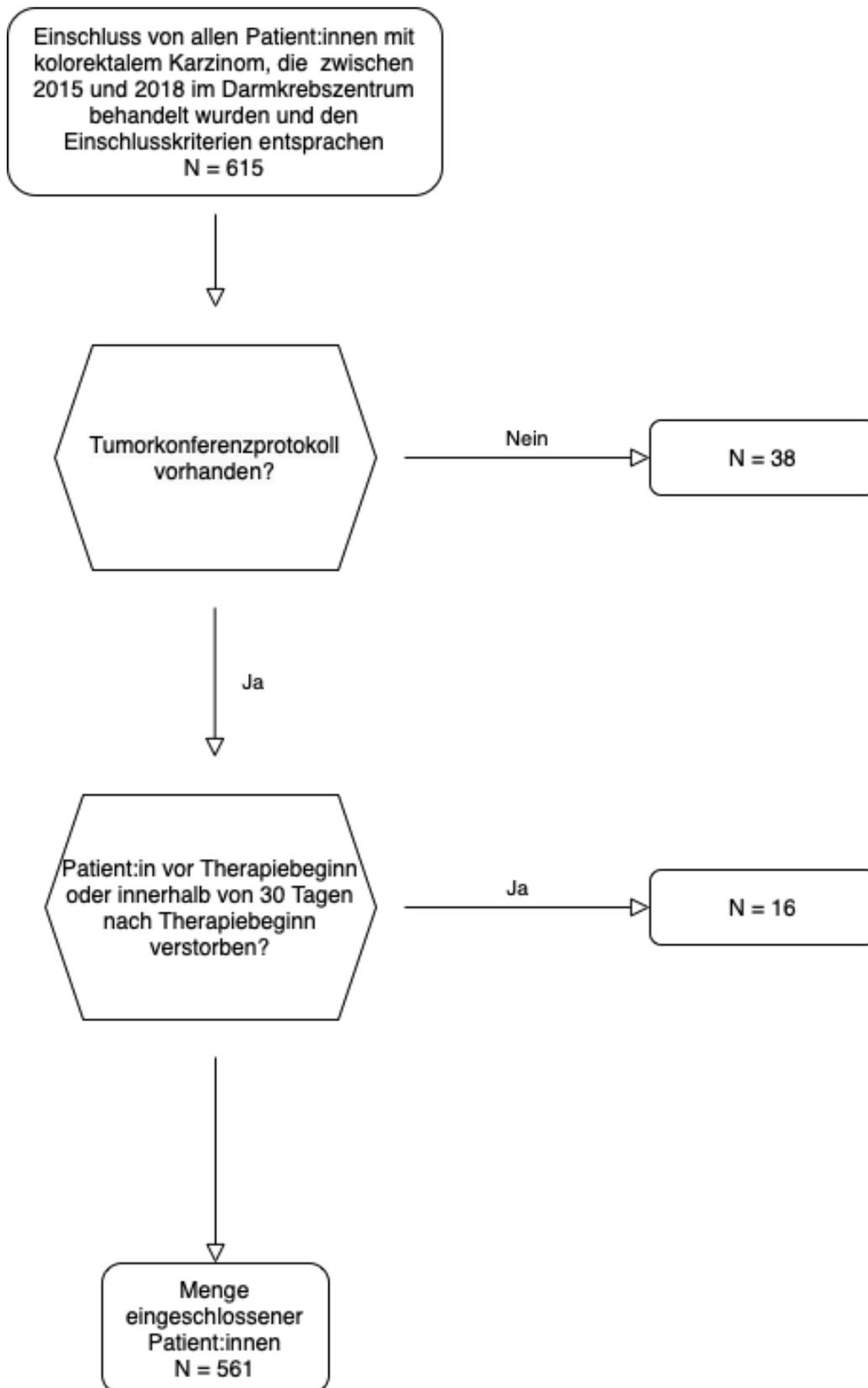


Abbildung 5: Einschlussprotokoll der Patient:innen

Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

3.2 Studiendesign

Im Zeitraum von April 2021 bis Dezember 2021 wurde die umfangreiche Datenerhebung eigenständig durchgeführt. Hierbei wurden klinische Daten der Patient:innen einschließlich Geschlecht, Alter, Diagnose, Histologie, UICC-Stadium, Raucherstatus, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Status¹, Metastasierungssituation, Komorbiditäten (Charlson-Comorbidity-Index (CCI)²), Familienstatus, Versicherungsart, Studienteilnahme, sowie der Konkordanzstatus und die Versorgungsorganisation erfasst. Darüber hinaus wurde zur Vervollständigung der Datensammlung, durch eine ausführliche Bearbeitung der computerarchivierten Originalakten (bestehend aus Tumorkonferenzprotokollen, Entlassbriefen, Pflegeinformationen, OP-Protokollen), manuell nach Informationen gesucht. Die Studiendaten wurden in einer computerbasierten, kennwortgeschützten Datenbank gespeichert. Um die Aussagekraft zu stärken, wurde die Konkordanz einer Stichprobe von 100 Patient:innen zudem von einer weiteren Forschungsleiterin beurteilt und verglichen. Zudem wurden alle Erkrankten, die als nicht konkordant angesehen wurden, zusätzlich vom Studienleiter beurteilt.

Hollunder et al. (16) wies darauf hin, dass es keine allgemein anerkannte Definition für die diskordante Umsetzung von MTK-Empfehlungen gebe. In dieser Arbeit wurde die Definition an der von Goeddde et al. (77) orientiert und unterscheidet 3 Kategorien der Konkordanz:

- 1.) Vollständig übereinstimmend: Die MTK-Empfehlungen sind gemäß den MTK-Protokollen vollständig umgesetzt.
- 2.) Teilweise übereinstimmend, partiell konkordant: Die MTK-Empfehlungen werden teilweise gemäß den MTK-Protokollen umgesetzt. Teilweise Übereinstimmung impliziert, dass die Behandlung, die Patient:innen tatsächlich erhalten haben, von den

¹ ECOG: Der Performance Status beschreibt den physischen Zustand von Krebserkrankten und dient der Quantifizierung des allgemeinen Wohlbefindens und der Einschränkungen bei Aktivitäten des alltäglichen Lebens (82. Flexikon D. Performance Status.

² CCI: Der Charlson comorbidity index ist ein Scoring System, das zur ungefähren Beurteilung der Mortalität von Erkrankten bei 19 Grunderkrankungen dient. Außerdem wird das Alter der Erkrankten hinzuaddiert (83. Flexikon D. Charlson-Komorbiditätsindex.

MTK-Empfehlungen in den MTK-Protokollen abweicht, aber dennoch den klinischen Leitlinien entspricht. Beispielsweise kann es sein, dass eine bestimmte Operation und Chemotherapie durch die MTK-Konferenz empfohlen worden ist, aber nur eines von beidem durchgeführt wurde.

- 3.) Diskordant: Die tatsächliche Therapie weicht von den MTK-Empfehlungen in den MTK-Protokollen derart ab, dass sie nicht den klinischen Leitlinien entspricht. Dies kann auch bedeuten, dass keine Behandlung erfolgt ist, obwohl nach den klinischen Leitlinien eine Behandlung indiziert gewesen wäre.

Alle Patient:innen und die tatsächliche Therapie, die sie erhielten, nachdem sie in einer MTK besprochen wurden, wurden gemäß den drei Konkordanzkategorien bewertet. Abweichungen von der empfohlenen Therapie wurden dokumentiert und mögliche Gründe identifiziert. Mögliche Diskordanzgründe waren Patient:innenwunsch, Patient:innencharakteristika, Entscheidung des Behandelten, Tod vor Therapie und Tod während der Therapie. Alle eingeschlossenen Patient:innen wurden für einen Zeitraum von 42 Monaten nachbeobachtet.

Frühere Studien untersuchten die Konkordanz von Krebsentitäten von Patient:innen im klinischen Umfeld (15, 19, 71) jedoch nicht im ambulanten Setting. Die vorliegende Studie unterscheidet zwischen Patient:innen, die nach der MTK in den jeweiligen Krebszentren behandelt wurden, und denen, die extern ambulant weiterversorgt wurden. Zwischen 20-30 % der Erkrankten, die im Krebszentrum erstmals diagnostiziert und in einer MTK besprochen wurden, werden ambulant weiterversorgt.

3.3 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse wurden die klinischen Daten aufgearbeitet und mittels der IBM-Statistiksoftware SPSS Version 28 analysiert. Patient:innencharakteristika und Tumorcharakteristika wurden hinsichtlich Konkordanzrate mittels Chi-Quadrat Test, t-test oder exaktem Test nach Fischer verglichen.

Um die Zusammenhänge zwischen Konkordanz und dem klinischen Ergebnisparameter Gesamtüberleben (OS) zu untersuchen, wurden explorativ nicht-parametrische Überlebenszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Berechnungen durchgeführt. Zur Berechnung der p-Werte wurde der Log-Rang-Test angewendet. Bei dieser Analyse wurden die unterschiedlichen Zeitpunkte der Erstdiagnose und die unterschiedlichen Beobachtungszeiträume der Patient:innen berücksichtigt (84).

Um die Einflussfaktoren auf den Konkordanzstatus zu ermitteln, wurden logistische Regressionen berechnet. Dafür wurden manuell inhaltliche sinnvolle Blöcke gebildet und anschließend ein schrittweises zweistufiges Modell berechnet. Zunächst wurden nur Variablen eingeschlossen, die das Erkrankungsstadium beschreiben. Im ersten Schritt wurden soziodemografische Variablen hinzugefügt, und im finalen zusätzlich das Versorgungsinstitut. Die Ergebnisse werden als Odds Ratio (OR) mit den dazugehörigen 95 %- Konfidenzintervallen angegeben.

Darüber hinaus wurde zur Untersuchung multikausaler Zusammenhänge ein Cox-Regressionsmodell konstruiert, um das mediane Gesamtüberleben in einer multivariaten Analyse separat vorherzusagen. Cox-Regressionsmodelle werden geschätzt, um Korrelationen zwischen Patient:innenmerkmalen, Versorgungsorganisationen, dem Konkordanzstatus und dem Gesamtüberleben zu untersuchen (85). In dem Cox-Regressionsmodell wurden folgende Kovariaten verwendet: Diagnose, UICC-Stadien, Metastasierung, Alter, Geschlecht, CCI, ECOG-Status, Raucherstatus, Familienstatus, Versicherungsart, Studienteilnahme, Versorgungsinstitut und Konkordanzstatus. Anschließend wurden die Kovariaten Schritt für Schritt mit dem umgekehrten Verfahren nach Forest ausgeschlossen. Die Ergebnisse werden als Hazard Ratio (HR) mit einem 95 %-Konfidenzintervall und den dazugehörigen p-Werten angegeben.

4. Ergebnisse

Die Ergebnisse der Untersuchung werden wie folgt dargestellt: (1) es erfolgt eine deskriptive Beschreibung der klinischen Charakteristika des Studienkollektivs, (2) gefolgt von einer deskriptiven Beschreibung der Konkordanz und der Gründe für Diskordanz, (3) es werden die Ergebnisse der logistischen Regression zur Erklärung der Konkordanz aufgezeigt und (4) es werden die Ergebnisse des Gesamtüberlebens aufgezeigt. Hier werden zunächst die unadjustierten Kaplan-Meier Kurven präsentiert, gefolgt von Cox-Regressionen.

4.1 Deskriptive Ergebnisse der klinischen Charakteristika

Das Durchschnittsalter lag bei 70 Jahren, die Geschlechter war gleichmäßig verteilt. Abbildung 6 zeigt eine genaue Verteilung der Altersgruppen und Abbildung 7 die Geschlechterverteilung.

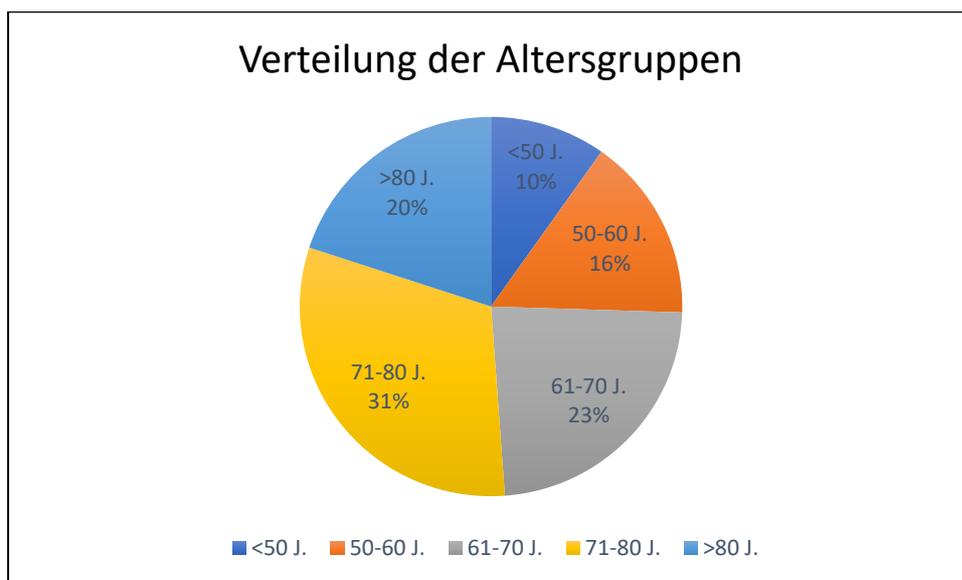


Abbildung 6: Verteilung der Altersgruppen der Studienpopulation

Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

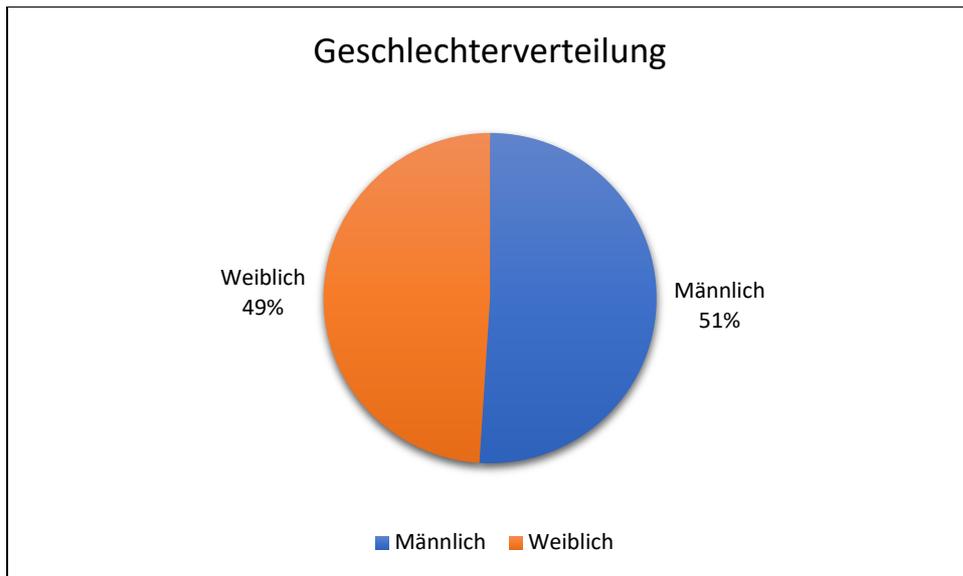


Abbildung 7: Geschlechterverteilung der Studienpopulation

Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

Insgesamt wiesen 65/561 (12 %) der Patient:innen eine Lebermetastase auf. Von den vorgestellten Fällen wurden 84 % (n = 473/561) als UICC-Stadium I-III eingestuft. Abbildung 8 zeigt die detaillierte Verteilung nach Stadien. Das Stadium 0 umfasste drei Patient:innen mit In-situ-Krebs und wurden in der Abbildung dem Stadium 1 hinzugefügt.

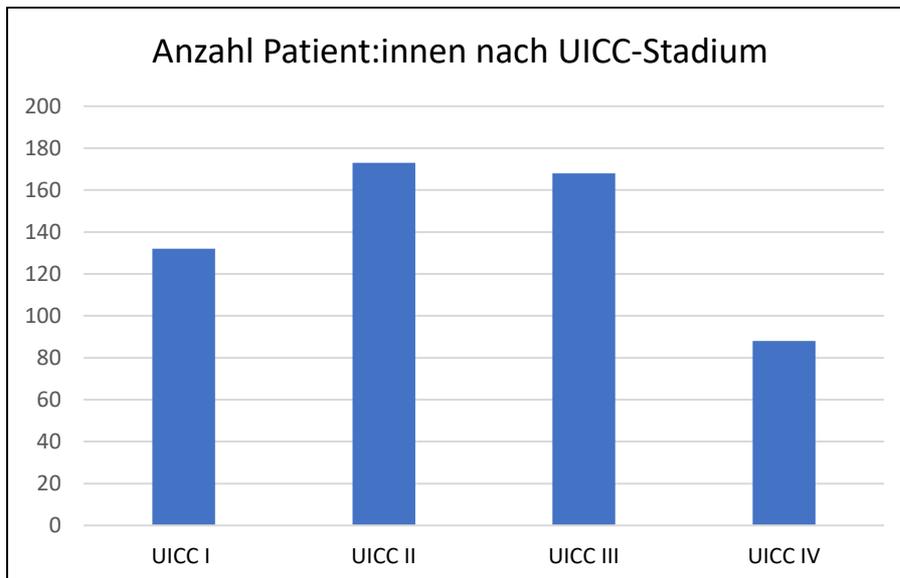


Abbildung 8: Anzahl Patient:innen nach UICC-Stadium

Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

Abbildung 9 zeigt die Verteilung nach Tumorentität. Die Zahl der Patient:innen die an einem Kolonkarzinom erkrankt waren, war höher als die derjenigen, die an einem Rektumkarzinom erkrankten. Von den an Kolonkarzinom Erkrankten befanden sich mehr Patient:innen im Stadium IV (17 %) als Patient:innen mit Rektumkarzinom (13 %).

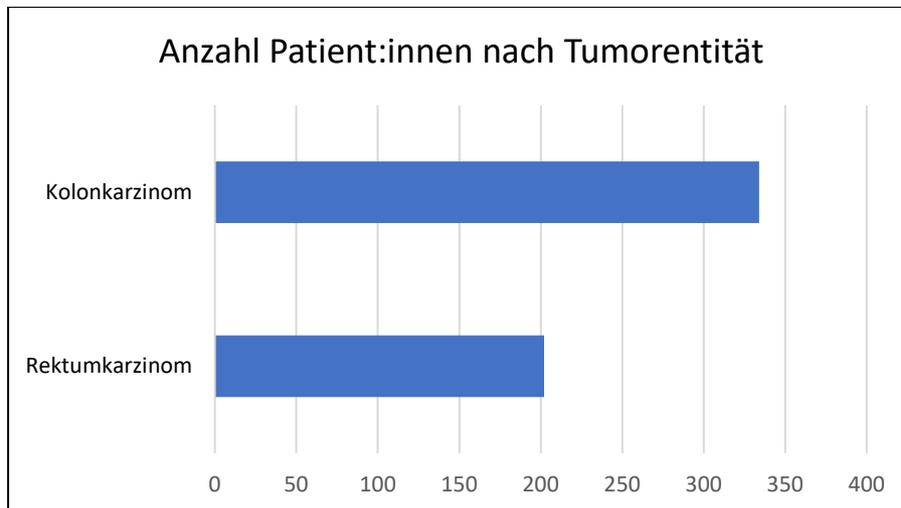


Abbildung 9: Anzahl der Patient:innen nach Tumorentität

Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

Klinische Charakteristika der Patient:innen sind in Tabelle 6 dargestellt und wurden anhand der Versorgungsorganisation analysiert.

Tabelle 6: Klinische Charakteristika in Abhängigkeit vom Konkordanzstatus

Klinische Charakteristika				
Variable	Konkordant n=536 (95,5%)	Diskordant n=25 (4,5%)	Total N=561 (100%)	P-Wert
Versorgungsorganisation				0,222
Krebszentrum	420 (96,1)	17 (3,9)	437 (77,9)	
Externe ambulante Praxen	116 (93,5)	8 (6,5)	124 (22,1)	
Diagnose				0,525
Kolon	334 (96,0)	14 (4,0)	348 (62,0)	
Rektum	202 (94,8)	11 (5,2)	213 (38,0)	
Histologie				0,760
Adenokarzinom	534 (99,6)	25 (4,5)	559 (99,6)	
GIST	2 (100)	0 (0)	2 (0,4)	
Lebermetastasen				0,947
ja	62 (95,4)	3 (4,6)	65 (11,6)	
nein	474 (95,6)	22 (4,4)	496 (88,4)	
UICC Stadien				0,011

Klinische Charakteristika				
Variable	Konkordant n=536 (95,5%)	Diskordant n=25 (4,5%)	Total N=561 (100%)	P-Wert
St. I	131 (99,3)	1 (2,7)	131 (23,5)	
St. II	168 (97,1)	5 (2,9)	173 (30,8)	
St. III	153 (91,1)	15 (8,9)	168 (29,9)	
St. IV	84 (95,5)	4 (4,5)	88 (15,7)	
Erkrankungsalter				0,044
median/(SD)	63 (50-76)	80 (71-89)	70 (57-83)	
Geschlecht				0,760
weiblich	262 (95,3)	13 (4,7)	275 (49,0)	
männlich	274 (95,8)	12 (4,2)	286 (51,0)	
ECOG-Status*				0,178
0 und 1	417 (96,1)	17 (3,9)	434 (78,8)	
≥2	109 (93,2)	8 (6,8)	117 (21,2)	
CCI-Status				0,127
0-2	210 (97,2)	6 (2,8)	216 (38,5)	
>2	326 (94,5)	19 (5,5)	345 (61,5)	
Lokalisation Kolonkarzinom				0,251
rechte Seite	185 (94,9)	10 (5,1)	195 (56,5)	
linke Seite	146 (97,3)	4 (2,7)	150 (43,4)	
Lokalisation Rektumkarzinom				0,506
oberes Drittel	61 (96,8)	2 (3,2)	63 (29,6)	
mittleres Drittel	76 (92,7)	6 (7,3)	82 (38,5)	
unteres Drittel	65 (95,6)	3 (4,4)	68 (31,9)	
Familienstatus*				<0,001
verheiratet	363 (98,6)	5 (1,4)	368 (67,8)	
single	34 (91,9)	3 (8,1)	37 (6,8)	
verwitwet	85 (85,0)	15 (15,0)	100 (18,4)	
geschieden	36 (94,7)	2 (7,0)	38 (7,0)	
Studienteilnahme				0,436
ja	77 (93,9)	5 (6,1)	82 (14,6)	
nein	459 (95,8)	20 (4,2)	479 (85,4)	
Versicherung				0,454
GKV	463 (95,3)	23 (4,7)	486 (87,1)	
PKV	70 (97,2)	2 (2,8)	72 (12,9)	

* Bei zehn Fällen war kein ECOG-Status vorhanden**Bei 18 Fällen war kein Familienstatus eruiert. UICC-stage, Union for International Cancer Control; SD, Standardabweichung; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Groups; CCI, Charlson Comorbidity Score; GKV, Gesetzliche Krankenversicherung; PKV, Private Krankenversicherung.

In Tabelle 7 werden die klinischen Charakteristika in Abhängigkeit der Versorgungsorganisation dargestellt.

Tabelle 7: Klinische Charakteristika nach Versorgungsorganisation

		Alle (N = 561)		Darmkrebszentrum (N = 437, 77,9%)		Externe Praxen (N=124, 22,1%)	
		N	%	N	%	N	%
Geschlecht	Männlich	286	51,0	237	54,2	49	39,5
	Weiblich	275	49,0	200	45,8	75	60,5
Familienstatus	Verheiratet	368	65,6	297	70,0	71	59,7
	Single	37	6,6	30	7,1	7	5,9
	Verwitwet	100	17,8	71	16,7	29	24,4
	Geschieden	38	6,8	26	6,1	12	10,1
	Fehlend	18	3,2	13	3,0	5	4,0
Versicherung	GKV	486	86,6	375	85,8	111	89,5
	PKV	72	12,8	59	13,5	13	10,5
	Fehlend	3	0,5	3	0,7	0	0
Lebensstatus	Lebend	375	66,8	309	70,7	58	46,8
	Verstorben	186	33,2	128	29,3	66	53,2
Tumorentität	Kolon	348	62,0	261	59,7	87	62,9
	Rektum	213	38,0	176	40,3	37	37,1
ECOG	0/1	434	77,4	331	77,3	103	83,7
	≥2	117	20,9	97	22,7	20	16,3
	Fehlend	10	1,8	9	2,1	1	0,8
Studienteilnahme	Ja	82	14,6	371	84,9	108	87,1
	Nein	479	85,4	66	22,7	16	12,9
Lebermetastasen	Vorhanden	65	11,6	404	92,4	92	74,2
	Keine	496	88,4	33	7,6	32	25,8
CCI	0-2	216	38,5	163	37,3	53	42,7
	>2	345	61,5	274	62,7	72	57,3

		Alle (N = 561)		Darmkrebszentrum (N = 437, 77,9%)		Externe Praxen (N=124, 22,1%)	
		N	%	N	%	N	%
Konkordanz	Voll	537	95,7	418	95,7	116	93,5
	Partiell	13	2,3	8	1,8	5	4,0
	Nicht	11	2,0	8	1,8	3	2,4
UICC-Stadium	I-III	437	84,3	395	90,4	78	62,9
	IV	88	15,7	42	9,6	46	37,1
Histologie	Adeno	559	99,6	435	99,5	124	100
	GIST	2	0,4	2	0,5	0	0
Strecke	≤ 25km	417	74,3	330	75,7	87	71,9
	> 25km	140	25,0	106	24,3	34	28,1
	Fehlend	4	0,7	1	0,2	3	2,4
Tumorlokalisierung Rektum	Oben/Mitte	145	68,1	121	68,7	24	64,9
	Unten	68	31,9	55	31,3	13	35,1
Tumorlokalisierung Kolon	Rechts	195	56,5	146	56,4	49	57,0
	Links	150	43,5	113	43,6	37	43,0
OS (Monate)		31 (11,0 - 51,0)		32 (11,5 – 52,5)		30 (11,4 – 48,6)	
Erkrankungsalter (Jahre)		70 (56,7 – 83,3)		70 (56,7 – 83,3)		67 (53,8 – 80,2)	

UICC-stage, Union for International Cancer Control; SD, Standardabweichung; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Groups; CCI, Charlson Comorbidity Score; GKV, Gesetzliche Krankenversicherung; PKV, Private Krankenversicherung; OS, Gesamtüberleben.

4.2 Deskriptive Ergebnisse der Konkordanzrate und Gründe für Diskordanz

Insgesamt waren bei 537/561 (96 %) der Patient:innen die MTK-Empfehlungen komplett konkordant umgesetzt. Eine partiell-konkordante Umsetzung der MTK-Empfehlungen wurde bei 13 Patient:innen (2 %, n = 13/561) gefunden. 11 Patient:innen (2 %, n = 11/561) wurden diskordant zu der MTK-Empfehlung behandelt. Es wurde eine signifikante Abhängigkeit zwischen konkordant vs. diskordant für folgende klinische Merkmale festgestellt: Alter bei Diagnosestellung ($P = 0,044$), UICC-Stadien ($P = 0,011$) und Familienstatus ($P = <0,001$).

Abbildung 10 zeigt die Verteilung der Konkordanzrate der Studienpopulation. Aufgrund der geringen Anzahl partiell-konkordanter und diskordanter Fälle wurden diese Fälle in den folgenden Berechnungen als diskordant zusammengefasst.

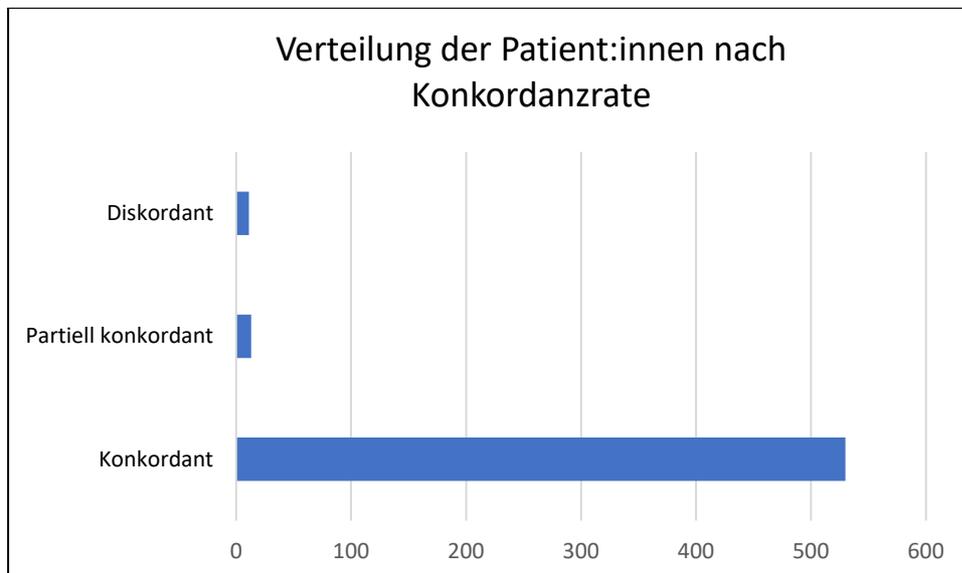


Abbildung 10: Umsetzung der Tumorboardbeschlüsse nach Anzahl der Patient:innen

Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

Tabelle 8 zeigt die Gründe für die Nichtübereinstimmung der MTK-Empfehlungen. Hauptgründe für Diskordanz waren der Wunsch der Patient:innen (79,2 %, n = 19/24), gefolgt von der Entscheidung des Behandlers (12,5 %, n = 3/24).

Tabelle 8: Gründe für Diskordanz

Grund	Häufigkeit (n)	In %
Patient:innenwunsch	19	79,2
Patient:innencharakteristika	2	8,3
Entscheidung des Behandlers	3	12,5
Tod bevor Therapiebeginn	0	0
Tod während Therapie	0	0
Gesamt	24	100

4.3 Logistische Regression zur Erklärung der Konkordanzrate

Die Ergebnisse der logistischen Regression sind in Tabelle 9 mit Odds-Ratios (OR) und 95 % - Konfidenzintervallen (KI) dargestellt. Da die KI die Signifikanz angeben wurde für eine bessere Übersichtlichkeit auf Angabe der p-Werte in Tabelle 9 verzichtet. Auf der Krankheitsebene betrug das R-Quadrat betrug 2,4 %. Keine Variable hatte signifikanten Einfluss auf dieses Modell.

Im zweiten Modell wurden die folgenden Kovariablen, die den soziodemografischen Status beschreiben, wie Alter, Geschlecht und Familienstand, hinzugefügt. Die Kovariablen Familienstand ($P = <0,001$), Diagnose ($P = 0,032$) und Alter bei Erkrankung ($P = 0,027$) trugen signifikant zum Modell bei. Das zweite Modell führte zur größten Reduzierung der unerklärten Varianz bei der Konkordanz, der R-Quadratwert stieg auf 21,7 %.

Im dritten Modell wurde die für die Behandlung zuständige Versorgungsorganisation hinzugefügt. Die Kovariablen Familienstand ($P = <0,001$), Diagnose ($P = 0,024$) und Alter bei Diagnose ($P = 0,021$) trugen signifikant zum Modell bei. Der R-Quadrat-Wert stieg auf 22,7 %.

Tabelle 9: Logistische Regression zu Einflussfaktoren der Konkordanz

Inhaltlicher Block	Schritt 1		Schritt 2		Schritt 3	
	OR	KI	OR	KI	OR	KI
Erkrankungsdefinierende Faktoren						
Diagnose: Rektum RG: Kolon	0,672	0,292 – 1,549	0,346	0,131 – 0,914	0,318	0,118 – 0,859
ECOG >2 RG: ECOG 1-2	0,308	0,244 – 1,559	0,920	0,328 – 2,580	0,826	0,289 – 2,359
UICC IV RG: UICC I-III	1,090	0,156 – 7,596	1,008	0,126 – 8,067	1,318	0,155 – 11,174
Lebermetasten RG: Keine Lebermet.	0,895	0,101 – 7,974	0,787	0,076 – 8,133	0,689	0,064 – 7,378
CCI ≥3 RG: CCI 0-2	0,535	0,200 – 1,426	2,379	0,462 – 12,248	2,461	0,477 – 12,698
Soziodemographische Faktoren						
Geschlecht: Weiblich RG: Männlich			1,955	0,795 – 5,035	1,940	0,747 – 5,034
Familienstatus: verheiratet RG: alleinstehend			0,093	0,031 – 0,272	0,101	0,034 – 0,296
Versicherung: PKV RG: GKV			1,962	0,401 – 9,614	1,796	0,365 – 8,830
Studienteilnahme: ja RG: Keine Teilnahme			0,533	0,169 – 1,682	0,484	0,151 – 1,554
Erkrankungsalter			1,077	1,009 – 1,150	1,083	1,012 – 1,158
Versorgungsorganisation						
Darmkrebszentrum RG: Externe Praxen					0,494	0,180 – 1,358
R² (%)	2,4		21,7		22,7	

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Groups; UICC, Union for International Cancer Control; CCI, Charlson-Comorbidity Score; PKV, Private Krankenversicherung; GKV, Gesetzliche Krankenversicherung; RG, Referenzgruppe;

Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

4.4 Überlebenszeitanalysen

4.4.1 Kaplan-Meier-Kurven

Mithilfe von Überlebenszeitanalysen soll die Fragestellung beantwortet werden, ob es potenzielle Zusammenhänge zwischen dem Konkordanzgrad und der Versorgungsorganisation hinsichtlich dem klinischen Ergebnisparameter Gesamtüberleben gibt. Hierfür wurden explorative, nicht-parametrische Überlebenszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Berechnungen für das Gesamtüberleben durchgeführt. Die p-Werte wurden mittels Log-Rang-Test berechnet. Die Überlebenszeitkurven zum Konkordanzstatus und der Versorgungsorganisation wurden einmal für alle Stadien berechnet und einmal separat für alle Patient:innen im UICC-Stadium I-III. Weiterhin wurden zu allen Variablen, welche in Tabelle 6 signifikant waren (UICC-Stadium, Familienstatus, Erkrankungsalter) weitere Kurven berechnet. Zur Beantwortung der Forschungsfrage nach Einfluss der Tumorentität wurden auch Überlebenszeitanalysen nach Rektum- und Kolonkarzinom berechnet. Die restlichen signifikanten Kaplan-Meier Kurven (CCI, ECOG) sind im Anhang beigefügt.

Überlebenszeitkurven zum Konkordanzstatus

Das mediane Gesamtüberleben für die gesamte Kohorte ab der Erstdiagnose betrug 65 Monate (n = 561). Werden die Gruppen in konkordante (n = 530; 94,5 %) und diskordante Empfehlungen (n= 25; 4,5 %) gepoolt, hatten Patient:innen mit konkordanten Empfehlungen ein Gesamtüberleben von 65 Monaten (KI: 56,74 – 73,26). Patient:innen, die diskordant zu den MTK-Empfehlungen behandelt wurden hatten ein OS von 43 Monaten (KI: 22,41 - 63,58). Der P-Wert lag bei 0,094. Abbildung 11 zeigt die Überlebenskurven im Detail.

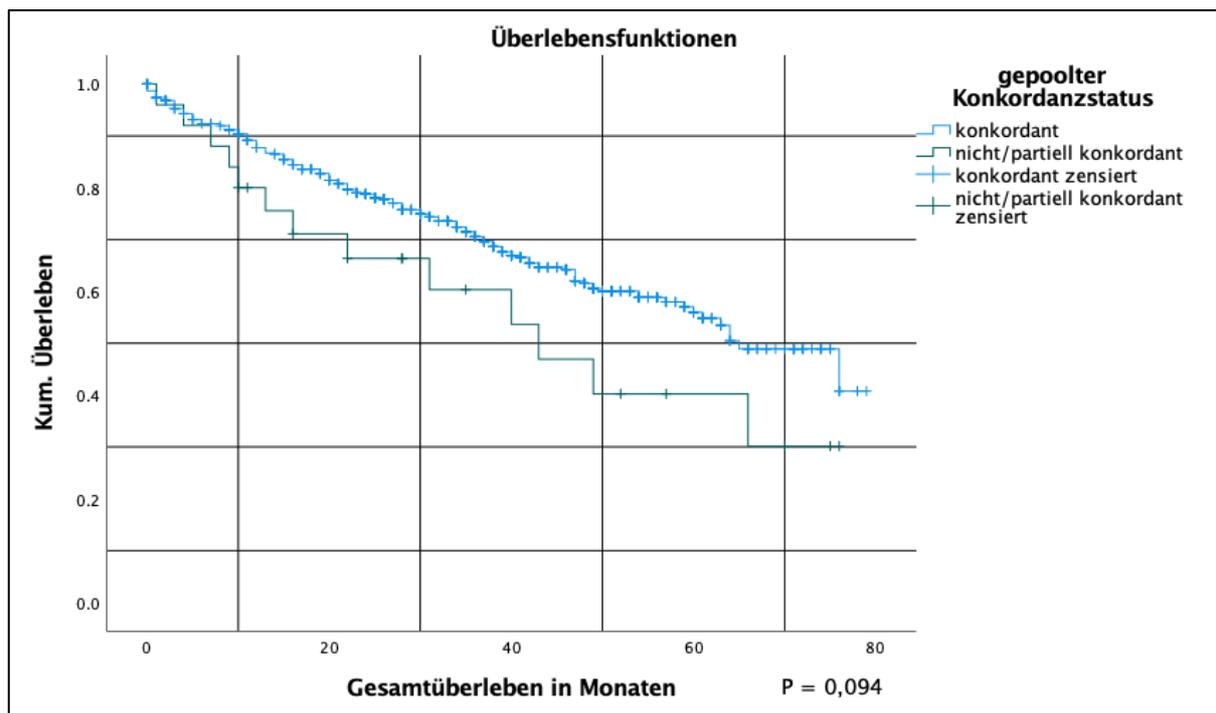


Abbildung 11: Überlebenszeitkurven zum gepooltem Konkordanzstatus

Kaplan-Meier-Kurve zum medianen Gesamtüberleben von Patient:innen mit Konkordanz und teilweiser Konkordanz oder Diskordanz; medianes Gesamtüberleben in Monaten; für die Berechnung des P-Wertes wurde der Log-Rank-Test verwendet.

Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

Überlebenszeitkurven zur Versorgungsorganisation

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($P = 0,001$) im Gesamtüberleben abhängig von der Versorgungsorganisation. Das mediane Überleben für Patient:innen, die im Darmkrebszentrum behandelt wurden lag bei 76 Monaten ($n = 309$). Ein Konfidenzintervall konnte nicht berechnet werden, da über 50 % der Patient:innen in dieser Gruppe zum Zeitpunkt der Analyse lebten. Bei Patient:innen, die in externen onkologischen Praxen weiterversorgt wurden, lag es bei 47 Monaten (KI: 37,95 – 56,05; $n = 124$). Abbildung 12 zeigt die Überlebenskurven im Detail.

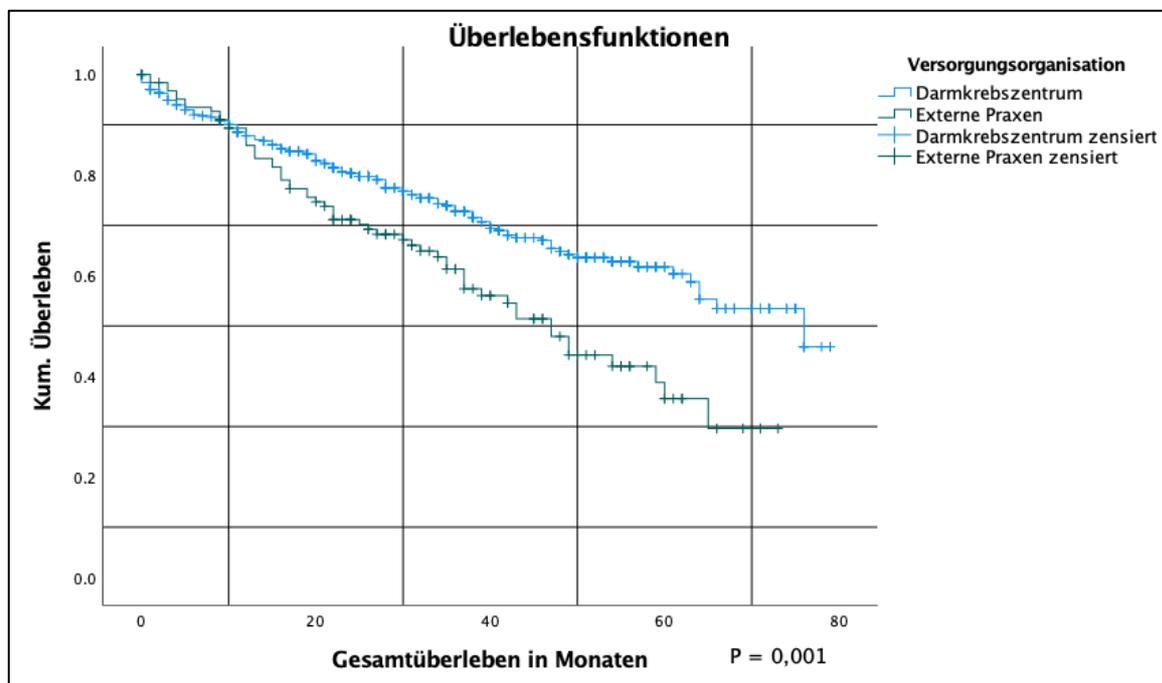


Abbildung 12: Überlebenszeitkurven zur Versorgungsorganisation

Kaplan-Meier-Kurve zum medianen Gesamtüberleben von Patient:innen nach Versorgungsorganisation; medianes OS in Monaten; für die Berechnung des P-Wertes wurde der Log-Rank-Test verwendet.

Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

Überlebenszeitkurven zur Entität

Bei der Unterscheidung zwischen Kolonkarzinom und Rektumkarzinom war das Gesamtüberleben für Patient:innen mit Rektumkarzinom mit 76 Monaten (KI: 50,91 – 101,09; n = 213) numerisch länger als für Patient:innen mit einem Kolonkarzinom (65 Monaten; KI: 56,89 – 73,11, n = 348). Dieser Unterschied war nicht signifikant (P = 0,509). Abbildung 13 zeigt die Überlebenskurven im Detail.

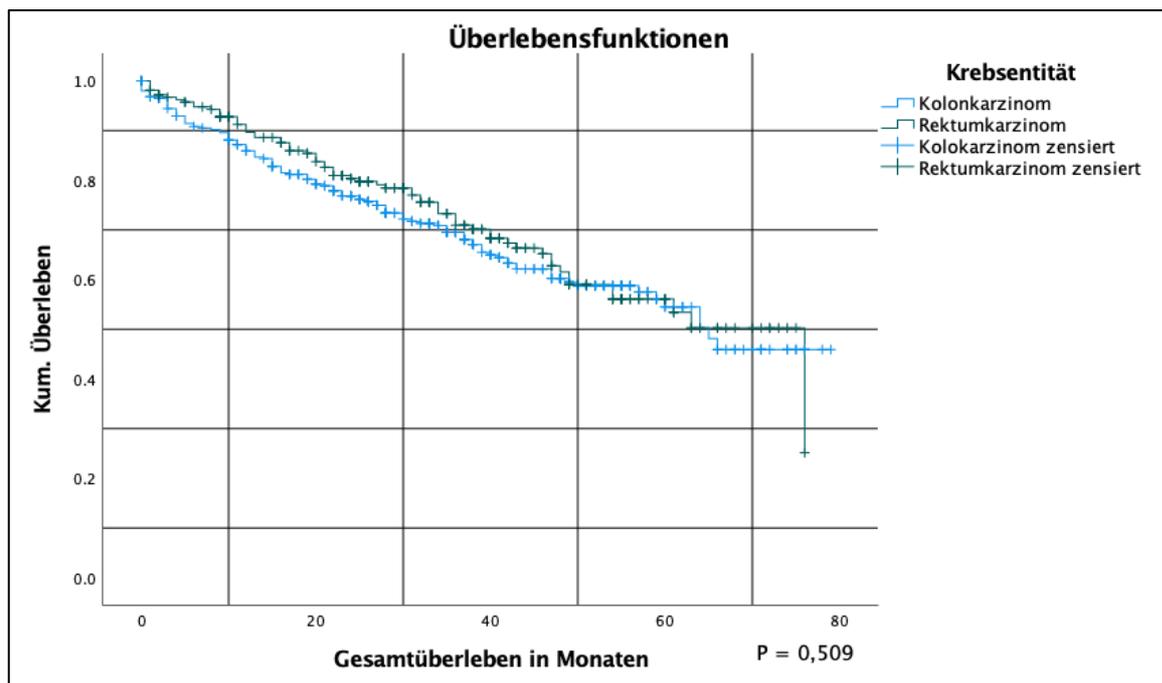


Abbildung 13: Überlebenszeitkurven zur Krebsentität

Kaplan-Meier-Kurve zum medianen Gesamtüberleben von Patient:innen nach Krebsentität; medianes Gesamtüberleben in Monaten; für die Berechnung des P-Wertes wurde der Log-Rank-Test verwendet.

Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung.

Überlebenszeitkurven zu UICC-Stadien

Bei Betrachten der einzelnen UICC-Stadien zeigt sich ein signifikanter ($P = <0,001$) Überlebensvorteil der früheren Stadien (UICC I-III). Hier lag das mediane Gesamtüberleben bei 76 Monaten ($n = 473$). Ein Konfidenzintervall konnte nicht berechnet werden, da über 50 % der Patient:innen in dieser Gruppe zum Zeitpunkt der Analyse lebten. Im Stadium IV ($n = 88$) betrug das Gesamtüberleben nur 15 Monate (KI 12,03 – 17,97). Abbildung 14 zeigt die Überlebenskurven im Detail.

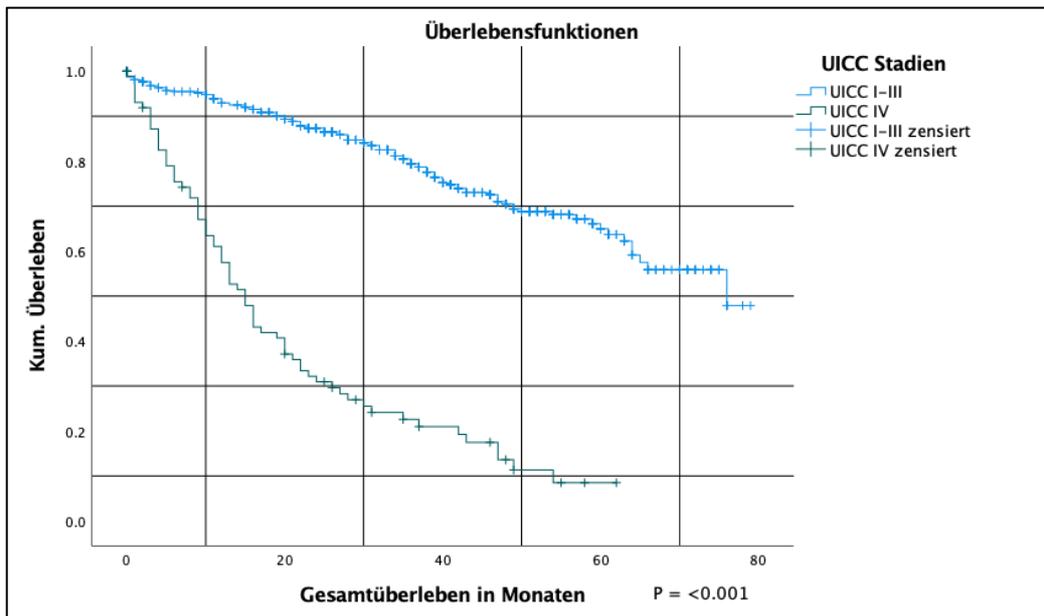


Abbildung 14: Überlebenszeitkurven UICC-Stadien

Kaplan-Meier-Kurve zum medianen Gesamtüberleben von Patient:innen nach Versorgungsorganisation; medianes Gesamtüberleben in Monaten; für die Berechnung des P-Wertes wurde der Log-Rank-Test verwendet.

Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung.

Überlebenszeitkurven zum Erkrankungsalter bei Erstdiagnose

Steigendes Alter führt zu einem signifikant niedrigerem Gesamtüberleben ($P = <0,001$). Während es im Median bei 65 Monaten (KI 56,89 – 73,11, $n = 561$) lag, lag es bei den über 80-Jährigen bei 38 Monate (KI 25,78 – 50,22). Abbildung 15 zeigt die Überlebenskurven im Detail.

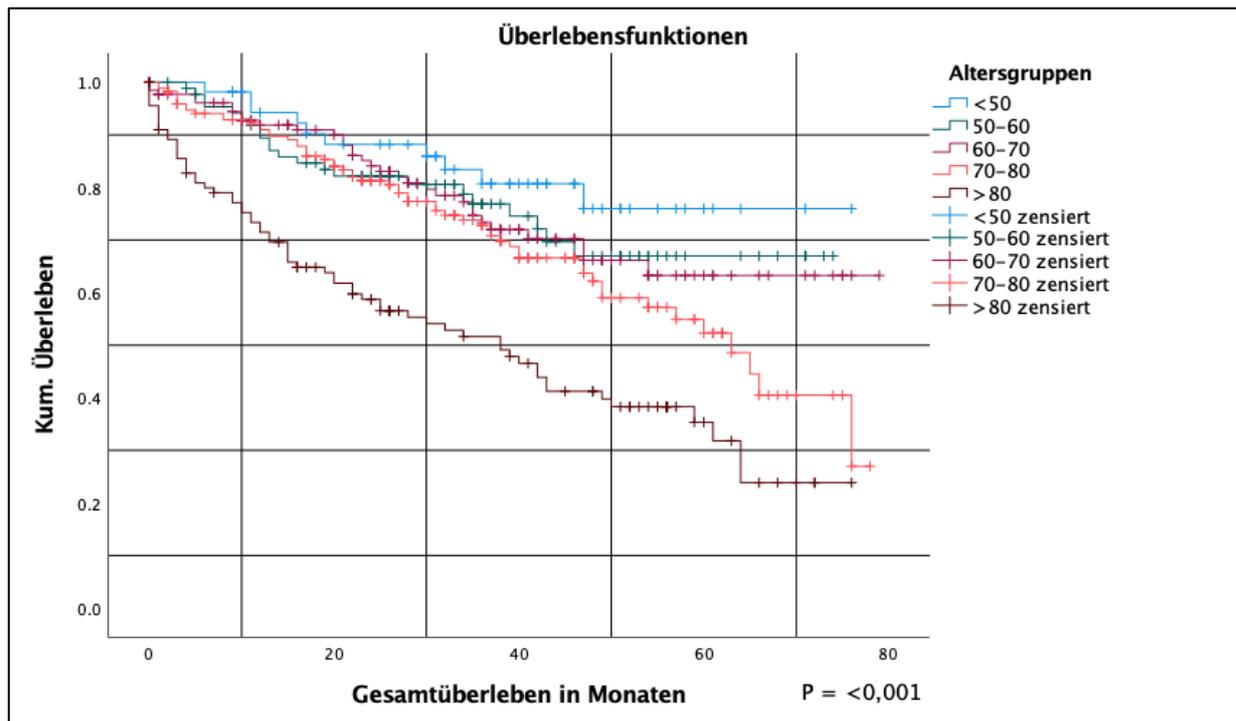


Abbildung 15: Überlebenszeitkurven zum Erkrankungsalter

Kaplan-Meier-Kurve zum medianen Gesamtüberleben von Patient:innen nach Altersgruppen; medianes Gesamtüberleben in Monaten; für die Berechnung des P-Wertes wurde der Log-Rank-Test verwendet.

Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung.

Überlebenszeitkurven zum Familienstatus

Beim Betrachten des Familienstatus zeigte sich bei alleinstehenden Personen ein signifikant niedrigeres Gesamtüberleben ($P = 0,018$) mit 50 Monaten (KI 34,23 – 65,77, $n = 175$). Bei verheirateten Personen ($n = 368$) lag das mediane Überleben bei 64 Monaten. Ein Konfidenzintervall konnte nicht berechnet werden, da über 50 % der Patient:innen in dieser Gruppe zum Zeitpunkt der Analyse noch lebten. Abbildung 16 zeigt die Überlebenskurven im Detail.

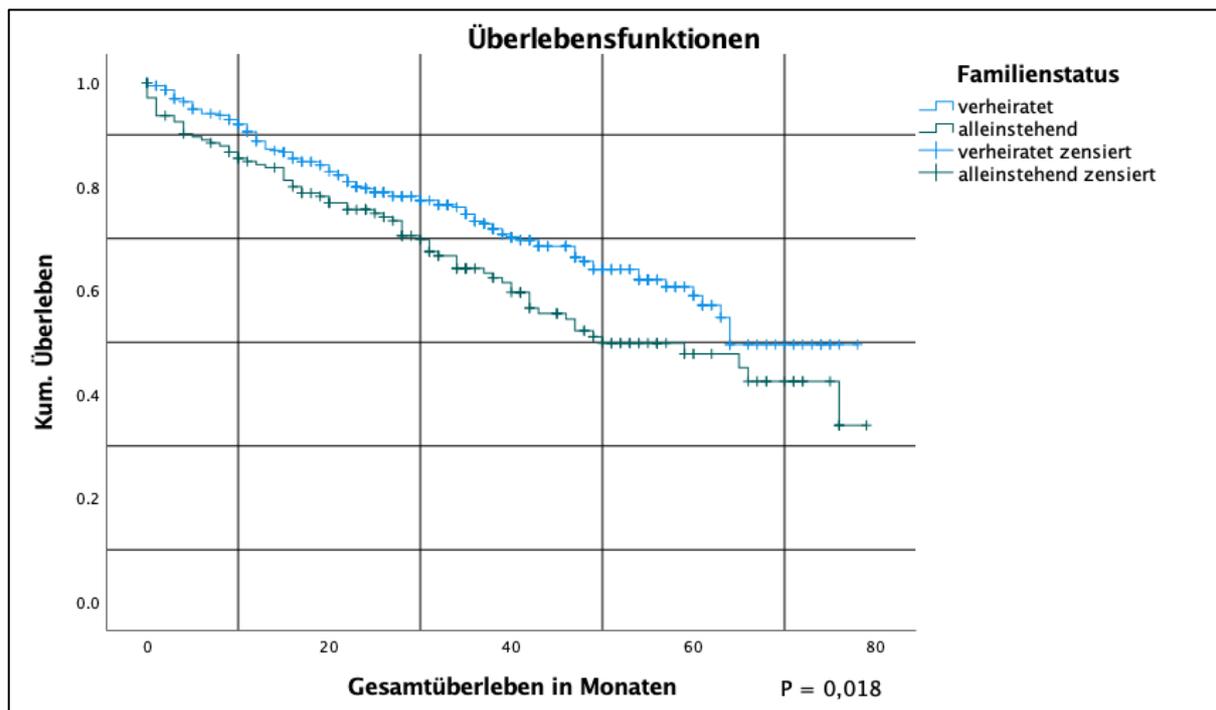


Abbildung 16: Überlebenszeitkurven zum Familienstatus

Kaplan-Meier-Kurve zum medianen Gesamtüberleben von Patient:innen nach Familienstatus; medianes Gesamtüberleben in Monaten; für die Berechnung des P-Wertes wurde der Log-Rank-Test verwendet.

Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung.

Überlebenszeitanalysen der Patient:innen im UICC-Stadium I-III nach Konkordanzstatus und Versorgungsorganisation

Überlebenszeitanalysen zum Konkordanzstatus und der Versorgungsorganisation wurden separat für Patient:innen in Stadium I – III berechnet. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($P = 0,041$) im Gesamtüberleben je nach Konkordanzstatus. Bei Patient:innen mit konkordanter Behandlung lag das Gesamtüberleben im Median bei 76 Monaten ($n = 452$). Ein Konfidenzintervall konnte nicht berechnet werden, da über 50 % der Patient:innen in dieser Gruppe zum Zeitpunkt der Analyse noch lebten. Bei Patient:innen mit diskordanter Therapie lag das Gesamtüberleben im Median bei 49 Monaten (KI 33,57 – 64,43, $n = 21$; $P = 0,041$). Bei der Betrachtung der Versorgungsorganisation zeigte sich nur ein numerischer Unterschied ($P = 0,612$). Hier lag das Gesamtüberleben bei externen Praxen bei 65 Monaten (KI: 55,75 – 74,25; $n = 78$) und im Krebszentrum bei 76 Monaten. Ein Konfidenzintervall konnte nicht berechnet werden, da über 50 % der Patient:innen in dieser Gruppe zum Zeitpunkt der Analyse noch lebten. Die Abbildungen 17 und 18 zeigen die Überlebenskurven im Detail.

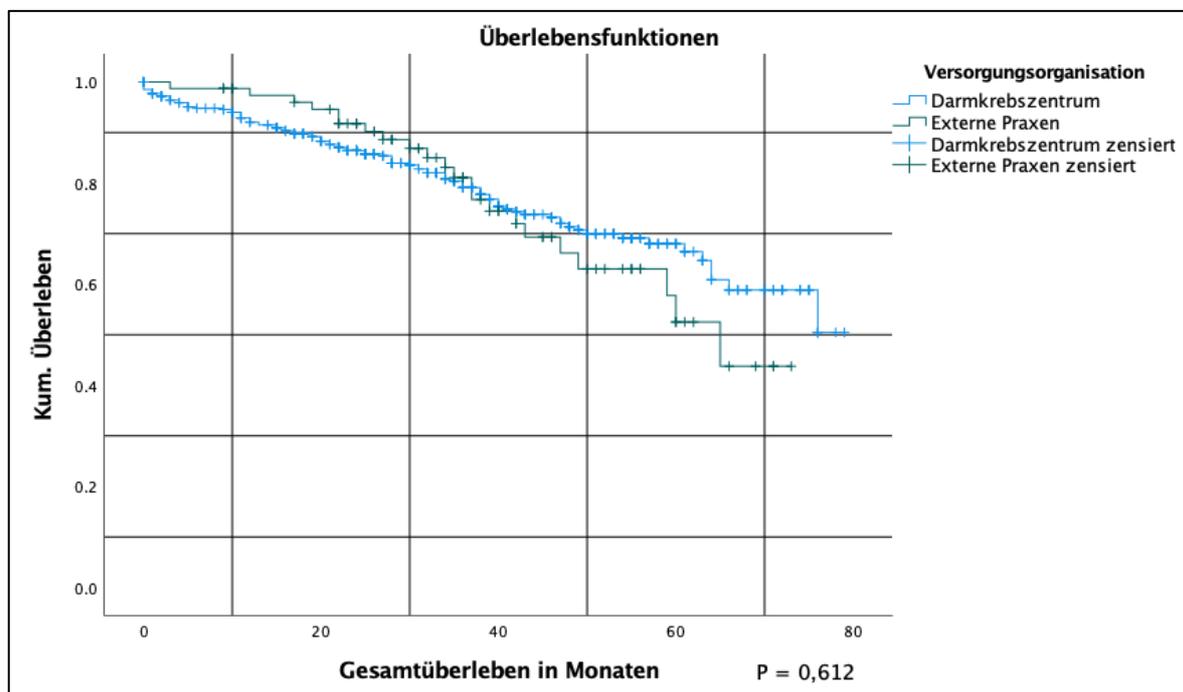


Abbildung 17: Überlebenszeitkurven zur Versorgungsorganisation der Patient:innen im UICC-Stadium I-III.

Kaplan-Meier-Kurve zum medianen Gesamtüberleben nach zur Versorgungsorganisation der Patient:innen im UICC-Stadium I-III; medianes Gesamtüberleben in Monaten; für die Berechnung des P-Wertes wurde der Log-Rank-Test verwendet.

Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung.

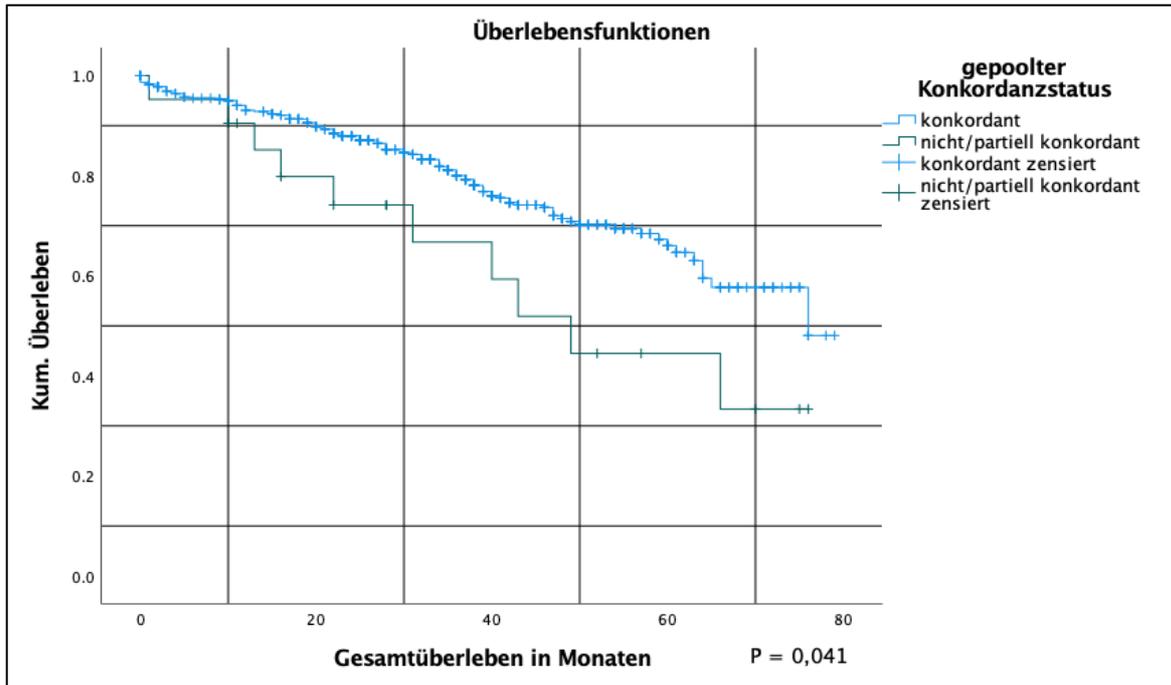


Abbildung 18: Überlebenszeitkurven zum Konkordanzstatus der Patient:innen im UICC-Stadium I-III

Kaplan-Meier-Kurve zum medianen Gesamtüberleben von Patient:innen zum Konkordanzstatus der Patient:innen im UICC-Stadium I-III; medianes Gesamtüberleben in Monaten; für die Berechnung des P-Wertes wurde der Log-Rank-Test verwendet.

Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung.

4.4.2 Cox-Regression

In einer multivariaten Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben wurden die folgenden Kovariablen einbezogen: Konkordanz, Versorgungsorganisation, Diagnose, Lebermetastasen, UICC-Stadium, Alter bei der Diagnose, Geschlecht, ECOG, CCI, Familienstand, Versicherung, Studienteilnahme.

Das Modell mit den zwölf Variablen war statistisch signifikant (Likelihood = 2050,359, Chi-Quadrat = 256,507, $P = <0,001$). Die Kovariablen Alter bei Diagnose (HR 1,043; $P = <0,001$), ECOG (HR 0,507; $P = <0,001$) und UICC-Stadium (HR = 0,137; $P = <0,001$) trugen signifikant zum Überlebenszeitmodell bei und waren unabhängige negative Faktoren. Tabelle 10 zeigt das Überlebenszeitmodell und die Kovariablen im Detail.

Tabelle 10: Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens

Multivariate Analyse				
Gesamtüberleben (OS)				
Kovariate	Kategorie	HR	95%-KI	P-Wert
Konkordanz	konkordant	0,762	0,422 – 1,374	0,366
	diskordant			
Versorgungsorganisation	Externe ambulante Praxen	0,958	0,665 – 1,381	0,819
	Krebszentrum (RK)			
Diagnose	Kolonkarzinom	0,817	0,583 – 1,145	0,241
	Rektumkarzinom (RK)			
Lebermetastasen	vorhanden	0,918	0,523 – 1,613	0,767
	keine (RK)			
UICC-Stadium	St I-III	0,137	0,078 – 0,240	<0,001
	St IV (RK)			
Erkrankungsalter		1,043	1,020 – 1,067	<0,001
Geschlecht	weiblich	0,795	0,569 – 1,113	0,181
	männlich (RK)			
ECOG-Status	0-1	0,507	0,365 – 0,702	<0,001
	≥2 (RK)			
CCI-Status	0-2	0,994	0,580 – 1,704	0,984
	>2 (RK)			
Familienstatus	verheiratet	0,790	0,567 – 1,100	0,163
	single (RK)			
Versicherung	PKV	0,903	0,570 – 1,431	0,669
	GKV (RK)			
Studienteilnahme	ja	0,898	0,548 – 1,472	0,669
	nein (RK)			

RK, Referenzkategorie; OS, overall survival; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Groups; CCI, Charlson Comorbidity Score; UICC-stage, Union for International Cancer Control; PKV, Private Krankenversicherung; GKV, Gesetzliche Krankenversicherung.

Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung.

Die Abbildungen 19 - 22 zeigen die Hazard-Kurven im Detail. Für das Erkrankungsalter konnte keine Hazard-Kurve gezeigt werden, da es sich um eine nicht kategoriale Variable handelt. Bei der Versorgungsorganisation (HR = 0,958; P = 0,819) und dem Konkordanzstatus (HR = 0,762; P = 0,366) konnte kein Unterschied gezeigt werden. Ein höheres UICC-Stadium (HR = 0,137; P = <0,001) und ein höherer ECOG-Status (HR = 0,507; P = <0,001) sind mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert.

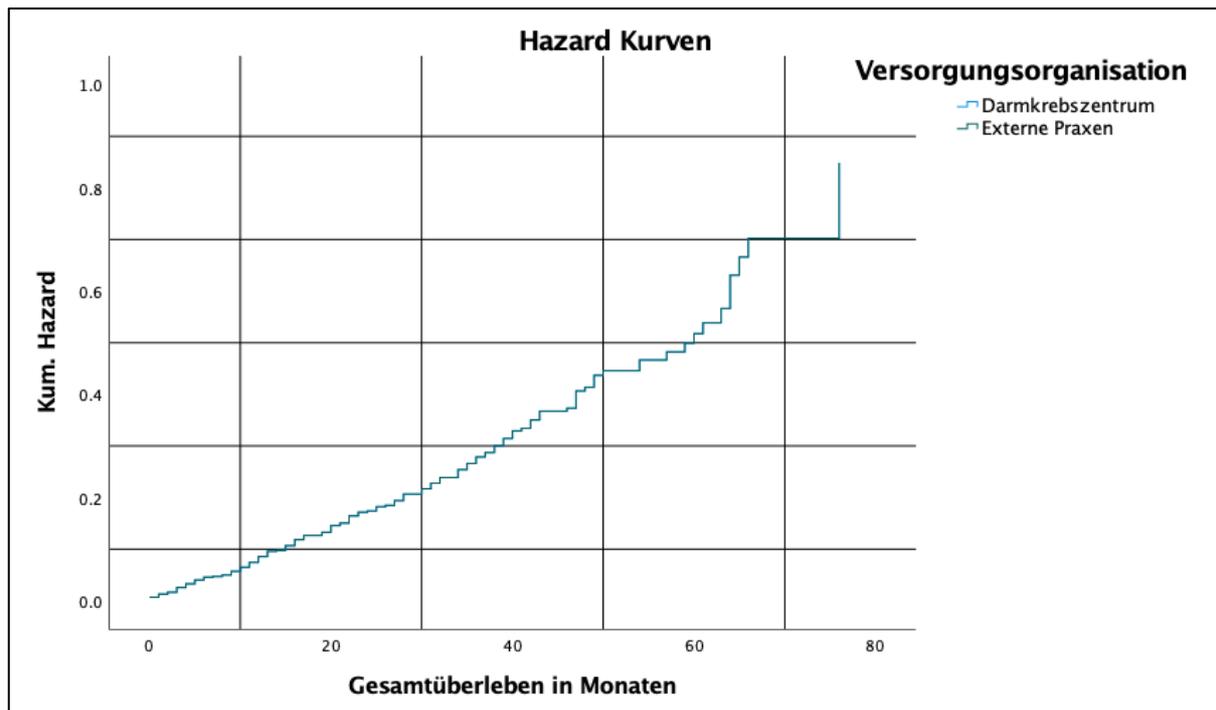


Abbildung 19: Hazard-Kurven zum Versorgungsorganisation

Hazard-Kurve zum medianen Gesamtüberleben von Patient:innen nach Versorgungsorganisation; medianes Gesamtüberleben in Monaten; für die Berechnung des P-Wertes wurde der Log-Rank-Test verwendet.

Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung.

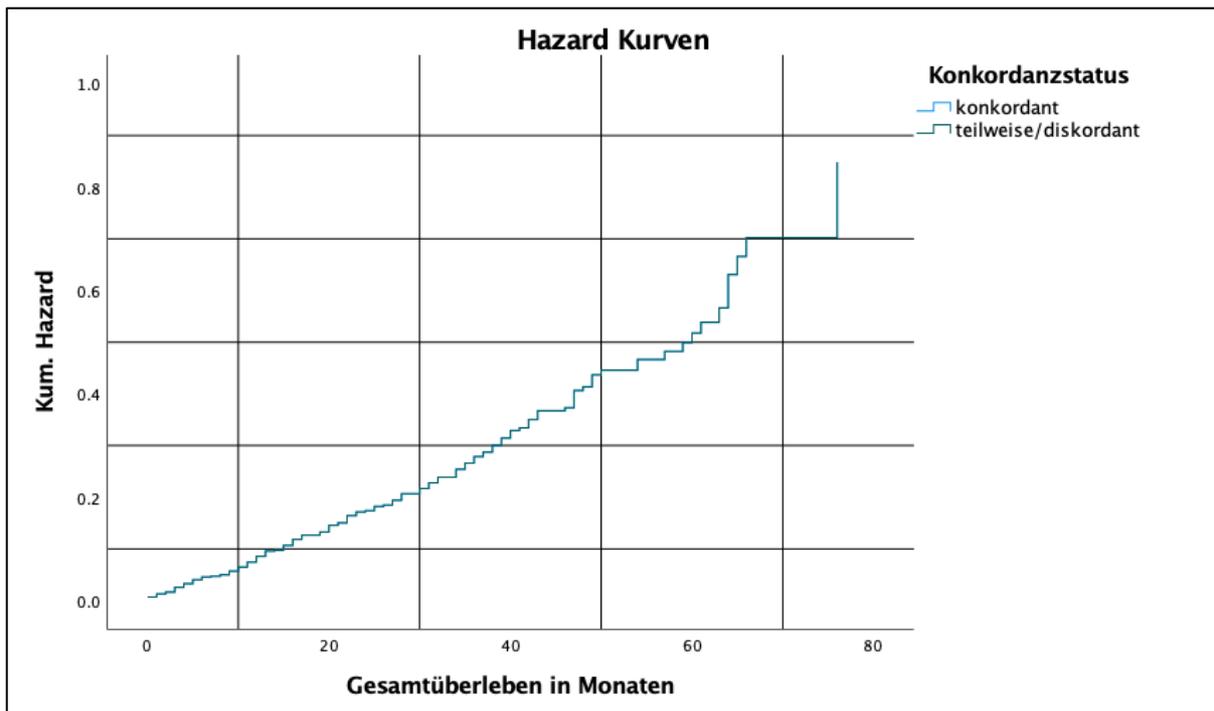


Abbildung 20: Hazard-Kurven zum Konkordanzstatus

Hazard-Kurve zum medianen Gesamtüberleben von Patient:innen nach Konkordanzstatus der Patient:innen; medianes Gesamtüberleben in Monaten; für die Berechnung des P-Wertes wurde der Log-Rank-Test verwendet.

Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung.

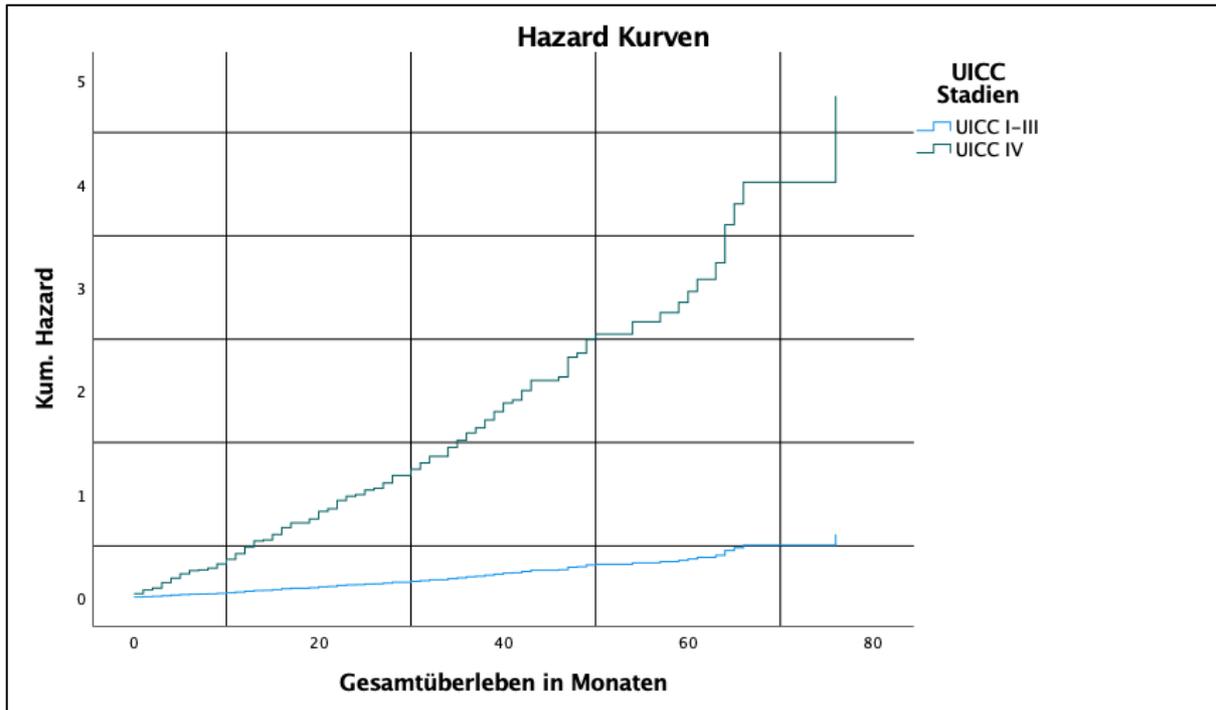


Abbildung 21: Hazard-Kurven zu den UICC-Stadien

Hazard-Kurve zum medianen Gesamtüberleben von Patient:innen nach UICC-Stadien; medianes Gesamtüberleben in Monaten; für die Berechnung des P-Wertes wurde der Log-Rank-Test verwendet.

Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung.

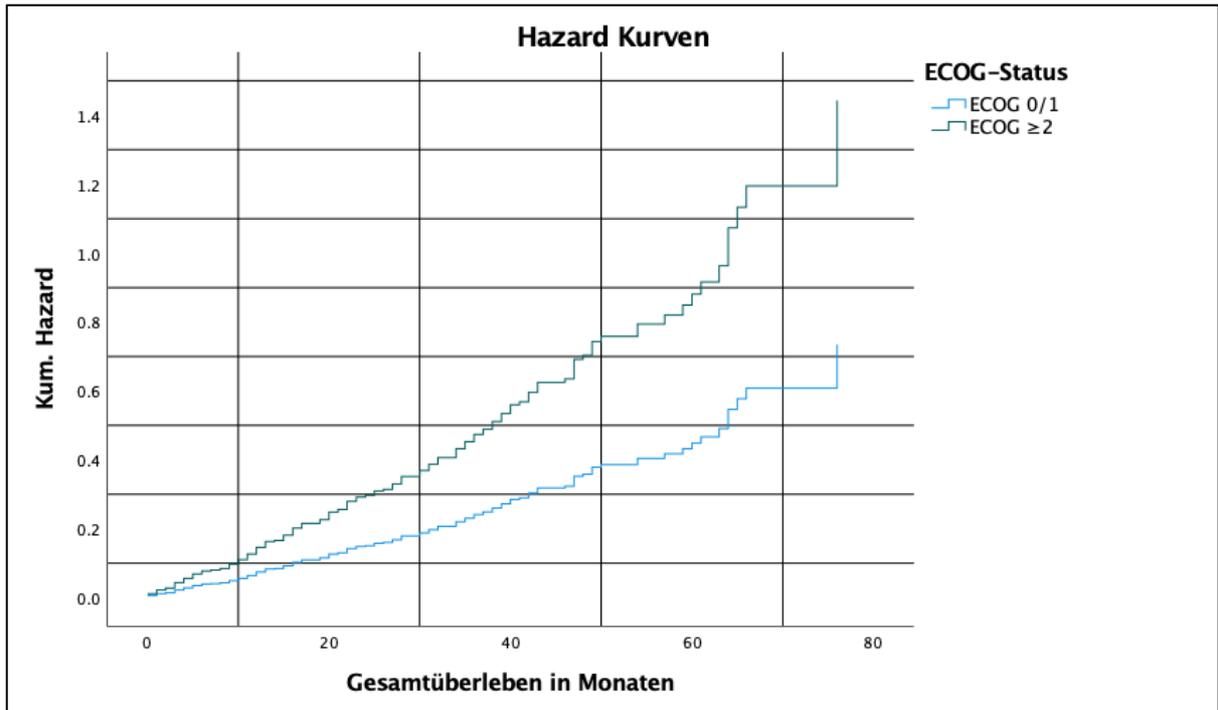


Abbildung 22: Hazard-Kurven nach ECOG-Status

Hazard-Kurve zum medianen Gesamtüberleben von Patient:innen nach ECOG-Status; medianes Gesamtüberleben in Monaten; für die Berechnung des P-Wertes wurde der Log-Rank-Test verwendet.

Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

5. Diskussion

In dieser Studie wurden 561 Patient:innen mit Darmkrebs auf die Umsetzung ihrer MTK-Empfehlungen untersucht. Daher wurden die MTK-Protokolle retrospektiv ausgewertet und mit der tatsächlichen Therapie der Patient:innen verglichen. Ziel dieser Studie war es, die Verteilung der Konkordanz, die Korrelation zwischen dem Grad der Konkordanz und den klinischen Merkmalen sowie Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben zu untersuchen.

5.1 Klinische Charakteristika der Studienkohorte

Die Studienpopulation ist repräsentativ für Patient:innen mit Darmkrebs in Deutschland. In der Studienpopulation waren etwas mehr Männer erkrankt ($n = 286/561$, 51 %). Auch die Zahlen des Krebsregisters zeigen eine höhere Prävalenz der Erkrankung bei männlichen Patienten ($n = 183.300$, 55 %) (21). Das mediane Erkrankungsalter der Studiengruppe war für beide Geschlechter etwas jünger als durchschnittlich in Deutschland. In der Studienpopulation erkrankten Frauen durchschnittlich mit 72 Jahren (SD 58,7 – 85,3; $n = 275$) und Männer mit 68 Jahren (SD 55,0 – 81,0; $n = 286$). In Deutschland lag das mediane Erkrankungsalter 2018 bei Frauen bei 75 Jahren und bei Männern bei 72 Jahren (21). Dies könnte mit dem Wohnort zusammenhängen, so lag die Neuerkrankungsrate an kolorektalen Karzinomen 2018 für Frauen in Niedersachsen im Bundesdurchschnitt aller Krebserkrankungen auf dem 2. und für Männer auf dem 4. Platz. Die Verteilung der UICC-Stadien war ebenso repräsentativ und in der Studiengruppe wie folgt verteilt: Stadium I: 23,5 %; Stadium II: 30,8 %; Stadium III: 29,9 % und Stadium IV 15,7 %. Ähnlich sind auch die Patient:innen des bundesweiten Krebsregisters (21) verteilt: Stadium I: 21,5 %; Stadium II: 28,5 %; Stadium III: 29 % und Stadium IV: 20,5 %. Die Daten stimmen ebenfalls mit denen des Krebsregisters Niedersachsen überein (86). Hier ist auch die Tumorlokalisation ähnlich. Während in Niedersachsen zwei Drittel der kolorektalen Tumore (65,8 %) sich im Kolon befinden und knapp ein Drittel im Rektum (31,8 %), wurde der Rest im Rektosigmoid diagnostiziert (86). In dieser Studienpopulation waren 62 % der Patient:innen an einem Kolonkarzinom erkrankt und 38 % an einem Rektumkarzinom.

5.2 Analyse der Konkordanzrate der MTK-Empfehlungen

Vergleicht man die Konkordanzrate der MTK-Empfehlung von 95,7 % in dieser Studie mit früheren Studien zeigt sich, dass ebenfalls eine hohe Konkordanz erzielt wurde. Beim Vergleich der klinischen Charakteristika der konkordanten mit der Gruppe der diskordanten (inklusive partiell konkordanten) lassen sich einige Unterschiede feststellen.

Eine diskordante Umsetzung von MTK-Empfehlungen ist mit weiblichem Geschlecht und höherem Erkrankungsalter assoziiert. So waren in der konkordanten Gruppe 48,5 % weiblich und im Median 69 Jahre alt (SD 55,7 – 82,3; n = 257) bei Diagnosestellung. In der diskordanten Gruppe waren 58,1 % weiblich und bei Diagnosestellung im median 80 Jahre alt (SD 70,5 – 89,5; n = 18). Für das höhere mediane Alter in der diskordanten Gruppe sind mehrere Ursachen denkbar. In dieser Untersuchung lässt sich das erhöhte Alter der diskordanten Gruppe möglicherweise dadurch erklären, dass bei diesen Patient:innen CCI deutlich höher war. Dieser Zusammenhang war statistisch signifikant (Chi-Quadrat: 407,807; P = <0,001). Nur die über 70-Jährigen hatten einen CCI-Wert von ≥ 3 (n = 287; 83,2 %). Je mehr Komorbiditäten Erkrankte haben, desto schlechter ist in der Regel der Allgemeinzustand und desto mehr Medikamente müssen eingenommen werden. Kommt erschwerend eine Krebserkrankung hinzu, reichen vorhandene Ressourcen oft nicht aus, um therapietreu zu sein. Außerdem können weitere Erkrankungen auch das Risiko einer Operation oder anderer therapieassoziierter Nebenwirkungen erhöhen. Weitere Einflussfaktoren auf die diskordante Umsetzung von MTK-Empfehlungen könnten das erhöhte Risiko einer Demenz im hohen Alter, sowie eine reduzierte Mobilität sein. Dies erschwert regelmäßige Behandlungsbesuche und möglicherweise auch die Einnahme von Medikamenten. In der kürzlich veröffentlichten Studie von Paakkola et al. (87) wurde der Einfluss von Geschlecht und Alter auf die konkordante Umsetzung von Leitlinien beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom untersucht. Hier konnte gezeigt werden, dass die Umsetzung bei Frauen über 75 Jahren am geringsten war. In der Gesamtgruppe konnte kein Unterschied zwischen den Geschlechtern gezeigt werden. Auch in zwei weiteren Studien bei Brustkrebs war ein Erkrankungsalter über 75 Jahren mit einer diskordanten Therapieumsetzung assoziiert (88, 89).

Die höhere Rate an Frauen in der diskordanten Gruppe kann verschiedene Ursachen haben. Bisher wurde erst in wenigen Studien der Einfluss des Geschlechts bei Erkrankten an einem kolorektalem Karzinom auf die Umsetzung von MTK-Beschlüssen erforscht. In der Studie von Diefenhardt et al. (90) konnte kein Unterschied in Abhängigkeit des Geschlechts festgestellt werden. Es konnte aber gezeigt werden, dass Frauen häufiger an Chemotherapie assoziierten Nebenwirkungen leiden. Bei kolorektalem Karzinom wird häufig der Pyrimidin-Antagonist Capecitabin als Chemotherapeutikum verwendet. Hier konnte von Ilich et al. (91) gezeigt werden, dass bei Darmkrebspatientinnen die Inzidenz der dosislimitierenden Toxizität höher als bei männlichen Patienten war, wenn das Capecitabin nach Körperoberfläche dosiert wurde. Eine höhere Toxizität ist mit mehr Nebenwirkungen verbunden, was ein Grund für eine Ablehnung oder Beendigung einer solchen Therapie sein könnte. Die Studie von Chou et al. (92) konnte zeigen, dass Frauen häufiger stärkere Schmerzen unter Krebstherapien erfahren als Männer, gleichzeitig weniger Schmerzmittel einnahmen und generell eine niedrige Konkordanz gegenüber der Schmerztherapie hatten. Auch dies würde dafürsprechen, dass Patientinnen häufiger eine Chemotherapie aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen als Männer. Für diskordante Therapieumsetzung werden auch psychologische Probleme wie Depressionen angegeben (93). Da Angsterkrankungen und Depressionen statistisch häufiger bei Frauen diagnostiziert werden, könnte dies ebenfalls einen Einfluss auf die niedrigere Konkordanzrate haben. Eine mögliche Erklärung liefert auch die Tatsache, dass Frauen im Durchschnitt einige Jahre älter werden als Männer und in der diskordanten Gruppe das Alter höher ist.

Während Kiener in ihrer Studie zeigte, dass die Umsetzung der MTK-Empfehlungen bei Rektumkarzinomen etwas niedrig ist als bei Kolonkarzinomen (56), konnte in dieser Studienpopulation kein Unterschied festgestellt werden. Interessanterweise konnte bei Kolonkarzinomen ein Unterschied der Konkordanz anhand der Lokalisation festgestellt werden. In der diskordanten Gruppe traten häufiger rechtseitige Kolonkarzinome auf (75,0 %; n = 15) als in der konkordanten Gruppe (55,4 %, n = 180). Linksseitige wurden häufiger nach Therapieempfehlung behandelt. Hier könnten Veränderungen der Therapieempfehlungen, die sich ab 2016 abzeichneten, hinsichtlich einer Differenzierung zwischen rechts und linksseitigen Kolonkarzinomen mit einer differenten Empfehlung für die rechtsseitigen, eine Rolle spielen. Bei Rektumkarzinomen hatte die Lokalisation des Tumors keinen Unterschied

auf die Umsetzung der MTK-Empfehlungen. Die Auswirkungen der Tumorlokalisierung auf die Konkordanz wurden bisher in keiner Studie untersucht. Möglicherweise spielt der Therapieunterschied in der Behandlung von Patient:innen in metastasierten Situation eine Rolle. So wird nur bei linksseitigen Karzinomen neben einer Doublette-Chemotherapie (FOLFOX, FOLFIRI oder XELOX) und gegebenenfalls Bevacizumab eine anti-EGFR-Therapie bei RAS-Wildtyp Tumoren empfohlen, da hier ein zusätzlicher Nutzen durch die EGFR-Inhibition nachgewiesen werden konnte. Dieser Effekt war in retrospektiven Analysen ab 2016 für rechtsseitige Karzinome überraschenderweise nicht nachweisbar (1). Daher ist es möglich, dass Patient:innen, die eine EGFR-Inhibition erhielten, strenger überwacht wurden, häufiger vorstellig waren und dementsprechend die vorgeschlagene MTK-Empfehlung häufiger konkordant umgesetzt wurde. Diese Schlussfolgerung kann jedoch nicht abschließend geklärt werden und bleibt spekulativ. Eine andere mögliche Erklärung ist, dass rechtsseitiger Darmkrebs häufiger bei älteren Patient:innen, bei Frauen und in einem höheren Tumorstadium diagnostiziert wird (88-90). In dieser Studienpopulation waren häufiger Frauen an rechtsseitigem Darmkrebs erkrankt, es gab aber keinen Unterschied hinsichtlich des Erkrankungsalters und des UICC-Stadiums bei Diagnose zwischen den unterschiedlichen Lokalisationen.

Weitere klinische Aspekte, die mit einer diskordanten Umsetzung assoziiert waren, sind ein ECOG-Status ≥ 2 (41,9 %; n = 18) in der diskordanten Gruppe vs. 19,6 % (n = 104) in der konkordanten Gruppe und ein CCI >2 (83,9 %; n = 26) in der diskordanten Gruppe vs. 60,2 % (n = 319) in der konkordanten Gruppe. Beide Elemente beschreiben die Morbidität und letztlich auch den Allgemeinzustand der Patient:innen. Dieser Zusammenhang zeigt auf, dass die körperlichen Ressourcen einen Einfluss auf die Konkordanz haben. Patient:innen, die auf Grund diverser Vorerkrankungen bereits häufig Medikamente einnehmen und regelmäßig therapeutische Termine wahrnehmen müssen, kann es schwerfallen, die zusätzlichen Belastungen einer Darmkrebserkrankung zu managen. Zudem bedeutet ein ECOG-Status von 2, dass die Erkrankten zwar gefähig sind, eine Selbstversorgung noch möglich ist, sie aber nicht mehr arbeitsfähig sind. Dies verdeutlicht die bereits erheblichen Einschränkungen im Lebensalltag der Patient:innen.

Die Verteilung der UICC-Stadien und das Vorhandensein von Lebermetastasen unterschied sich nicht zwischen den konkordanten und diskordanten Gruppen. Dass das Erkrankungsstadium sich in dieser Population nicht auf die Konkordanz auswirkt, ist ein zu beachtender Fakt. Es könnte davon ausgegangen werden, dass in den frühen Stadien, in denen häufig nur eine Tumornachsorge empfohlen wurde, eine bessere Konkordanzrate herrscht als in den höheren Stadien. In der metastasierten Situation kommen multimodale Therapien zum Einsatz, die den Erkrankten viel abverlangen. Dennoch konnte in der vorliegenden Untersuchung kein Unterschied gesehen werden, vielleicht ist gerade die hohe Krankheitslast der Patient:innen und der Wunsch auf Heilung mit dem Ziel, ein möglichst langes Leben auch in höheren Stadien zu erreichen, der Antreiber für die hohe Konkordanzrate. Der nicht vorhandene Unterschied spiegelt auch eine gute Betreuung und Aufklärung der Erkrankten durch die Behandler:innen wider.

Alle Gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) waren in der konkordanten Gruppe. Von den an GIST-Erkrankten waren beide Patient:innen im nicht-metastasiertem Stadium, was einen Einfluss auf die hohe Konkordanzrate haben könnte. Zudem ist die orale zielgerichtete Therapie mit KIT-Inhibitoren für Patient:innen mit einer hohen Attraktivität verbunden, da weder eine Chemotherapie, noch Aufenthalte im Krankenhaus (ambulant oder stationär) und folglich keine invasiven Eingriffe wie beispielsweise das Legen eines Ports durchgeführt werden müssen (94).

Bei Betrachtung der soziodemographischen Faktoren fällt auf, dass der Familien- und Versicherungsstatus der Patient:innen eine Rolle spielt. Patient:innen, die verwitwet waren, hatten eine niedrigere Rate an voller Umsetzung der MTK-Empfehlung. So waren in der konkordanten Gruppe 15,8 % (n = 81) verwitwet, während in der diskordanten Gruppe 61,3 % (n = 19) verwitwet waren. Verheiratet zu sein scheint ein Faktor für eine hohe Therapietreue zu sein. Hier waren in der konkordanten Gruppe 67,9 % (n = 360) und in der Gruppe der diskordanten 25,8 % (n = 8) verheiratet. Es ist bekannt, dass die soziale Unterstützung durch Familie, Freunde oder Pflegende zu einer besseren Konkordanz führt (95). Bei kolorektalem Karzinom konnten Aizer et al. (95) nachweisen, dass verpartnerte Patient:innen fast doppelt so häufig die vollen 6 Monate der Chemotherapie durchliefen. In der Studienpopulation scheint insbesondere der familiäre Zusammenhalt eine übergeordnete Rolle zu haben. Die

soziale Unterstützung führt dazu, dass alltägliche Aufgaben abgenommen werden können und die Erkrankten mehr Zeit haben, sich auf die Behandlung zu fokussieren. Dies kann beispielsweise Hilfe beim Transport, bei der Erledigung von Anträgen und der Hausarbeit sein. Außerdem ist die finanzielle Absicherung in Familien häufiger besser gegeben als bei Alleinstehenden. Letztendlich ist auch eine emotionale Unterstützung auf den Gesundheitsstatus nicht zu unterschätzen.

In der konkordanten Gruppe waren die Patient:innen etwas häufiger privat versichert (13,0 %; n = 69 vs. 9,7 %; n = 3). Der Einfluss des Versicherungsstatus konnte so auch in einer amerikanischen Studie gezeigt werden (19). Ein Grund hierfür könnte der sozioökonomische Status sein. In Deutschland sind in der privaten Krankenversicherung in der Regel Patient:innen der höheren Bildungsschicht und mit einem höheren Einkommen. Daher sind diese Patient:innen finanziell besser aufgestellt und zum anderen informieren diese sich besser über Therapien und Wirksamkeiten. Die genannten Faktoren könnten in einem gewissen Maße zu einer besseren Konkordanzrate führen. Diese Ansätze sollten in einer weiteren möglicherweise multizentrischen Untersuchung mit einer größeren Studienpopulation genauer analysiert werden.

Die verschiedenen Versorgungsorganisation wiesen ebenfalls Unterschiede in den Konkordanzraten auf. Im Darmkrebszentrum wurden Patient:innen in 95,7 % (n = 418) der Fälle wie vorgeschlagen behandelt und in den externen ambulanten Praxen in 93,5 % (n = 116) der Fälle. Unterschiedliche Patient:innencharakteristika könnten hier eine Rolle spielen, wie UICC-Stadium IV (37,1 %; n = 46 vs. 9,6 %; n = 42; externe Praxen vs. Zentrum), ECOG-Score ≥ 2 (16,3 %; n = 20 vs. 22,7 %; n = 97; externe Praxen vs. Zentrum) und CCI-Score > 2 (57,3 %; n = 72 vs. 62,7 %; n = 274; externe Praxen vs. Zentrum). Hier scheint die Rolle des UICC-Stadiums eine große Rolle zu spielen, da die Patient:innen in externen Praxen zwar ein höheres Stadium aufweisen, allerdings sonst gesünder sind und man folglich eine höhere Konkordanzrate erwarten würde. Weitere Gründe für die höhere Diskordanz könnten aber ggf. auch Übermittlungsprobleme der Tumorkonferenzbeschlüsse sein. Die Eruiierung der Gründe sollte in einem weiteren Projekt durch direkte Befragung der Kolleg:innen erfolgen, beispielsweise durch eine qualitative Untersuchung mittels Fokusgruppen. Es bleibt festzustellen, dass entgegen dem Wunsch von Krebszentren, bei Abweichung des MTK-Beschlusses den

Patienten oder die Patientin nochmals in der Tumorkonferenz zu besprechen und die Gründe für die Abweichung festzustellen, dies in der Regel nicht passiert.

Gründe für Diskordanz

In dieser Analyse waren der Patient:innenwunsch (79,2 %; n=19), gefolgt von der Entscheidung der Behandler:innen (12,5 %; n=3) die größten Haupteinflussfaktoren bezogen auf die Umsetzung der MTK-Empfehlungen. Einige der bereits beschriebenen Studien untersuchten zwar die Konkordanz der Umsetzung, aber evaluierten keine Gründe für Diskordanzen (54, 57, 64).

Dennoch wurde der Patient:innenwunsch in den wenigen Studien, die versucht haben, Gründe für Diskordanzen zu finden, ebenfalls als einer der wichtigsten Faktoren für eine abweichende Umsetzung gefunden. So war es in den Studien von Vinod et al., Hollunder et al. und Frank et al. (16, 59, 96) der häufigste Grund und in der Studie von Krause et al. und De Leso et al. der zweithäufigste Grund für eine Abweichung der MTK-Empfehlung (63, 97). Studien, die nur kolorektale Karzinome untersuchten, führten Patient:innenwunsch ebenfalls als häufigsten (Kiener et al.) (56) oder als zweithäufigsten Grund (Wood et al.) (55) an.

In nur 8,3 % (n=2) der Fälle waren die Komorbiditäten ein Grund für diskordantes Management. Auch Vinod et al. fanden für den Faktor Komorbidität nur einen geringen Einfluss von 1,7 % (59). De Leso et al. und Krause et al. fanden in ihren Studien jedoch heraus, dass Komorbiditäten mit 33 % und 24 % ein häufiger Grund für Abweichungen seien (63, 98). Bei anderen Studien (16, 56) wurde die Option nicht als Ursache aufgelistet (16). Die vorliegende Untersuchung ist die erste, die nach Vinod et al. eine geringe Auswirkung der Komorbidität aufzeigt. Ein Grund dafür könnte sein, dass möglicherweise bereits in den Tumorkonferenzen des Darmkrebszentrums die Komorbiditäten in der Entscheidungsfindung gut berücksichtigt wurden, da die Komorbiditäten in den Tumorkonferenzprotokollen obligatorisch aufgenommen werden und auch die Vorstellung präferentiell von einem Behandler, der den Erkrankten kennt, durchgeführt wird. Auch werden in den Tumorkonferenzprotokollen in einigen Fällen die Wünsche der Patient:innen dokumentiert. Weitere Studien legen jedoch nahe, dass in MTK häufig Informationen über Komorbiditäten und Wünsche der Patient:innen fehlen (99, 100). Diese Studie zeigte, dass 4,3 % der Patient:innen abweichend von den MTK-Empfehlungen behandelt wurden. Ein hohes

medianes Erkrankungsalter ($P = 0,006$), unverheiratet zu sein ($P = <0,001$) und die Entfernung zur Onkologie $\leq 25\text{km}$ ($P = 0,043$) waren signifikant mit einer geringeren Konkordanz assoziiert. Da in dieser Studienpopulation der Patient:innenwunsch der größte Faktor für Abweichungen von Tumorkonferenzempfehlungen war, könnte in Zukunft eine bessere Konkordanzrate durch die Frage nach den spezifischen Behandlungspräferenzen der Patient:innen erreicht werden (16). Inwieweit durch die Teilnahme von Patient:innen an einer MTK eine verbesserte Versorgung gewährleistet wäre, ist derzeit noch nicht geklärt und Stand aktueller Forschung (101). Bisher fanden Ansmann et al. heraus, dass Krankenhäuser auf Basis von Patient:innencharakteristika und Krankheitscharakteristika sowie nach Behandlungsschemata entscheiden, ob die Erkrankten zur MTK mit eingeladen werden (98). Der ideale Zeitpunkt für die Konsultation der Patient:innen und die Frage nach ihren Präferenzen ist jedoch nicht klar festgelegt. Erschwerend kommt hinzu, dass Patient:innen auch während der Therapie ihren Wunsch ändern können.

Logistische Regression

Um Zusammenhänge auf den Konkordanzstatus weitergehend zu analysieren, wurden logistische Regressionen berechnet. Hierbei gibt der R^2 -Wert an, wie viel Prozent der gesamten Varianz im Sample in Bezug auf den Konkordanzstatus durch die drei Modelle erklärt werden kann.

In der logistischen Regression lag das R^2 im ersten Schritt bei 2,4 %. Die oben genannten Gründe für einen möglichen Zusammenhang zwischen den Patient:innencharakteristika (CCI, ECOG-Status, UICC-Stadium und das Vorhandensein von Lebermetastasen) und der Konkordanzrate bleiben bestehen, der Erklärungswert des Einflusses scheint aber begrenzt zu sein. Einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Konkordanzrate und den Variablen gab es in diesem Schritt nicht.

Im zweiten Schritt konnte eine deutliche Assoziation zwischen dem soziodemographischen Bereich und der Konkordanzrate gezeigt werden. Das R^2 stieg auf 21,7 % an. Da sich das R^2 im soziodemographischen Schritt am meisten verändert, scheinen die sozioökonomischen Variablen (Erkrankungsalter bei Diagnose, Geschlecht, Versicherungsstatus, Familienstatus, Studienteilnahme) die wichtigsten Einflussfaktoren bezogen auf die Konkordanzrate zu sein. Statistisch signifikante Zusammenhänge fanden sich beim Erkrankungsalter (OR 1,077; KI: 1,009 – 1,150) und der Familienstatus „verheiratet“ (OR 0,093; KI: 0,031 – 0,272) und sind dementsprechend mit einer höheren Umsetzung der MTK-Empfehlung assoziiert. Auch die Tumorentität Rektum (OR 0,346; KI: 0,131 – 0,914) trug in diesem Schritt signifikant zum Modell bei. Bisher wurde in keinen vorhandenen Studien in der Konkordanzrate zwischen Kolon- und Rektumkarzinom differenziert. Gründe für die höhere Konkordanzrate bei Rektumkarzinom könnten sein, dass in dieser Studienpopulation Erkrankte an Rektumkarzinom einen niedrigeren CCI-Status (0-2) hatten (46,5 %; n = 99 vs. 33,6%; n = 117), einen niedrigeren ECOG-Status (<2) hatten (88,3 %; n = 188 vs. 72,8 %, n = 246) und ein niedrigeres UICC-Stadium (I-III) hatten (86,9 %; n = 185 vs. 82,8 %, n = 288). Außerdem sind die an Rektumkarzinom Erkrankten eher jünger (< 50 J.: 16,0 %; n = 55 vs. 6,0 %, n = 21) und häufiger verheiratet (78,5 %; n = 164 vs. 61,1 %; n = 204).

Die Feststellung, dass verheiratete Patient:innen eine höhere Übereinstimmung aufweisen, steht im Einklang der Studie von Holwerda et al., die zeigt, dass sicher gebundene Patient:innen mehr Vertrauen in ihre Behandler:innen haben und zufriedener mit ihnen sind (102). Ein hohes Vertrauen führt bekanntlich zu einer höheren Konkordanzrate. Umso bedeutender ist es in der Therapieplanung und Gesprächsführung zur Verbesserung der Konkordanzrate ein Augenmerk auf eben diese Faktoren zu legen. Die Patient:innen sollten immer als Individuen in ihrem sozialen Kontext gesehen und behandelt werden.

Im letzten Schritt veränderte sich der R^2 -Wert nur geringfügig und stieg von 21,7 % auf 22,7 % an. Dies spricht, neben der nicht vorhandenen Signifikanz (OR = 1,083; KI: 1,012 – 1.158), für einen untergeordneten Einfluss der Versorgungsorganisation und für eine organisationsunabhängige Aufklärung und tragfähige Beziehung zwischen Patient:innen und Onkolog:innen.

5.3 Überlebenszeitanalysen

In der Studienpopulation zeigt sich ein längeres Gesamtüberleben (KI: 56,74 – 73,26) der konkordant behandelten Patient:innen (n = 536) von 65 Monaten gegenüber der diskordant behandelten Patient:innen (43 Monate (KI: 22,4 – 63,58; n = 25)). Der P-Wert lag bei 0,094. Dieser numerische Unterschied eines längeren Gesamtüberlebens für die konkordant behandelte Gruppe konnte auch statistisch signifikant (P = 0,041) in den Stadien I-III (n = 473), also unter Ausschluss der metastasierten Patient:innen, gezeigt werden. Hier lag das Gesamtüberleben der konkordant behandelten Patient:innen (n = 447) bei 76 Monaten. Ein Konfidenzintervall konnte nicht berechnet werden, da in dieser Gruppe über 50 % der Erkrankten noch lebten. Bei diskordant behandelten Patient:innen (n = 26) lag es bei 49 Monaten (KI: 33,57 – 64,43). Der P-Wert lag bei 0,041. Einen Unterschied in Abhängigkeit der Konkordanz von MTK-Empfehlungen konnte bereits für Lungenkrebspatient:innen gezeigt werden (103). Die Studie von Kato et al. zeigte ein besseres Gesamtüberleben, wenn Patient:innen konkordant zu den Empfehlungen behandelt wurden (104). Die Erklärung hierfür liegt in der leitlinienkonformen Therapie, die zu dem Zeitpunkt der Behandlung, die bestmögliche Therapie darstellt und im Optimalfall alle geeigneten Patient:innen danach behandelt werden.

Einen Unterschied beim Gesamtüberleben nach Tumorentität konnte nicht festgestellt werden. Der numerische, nicht signifikante Unterschied im Gesamtüberleben lässt sich durch die UICC-Stadien erklären. So waren gehäuft Patient:innen mit Kolonkarzinom im Stadium IV (17,4 %; n = 60) als Patient:innen mit einem Rektumkarzinom (13,1 %; n = 28). Da in Studien häufig von kolorektalem Karzinom berichtet wird, gibt es wenige Daten bezüglich der Differenzierung zwischen Kolonkarzinom und Rektumkarzinom und der Wahrscheinlichkeit in der metastasierten Situation diagnostiziert zu werden. Die Studie von Bouwer et al. zeigte jedoch, dass im Zeitraum von 1989 – 2014 in den Niederlanden die Rate an UICC-Stadium IV diagnostizierten Patient:innen bei Kolonkarzinom immer ca. 3 % höher war als bei Rektumkarzinomen (105).

Der Einfluss des UICC-Stadiums auf das Gesamtüberleben war statistisch signifikant (P = 0,001). Dies konnte auch in anderen Studien gezeigt werden (106, 107). Ein höheres UICC-

Stadium ist durch eine deutlich schlechtere Prognose gekennzeichnet und wird auch so in der Literatur angegeben (1). Auch das Erkrankungsalter hatte einen signifikanten Einfluss ($P = <0,001$). Je später Patient:innen diagnostiziert wurden, desto weniger lang war das mediane Gesamtüberleben. Während Chang et al. bei Patient:innen mit kolorektalem Karzinom einen Überlebensvorteil der unter 50-Jährigen bei Erstdiagnose feststellten (108), fanden Gabriel et al. heraus, dass bei unter 50-Jährigen häufiger aggressive Verlaufsformen vorkommen und das Gesamtüberleben schlechter ausfiel (109). Auch Kanter et al. (110) fanden heraus, dass unter 50-jährige Patient:innen mit kolorektalem Karzinom häufiger klinische und molekulare Merkmale aufwiesen, die mit einer schlechteren Prognose verbunden waren. Das Erkrankungsalter ist je nach Tumorentität ein positiver oder negativer prognostischer Faktor, welcher sich teils durch die unterschiedliche Tumorbilogie der Altersgruppen erklären lässt (111). Zudem konnten Studien zeigen, dass ältere Krebspatient:innen häufig andere Prioritäten haben, als nur ihr Gesamtüberleben zu verlängern. So wurde gezeigt, dass zu den wichtigen Anliegen vor allem die Verringerung von Leid und stabile Beziehungen zu Familie und Freunden zu haben, gehört. Aber auch geistig fit zu sein und anderen nicht zur Last fallen sowie das Gefühl zu haben, dass das Leben vollständig ist, wurden in den Umfragen genannt (112). Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse kann gemutmaßt werden, dass ein Teil der Patient:innen sich gegen eine komplett konkordante Therapie entschied, um eine bessere Lebensqualität ohne therapieassoziierten Nebenwirkungen zu haben.

Auch der Familienstatus hatte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ($P = <0,018$). So lebten verheiratete Personen länger als alleinstehende Patient:innen. Der protektive Faktor „verheiratet sein“ konnte in Studien sowohl zum Rektumkarzinom (113), als auch zum Kolonkarzinom (114) statistisch nachgewiesen werden. Dass der Faktor Familienstatus sowohl bei der Konkordanzrate als auch beim Gesamtüberleben einen signifikanten Einfluss hat, verdeutlicht die Wichtigkeit dieses Ergebnisses. In der Schlaganfallforschung ist seit längerem bekannt, dass verheiratete Erkrankte ein deutlich besseres Outcome haben (115). Aber auch bei einigen Krebsentitäten wie Brustkrebs (116) und Lungenkrebs (117) konnte ein positiver Einfluss der Ehe gezeigt werden. Auch bei kolorektalem Karzinom wurde dies gezeigt (113, 114, 118, 119). Als Gründe werden neben dem in der Regel höheren Einkommen von Verheirateten auch die emotionale Unterstützung, die sich positiv auf den Gesundheitsstatus

der Erkrankten auswirkt, genannt. Nicht unterschätzen sollte man, dass zahlreiche Studien im Rahmen der demografischen Forschung gezeigt haben, dass die Gesundheits- und Sterblichkeitsergebnisse von verheirateten Personen besser sind als die von unverheirateten/alleinlebenden Personen (21, 120-123). In den Studien wird eine sogenannte „Heiratsselektion“ vermutet, durch die gesündere Personen eher in eheliche Gemeinschaften aufgenommen werden, während weniger gesunde Personen entweder ledig bleiben, getrennt leben, geschieden oder verwitwet sind (124-126). So konnte auch gezeigt werden, dass unverheiratete Patient:innen häufiger an kardiovaskulären Erkrankungen leiden (127). Ein Ansatzpunkt wäre hier das Anbieten sozialer Unterstützung insbesondere bei alleinstehenden beziehungsweise unverheirateten Personen, die an kolorektalem Karzinom erkrankt sind. Dies könnte zu einer besseren Konkordanzrate und letztlich zu besseren Behandlungsergebnissen führen. Das Behandlungsteam sollte somit über die soziale Situation der Patient:innen informiert sein. Die Inkorporation des MIDOS-Bogens (Minimales Dokumentationssystem), in dem die soziale Situation und insbesondere auch Fragen zur Belastungssituation des sozialen Umfelds abgefragt werden, könnten hier ggf. ein höheres Maß an Bewusstsein schaffen.

Cox-Regression

Da die explorativen Analysen nicht adjustiert waren und um valide Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben genauer zu identifizieren sowie den Einfluss multipler Variablen auf die Überlebenszeit zu schätzen, wurden Cox-Regressionen berechnet. In der multivariaten Analyse waren ein niedriges UICC-Stadium ($P = <0,001$), ein junges Erkrankungsalter ($P = <0,001$) und ein niedriger ECOG-Status ($P = <0,001$) signifikant mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert. Ein hoher ECOG-Status (≥ 2) bei Patient:innen mit kolorektalem Karzinom ist auch in anderen Studien mit einem signifikant schlechteren Gesamtüberleben verbunden (128, 129). In der Studie von Abdelsalam et al. war bei kolorektalen Patient:innen ein ECOG-Wert von 0 mit einem signifikant besserem Gesamtüberleben als ein ECOG-Wert von 1 verknüpft (130). Dies erschließt sich aus der Definition des ECOG-Status. Je höher der Wert, desto schlechter der Allgemeinzustand. Wenn Patient:innen schon vor einer Krebstherapie eine schlechte Ausgangslage aufweisen, besteht sowohl ein höheres OP-Risiko als auch ein höheres Risiko von Therapie assoziierten Nebenwirkungen.

Auch der Einfluss des UICC-Stadiums auf das Gesamtüberleben ist bekannt (129, 131). Je höher das UICC-Stadium desto weiter fortgeschritten ist die Krebserkrankung. Während im Stadium III eine lymphogene Metastasierung vorhanden ist, ist das Stadium IV durch Fernmetastasierungen gekennzeichnet. Dadurch ist eine kurative Therapie deutlich erschwert, da sowohl der Primarius als auch die Metastasen, sofern überhaupt möglich, reseziert werden müssen.

Mit jedem Jahr, das Patient:innen in der vorliegenden Untersuchung bei Diagnose älter sind, ist das Sterberisiko um 4,3 % erhöht. Je älter die Erkrankten waren, desto häufiger leiden sie an Komorbiditäten. Generell steigt mit höherem Lebensalter das Sterberisiko an (132).

Die Versorgungsorganisation und die Konkordanzrate hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Dass es in dieser Studie keinen Unterschied auf das Gesamtüberleben nach Versorgungsorganisation gibt, ist ein erfreuliches Ergebnis und spiegelt die gute ambulante Versorgung sowie Kommunikation zwischen MTK, Zentrum und externen ambulanten Praxen in der Weser-Ems Region wider.

Für das Ergebnis, dass die Konkordanzrate keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte, lassen sich verschiedene Ursachen vermuten. Durch die sehr hohe Konkordanzrate insgesamt in der Studie und die geringe Anzahl an diskordant Behandelten, fällt die Variable Konkordanzstatus in der Cox-Regression nicht so sehr ins Gewicht. Der häufigste Grund für eine diskordante Umsetzung war die Patient:innenentscheidung. Besonders im palliativen Setting gibt es immer ein Abwägen zwischen durchzuführenden Maßnahmen und dem Erhalt der Lebensqualität. Hier scheint sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens kein Unterschied zu zeigen.

5.3 Stärken und Schwächen der Studie

Durch die Erstellung einer Datenbank, die über die Informationen der deutschen Krebsregister hinausgeht, konnten multikausale Zusammenhänge analysiert und eine wesentlich differenzierte Sicht auf Abweichungen zu Leitlinienkonformität gezeigt werden. Außerdem konnte die Einhaltung der MTK-Empfehlungen verschiedener Versorgungsorganisationen (Darmkrebszentrum vs. ambulante onkologische Praxen) verglichen werden. Durch die stichprobenartige Kontrolle und die Besprechung aller als nicht konkordant eingestuft Patient:innen mit dem Studienleiter wurde die interne Validität gestärkt. Die vorgelegten Daten können dabei helfen, die Versorgung von Patient:innen mit kolorektalen Karzinomen zu verbessern.

Durch das Konzept einer retrospektiven nicht-interventionellen Registerstudie können insbesondere bei kleinen Fallzahlen Verzerrungen der Ergebnisse auftreten und eine Kausalität nicht bewiesen werden (133). Da die Daten nur einen Teil des Versorgungsgebiets im Nordwesten Deutschlands abdecken, ist die Übertragbarkeit auf alle Patient:innen in Deutschland limitiert (77). Des Weiteren wurden aus methodischen Gründen Patient:innen ausgeschlossen, bei denen trotz intensiver Recherchen, notwendige Informationen wie Tumorkonferenzempfehlungen fehlten. Bei der logistischen Regression sind die Konfidenzintervalle teilweise sehr breit, was für eine begrenzte Aussagekraft des Modells sprechen könnte. Wahrscheinlich liegt hier der Grund aber vielmehr in der kleinen Fallzahl der diskordanten Fälle, als an der Wertigkeit des Modells.

Eine Aufzeichnung, wie oft die Fälle der Patient:innen in einer MTK besprochen wurden, war nicht von Interesse, da das Hauptziel der Studie die Einhaltung der empfohlenen und erhaltenen Behandlung war. Die Zählung der Häufigkeit von beispielsweise Re-Imaging, Re-Staging und anderen weiterführenden diagnostischen Tests kann ein Indikator für die Wirksamkeit des Tumorboards sein, aber möglicherweise nicht für seine Qualität, was der Schwerpunkt dieser Studie war (97).

6. Fazit

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Studienpopulation der an einem kolorektalem Karzinom erkrankten Patient:innen, repräsentativ zu der Datenlage in Deutschland ist.

Die Konkordanzrate war sehr hoch. Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer hohen Konkordanzrate und einem besseren Gesamtüberleben gezeigt werden. Dies könnte an der geringen Anzahl der partiell und diskordant Behandelten liegen.

Einflussfaktoren auf nicht diskordante Umsetzungen sind vor allem im soziodemographischen Bereich zu suchen. Ob der Faktor Komorbidität doch einen größeren Einfluss auf die Konkordanzrate hat, sollte in zukünftigen Studien erforscht werden.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung können das Behandlungsteam motivieren, sich der Bedeutung der sozialen Unterstützung von Patient:innen verstärkter bewusst zu werden.

Die Rolle der multidisziplinären Tumorkonferenzen ist ein zentraler Bestandteil in der Behandlung von Krebspatient:innen. Die Bewertung der Einhaltung von MTK-Beschlüssen könnte zu einem aussagekräftigen und reproduzierbaren Qualitätskriterium für Krebszentren in Deutschland werden. Dadurch wäre es möglich die individuelle Patient:innenversorgung durch systematische Messungen und Vergleiche zu optimieren.

Umso wichtiger ist es, die Forschungslücken im Bereich von Umsetzung der MTK-Empfehlungen zu schließen. Um diesen Forschungslücken nachzugehen, werden in der Studiengruppe weitere Projekte im Hinblick auf die Konkordanz von MTK-Empfehlungen durchgeführt. Zum einem werden weitere Tumorentitäten (Lungenkrebs, Brustkrebs, Magenkrebs, Pankreaskrebs) miteinander verglichen. In dem „Adthera 2-Projekt“ werden weitere Krebspatient:innen aus zwei weiteren Kliniken neben dem Pius-Hospital (Klinikum Oldenburg, UMCG Groningen) analysiert. Darüber hinaus wird in einem internationalen Vergleich zwischen Deutschland und den Niederlanden die Konkordanz von MTK-Empfehlungen zwischen den beiden Ländern eruiert. „Adthera-3“ hat sich zur Aufgabe gemacht, die Universitätskliniken Medizinische Hochschule Hannover und Universitätsmedizin Göttingen als weitere Behandlungszentren von Krebserkrankten

einzuschließen und so die gesamte Krebsversorgung in Niedersachsen abzudecken. Zusätzliche einrichtungs- und sektorenübergreifende Studien sind notwendig, um die vielfältigen Forschungsbereiche rund um das Thema Umsetzung von MTK-Empfehlungen abzudecken.

Literaturverzeichnis

1. AWMF. Old. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Langversion 2.1. Januar 2019. (letzter Zugriff: 15.02.2023)
2. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15065.
3. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *The Lancet*. 2019;394(10207):1467-80.
4. Guren MG. The global challenge of colorectal cancer. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2019;4(12):894-5.
5. Rabeneck L, Chiu H-M, Senore C. International Perspective on the Burden of Colorectal Cancer and Public Health Effects. *Gastroenterology*. 2020;158(2):447-52.
6. Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Translational Oncology*. 2021;14(10):101174.
7. Dr. Diego Hernandez TR, Karla Hernandez-Villafuerte, Michael Schlander. Krankheitslast von Darmkrebs in Deutschland: Epidemiologie und Kosten. Springer Medizin Verlag GmbH. 2022.
8. al. CMe. ESMO Abstract #LBA7. 2022.
9. Croke JM, El-Sayed S. Multidisciplinary management of cancer patients: chasing a shadow or real value? An overview of the literature. *Curr Oncol*. 2012;19(4):e232-8.
10. Algwaiz G, Salam Y, Bustami R, Ferwana M, Jazieh AR. Do Multidisciplinary Tumor Board Discussions Correlate With Increase in 5-Year Survival? A Meta-Analysis Study. *Global Journal on Quality and Safety in Healthcare*. 2020;4(1):3-10.
11. Devitt B, Philip J, McLachlan SA. Team dynamics, decision making, and attitudes toward multidisciplinary cancer meetings: health professionals' perspectives. *J Oncol Pract*. 2010;6(6):e17-20.
12. Liu JC, Kaplon A, Blackman E, Miyamoto C, Savior D, Ragin C. The impact of the multidisciplinary tumor board on head and neck cancer outcomes. *The Laryngoscope*. 2020;130(4):946-50.
13. Haier J. Aufgaben und Grenzen von Tumorkonferenzen. *Der Onkologe*. 2016;22(3):184-91.

14. Engelhardt M, Selder R, Pandurevic M, Möller M, Ihorst G, Waldschmidt J, et al. [Multidisciplinary Tumor Boards: Facts and Satisfaction Analysis of an Indispensable Comprehensive Cancer Center Instrument]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2017;142(9):e51-e60.
15. Gashin L, Tapper E, Babalola A, Lai KC, Miksad R, Malik R, et al. Determinants and outcomes of adherence to recommendations from a multidisciplinary tumour conference for hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford).* 2014;16(11):1009-15.
16. Hollunder S, Herrlinger U, Zipfel M, Schmolders J, Janzen V, Thiesler T, et al. Cross-sectional increase of adherence to multidisciplinary tumor board decisions. *BMC Cancer.* 2018;18(1):936.
17. Homayounfar K, Lordick F, Ghadimi M. Qualitätssicherung: Multidisziplinäre Tumorboards trotz Problemen unverzichtbar. *Dtsch Arztebl International.* 2014;111(22):A-998-A-1001.
18. Knipper S, Sadat-Khonsari M, Boehm K, Mandel P, Budäus L, Steuber T, et al. Impact of Adherence to Multidisciplinary Recommendations for Adjuvant Treatment in Radical Prostatectomy Patients With High Risk of Recurrence. *Clin Genitourin Cancer.* 2020;18(2):e112-e21.
19. Osarogiagbon RU, Phelps G, McFarlane J, Bankole O. Causes and consequences of deviation from multidisciplinary care in thoracic oncology. *J Thorac Oncol.* 2011;6(3):510-6.
20. Rangabashyam MS, Lee SY, Tan SY, Mueller S, Sultana R, Ho J, et al. Adherence of head and neck squamous cell carcinoma patients to tumor board recommendations. *Cancer Med.* 2020;9(14):5124-33.
21. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). *Krebs in Deutschland für 2017/2018.* Berlin, 2021.;13. Ausgabe.
22. Ralf-Dieter Hofheinz DA, Markus Borner, Gerhard Faber, Gunnar Folprecht, Ullrich Graeven, Birgit Grünberger, Holger Hebart, Susanna Hegewisch-Becker, Volker Heinemann, Ron Pritzkeleit, Holger Rumpold, Marianne Sinn, Josef Thaler, Jürgen Weitz, Bernhard Wörmann. *Onkopedia Leitlinie Kolonkarzinom.* 2022. (letzter Zugriff: 15.02.2023)
23. Ralf-Dieter Hofheinz DA, Markus Borner, Gunnar Folprecht, B. Michael Ghadimi, Ullrich Graeven, Birgit Grünberger, Holger Hebart, Susanna Hegewisch-Becker, Volker Heinemann, Ron Pritzkeleit, Claus Rödel, Holger Rumpold, Josef Thaler, Tanja Trarbach, Bernhard Wörmann. *Onkopedia Leitlinie Rektumkarzinom.* 2022. (letzter Zugriff: 15.02.2023)

24. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz.
25. Wittekind CH. TNM: Klassifikation maligner Tumoren. 2017;8. Auflage.
26. Rosien UHB, Thomas (Herausgeber); Layer, Peter (Herausgeber). Facharztwissen Gastroenterologie und Hepatologie. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH. 2021;2.
27. Alberts SR. Update on the optimal management of patients with colorectal liver metastases. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;84(1):59-70.
28. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, Glimelius B, Poston G, Rougier P, et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol*. 2009;20(6):985-92.
29. Chalabi M, Verschoor YL, van den Berg J, Sikorska K, Beets G, Lent AV, et al. LBA7 Neoadjuvant immune checkpoint inhibition in locally advanced MMR-deficient colon cancer: The NICHE-2 study. *Annals of Oncology*. 2022;33:S1389.
30. Conroy T, Bosset J-F, Etienne P-L, Rio E, François É, Mesgouez-Nebout N, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22(5):702-15.
31. Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, Kim JK, Yuval JB, Thompson HM, et al. Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy. *J Clin Oncol*. 2022;40(23):2546-56.
32. Germer CT, Reibetanz J. Ergebnisse der randomisierten RAPIDO-Studie zur total-neoadjuvanten Therapie des Rektumkarzinoms. *Der Chirurg*. 2021;92(7):666-.
33. al. H-Me. Multidisziplinäre Tumorkonferenzen in Deutschland. *Monitor Versorgungsforschung*. 05/2020.
34. Gross GE. The role of the tumor board in a community hospital. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 1987;37(2):88-92.
35. Haier J, Bergmann KO. Medizinrechtliche Aspekte von Tumorboards. *Der Chirurg*. 2013;84(3):225-30.
36. Mattes MD, Gerbo R, Dattola RM. Tumor Board Shadowing for Medical Students as a Means of Early Exposure to Multidisciplinary Oncology Education. *Journal of the American College of Radiology*. 2017;14(2):253-5.

37. Petty JK, Vetto JT. Beyond doughnuts: tumor board recommendations influence patient care. *J Cancer Educ.* 2002;17(2):97-100.
38. Jalil R, Akhter W, Lamb Benjamin W, Taylor C, Harris J, Green James SA, et al. Validation of Team Performance Assessment of Multidisciplinary Tumor Boards. *Journal of Urology.* 2014;192(3):891-8.
39. Springer M. Ein Blick zurück und drei nach vorn! *InFo Onkologie.* 2018;21(4):3-5.
40. (DKG) DK. Erhebungsbogen für Darmkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft. 2020.
41. Basta YL, Bolle S, Fockens P, Tytgat K. The Value of Multidisciplinary Team Meetings for Patients with Gastrointestinal Malignancies: A Systematic Review. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(9):2669-78.
42. Hermes-Moll K, Dengler R, Riese C, Baumann W. Tumor Boards from the Perspective of Ambulant Oncological Care. *Oncol Res Treat.* 2016;39(6):377-83.
43. Lamb BW, Sevdalis N, Vincent C, Green JS. Development and evaluation of a checklist to support decision making in cancer multidisciplinary team meetings: MDT-QuIC. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(6):1759-65.
44. Hong NJ, Wright FC, Gagliardi AR, Paszat LF. Examining the potential relationship between multidisciplinary cancer care and patient survival: an international literature review. *J Surg Oncol.* 2010;102(2):125-34.
45. Kesson EM, Allardice GM, George WD, Burns HJG, Morrison DS. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. *BMJ : British Medical Journal.* 2012;344:e2718.
46. Pillay B, Wootten AC, Crowe H, Corcoran N, Tran B, Bowden P, et al. The impact of multidisciplinary team meetings on patient assessment, management and outcomes in oncology settings: A systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev.* 2016;42:56-72.
47. Keating NL, Landrum MB, Lamont EB, Bozeman SR, Shulman LN, McNeil BJ. Tumor boards and the quality of cancer care. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(2):113-21.
48. Kee F, Owen T, Leathem R. Decision Making in a Multidisciplinary Cancer Team: Does Team Discussion Result in Better Quality Decisions? *Medical Decision Making.* 2004;24(6):602-13.

49. Specchia ML, Frisicale EM, Carini E, Di Pilla A, Cappa D, Barbara A, et al. The impact of tumor board on cancer care: evidence from an umbrella review. *BMC Health Services Research*. 2020;20(1):73.
50. Ye YJ, Shen ZL, Sun XT, Wang ZF, Shen DH, Liu HJ, et al. Impact of multidisciplinary team working on the management of colorectal cancer. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125(2):172-7.
51. Burton S, Brown G, Daniels IR, Norman AR, Mason B, Cunningham D. MRI directed multidisciplinary team preoperative treatment strategy: the way to eliminate positive circumferential margins? *Br J Cancer*. 2006;94(3):351-7.
52. Parikh RB. *The Other': Confronting the Tension Between Academic and Community Oncologists*. . Medscape. 2019.
53. Basta YL, Baur OL, van Dieren S, Klinkenbijn JH, Fockens P, Tytgat KM. Is there a Benefit of Multidisciplinary Cancer Team Meetings for Patients with Gastrointestinal Malignancies? *Ann Surg Oncol*. 2016;23(8):2430-7.
54. Snelgrove RC, Subendran J, Jhaveri K, Thipphavong S, Cummings B, Brierley J, et al. Effect of Multidisciplinary Cancer Conference on Treatment Plan for Patients With Primary Rectal Cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2015;58(7).
55. Wood JJ, Metcalfe C, Paes A, Sylvester P, Durdey P, Thomas MG, et al. An evaluation of treatment decisions at a colorectal cancer multi-disciplinary team. *Colorectal Disease*. 2008;10(8):769-72.
56. Kiener CV. *Tumorkonferenz - Anspruch und Wirklichkeit. Umsetzung der Beschlüsse, Gründe der Abweichung, Auswirkung auf Prognose*. . 2020.
57. Lamy S, Guimbaud R, Digue L, Cirilo-Cassaigne I, Bousser V, Oum-Sack E, et al. Are there variations in adherence to colorectal cancer clinical guidelines depending on treatment place and recommendation novelty? The French EvaCCoR observational study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2019;43(3):346-56.
58. Au-Yeung GH, Aly A, Bui A, Vermeltfoort CM, Davis ID. Uptake of oncology multidisciplinary meeting recommendations. *Med J Aust*. 2012;196(1):36-7.
59. Vinod SK, Wellege NT, Kim S, Duggan KJ, Ibrahim M, Shafiq J. Translation of oncology multidisciplinary team meeting (MDM) recommendations into clinical practice. *BMC Health Services Research*. 2021;21(1):461.

60. AlFarhan HA, Algwaiz GF, Alzahrani HA, Alsuhaibani RS, Alolayan A, Abdelhafiz N, et al. Impact of GI Tumor Board on Patient Management and Adherence to Guidelines. *J Glob Oncol*. 2018;4:1-8.
61. Snelgrove RC, Subendran J, Jhaveri K, Thippavong S, Cummings B, Brierley J, et al. Effect of Multidisciplinary Cancer Conference on Treatment Plan for Patients With Primary Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2015;58(7):653-8.
62. Vinod SK, Wellege NT, Kim S, Duggan KJ, Ibrahim M, Shafiq J. Translation of oncology multidisciplinary team meeting (MDM) recommendations into clinical practice. *BMC Health Serv Res*. 2021;21(1):461.
63. Krause A, Stocker G, Gockel I, Seehofer D, Hoffmeister A, Bläker H, et al. Guideline adherence and implementation of tumor board therapy recommendations for patients with gastrointestinal cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2022.
64. Keikes L, van Oijen MGH, Lemmens VEPP, Koopman M, Punt CJA. Evaluation of Guideline Adherence in Colorectal Cancer Treatment in The Netherlands: A Survey Among Medical Oncologists by the Dutch Colorectal Cancer Group. *Clinical Colorectal Cancer*. 2018;17(1):58-64.
65. Hahlweg P, Hoffmann J, Härter M, Frosch DL, Elwyn G, Scholl I. In Absentia: An Exploratory Study of How Patients Are Considered in Multidisciplinary Cancer Team Meetings. *PLOS ONE*. 2015;10(10):e0139921.
66. Scheel AH, Dietel M, Heukamp LC, Jöhrens K, Kirchner T, Reu S, et al. Harmonized PD-L1 immunohistochemistry for pulmonary squamous-cell and adenocarcinomas. *Mod Pathol*. 2016;29(10):1165-72.
67. Diekmann A, Heuser C, Schellenberger B, Bohmeier B, Holmberg C, Ansmann L, et al. Patient participation in multidisciplinary tumor conferences: Providers' perceptions of patients' need satisfaction and emotional experiences. *Psycho-Oncology*. 2020;29(8):1263-71.
68. Berardi R, Morgese F, Rinaldi S, Torniai M, Mentrasti G, Scortichini L, et al. Benefits and Limitations of a Multidisciplinary Approach in Cancer Patient Management. *Cancer Manag Res*. 2020;12:9363-74.
69. Bundesministerium für Gesundheit (Hrsg), Bonn. Nationaler Krebsplan Handlungsfelder, Ziele, Umsetzungsempfehlungen und Ergebnisse. Berlin, 2015.

70. Freeman RK, Van Woerkom JM, Vyverberg A, Ascioti AJ. The effect of a multidisciplinary thoracic malignancy conference on the treatment of patients with lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;38(1):1-5.
71. Van Ewijk R, Wöckel A, Gundelach T, Hancke K, Janni W, Singer S, et al. Is guideline-adherent adjuvant treatment an equal alternative for patients aged >65 who cannot participate in adjuvant clinical breast cancer trials? A retrospective multi-center cohort study of 4,142 patients. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291(3):631-40.
72. Brauer DG, Strand MS, Sanford DE, Kushnir VM, Lim KH, Mullady DK, et al. Utility of a multidisciplinary tumor board in the management of pancreatic and upper gastrointestinal diseases: an observational study. *HPB (Oxford).* 2017;19(2):133-9.
73. Ghazal Asswad R, Alvi S, Davies K, Jones TM, Hamilton DW, Brammer C, et al. The role of multidisciplinary decision making in oropharyngeal cancer: do we follow guidelines and are treatment decisions being implemented? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277(3):947-52.
74. Lowes M, Kleiss M, Lueck R, Detken S, Koenig A, Nietert M, et al. The utilization of multidisciplinary tumor boards (MDT) in clinical routine: results of a health care research study focusing on patients with metastasized colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32(10):1463-9.
75. Alkasbi J, Mortuaire G, Rysman B, Nicot R, Chevalier D, Mouawad F. Match between therapeutic proposal in multidisciplinary tumor board and actual treatment in head and neck cancer. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases.* 2021;138(4):247-52.
76. Rajan S, Foreman J, Wallis MG, Caldas C, Britton P. Multidisciplinary decisions in breast cancer: does the patient receive what the team has recommended? *Br J Cancer.* 2013;108(12):2442-7.
77. Gödde K, Siegerink B, Fügemann H, Keune D, Sander S, Schneider A, et al. Can routine register data be used to identify vulnerable lung cancer patients of suboptimal care in a German comprehensive cancer centre? *European Journal of Cancer Care.* 2021;30(4):e13398.
78. Caudron A, Chaby G, Dadban A, Andrejak C, Dhaille F, Bagot M, et al. Multidisciplinary team meetings in Oncology: first analysis of benefits and evaluation of activity in a Dermatology unit in France. *Eur J Dermatol.* 2010;20(6):778-84.

79. Baumann WG A. Entwicklungsperspektiven für die Zertifizierung onkologischer Praxen. *Der Onkologe*. 2012.
80. Freeman RK, Ascioti AJ, Dake M, Mahidhara RS. The Effects of a Multidisciplinary Care Conference on the Quality and Cost of Care for Lung Cancer Patients. *Ann Thorac Surg*. 2015;100(5):1834-8; discussion 8.
81. Rankin NM, Fradgley EA, Barnes DJ. Implementation of lung cancer multidisciplinary teams: a review of evidence-practice gaps. *Transl Lung Cancer Res*. 2020;9(4):1667-79.
82. Flexikon D. Performance Status. (letzter Zugriff: 15.02.2023)
83. Flexikon D. Charlson-Komorbiditätsindex. (letzter Zugriff: 15.02.2023)
84. Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Survival analysis: part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(10):163-9.
85. Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Überlebenszeitanalyse. *Dtsch Arztebl International*. 2011;108(10):163-9.
86. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen (EKN RKKNKu, (KLast) KLN. Krebs in Niedersachsen, Jahresbericht 2022, Kurzbericht mit Datenreport 2020. November 2022.
87. Paakkola N-M, Lindqvist J, Jekunen A, Sihvo E, Johansson M, Andersén H. Impact of sex and age on adherence to guidelines in non-small cell lung cancer management. *Cancer Treatment and Research Communications*. 2023;34:100675.
88. Samarasinghe A, Chan A, Hastrich D, Martin R, Gan A, Abdulaziz F, et al. Compliance with multidisciplinary team meeting management recommendations. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2019;15(6):337-42.
89. English R, Metcalfe C, Day J, Rayter Z, Blazeby JM. A prospective analysis of implementation of multi-disciplinary team decisions in breast cancer. *Breast J*. 2012;18(5):459-63.
90. Diefenhardt M, Ludmir EB, Hofheinz RD, Ghadimi M, Minsky BD, Rödel C, et al. Association of Sex With Toxic Effects, Treatment Adherence, and Oncologic Outcomes in the CAO/ARO/AIO-94 and CAO/ARO/AIO-04 Phase 3 Randomized Clinical Trials of Rectal Cancer. *JAMA Oncol*. 2020;6(2):294-6.
91. Ilich AI, Danilak M, Kim CA, Mulder KE, Spratlin JL, Ghosh S, et al. Effects of gender on capecitabine toxicity in colorectal cancer. *J Oncol Pharm Pract*. 2016;22(3):454-60.

92. Chou PL, Fang SY, Sun JL, Rau KM, Lee BO. Gender Difference in Cancer Patients' Adherence to Analgesics and Related Outcomes of Pain Management. *Cancer Nurs.* 2018;41(6):E11-e8.
93. Haskins CB, McDowell BD, Carnahan RM, Fiedorowicz JG, Wallace RB, Smith BJ, et al. Impact of preexisting mental illness on breast cancer endocrine therapy adherence. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;174(1):197-208.
94. Peter Reichardt SB, Donat Dürr, Peter Hohenberger, Klaus Kraywinkel, Ron Pritzkeleit, Eva Wardelmann. Onkopedia Leitlinie Gastrointestinale Stromatumoren (GIST). Dezember 2022. (letzter Zugriff: 20.03.2023)
95. Aizer AA, Chen MH, McCarthy EP, Mendu ML, Koo S, Wilhite TJ, et al. Marital status and survival in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(31):3869-76.
96. Frank B, Ihorst G, Herget G, Schäfer H, Neubauer J, Calba M-A, et al. Multidisciplinary tumor board analysis: validation study of a central tool in tumor centers. *Annals of Hematology.* 2023;102(3):603-11.
97. De Ieso PB, Coward JI, Letsa I, Schick U, Nandhabalan M, Frentzas S, et al. A study of the decision outcomes and financial costs of multidisciplinary team meetings (MDMs) in oncology. *British Journal of Cancer.* 2013;109(9):2295-300.
98. De Ieso PB, Coward JI, Letsa I, Schick U, Nandhabalan M, Frentzas S, et al. A study of the decision outcomes and financial costs of multidisciplinary team meetings (MDMs) in oncology. *Br J Cancer.* 2013;109(9):2295-300.
99. Lamb BW, Green JS, Benn J, Brown KF, Vincent CA, Sevdalis N. Improving decision making in multidisciplinary tumor boards: prospective longitudinal evaluation of a multicomponent intervention for 1,421 patients. *J Am Coll Surg.* 2013;217(3):412-20.
100. Wihl J, Rosell L, Frederiksen K, Kinhult S, Lindell G, Nilbert M. Contributions to Multidisciplinary Team Meetings in Cancer Care: Predictors of Complete Case Information and Comprehensive Case Discussions. *J Multidiscip Healthc.* 2021;14:2445-52.
101. Ansmann L, Kowalski C, Pfaff H, Wuerstlein R, Wirtz MA, Ernstmann N. Patient participation in multidisciplinary tumor conferences. *Breast.* 2014;23(6):865-9.
102. Holwerda N, Sanderma R, Pool G, Hinnen C, Langendijk JA, Bemelman WA, et al. Do patients trust their physician? The role of attachment style in the patient-physician relationship within one year after a cancer diagnosis. *Acta Oncol.* 2013;52(1):110-7.

103. Roeper J, Ansmann L, Kathmann L, Wedeken K, Griesinger F. P09.31 Adherence to Treatment Recommendations from Multidisciplinary Tumor Boards. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021;16(3):S304.
104. Kato S, Kim KH, Lim HJ, Boichard A, Nikanjam M, Weihe E, et al. Real-world data from a molecular tumor board demonstrates improved outcomes with a precision N-of-One strategy. *Nat Commun*. 2020;11(1):4965.
105. Brouwer NPM, Bos A, Lemmens V, Tanis PJ, Huguenin N, Nagtegaal ID, et al. An overview of 25 years of incidence, treatment and outcome of colorectal cancer patients. *Int J Cancer*. 2018;143(11):2758-66.
106. Chen K, Collins G, Wang H, Toh JWT. Pathological Features and Prognostication in Colorectal Cancer. *Curr Oncol*. 2021;28(6):5356-83.
107. Oh HS, Chung HJ, Kim HK, Choi JS. Differences in overall survival when colorectal cancer patients are stratified into new TNM staging strategy. *Cancer Res Treat*. 2007;39(2):61-4.
108. Cheng E, Blackburn HN, Ng K, Spiegelman D, Irwin ML, Ma X, et al. Analysis of Survival Among Adults With Early-Onset Colorectal Cancer in the National Cancer Database. *JAMA Netw Open*. 2021;4(6):e2112539.
109. Gabriel E, Attwood K, Al-Sukhni E, Erwin D, Boland P, Nurkin S. Age-related rates of colorectal cancer and the factors associated with overall survival. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2017;9(1):96-110.
110. Kanter K, Fish M, Mauri G, Horick NK, Allen JN, Blaszkowsky LS, et al. Care Patterns and Overall Survival in Patients With Early-Onset Metastatic Colorectal Cancer. *JCO Oncol Pract*. 2021;17(12):e1846-e55.
111. Li CH, Haider S, Boutros PC. Age influences on the molecular presentation of tumours. *Nature Communications*. 2022;13(1):208.
112. Gawande A. *Being mortal: medicine and what matters in the end*. First edition. New York, Metropolitan Books, Henry Holt and Company. 2014.
113. Li Z, Wang K, Zhang X, Wen J. Marital status and survival in patients with rectal cancer: A population-based STROBE cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(18):e0637.
114. Yang CC, Cheng LC, Lin YW, Wang SC, Ke TM, Huang CI, et al. The impact of marital status on survival in patients with surgically treated colon cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(11):e14856.

115. Liu Q, Wang X, Wang Y, Wang C, Zhao X, Liu L, et al. Association between marriage and outcomes in patients with acute ischemic stroke. *Journal of Neurology*. 2018;265(4):942-8.
116. Ding W, Ruan G, Lin Y, Zhu J, Tu C, Li Z. Dynamic changes in marital status and survival in women with breast cancer: a population-based study. *Sci Rep*. 2021;11(1):5421.
117. Wu Y, Zhu PZ, Chen YQ, Chen J, Xu L, Zhang H. Relationship between marital status and survival in patients with lung adenocarcinoma: A SEER-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(1):e28492.
118. Alyabsi M, Ramadan M, Algarni M, Alshammari K, Jazieh AR. The effect of marital status on stage at diagnosis and survival in Saudis diagnosed with colorectal cancer: cancer registry analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):8603.
119. Wang X, Cao W, Zheng C, Hu W, Liu C. Marital status and survival in patients with rectal cancer: An analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database. *Cancer Epidemiol*. 2018;54:119-24.
120. Chen ZH, Yang KB, Zhang YZ, Wu CF, Wen DW, Lv JW, et al. Assessment of Modifiable Factors for the Association of Marital Status With Cancer-Specific Survival. *JAMA Netw Open*. 2021;4(5):e2111813.
121. Krajc K, Mirošević Š, Sajovic J, Klemenc Ketiš Z, Spiegel D, Drevenšek G, et al. Marital status and survival in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*. 2023;12(2):1685-708.
122. Lee S, Ma C, Zhang S, Ou FS, Bainter TM, Niedzwiecki D, et al. Marital Status, Living Arrangement, and Cancer Recurrence and Survival in Patients with Stage III Colon Cancer: Findings from CALGB 89803 (Alliance). *Oncologist*. 2022;27(6):e494-e505.
123. Li Q, Gan L, Liang L, Li X, Cai S. The influence of marital status on stage at diagnosis and survival of patients with colorectal cancer. *Oncotarget*. 2015;6(9):7339-47.
124. Joung IM, van de Mheen HD, Stronks K, van Poppel FW, Mackenbach JP. A longitudinal study of health selection in marital transitions. *Soc Sci Med*. 1998;46(3):425-35.
125. Martikainen P, Martelin T, Nihtilä E, Majamaa K, Koskinen S. Differences in mortality by marital status in Finland from 1976 to 2000: analyses of changes in marital-status distributions, socio-demographic and household composition, and cause of death. *Popul Stud (Camb)*. 2005;59(1):99-115.

126. Williams K, Umberson D. Marital status, marital transitions, and health: a gendered life course perspective. *J Health Soc Behav.* 2004;45(1):81-98.
127. Dhindsa DS, Khambhati J, Schultz WM, Tahhan AS, Quyyumi AA. Marital status and outcomes in patients with cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30(4):215-20.
128. Travers A, Jalali A, Begbie S, Semira C, Kosmider S, Ananda S, et al. Real-World Treatment and Outcomes of Metastatic Colorectal Cancer Patients With a Poor or Very Poor Performance Status. *Clinical Colorectal Cancer.* 2021;20(1):e21-e34.
129. Köhne CH, Cunningham D, Di Costanzo F, Glimelius B, Blijham G, Aranda E, et al. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann Oncol.* 2002;13(2):308-17.
130. Abdel-Rahman Abdelsalam O. ECOG performance score 0 versus 1: impact on efficacy and safety of first-line 5-FU-based chemotherapy among patients with metastatic colorectal cancer included in five randomized trials. *International Journal of Colorectal Disease.* 2019;34:1-8.
131. Joachim C, Macni J, Drame M, Pomier A, Escarmant P, Veronique-Baudin J, et al. Overall survival of colorectal cancer by stage at diagnosis: Data from the Martinique Cancer Registry. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(35):e16941.
132. Partridge L, Gems D. Ageing: A lethal side-effect. *Nature.* 2002;418(6901):921-.
133. Barnett ML, Hyman JJ. Challenges in interpreting study results: the conflict between appearance and reality. *J Am Dent Assoc.* 2006;137 Suppl:32s-6s.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer, als den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, wurden als solche gekennzeichnet. Die Arbeit hat in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner anderen Prüfungsbehörde (Hochschule) vorgelegen.

Hamburg, 04.05.2023

Adresse:

Im Tale 37
20251 Hamburg
Tel.: +4917657942153
E-Mail: jan.wagner2@gmx.net

Jan Wagner

Anhang:

Überlebenszeitanalysen

- CCI-Status	79
- ECOG-Status	80
- Distanz zur Onkologie	81

Überlebenszeitkurven zum CCI-Status

Beim Betrachten des CCI-Status zeigte sich bei einem Wert ≥ 3 ein signifikant niedrigeres Gesamtüberleben ($P = <0,001$) mit 54 Monaten (KI: 43,97 – 64,02; $n = 345$). Bei einem CCI-Status von 0 - 2 konnte kein Konfidenzintervall berechnet werden, da über 50 % der Patient:innen in dieser Gruppe zum Zeitpunkt der Analyse lebten. Abbildung 23 zeigt die Überlebenskurven im Detail.

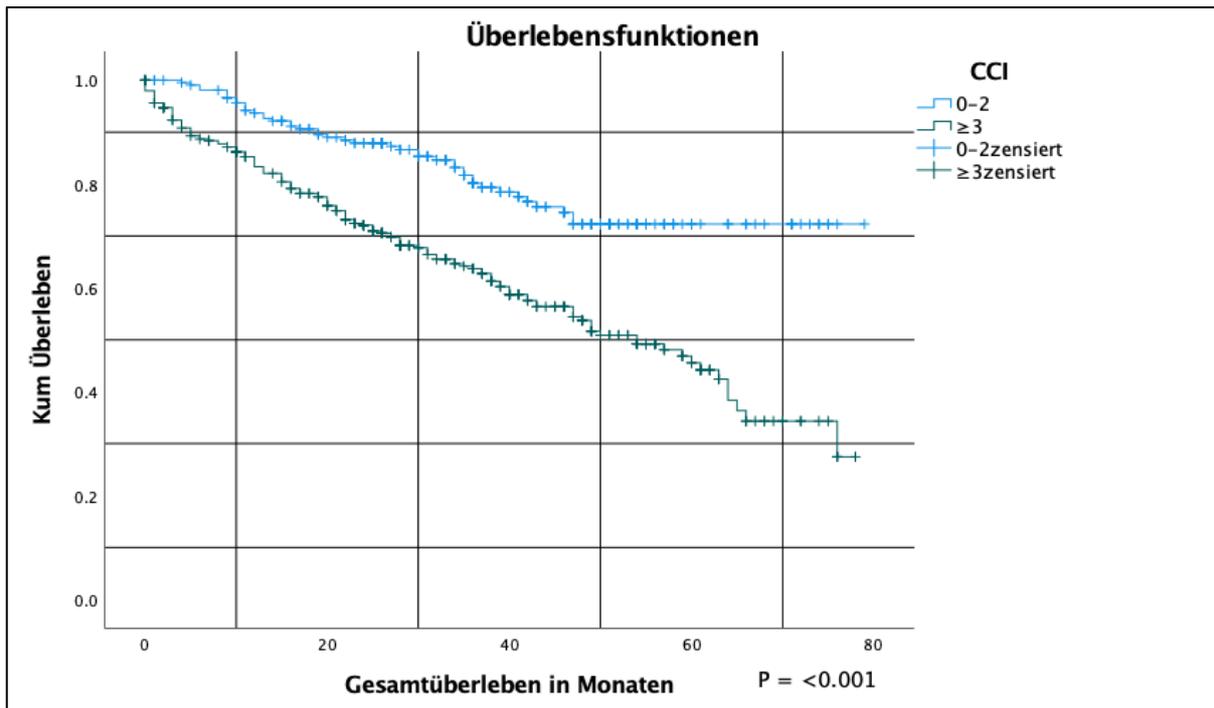


Abbildung 23: Überlebenszeitkurve nach CCI-Status

Kaplan-Meier-Kurve zum medianen Gesamtüberleben von Patient:innen nach CCI-Status; medianes Gesamtüberleben in Monaten; für die Berechnung des P-Wertes wurde der Log-Rank-Test verwendet.

Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

Überlebenszeitkurven nach ECOG-Status

Beim Betrachten des ECOG-Status zeigte sich bei einem Wert ≥ 2 ein signifikant niedrigeres Gesamtüberleben ($P = <0,001$) mit 34 Monaten (KI: 21,75 – 46,24; $n = 434$). Bei einem ECOG-Status von ≥ 2 konnte kein Konfidenzintervall berechnet werden, da über 50 % der Patient:innen in dieser Gruppe zum Zeitpunkt der Analyse lebten. Abbildung 24 zeigt die Überlebenskurven im Detail.

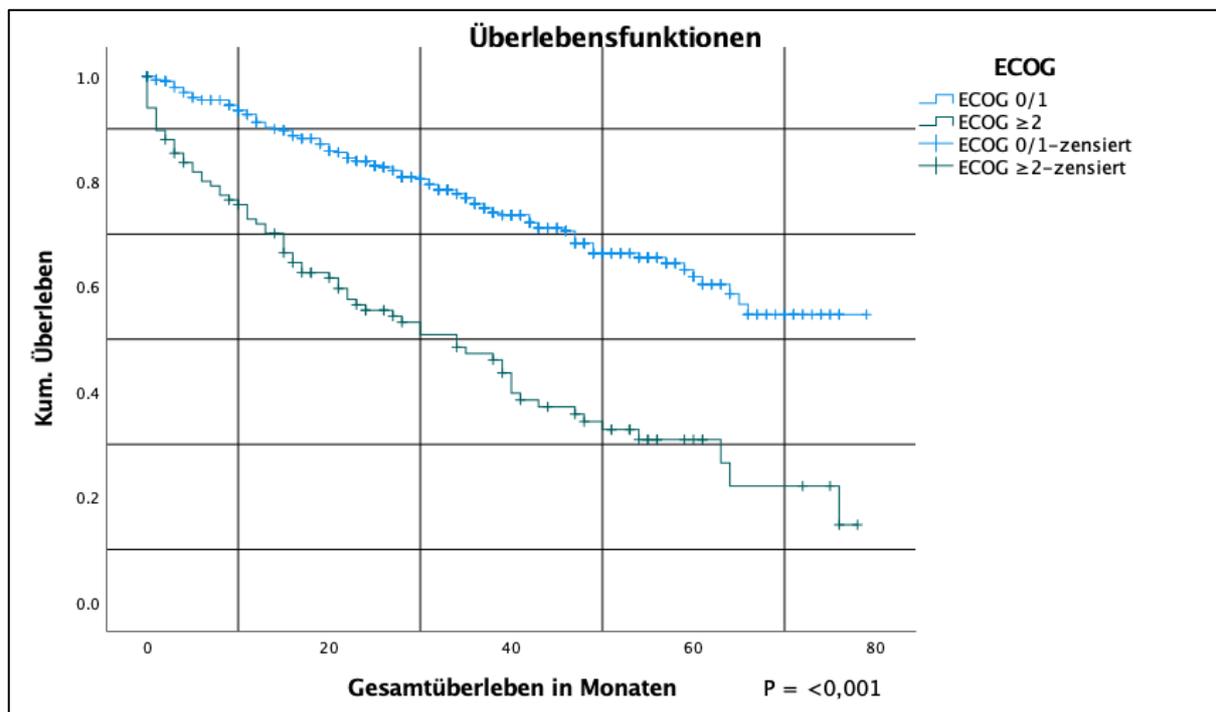


Abbildung 24: Überlebenszeitanalyse nach ECOG-Status

Kaplan-Meier-Kurve zum medianen Gesamtüberleben von Patient:innen nach ECOG-Status; medianes Gesamtüberleben in Monaten; für die Berechnung des P-Wertes wurde der Log-Rank-Test verwendet.

Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

Überlebenszeitkurven nach Distanz zur Onkologie

Beim Betrachten der Strecke zur Onkologie zeigte sich bei einer Strecke >25km ein signifikant besseres Gesamtüberleben ($P = <0,002$) mit 65 Monaten ($n = 111$). Ein Konfidenzintervall konnte nicht berechnet werden, da über 50 % der Patient:innen in dieser Gruppe zum Zeitpunkt der Analyse lebten. Bei einer Strecke ≤ 25 km lag das Gesamtüberleben im median bei 63 Monaten (KI: 52,94 – 73,05; $p = 0,002$, $n = 262$). Abbildung 25 zeigt die Überlebenskurven im Detail.

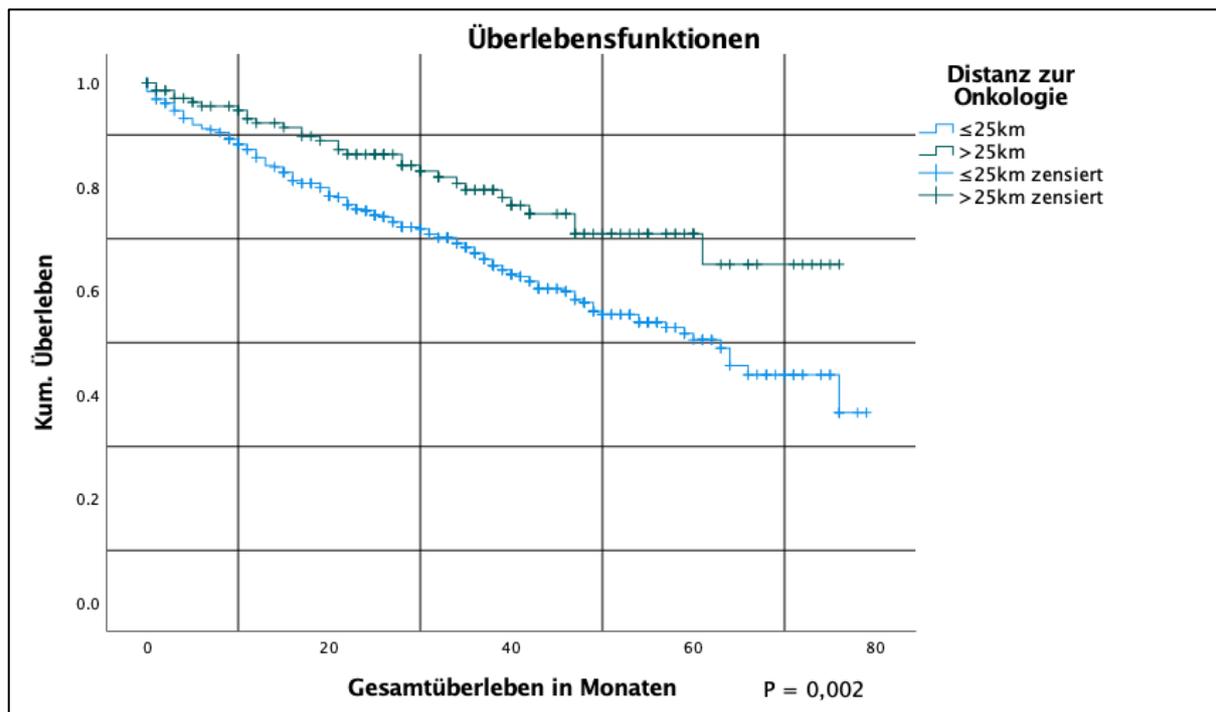


Abbildung 25: Überlebenszeitanalyse nach Strecke zur Onkologie

Kaplan-Meier-Kurve zum medianen Gesamtüberleben von Patient:innen nach Distanz zur Onkologie; medianes Gesamtüberleben in Monaten; für die Berechnung des P-Wertes wurde der Log-Rank-Test verwendet.

Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung