

6.5 Gastrointestinale Tumore Berlin

Uta Stötzer, Constanze Schneider, Severin Daum für die Projektgruppe Gastrointestinale Tumore Berlin

Die Projektgruppe gastrointestinale Tumore des Tumorzentrums Berlin besteht aus Gastroenterologen, Viszeralchirurgen und internistischen Onkologen.

Die Projektgruppe hat sich seit dem Inkrafttreten des Staatsvertrages bislang 4-mal mit dem Klinischen Krebsregister getroffen und die Zusammenarbeit besprochen.

Im Rahmen dieser Zusammenarbeit wurden folgende Fragen benannt, die mit Hilfe der Daten des Klinischen Krebsregisters beantwortet werden sollen:

1. Wie viele in Berlin behandelte Fälle wurden bislang im Klinischen Krebsregister gemeldet bzw. aufgenommen? Wie sieht die lokale Verteilung aus (ICD-10)? Wie sind die Stadien bei Erstdiagnose verteilt?
2. Wie sieht die adjuvante Therapie in Abhängigkeit des Tumorstadiums aus? Können Aussagen zum Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium und der adjuvanten Therapie getroffen werden?
3. Welche Art der Chemotherapie wird in der adjuvanten Situation je nach Alter gewählt?
4. Welche Art der Chemotherapie wird in der palliativen Situation je nach Alter gewählt?
5. Bei Patient*innen mit kurativem Therapieansatz: Darstellung der Anzahl der resezierten Lymphknoten in Abhängigkeit von der OP-Technik bei allen Kolonkarzinomen.
6. Ist durch das eingeführte Darmkrebscreening eine Stadienverschiebung nach unten (Shift) erkennbar?

Die Auswertung bezieht sich auf alle mit Stichtag 10.09.2018 im Klinischen Krebsregister registrierten Fälle mit Behandlungsort Berlin. Der Begriff „Behandlungsort“ ist dabei definiert als der Ort, an dem die Operation erfolgt ist. Dazu kommen die Fälle, bei denen keine Tumoroperation erfolgt/gemeldet ist, aber die Diagnose in Berlin gestellt wurde.

In dem Auswertungszeitraum 1.7.2016 bis 31.12.2017 wurden 4.069 Fälle in Berlin registriert, davon 3.379 Fälle mit invasiven kolorektalen Tumoren (ICD-10: C18–C20) und 690 Fälle mit Krebsfrühstadien (ICD-10: D01.0–D01.2). Die meisten Fälle stammen erwartungsgemäß aus Berlin und Brandenburg (Tab. 6.5.1).

Tab. 6.5.1: Anzahl und Wohnort der in Berlin behandelten Patient*innen für die Diagnosejahre 2. Halbjahr 2016–2017

Wohnort	Häufigkeit	Prozent
Schleswig-Holstein	5	,1
Niedersachsen	18	,4
Nordrhein-Westfalen	8	,2
Hessen	5	,1
Rheinland-Pfalz	2	,0
Baden-Württemberg	3	,1
Bayern	3	,1
Berlin	3.520	86,5
Brandenburg	438	10,8
Mecklenburg-Vorpommern	9	,2
Sachsen	6	,1
Sachsen-Anhalt	20	,5
Thüringen	5	,1
andere	27	,7
Gesamt	4.069	100,0

Herr PD Dr. Daum, Leiter der Projektgruppe, begann seinen Vortrag mit prinzipiellen Überlegungen zum Nutzen von klinischen Krebsregisterdaten. Insgesamt können strategische, epidemiologische, Therapiedaten und damit Qualitätsstandards abgefragt werden.

Die Projektgruppe interessiert sich unter anderem dafür, die eigenen Erkrankungs- und Behandlungsdaten mit denen anderer Bundesländer zu vergleichen, um hier auch ggf. systematische Fehler zu entdecken. Auch soll untersucht werden, ob sich aus der intensiveren Vorsorge und dem Darmkrebsscreening zukünftig ein genereller Fallzahlrückgang und ein Shift von den höheren zu den niedrigeren Stadien und somit ein besseres Überleben ergibt. Aufgrund der kurzen Nachverfolgung der Fälle in Berlin sind zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Überlebensanalysen möglich.

6.5.1. Stadienverteilung der erfassten Neuerkrankungen

Die Ausgangslage in Berlin stellt sich für 2016/2017 wie folgt dar und stellt unter anderem die Frage, ob rechtsseitige Tumore, die bekanntermaßen mit einer schlechteren Prognose einhergehen, bereits bei Erstdiagnose in einem fortgeschrittenen Stadium detektiert werden:

In Abb. 6.5.1 sind die UICC-Stadien der kolorektalen Karzinome inklusive ihrer Frühstadien high grade intraepitheliale Neoplasie (HGIEN) nach Lokalisation mit Behandlungsort Berlin für die Diagnosejahre 2. Halbjahr 2016–2017 dargestellt. Es bestätigt sich in Berlin anhand der vorliegenden Daten, dass rechtsseitige Tumore häufiger mit Stadium IV diagnostiziert werden als linksseitige Tumore (17,0% und 15,5%) (Abb. 6.5.1).

Anschließend wurden anhand von Daten aus einer aktuellen Publikation von Brenner et al., 2016 gezeigt, dass die Inzidenz- und Mortalitätsraten beim Darmkrebs in Deutschland über alle Altersstufen und über beide Geschlechter rückläufig sind (Brenner et al., 2016).

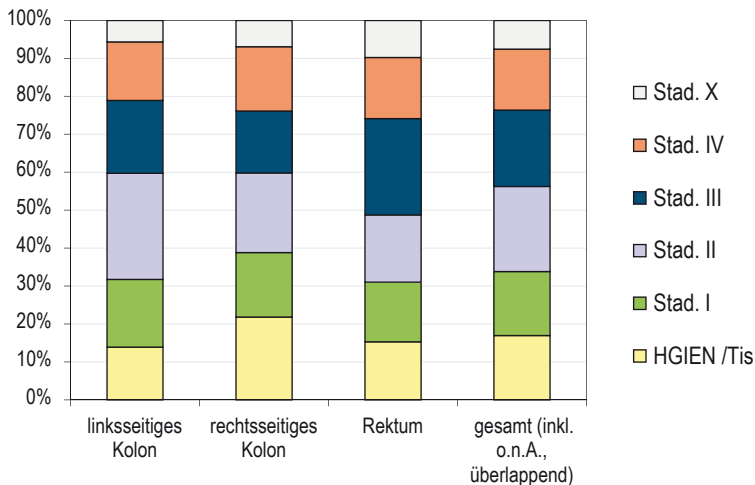


Abb. 6.5.1: Kolorektale Karzinome inkl. HGIEN, UICC-Stadien, Diagnosejahre 2. Halbjahr 2016–2017, n=4.069

6.5.2. Operative Versorgung im UICC-Stadium IV

Anhand des Therapiealgorithmus für Darmkrebs im metastasierten Stadium stellte er beispielhaft dar, welche Änderungen sich zwischen 2009 und 2019 ergeben haben. In 2009 wurde bei symptomlosen Patient*innen (in Bezug auf den Primärtumor und die Metastasen) bei großem exulzeriertem Tumor die primäre Operation empfohlen. In 2019 wird dieses Vorgehen als individuelle Entscheidung eher nur für Tumoren mit bereits vorliegenden lokalen Symptomen empfohlen und dann nach Möglichkeit minimal invasiv (laparoskopisch assistiert). In älteren Studien zeigte sich bei diesem Patientenkollektiv eine hohe operative Morbidität und Mortalität. In relativ aktuellen Publikationen zeigt sich, dass Patient*innen nur selten eine palliative chirurgische Intervention am Primärtumor benötigen. Diese Daten sind aber leider nur retrospektive „single center“-Erhebungen. Die Empfehlung sollte aus Sicht der Projektgruppe unter dem ärztlichen Leitspruch des „nihil nocere“ auf Einhaltung geprüft werden.

Anhand der Daten des Klinischen Krebsregisters zeigt sich, dass bei 61,3% der Fälle im Stadium IV in den Berliner Krankenhäusern eine Darmresektion durchgeführt wurde. Diese Thematik wird Gegenstand weiterer Analysen und Diskussion der Projektgruppe sein (Abb. 6.5.2).

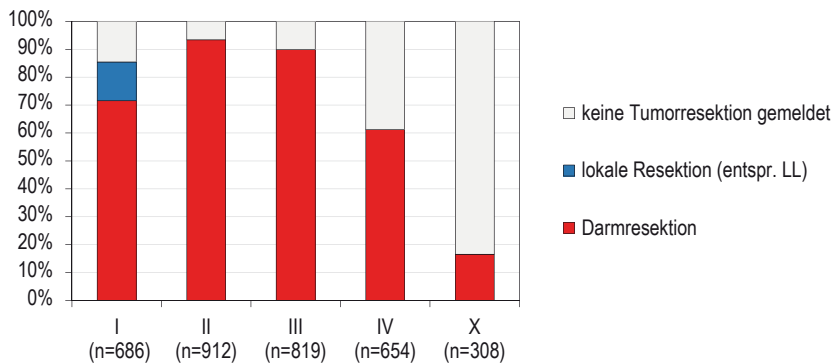


Abb. 6.5.2: Gemeldete Operation, invasive kolorektale Karzinome, n=3.379, 2016–2017

6.5.3. Entnahme und Untersuchung der lokoregionären Lymphknoten

Anschließend wurde die Güte der Lymphknoten-Resektion analysiert. Die Anzahl der resezierten Lymphknoten korreliert im Stadium II/III mit dem Überleben. In der S3-Leitlinie kolorektales Karzinom von 2014 wird die Entfernung und histopathologische Aufarbeitung von 12 und mehr Lymphknoten empfohlen (S3-Leitlinie 2014 Empfehlung 7.5.8) und als Qualitätsindikator postuliert (QI 2 Untersuchung Lymphknoten).

Die Forderung wurde anhand der Krebsregisterdaten getrennt nach der Lokalisation im Kolon und im Rektum überprüft. Für die Zertifizierung zum Darmkrebszentrum und die Rezertifizierungen nach den Kriterien der Deutschen Krebsgesellschaft wird eine >95% Erfüllungsquote verlangt. Im Mittel wurden bei Kolonkarzinomen 24,4 Lymphknoten entfernt. Die Anzahl der entfernten Lymphknoten waren niedriger beim Rektumkarzinom und nochmals niedriger nach neoadjuvanter Bestrahlung (Tab. 6.5.2).

Tab. 6.5.2. Anzahl untersuchter Lymphknoten nach Darmresektionen (Ausschluss von Anzahl LK = k.A.), Diagnosejahre 2016–2017, n=2.475

	Mittelwert ± Standardabweichung	Median	Min.-Max.
Kolonkarzinom (n=1.771)	24,4 ± 12,8	21	1 – 164
Rektumkarzinom (n=683)	19,1 ± 10,5	18	1 – 121
Rektumkarzinom ohne neoadj. Rad. (n=480)	21,7 ± 10,7	19	1 - 121

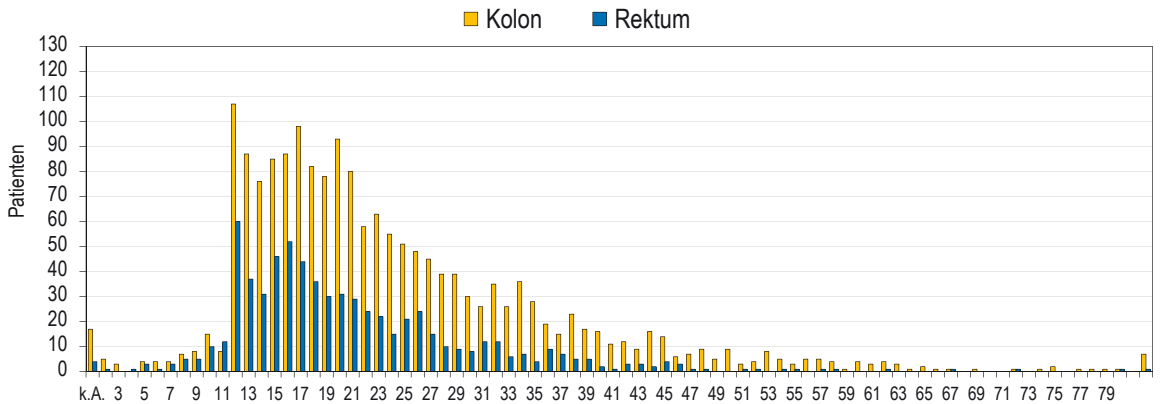


Abb. 6.5.3: Anzahl untersuchter Lymphknoten, Diagnosejahre 2016–2017, n=2.475

5.6.4. Adjuvante Therapie im UICC-Stadium III

Weiterhin wurde die adjuvante Therapie beim Kolonkarzinom genauer betrachtet. Diese sollte beim Kolonkarzinom im UICC-Stadium III nach R0-Resektion durchgeführt werden. Nach den Empfehlungen der gültigen S3-Leitlinie aus 2014 (2) soll bei Patient*innen ≤ 70 Jahre eine Oxaliplatin-haltige Chemotherapie eingesetzt werden.

Die Daten des Klinischen Krebsregisters sind zum Auswertungszeitpunkt nicht valide auswertbar. Aktuell liegt der Anteil von adjuvanten Chemotherapien bei 39,7% (Abb. 6.5.4). Es ist unklar, ob die Chemotherapie begründet aufgrund des Allgemeinzustandes, Alters, Begleiterkrankungen oder der Patientenpräferenz etc. nicht durchgeführt wurde. Weiterhin ist es möglich, dass die Meldungen im Register noch nicht erfasst wurden oder eine Meldung ausgeblieben ist. Dies gilt es zukünftig im Auge zu behalten. Daher der Appell an alle Kolleg*innen: das Krebsregister kann nur dann gute Ergebnisse liefern, wenn die Meldungen vollzählig und vollständig erfolgen.

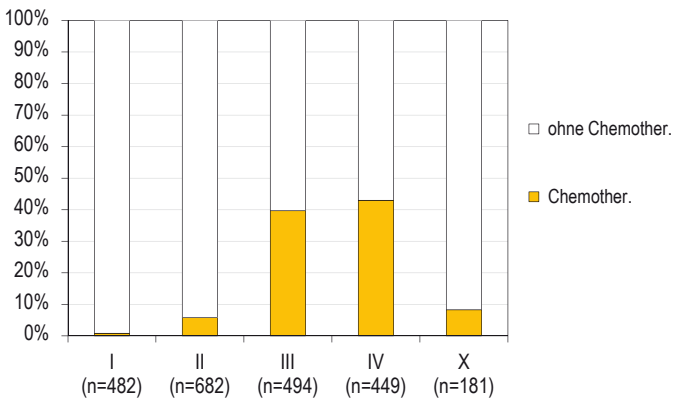


Abb. 6.5.4: Häufigkeit von adjuvanten Therapien beim Kolonkarzinom, operiert und nicht operiert, Diagnosejahre 2. Hj. 2016–2017, n=2.288

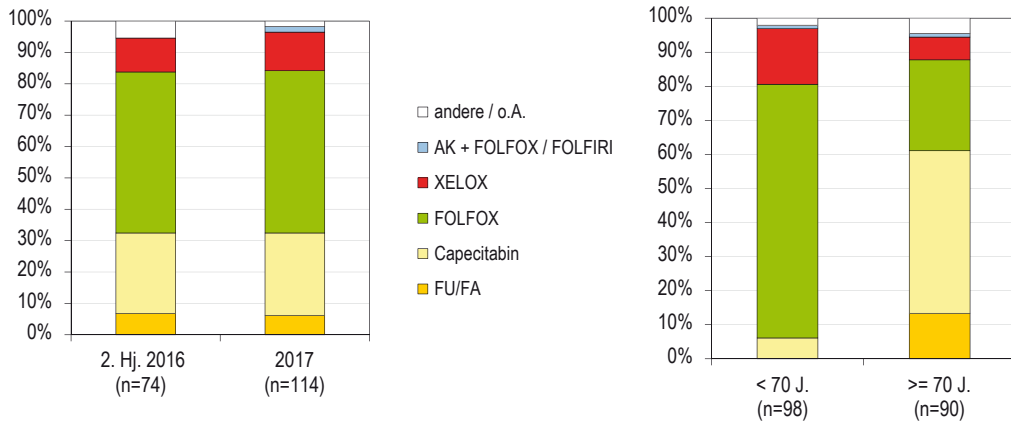


Abb. 6.5.5: Adjuvante Chemotherapie, Kolonkarzinom UICC III, Diagnose 2. Hj. 2016–2017, n=188

Abbildung 6.5.5 zeigt, dass in 2016/2017 die Oxaliplatin-basierte Chemotherapie (FOLVOX-Schema und XELOX-Schema) mit 64,4% dominierte. Weiterhin zeigen die Registerdaten, dass bei den unter 70-Jährigen in 91,8% eine oxaliplatinhaltige Chemotherapie angewendet wird bei den größer/gleich 70-jährigen Patienten in 34,4%. Somit bestätigen die Registerdaten, dass die Leitlinienempfehlung eingehalten wird.

5.6.5. Erste palliative Chemotherapie

In der metastasierten Situation wurde als erste palliative Chemotherapie über den gesamten Zeitraum in 23% FOLFOX, in 15,7% FOLFIRI und in 35% FOLFOX oder FOLFIRI in Kombination mit einem Antikörper angewendet. Diese Chemotherapie-Schemata fanden bei 75% der unter 70-jährigen Patienten Anwendung und bei 74,5% der >= 70-jährigen Patienten mit einer größeren Gruppe an Patienten unter Hinzuziehung der Antikörpertherapie. In dieser Gruppe wurde auch in 11,7% der Fälle eine orale Chemotherapie mit Capecitabin angewendet (Abb. 6.5.6).

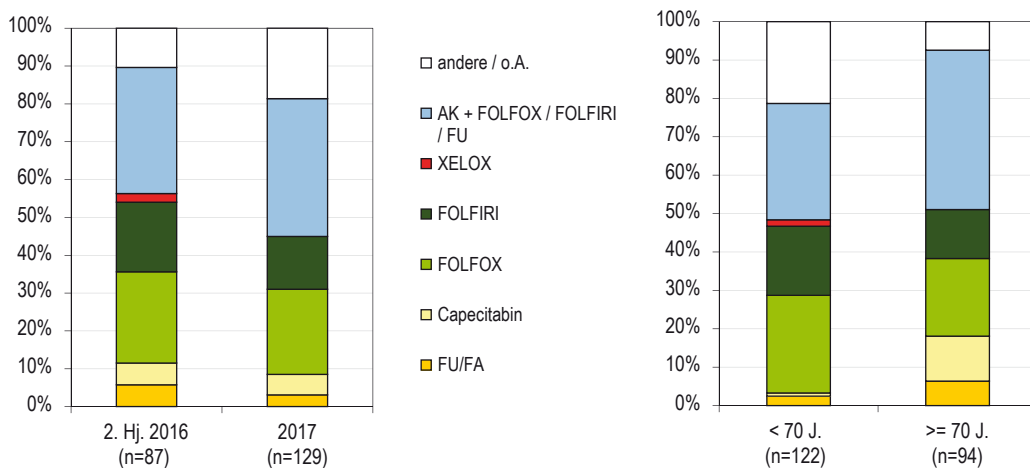


Abb. 6.5.6, Erste palliative Chemotherapie, kolorektales Karzinom UICC IV (Kolon n=149, Rektum n=67), Diagnose 2. Hj. 2016–2017 n=216

6.5.6. Komplettremission nach neoadjuvanter Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms

Nachfolgend wird auf die klinische Leitlinie zum Vorgehen bei klinisch und bildgebend kompletten Remissionen nach neoadjuvanter Therapie von primär lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen im UICC-Stadium II + III hingewiesen. Diese basiert auf einer Arbeit von Habr-Gama aus dem Jahre 2010 und fand als konsensbasierte Empfehlung Eingang in die S3-Leitlinie 2014.

Diese Fragestellung kann mit den bislang erfassten Registerdaten nicht hinreichend beantwortet werden, da auch Fälle berücksichtigt werden, bei denen die Meldung der Tumoroperation noch aussteht.

7.5.3.6. Vorgehen bei komplettem Response nach neoadjuvanter Therapie		
7.36.	Konsensbasierte Empfehlung	2013
GCP	In den seltenen Fällen, in denen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie klinisch, endoskopisch und durch bildgebende Verfahren (Endosonographie und MRT, alternativ evtl. auch CT) kein Tumor mehr nachweisbar ist, kann auf jegliche Operation verzichtet werden. Voraussetzung ist die gründliche Aufklärung über die noch unzureichende Validierung dieses Vorgehens und die Bereitschaft des Patienten, sich einer sehr engmaschigen mindestens 5-jährigen Nachsorge zu unterziehen.	
	Konsens	

Abb. 6.5.7: Auszug aus der S3-Leitlinie 2014 zum Vorgehen nach Erreichen einer klinisch vollständigen Tumorrückbildung nach neoadjuvanter Radiochemotherapie eines lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms (2)

Referenzen

1. Brenner, Hermann; Schrotz-King, Petra; Hollecsek, Bernd; Katalinic, Alexander; Hoffmeister, Michael: Rückgang der Inzidenz und Mortalität von Darmkrebs in Deutschland Dtsch Arztebl Int 2016; 113(7): 101–6; DOI: 10.3238/arztebl.2016.0101
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.1., 2014, AWMF-Registernummer: 021/007OL
3. Habr-Gama A, Perez RO, Wynn G, Marks J, Kessler H, and Gama-Rodrigues J. Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: characterization of clinical and endoscopic findings for standardization. Dis Colon Rectum. 2010 Dec;53(12):1692–8. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181f42b89