

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE
PROF. DR. MED. OLAF ORTMANN
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Stadienabhängige Versorgung von Patientinnen mit
Dünndarmkarzinom – Eine Multizentrische Populationsbezogene
Untersuchung in Ostbayern**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Pauline Hösel

2024

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE
PROF. DR. MED. OLAF ORTMANN
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Stadienabhängige Versorgung von Patientinnen mit
Dünndarmkarzinom – Eine Multizentrische Populationsbezogene
Untersuchung in Ostbayern**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Pauline Hösel

2024

Dekan:

Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Monika Klinkhammer-Schalke

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Alois Fürst

Mündliche Prüfung:

8. Mai 2025

Inhalt

1.	Einleitung.....	2
1.1.	Epidemiologie des Dünndarmkarzinoms.....	2
1.2.	Risikofaktoren, Symptome und Diagnostik	3
1.3.	TNM-Klassifikation, Grading und Stadieneinteilung	4
1.4.	Bisherige Therapiemöglichkeiten	6
1.5.	Fragestellungen und Zielsetzung.....	8
2.	Patienten und Methoden	10
2.1.	Studiendesign	10
2.2.	Datenerhebung	11
2.3.	Ein- und Ausschlusskriterien	12
2.4.	Statistische Methoden und Analyse.....	13
3.	Ergebnisse	15
3.1.	Flowchart für Ein- und Ausschlüsse.....	15
3.2.	Verteilung der Tumoreigenschaften im Gesamtkollektiv nach Geschlecht	17
3.3.	Überlebensanalyse im Gesamtkollektiv	20
3.4.	Verteilung der Primärtherapie im Gesamtkollektiv und Patientenselektion für die Auswertung des therapieabhängigen Gesamtüberlebens in den einzelnen Stadien.....	23
3.5.	Verteilung der Tumoreigenschaften im Stadium IIB und III nach primärer Systemtherapie....	25
3.6.	Gesamtüberleben der PatientInnen im Stadium IIB und III	28
3.7.	Verteilung der Tumoreigenschaften im Stadium IV nach primärer Systemtherapie.....	31
3.8.	Gesamtüberleben der PatientInnen im Stadium IV	34
3.9.	Effekt der Systemtherapie in den Subgruppen der ICD-10 Lokalisation	37
3.10.	Vergleich der Überlebenskurve von PatientInnen mit Adenokarzinom des Dünndarms und PatientInnen mit Kolonkarzinom	38
4.	Diskussion.....	40
5.	Zusammenfassung.....	43
6.	Anhang	47
7.	Literaturverzeichnis.....	49
8.	Veröffentlichung.....	52
9.	Danksagung	Error! Bookmark not defined.
10.	Eidesstattliche Erklärung	54

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie des Dünndarmkarzinoms

Das Dünndarmkarzinom ist ein vergleichsweise seltener Tumor.

Aussagekräftige Untersuchungen insbesondere zu Risikofaktoren und zur Versorgung bei lokal fortgeschrittenem und metastasiertem Dünndarmkarzinom liegen so gut wie nicht vor. Es ist meist nur möglich, Analysen mit sehr kleinen Fallzahlen durchzuführen. Mit nur 3-5% (Benson AB, 2019) (Legué LM, 2016) aller Tumore des Gastrointestinaltraktes ist der Anteil an Tumoren des Dünndarms gering trotz einer Länge von 75% des gesamten Gastrointestinaltraktes (Aparicio T, 2014). Laut Robert-Koch-Institut betrug der Anteil der Neuerkrankungen 2020 in Deutschland nur 0,5% (Robert-Koch-Institut, 2023).

In den letzten Jahren ist ein Anstieg der Inzidenz zu verzeichnen. 2020 meldete das Robert-Koch-Institut 2.750 Neuerkrankungen und rechnet auch weiterhin mit einem Anstieg in den weiteren Jahren (Robert-Koch-Institut, 2023). In den USA wurden 2002 5.300 Fälle erfasst und im Jahr 2020 mehr als das Doppelte an Neuerkrankungen mit einer Anzahl von 11.110 PatientInnen (Jemal A, 2002) (Siegel RL, 2020).

Dabei sind die größten Subgruppen von Dünndarmkrebs das Adenokarzinom mit 30-40%, neuroendokrine Tumore, GIST und Lymphome (Legué LM, 2016) (Dabaja BS, 2004). Die häufigste Lokalisation befindet sich im Duodenum gefolgt vom Jejunum und Ileum als seltenste Lage (Bouvier A-M, 2020).

1.2. Risikofaktoren, Symptome und Diagnostik

Die Diagnose Dünndarmkrebs wird häufig erst sehr spät in einem fortgeschrittenen Stadium gestellt. Grund dafür sind vermutlich die unspezifischen, erst spät auftretenden Symptome und eine fehlende routinemäßige endoskopische Diagnostik vor allem bei Lokalisationen ab dem distalen Duodenum. (Dabaja BS, 2004)

Die klinische Präsentation umfasst abdominale Schmerzen, Obstruktion bis hin zum Ileus und gastrointestinale Blutungen. Meist wird die Diagnose erst im Rahmen eines Notfalls sichtbar.

Im Vergleich zum Kolonkarzinom sind Studien zu Risikofaktoren des Dünndarmkarzinoms limitiert durch die geringen Fallzahlen. Es finden sich trotzdem Parallelen der Risikofaktoren, unter anderem zählen dazu der Lebensstil (z.B. Alkoholkonsum, Rauchen, hoher BMI), chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) und eine genetische Disposition. Zu den familiären Risiken gehören die Familiäre adenomatöse Polyposis coli (FAP), das Peutz-Jeghers Syndrom und das Lynch Syndrom. (Aparicio T, 2022)

Mögliche Diagnostik zur Diagnosefindung sind die Ösophago-Gastro-Duodenoskopie, CT, MRT, Enteroklysma und Kapselendoskopie. Einige Tumore werden erst durch eine Operation entdeckt. Mit der Kapselendoskopie kann der gesamte Dünndarm exploriert werden, allerdings limitiert eine Okklusion diese Anwendung. (Aparicio T, 2014) (Benson AB, 2019) Jedoch sind diese Verfahren umfangreich und finden ihre Anwendung meist erst im Staging nach der Diagnosestellung. Die Indikation für eine routinemäßige Untersuchung ist eher selten gestellt.

1.3. TNM-Klassifikation, Grading und Stadieneinteilung

Das Staging des Dünndarmkarzinoms erfolgt nach der TNM-Klassifikation (siehe Tabelle 1) und wird darüber in die UICC Stadien I-IV eingeteilt (siehe Tabelle 2).

Im Stadium I und II liegt weder eine Fernmetastasierung noch eine regionale Lymphknoteninfiltration vor und die Tumorgroße T ist der ausschlaggebende Faktor für Behandlung und Prognose. Im Stadium III kommt eine regionale Lymphknoteninfiltration vor und im Stadium IV existieren bereits bei der Erstdiagnose Fernmetastasen.

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Dünndarmkarzinoms. (Stephen B. Edge, 2010)

Primärtumor	
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert Lamina propria oder Tela submucosa
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria
T1b	Tumor infiltriert Tela submucosa
T2	Tumor infiltriert Tunica muscularis
T3	Tumor infiltriert Serosa oder anderes perimuskuläres Gewebe (Mesenterium, Retroperitoneum)
T4	Tumor perforiert viscerales Peritoneum oder infiltriert andere Organe
Regionale Lymphknoteninfiltration	
NX	Nicht beurteilbar
N0	Keine regionale Lymphknoteninfiltration
N1	Infiltration in 1-2 regionalen Lymphknoten
N2	Infiltration in ≥ 3 regionalen Lymphknoten
Fernmetastasen	
cM0	Keine Fernmetastase
cM1	Fernmetastase
pM1	Pathologisch bestätigte Fernmetastase

Tabelle 2: UICC Stadieneinteilung des Dünndarmkarzinoms nach TNM. (Stephen B. Edge, 2010)

Stadium	T	N	M
I	T1/T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4	N0	M0
IIIA	Jedes T	N1	M0
IIIB	Jedes T	N2	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

Weiterhin wird für die Beurteilung der Aggressivität das histologische Grading hinzugezogen, das Aussage über den Differenzierungsgrad des Tumorgewebes gibt (siehe Tabelle 3). Je höher das Grading umso undifferenzierter werden die Zellen und

umso weniger gleichen die Tumorzellen dem gesunden Gewebe. Aggressivere Tumore können schneller wachsen, schneller metastasieren und haben ein höheres Rezidivrisiko.

Tabelle 3: Histologisches Grading (Stephen B. Edge, 2010)

Histologisches Grading	
GX	Nicht beurteilbar
G1	Gut differenziert
G2	Moderat differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

1.4. Bisherige Therapiemöglichkeiten

Bei lokal begrenztem und lokal fortgeschrittenem Dünndarmadenokarzinom (Stadium I-III) besteht die primäre Behandlung in einer chirurgischen Resektion mit En-bloc-Entfernung der regionalen Lymphknoten. (Benson AB, 2019) Es wurden allerdings bisher nur retrospektive Übersichten zu diesem Thema veröffentlicht. (Hashimoto D, 2016)

Die Art der Resektion zur Behandlung eines lokalisierten Dünndarmadenokarzinoms hängt von der Lage des Primärtumors ab. Die segmentale Resektion des Dünndarms ist häufig die Hauptstütze der Behandlung, obwohl Duodenaltumoren entweder eine Pankreas-Duodenalresektion oder eine segmentale Duodenalresektion erfordern können. Bei Tumoren des Jejunums oder Ileums ist die Segmentresektion die bevorzugte Methode der Resektion. (Benson AB, 2019)

Das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfiehlt, dass bei allen Resektionen mindestens 8 regionale Lymphknoten zur Beurteilung entnommen werden sollten, da Lymphknotenmetastasen einen starken prognostischen Einfluss haben und Studien zeigen, dass sich die Ergebnisse verbessern, wenn während der Operation eine größere Anzahl von Lymphknoten beurteilt wird. (Wilhelm A, 2016)

Bisher konnte aufgrund limitierender Daten keine Leitlinie zur adjuvanten Therapie des Adenokarzinoms des Dünndarms erstellt werden. Allerdings veröffentlichte das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) eine Empfehlung zur Therapie von Dünndarmadenokarzinomen im Stadium I-III basierend auf retrospektiven Studien zu Dünndarmadenokarzinomen und Ableitungen aus Studien zum Kolonkarzinom (Benson AB, 2019) :

- Sechs Monate adjuvante Behandlung mit FOLFOX, Capecitabin plus Oxaliplatin (CAPEOX), 5-FU/LV oder Capecitabin bei lokal fortgeschrittenem SBA mit positiven Lymphknoten (Stadium III). Chemoradiation mit Capecitabin oder infusionalem 5-FU ist eine weitere Option für Zwölffingerdarmkrebs im Stadium III, der nach der Resektion randpositiv ist.
- Beobachtung oder 6-monatige adjuvante Behandlung (FOLFOX, CAPEOX, 5-FU/LV oder Capecitabin) bei Tumoren im Stadium II, die mikrosatelliten-stabil (MSS) sind oder ein fähiges DNA-Reparatursystem (pMMR) aufweisen und

Hochrisikomerkmale aufweisen. Zu den Hochrisikomerkmale gehören das T4-Stadium, knappe oder positive chirurgische Ränder, wenige untersuchte Lymphknoten (<5 bei duodenalem oder <8 bei jejunalem/ilealem Primärtumor) oder eine Tumorperforation. (Aydin D, 2017) (Overman MJ, 2012) Studien über das Kolorektalkarzinom und ein retrospektiver Bericht über SBA haben lymphovaskuläre oder perineurale Invasion und schlecht differenzierte Histologie als schlechte Prognosefaktoren identifiziert. (Aydin D, 2017) (Fujita S, 2003) Daher kann eine adjuvante Therapie auch für Patienten mit diesen Faktoren in Betracht gezogen werden. Eine Radiochemotherapie mit Capecitabin oder 5-FU ist eine weitere Option für das duodenale Adenokarzinom mit diesen Kriterien und nach randpositiver Resektion.

- Beobachtung oder 6 Monate adjuvante Behandlung mit 5-FU/LV oder Capecitabin bei T3, N0, M0 (Stadium IIA) Tumoren, die MSS sind oder pMMR aufweisen und keine Hochrisikomerkmale.
- Beobachtung nach chirurgischer Behandlung aller Tumoren im Stadium I und bei Tumoren im Stadium II, die mikrosatelliten instabil (MSI-H) sind oder ein defektes DNA-Reparatursystem (dMMR) aufweisen.

Von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) e.V. wurde bisher nur eine Leitlinie zur Behandlung des Kolorektalkarzinoms veröffentlicht und keine explizit zur Behandlung des Adenokarzinoms des Dünndarms.

1.5. Fragestellungen und Zielsetzung

Studienhypothese

Die stadienabhängige Therapie von Patienten mit Dünndarmkarzinom folgt den Empfehlungen für das Kolonkarzinom.

Patienten mit lokal fortgeschrittenem und metastasiertem Dünndarmkarzinom (UICC-Stadien III und IV) profitieren von einer systemischen Behandlung.

Fragestellungen

Das Dünndarmkarzinom ist ein vergleichsweise seltener Tumor. Aussagekräftige Untersuchungen insbesondere zu Risikofaktoren und zur Versorgung bei lokal fortgeschrittenem und metastasiertem Dünndarmkarzinom liegen so gut wie nicht vor. Ziel der Analysen war ein Vergleich des Überlebens mit und ohne primärer Systemtherapie im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Stadien um zukünftigen PatientInnen eine optimierte Therapie anbieten zu können.

Folgende Fragestellungen sollen in der Untersuchung anhand von Daten des klinischen Krebsregisters am Tumorzentrum Regensburg bearbeitet werden:

- Wie häufig ist das Dünndarmkarzinom in der Region Oberpfalz/Niederbayern?
- Wie ist die Stadienverteilung bei Dünndarmkarzinomen bei Erstdiagnose?
- Wie hoch ist der Anteil von Patienten mit großen Tumoren T3/T4?
- Wie hoch ist der Anteil von Patienten mit primär befallenen Lymphknoten?
- Wie viele Patienten mit Dünndarmkarzinom entwickelten primär und im Verlauf Fernmetastasen?
- Wann traten die Metastasen auf?
- Wie wurden die Patienten in Abhängigkeit des Stadiums behandelt?
- Welchen Einfluss haben Alter, Geschlecht, die klinisch pathologischen Befunde und die Therapie auf die Entwicklung von Lokal-, regionären und Fernmetastasen-Rezidiven und auf das Gesamtüberleben?
- Wie wird das Überleben durch eine primäre Systemtherapie im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Stadien beeinflusst?

2. Patienten und Methoden

2.1. Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive, registerbasierte Kohortenstudie, in der klinische Krebsregisterdaten zu Diagnose, Therapie und Verlauf von PatientInnen mit Erstdiagnose einer bösartigen Neubildung des Dünndarms (ICD-10 C17) ausgewertet wurden. Der Erfassungszeitraum der Daten wurde auf den 01.01.2002 bis 31.12.2020 festgelegt. Das Einzugsgebiet des Tumorzentrums Regensburg bezieht sich auf die Regierungsbezirke Oberpfalz und Niederbayern (ohne Stadt und Land Landshut) und umfasst etwa 2,2 Millionen Einwohner mit einer Vollzähligkeit der Erfassung von Krebsneuerkrankungen von über 90%.

2.2. Datenerhebung

Die Datenerhebung und -auswertung erfolgten in den Räumlichkeiten des Tumorzentrums Regensburg, wo sämtliche relevanten Daten in einem einheitlichen Datensatz zusammengestellt sind. Als Datengrundlage für die statistischen Auswertungen dienten die klinischen, histopathologischen und therapeutischen Angaben aus der Tumordokumentationsdatenbank (TUDOK) des Tumorzentrums.

Das Tumorzentrum Regensburg - Zentrum für Qualitätssicherung und Versorgungsforschung der Universität Regensburg - dokumentiert seit 1991 flächendeckend und verlaufs begleitend Tumorerkrankungen in der Oberpfalz und Niederbayern.

Dafür bildet die Erfassung und Rückmeldung der Diagnose- und Behandlungsdaten und des gesamten Krankheitsverlaufes in Form von digitalen und schriftlichen Meldungen, histologischen Befunden und standardisierten Dokumentationsbögen von Kliniken und niedergelassenen Ärzten die Grundlage. Diese Angaben werden in der Tumordokumentationsdatenbank (TUDOK) von Mitarbeitern des Tumorzentrums erfasst. Der aktuelle Life-Status wird durch Todesbescheinigungen der Gesundheitsämter und Abfragen bei den Einwohnermeldeämtern ermittelt und aktualisiert. Diese verlaufs begleitende Erhebung, Dokumentation und Auswertung der Behandlungs- und Erkrankungsdaten der Tumorkranken gewährleistet eine unabhängige Qualitätssicherung und Versorgungsforschung.

Dadurch kann vor allem die Entwicklung und kontinuierliche Verbesserung der onkologischen Versorgung von Patienten durch eine leitliniengerechte Therapie sichergestellt werden.

Das Tumorzentrum arbeitet streng nach den Vorgaben des Krebsführekennungs- und registergesetzes (KFRG § 65c SGB V) und des Bayerischen Krebsregistergesetzes. Insbesondere dem Datenschutz kommt eine hohe Bedeutung zu. Für die Nutzung des Datensatzes wurde eine Schweigepflichterklärung abgegeben und es wurde stets auf eine strenge Einhaltung der Datenschutzbestimmungen geachtet. Dafür wurden die Daten für alle Auswertungen pseudonymisiert und nur noch die Patientenidentifikationsnummer für eventuelle Rückfragen verwendet.

2.3. Ein- und Ausschlusskriterien

Als Grundgesamtheit wurden Patienten mit Erstdiagnose einer bösartigen Neubildung des Dünndarms (ICD-10 C17) der Stadiengruppierung I bis IV (incl. keine Angabe) und Wohnort in der Oberpfalz und in Niederbayern erfasst, die in der Datenbank des Tumorzentrums Regensburg mit Erstdiagnose vom 1.1.2002 bis 31.12.2020 verzeichnet sind.

Die Ausschlusskriterien umfassen:

- Nichtepitheliale bösartige Tumore wie z.B. Sarkome, Melanome, Lymphome
- Gastrointestinale Stromatumore GIST
- Neuroendokrine Karzinome
- Metastasen anderer Primärtumore
- Unzureichende Dokumentation nach Erstdiagnose

2.4. Statistische Methoden und Analyse

Es wurden umfassende deskriptive und analytische statistische Untersuchungen durchgeführt. Diese beinhalteten die Beschreibung der Ein- und Ausschlüsse, die in einem Flowchart zusammengefasst wurden, und die Beschreibung der Patienten- und Tumoreigenschaften des Grundkollektivs und der einzelnen Stadien.

Für die kategorialen Variablen wurden Häufigkeits- und Kontingenztabellen mit absoluten Werten und relativen Häufigkeiten in Spalten-, Zeilen- oder Tabellenprozent erstellt. Die grafische Darstellung erfolgte mittels Balken- und Kreisdiagrammen.

Mit einem Chi-Quadrat-Unabhängigkeits-Test wurde die Unabhängigkeit unverbundener, kategorialer Variablen überprüft. Zum Beispiel wurde damit getestet, ob die Patienten- und Tumoreigenschaften miteinander korrelieren.

Als Lage- und Streuungsmaße der metrischen und stetigen Variablen wurden Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung berechnet. Zur grafischen Darstellung der Häufigkeitsverteilungen wurden Histogramme und Kreisdiagramme erstellt.

Die Überlebenszeit wurde als Differenz zwischen Erstdiagnosedatum und erstem Ereignis (Tod) oder letztem Lebtdatum berechnet. Das einheitliche Ende der Beobachtungszeit war der 31.12.2020. Später aufgetretene Todesfälle wurden berücksichtigt und am 21.01.2022 aktualisiert.

Das Gesamtüberleben wurden mit der Kaplan-Meier-Analyse geschätzt. Die Ergebnisse wurden mit der 5-Jahres-Überlebensrate angegeben. In den Analysen der einzelnen Stadien wurde auf die 1/2/3-Jahres-Überlebensrate zurückgegriffen.

Mit dem Log-Rank-Test nach Mantel Cox wurde dann überprüft, ob sich zwei Überlebenskurven statistisch voneinander zu einem Signifikanzniveau von 5% unterscheiden.

Das relative Sterberisiko („Hazard Ratio“) mit dazugehörigem 95%-Konfidenzintervall und p-Wert wurde mit der univariablen und multivariablen Cox-Regressionsanalyse geschätzt.

Dabei wurde in den multivariablen Analysen für bestimmte Einflussfaktoren adjustiert: Primäre Systemtherapie, Geschlecht, Diagnosealter, Charlson-Comorbidity-Index,

ICD10 – Code, Tumorgröße T, Lymphknotenbefall N, Grading, Lymphgefäßinvasion und Veneninvasion.

Die Überlebensanalysen in Abhängigkeit von der primären Systemtherapie wurden im Gesamtkollektiv, in den Stadien IIB/III und IV und in Subgruppen der Lokalisation des Primärtumors durchgeführt.

Die statistischen Datenanalysen wurden mittels der Statistiksoftware „IBM Statistics SPSS Version 26.0“ durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Flowchart für Ein- und Ausschlüsse

In Abbildung 1 wird die Erstellung der Grundgesamtheit in einem Flowchart dargestellt. Ausgeschlossen wurden PatientInnen mit nicht-epithelialen bösartigen Tumoren wie z.B. Sarkome, Melanome, Lymphome und PatientInnen mit gastrointestinalen Stromatumoren (GIST).

Im letzten Schritt wurden die PatientInnen mit unzureichender Dokumentation nach der Erstdiagnose ausgeschlossen, somit verblieben 223 von anfänglich 897 PatientInnen, die für die Analyse von Bedeutung waren.

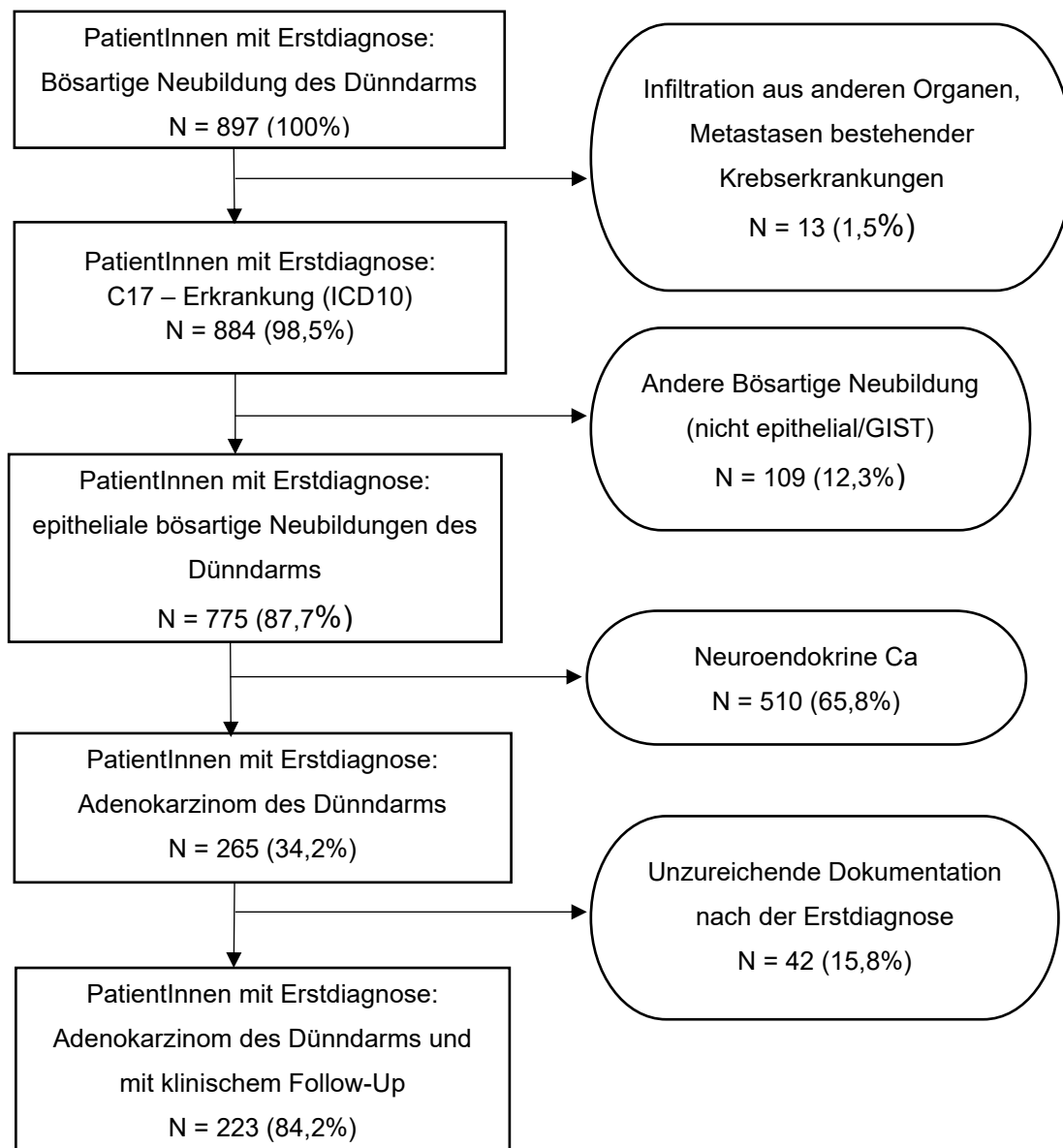


Abbildung 1: Flowchart mit Ein- und Ausschlüssen des Gesamtkollektivs.

3.2. Verteilung der Tumoreigenschaften im Gesamtkollektiv nach Geschlecht

Die Tumoreigenschaften werden aufgeteilt nach den zwei Geschlechtergruppen (weiblich/männlich) in Tabelle 2 dargestellt. Im Gesamtkollektiv (73 (32,7%)) und in den beiden Geschlechtergruppen (29 (30,5%) weibliche und 44 (34,4%) männliche PatientInnen) befanden sich die meisten PatientInnen in der Altersgruppe zwischen 70,0 und 79,9 Jahren. Über die Hälfte der PatientInnen (120 (53,8%)) wiesen im Charlson-Comorbidity-Index keine Komorbiditäten bei Erstdiagnose auf. Im Gesamtkollektiv erreichten 56 (25,1%) PatientInnen 1 Punkt, 18 (8,1%) PatientInnen 2 Punkte und 29 (13,0%) PatientInnen 3 oder mehr Punkte im Charlson-Comorbidity-Index. 132 (59,2%) PatientInnen im Gesamtkollektiv wurden mit einem Adenokarzinom des Duodenums (C17.0) diagnostiziert. Bei Männern (77 (60,2%) Personen) und bei Frauen (55 (57,9%) Personen) wiesen die größten Gruppen auch ein Adenokarzinom des Duodenums bei Erstdiagnose auf. Die patientenreichste Gruppe im Gesamtkollektiv befand sich im Stadium IV mit 70 (31,4%) Personen, ebenso in der Gruppe der weiblichen Patientinnen (34 (35,8%) Personen) und in der Gruppe der männlichen Patienten (36 (28,1%) Personen). Die patientenärmste Gruppe stellte sich im Gesamtkollektiv (13 (5,8%) PatientInnen) und bei den Männern (6 (4,7%) Patienten) im Stadium I dar. Die kleinste Gruppe unter den Frauen hingegen lag im Stadium IIIB mit nur 6 (6,3%) Patientinnen. Eine primäre Operation wurde im Gesamtkollektiv bei 187 (84,6%) PatientInnen durchgeführt (80 (84,2%) Frauen, 107 (84,9%) Männer). Im Gegensatz dazu wurde im Gesamtkollektiv die Systemtherapie primär häufiger nicht durchgeführt (99 (44,4%)). Unter den Frauen waren es 43 (45,3%) Patientinnen und unter den Männern 56 (43,8%) Patienten ohne primärer Systemtherapie.

Weiterhin ist darauf hinzuweisen, dass alle Prognosefaktoren im nicht-signifikanten Bereich lagen und somit unabhängig vom Geschlecht waren.

Tabelle 4: Verteilung der Tumoreigenschaften (Diagnosealter, Charlson-Comorbidity-Index, Diagnose nach ICD10-Code, Stadium UICC, Grading, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion) und Therapie (primäre Operation (ja/nein), primäre Systemtherapie (ja/nein)) im Gesamtkollektiv nach Geschlecht mit p-Wert (Chi-Quadrat-Test).

		Geschlecht						Chi- Quadrat p
		Weiblich		Männlich		Gesamt		
		Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)	
Diagnosealter	30,0 - 39,9	3	3,2%	4	3,1%	7	3,1%	0,771
	40,0 - 49,9	7	7,4%	5	3,9%	12	5,4%	
	50,0 - 59,9	15	15,8%	23	18,0%	38	17,0%	
	60,0 - 69,9	23	24,2%	34	26,6%	57	25,6%	
	70,0 - 79,9	29	30,5%	44	34,4%	73	32,7%	
	80,0 - 89,9	18	18,9%	18	14,1%	36	16,1%	
Charlson- Comorbidity-Index	0	57	60,0%	63	49,2%	120	53,8%	0,374
	1	22	23,2%	34	26,6%	56	25,1%	
	2	7	7,4%	11	8,6%	18	8,1%	
	3+	9	9,5%	20	15,6%	29	13,0%	
ICD10 Code	C17.0 Duodenum	55	57,9%	77	60,2%	132	59,2%	0,114
	C17.1 Jejunum	20	21,1%	33	25,8%	53	23,8%	
	C17.2 Ileum	17	17,9%	10	7,8%	27	12,1%	
	C17.8 mehrere Teilbereiche	3	3,2%	5	3,9%	8	3,6%	
	C17.9 unbekannt	0	0,0%	3	2,3%	3	1,3%	
Stadium UICC	I	7	7,4%	6	4,7%	13	5,8%	0,569
	IIA	14	14,7%	16	12,5%	30	13,5%	
	IIB	9	9,5%	10	7,8%	19	8,5%	
	IIIA	11	11,6%	21	16,4%	32	14,3%	
	IIIB	6	6,3%	11	8,6%	17	7,6%	
	IV	34	35,8%	36	28,1%	70	31,4%	
	U	14	14,7%	28	21,9%	42	18,8%	
Grading	G1/G2	58	61,1%	70	54,7%	128	57,4%	0,452
	G3/G4	31	32,6%	52	40,6%	83	37,2%	
	GX/k.A.	6	6,3%	6	4,7%	12	5,4%	
Lymphgefäßinvasion	L0	32	33,7%	43	33,6%	75	33,6%	0,788
	L1	29	30,5%	44	34,4%	73	32,7%	
	X/k.A.	34	35,8%	41	32,0%	75	33,6%	
Veneninvasion	V0	51	53,7%	66	51,6%	117	52,5%	0,666
	V1/V2	7	7,4%	14	10,9%	21	9,4%	
	X/k.A.	37	38,9%	48	37,5%	85	38,1%	
Primäre Operation	Nein	13	13,7%	14	11,1%	27	12,2%	0,641
	Ja	80	84,2%	107	84,9%	187	84,6%	
	Unbekannt	2	2,1%	5	4,0%	7	3,2%	
Primäre Systemtherapie	Nein	43	45,3%	56	43,8%	99	44,4%	0,332
	Ja	31	32,6%	54	42,2%	85	38,1%	
	Geplant	9	9,5%	7	5,5%	16	7,2%	
	Unbekannt	12	12,6%	11	8,6%	23	10,3%	
Gesamt		95	100,0%	128	100,0%	223	100,0%	

3.3. Überlebensanalyse im Gesamtkollektiv

In Abbildung 2 wird die Überlebensfunktion des Gesamtkollektives dargestellt. Es wurden die Daten von 223 PatientInnen ausgewertet, unter denen es zu 146 Ereignissen kam. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 29,0% und das mediane Gesamtüberleben bei 2,0 Jahren.

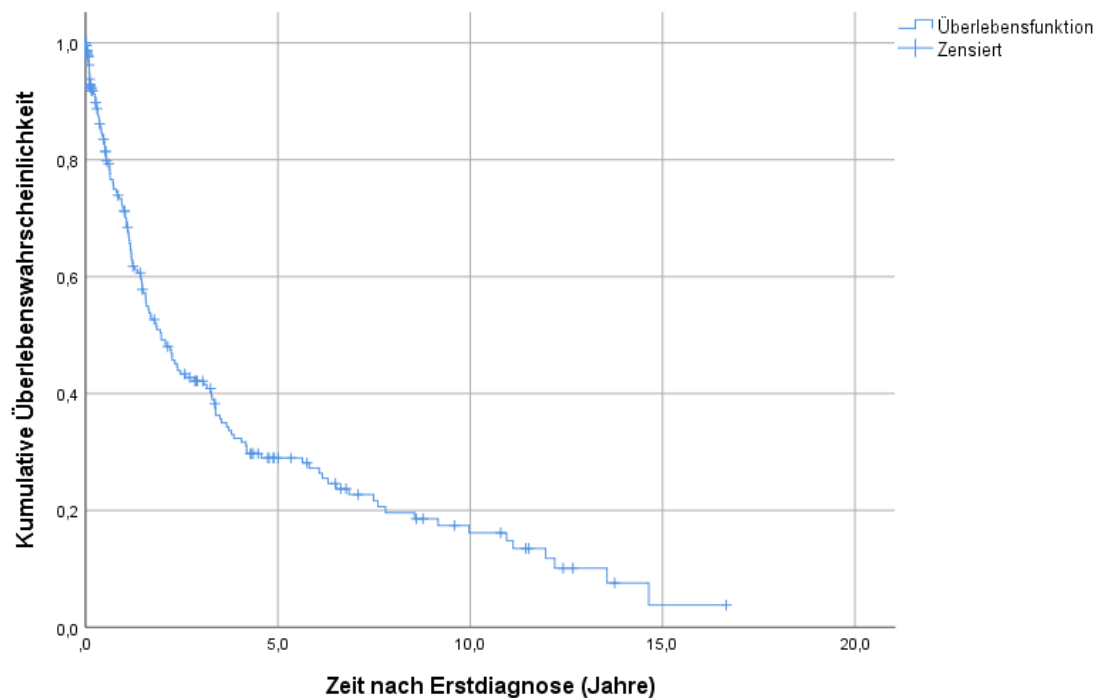


Abbildung 2: Überlebensfunktion (Kaplan-Meier-Kurve) des Gesamtkollektives.

Die folgenden zwei Tabellen und die Abbildung 3 geben die Überlebensanalyse des Gesamtkollektives aufgeteilt nach den verschiedenen Stadien bei Erstdiagnose wieder. Der Graph der Patientengruppe im Stadium IV zeigt in der Kaplan-Meier-Kurve (sh. Abb. 3) ein schlechteres Ergebnis als alle anderen Graphen. Die Kurven der Patientengruppen Stadium I und IIA sowie der PatientInnen mit Stadium IIB und IIIA haben einen ähnlichen Verlauf.

Tabelle 5 zeigt die 5-Jahres-Überlebensraten auf. Die Rate sank mit zunehmendem Stadium (St. I 71,1%, St. IV 4,3%), abgesehen vom Stadium IIIA, das gegenüber Stadium IIB eine höhere 5-Jahres-Überlebensrate mit 51,2% (St. IIB 38,2%) hatte.

Tabelle 6 stellt die Signifikanz (p-Wert) des Unterschiedes im Überleben zwischen den einzelnen Stadien dar. PatientInnen im Stadium IV zeigten gegenüber allen anderen

Gruppen ein im Überleben hoch-signifikant schlechteres Ergebnis außer zu PatientInnen im Stadium IIIB.

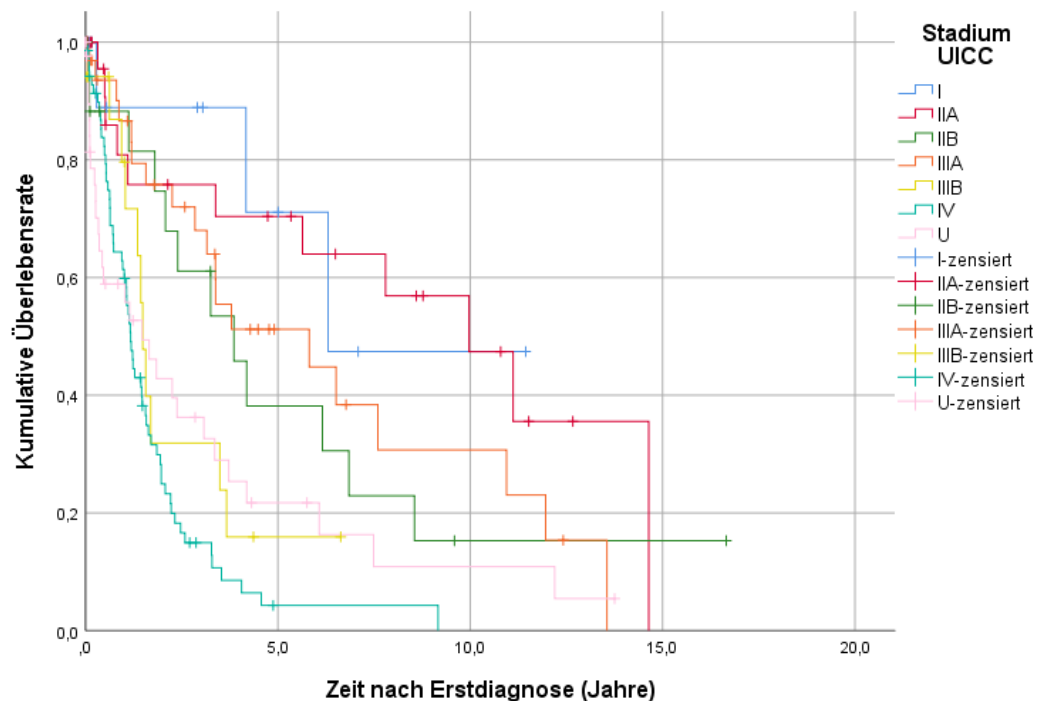


Abbildung 3: Überlebensfunktion (Kaplan-Meier-Kurve) des Gesamtkollektivs nach Stadium bei Erstdiagnose.

Tabelle 5: Ergebnisse der Überlebensfunktion nach Stadium bei Erstdiagnose (5-Jahres-Überlebensrate, Median).

		5-Jahres-Überlebensrate	Median in Jahre
Stadium	I	71,1%	6,3
	IIA	70,4%	10,0
	IIB	38,2%	3,9
	IIIA	51,2%	5,8
	IIIB	15,9%	1,5
	IV	4,3%	1,2
	U	21,7%	1,5

Tabelle 6: Darstellung der Unterschiede im Überleben zwischen den Stadien durch den p-Wert (Signifikanz).

	Stadium UICC	I	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV	U
		p- Wert	p- Wert	p- Wert	p- Wert	p- Wert	p- Wert	p- Wert
Log Rank (Mantel- Cox)	I		,915	,139	,329	,024	<,001	,012
	IIA	,915		,101	,151	,009	<,001	,001
	IIB	,139	,101		,663	,105	,001	,107
	IIIA	,329	,151	,663		,027	<,001	,012
	IIIB	,024	,009	,105	,027		,168	,808
	IV	<,001	<,001	,001	<,001	,168		,126
	U	,012	,001	,107	,012	,808	,126	

3.4. Verteilung der Primärtherapie im Gesamtkollektiv und Patientenselektion für die Auswertung des therapieabhängigen Gesamtüberlebens in den einzelnen Stadien

Um die weitere Gruppierung für die Überlebensanalyse nach der primären Systemtherapie zu bestimmen, wird in Tabelle 7 die Verteilung der primären Systemtherapie nach UICC-Stadium dargestellt. Am häufigsten wurde die Systemtherapie im Stadium IV durchgeführt mit 45 (64,3%) von 70 PatientInnen, am seltensten in Stadium I mit 1 (7,7%) von 13 PatientInnen.

Tabelle 7: Verteilung der PatientInnen mit primären Systemtherapie in den UICC-Stadien bei Erstdiagnose.

		Primäre Systemtherapie								
		Nein		Ja		Geplant		Unbekannt		Gesamt
		Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl
Stadium UICC	I	9	69,2%	1	7,7%			3	23,1%	13
	IIA	24	80,0%	3	10,0%	1	3,3%	2	6,7%	30
	IIB	14	73,7%	3	15,8%			2	10,5%	19
	IIIA	12	37,5%	18	56,3%	1	3,1%	1	3,1%	32
	IIIB	6	35,3%	9	52,9%	1	5,9%	1	5,9%	17
	IV	14	20,0%	45	64,3%	7	10,0%	4	5,7%	70
	U	20	47,6%	6	14,3%	6	14,3%	10	23,8%	42
	Gesamt	99	44,4%	85	38,1%	16	7,2%	23	10,3%	223

Durch die Verteilung der primären Systemtherapie in den Stadien und im Hinblick auf die deutlich unterschiedlichen Ergebnisse der Überlebensanalyse wurde die weitere Auswertung in zwei Teilen fortgeführt. Im ersten Abschnitt wurde die Analyse nur mit PatientInnen im Stadium IIB und III durchgeführt (Stadium IIB, IIIA und IIIB wurden zusammengefasst) und im zweiten Abschnitt nur mit PatientInnen, die bei Erstdiagnose Stadium IV aufwiesen (siehe Abb. 4). Auf eine Analyse der PatientInnen im Stadium I und IIA wurde verzichtet, da der Anteil der durchgeführten primären Systemtherapie zu gering war und eine Zusammenfassung mit den anderen Stadien nicht sinnvoll erschien (siehe Überlebensanalyse des Gesamtkollektivs).

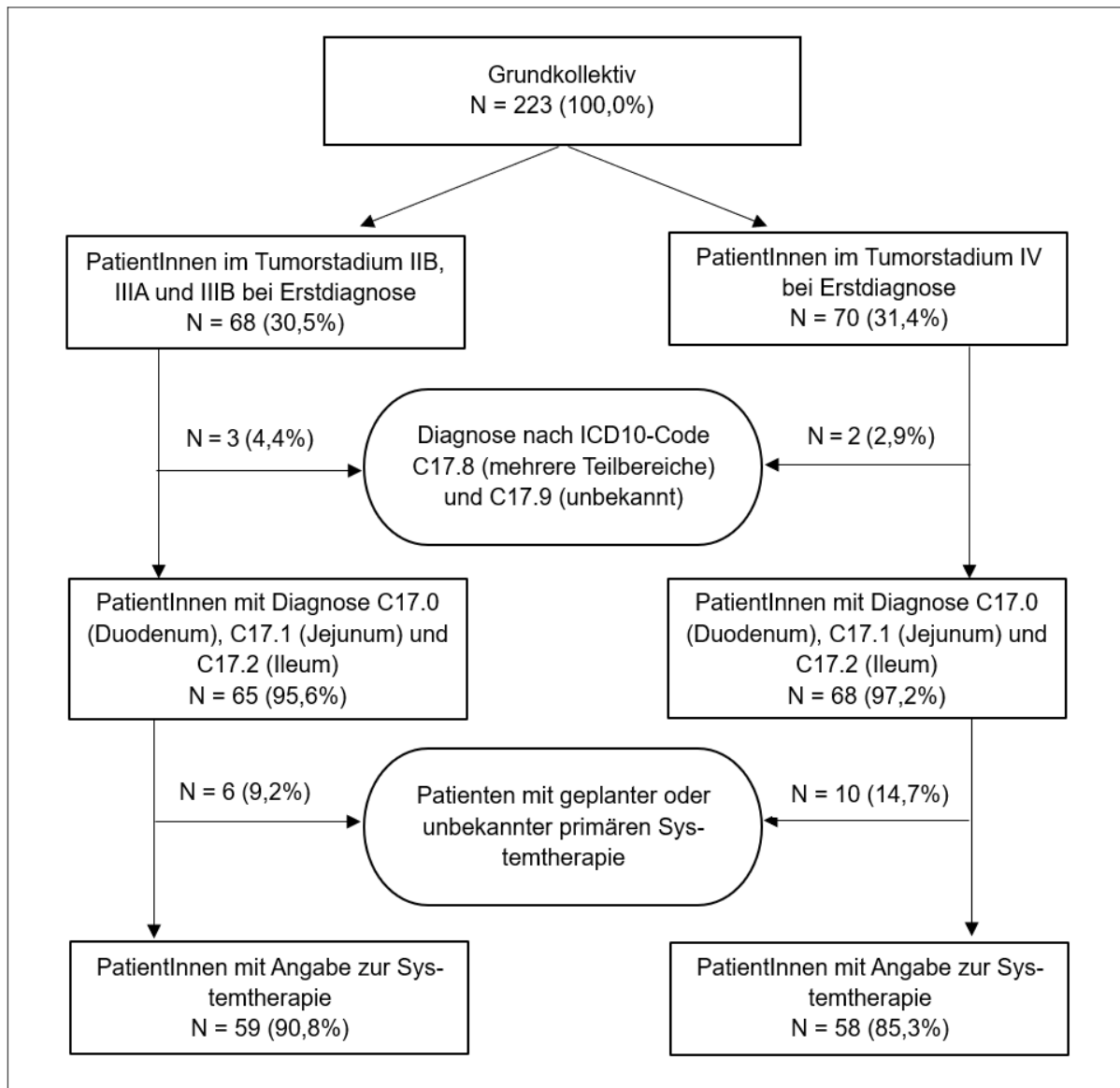


Abbildung 4: Weiterführendes Flowchart mit Ein- und Ausschlüssen für die Auswertung nach Primärtherapie in den Subgruppen.

3.5. Verteilung der Tumoreigenschaften im Stadium IIB und III nach primärer Systemtherapie

Im Gesamtkollektiv von 59 PatientInnen in der Gruppe der Stadien IIB-III bei Erstdiagnose, darunter 37 (62,7%) Männer, wurde bei 28 (47,5%) Personen eine primäre Systemtherapie durchgeführt, darunter waren 18 (64,3%) Männer (sh. Tabelle 5). Unter der Gruppe ohne primärer Systemtherapie befanden sich 19 (61,3%) Männer. Im Gesamtkollektiv der Stadien IIB und III befand sich die größte Patientengruppe mit Lokalisation im Duodenum (34 (57,6%) Personen). Die meisten PatientInnen ohne Systemtherapie wurden mit einem Tumor im Duodenum diagnostiziert (22 (71,0%) Personen). Wohingegen bei den PatientInnen mit Systemtherapie die Lokalisationsgruppen Duodenum (C17.0) und Jejunum (C17.1) gleiche Personenzahlen aufzeigten (12 (42,9%)). Der Lymphknotenbefall unterschied sich signifikant zwischen den PatientInnen mit und ohne primärer Systemtherapie. PatientInnen mit Lymphknotenbefall (N1) stellten sich als größte Gruppe im Gesamtkollektiv (28 (47,5%) Personen) und auch bei den PatientInnen mit Systemtherapie (16 (57,1%) Personen) dar. In der Gruppe ohne Systemtherapie lag bei den meisten PatientInnen kein Lymphknotenbefall (N0) vor (14 (45,2%) Personen).

Tabelle 8: Verteilung der Tumoreigenschaften (Geschlecht, Diagnosealter, Charlson-Comorbidity-Index, Diagnose nach ICD10-Code, Tumorgroße T, Lymphknotenbefall N, Stadium UICC, Grading, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion) der PatientInnen im Stadium IIB und III bei Erstdiagnose nach primärer Systemtherapie

		Primäre Systemtherapie						Chi- Quadrat p
		Nein		Ja		Gesamt		
		Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)	
Geschlecht	Weiblich	12	38,7%	10	35,7%	22	37,3%	,812
	Männlich	19	61,3%	18	64,3%	37	62,7%	
Diagnosealter	40,0 - 49,9	1	3,2%	2	7,1%	3	5,1%	,519
	50,0 - 59,9	5	16,1%	9	32,1%	14	23,7%	
	60,0 - 69,9	8	25,8%	7	25,0%	15	25,4%	
	70,0 - 79,9	14	45,2%	8	28,6%	22	37,3%	
	80,0 - 89,9	3	9,7%	2	7,1%	5	8,5%	
Charlson- Comorbidity-Index	0	17	54,8%	14	50,0%	31	52,5%	,701
	1	6	19,4%	8	28,6%	14	23,7%	
	2+	8	25,8%	6	21,4%	14	23,7%	
ICD10 Code	C17.0 Duodenum	22	71,0%	12	42,9%	34	57,6%	,091
	C17.1 Jejunum	7	22,6%	12	42,9%	19	32,2%	
	C17.2 Ileum	2	6,5%	4	14,3%	6	10,2%	
Tumorgroße T	T1/T2	2	6,5%	2	7,1%	4	6,8%	,689
	T3	6	19,4%	8	28,6%	14	23,7%	
	T4	23	74,2%	18	64,3%	41	69,5%	
Lymphknotenbefall N	N0	14	45,2%	3	10,7%	17	28,8%	,013
	N1	12	38,7%	16	57,1%	28	47,5%	
	N2	5	16,1%	9	32,1%	14	23,7%	
Stadium UICC	IIB	14	45,2%	3	10,7%	17	28,8%	,013
	IIIA	12	38,7%	16	57,1%	28	47,5%	
	IIIB	5	16,1%	9	32,1%	14	23,7%	
Grading	G1/G2	21	67,7%	14	50,0%	35	59,3%	,166
	G3/G4	10	32,3%	14	50,0%	24	40,7%	
Lymphgefäßinvasion	L0	13	41,9%	7	25,0%	20	33,9%	,073
	L1	12	38,7%	19	67,9%	31	52,5%	
	X/k.A.	6	19,4%	2	7,1%	8	13,6%	
Veneninvasion	V0	19	61,3%	21	75,0%	40	67,8%	,212
	V1/2	3	9,7%	4	14,3%	7	11,9%	
	X/k.A.	9	29,0%	3	10,7%	12	20,3%	
Gesamt		31	100,0%	28	100,0%	59	100,0%	

3.6. Gesamtüberleben der PatientInnen im Stadium IIB und III

Die folgende Abbildung 5 veranschaulicht die Überlebenswahrscheinlichkeit der PatientInnen im Stadium IIB/III bei Erstdiagnose mit durchgeführter primärer Systemtherapie im Gegensatz zu keiner primär durchgeführten Systemtherapie. Die Kurven beschreiben beide einen ähnlichen Verlauf (Log Rank: $p = 0,573$).

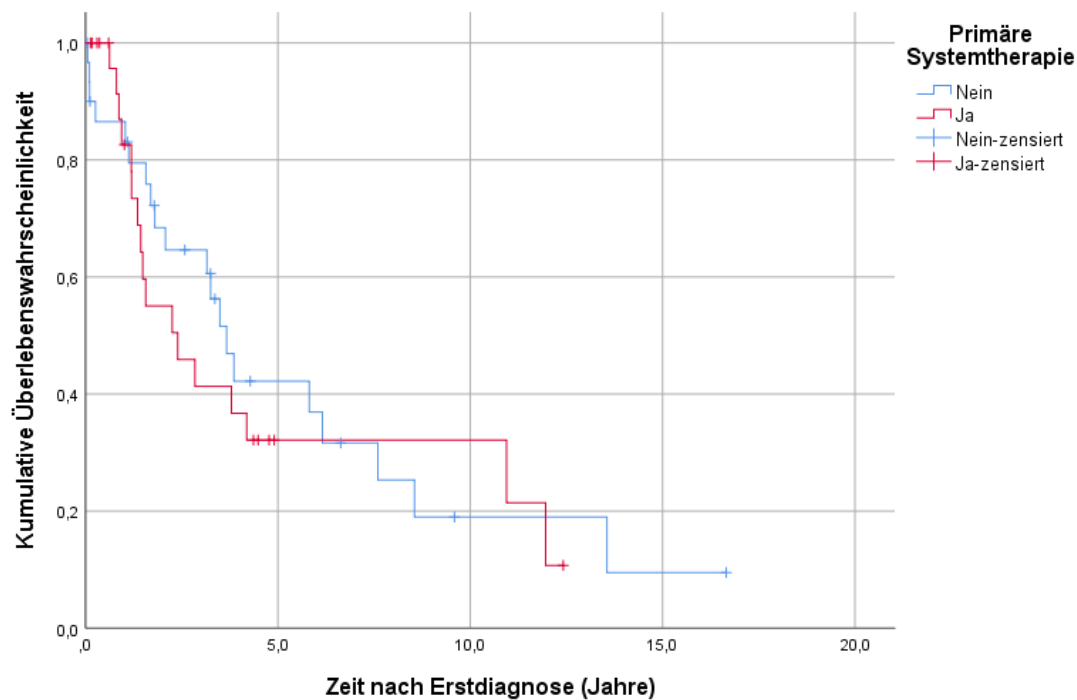


Abbildung 5: Überlebensfunktion (Kaplan-Meier-Kurve) der PatientInnen im Stadium IIB/III bei Erstdiagnose nach primärer Systemtherapie (Ja/Nein).

Tabelle 9 stellt die 1-/2-/3-Jahres-Überlebensrate und das mediane Überleben der PatientInnen im Stadium IIB/III in konkreten Zahlen dar. Hervorzuheben ist, dass die PatientInnen ohne primärer Systemtherapie in den ersten 5 Jahren eine höhere Überlebensrate aufwiesen (3-Jahres-Überlebensrate 64,6%) gegenüber PatientInnen mit primärer Systemtherapie (3-Jahres-Überlebensrate 41,3%). Auch der Median war ohne Systemtherapie höher (3,7 Jahre) als mit Systemtherapie (2,4 Jahre).

Tabelle 9: 1-/2-/3-Jahres-Überlebensrate und medianes Überleben der PatientInnen im Stadium IIB/III bei Erstdiagnose nach primärer Systemtherapie.

Primäre Systemtherapie	Gesamtzahl der PatientInnen	Anzahl der Ereignisse	1-Jahres-Überlebensrate	2-Jahres-Überlebensrate	3-Jahres-Überlebensrate	Medianes Überleben in Jahren
Nein	31	20	86,5%	68,4%	64,6%	3,7
Ja	28	17	82,6%	55,1%	41,3%	2,4

In Tabelle 10 wird der Vergleich von univariabler und multivariabler Cox-Regression der verschiedenen Tumoreigenschaften der PatientInnen im Stadium IIB und III bei Erstdiagnose aufgezeigt. In der univariablen Cox-Regression lag die Hazard Ratio der primären Systemtherapie mit der Gruppe ohne Therapie als Referenz bei 1,208 (unteres 95%-KI=0,625; oberes 95%-KI=2,336; $p=0,574$). Im Gegensatz dazu lieferte die multivariable Cox-Regression eine signifikant schlechtere Hazard Ratio der PatientInnen mit primärer Systemtherapie von 2,673 (unteres 95%-KI=1,056; oberes 95%-KI=6,771; $p=0,038$). Alle anderen Variablen hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

Tabelle 10: Vergleich von uni- und multivariabler Cox-Regression der Therapie, Patienten- und Tumoreigenschaften für das Gesamtüberleben im Auswertekollektiv der Stadien IIB und III.

Tumoreigenschaften		Univariable Cox-Regression				Multivariable Cox-Regression			
				Unteres	Oberes			Unteres	Oberes
		<i>p</i>	HR ¹	95%- KI ²	95%- KI ²	<i>p</i>	HR ¹	95%- KI ²	95%- KI ²
Primäre Systemtherapie	Nein		1,000				1,000		
	Ja	,574	1,208	,625	2,336	,038	2,673	1,056	6,771
Geschlecht	W		1,000				1,000		
	M	,237	,674	,350	1,296	,070	,386	,138	1,083
Diagnosealter	30,0 – 49,9	,636	1,000			,221	1,000		
	50,0 – 59,9	,608	1,725	,214	13,877	,788	1,378	,133	14,237
	60,0 – 69,9	,805	1,305	,158	10,773	,345	3,444	,264	44,904
	70,0 – 79,9	,426	2,276	,300	17,270	,160	5,960	,495	71,694
	80,0 – 89,9	,371	2,675	,310	23,114	,201	5,140	,418	63,140
Charlson-Comorbidity-Index	0	,154	1,000			,811	1,000		
	1	,240	1,604	,729	3,529	,825	1,172	,287	4,778
	2+	,063	2,202	,957	5,066	,521	1,410	,493	4,034
ICD10 - Code	C17.0 Duodenum	,347	1,000			,341	1,000		
	C17.1 Jejunum	,216	,627	,299	1,314	,178	,443	,135	1,453
	C17.2 Ileum	,352	,502	,118	2,140	,569	,596	,100	3,544
Tumorgroße T	T1/T2	,715	1,000			,950	1,000		
	T3	,488	,563	,111	2,864	,788	1,332	,164	10,787
	T4	,732	,775	,181	3,318	,752	1,439	,150	13,791
Lymphknotenbefall N	N0	,180	1,000			,118	1,000		
	N1	,656	,839	,388	1,817	,432	,534	,112	2,551
	N2	,190	1,808	,745	4,386	,633	1,555	,254	9,521
Grading	G1/G2		1,000				1,000		
	G3/G4	,425	,766	,398	1,475	,653	1,378	,340	5,583
Lymphgefäßinvasion	L0	,445	1,000			,164	1,000		
	L1	,341	,696	,330	1,467	,065	,263	,064	1,087
	LX/kA	,232	,513	,171	1,533	,370	,313	,025	3,966
Veneninvasion	V0	,220	1,000			,163	1,000		
	V1	,581	1,316	,497	3,484	,058	3,761	,957	14,776
	VX/kA	,121	,505	,213	1,198	,980	1,024	,153	6,861

¹ HR = Hazard Ratio; Primäre Systemtherapie ja vs. nein in der multivariablen Cox-Regression adjustiert nach den PatientInnen- und Tumoreigenschaften

² KI = Konfidenzintervall

3.7. Verteilung der Tumoreigenschaften im Stadium IV nach primärer Systemtherapie

Von 58 PatientInnen in der Gruppe mit Stadium IV bei Erstdiagnose wurden bei 44 (75,9%) Personen eine primäre Systemtherapie durchgeführt (sh. Tabelle 11). Die Altersgruppen zwischen 60,0 und 69,9 Jahren und zwischen 70,0 und 79,9 Jahren waren im Gesamtkollektiv des Stadium IV gleich stark vertreten mit jeweils 20 (34,5%) Personen. In der Patientengruppe mit primärer Systemtherapie befanden sich die meisten PatientInnen im Alter zwischen 60,0 und 69,9 Jahren (17 (38,6%) Personen) bei Erstdiagnose. Bei den PatientInnen ohne primärer Systemtherapie hingegen lag das Diagnosealter der meisten Personen zwischen 70 und 79,9 Jahren (6 (42,9%)). Die Lokalisation im Duodenum kam in jeder der drei Kategorien am häufigsten vor (Gesamt: 35 (60,3%); ohne Systemtherapie: 8 (57,1%); mit Systemtherapie: 27 (61,4%)). Bei der Lymphgefäßinvasion sowie der Veneninvasion war bei den meisten PatientInnen der Status unbekannt bzw. nicht angegeben.

Tabelle 11: Verteilung der Tumoreigenschaften (Geschlecht, Diagnosealter, Charlson-Comorbidity-Index, Diagnose nach ICD10-Code, Tumorgroße T, Lymphknotenbefall N, Grading, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion) der PatientInnen im Stadium IV bei Erstdiagnose nach primärer Systemtherapie.

		Primäre Systemtherapie						Chi-Quadrat p
		Nein		Ja		Gesamt		
		Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)	
Geschlecht	Weiblich	6	42,9%	19	43,2%	25	43,1%	,983
	Männlich	8	57,1%	25	56,8%	33	56,9%	
Diagnosealter	30,0 - 39,9			3	6,8%	3	5,2%	,115
	40,0 - 49,9			3	6,8%	3	5,2%	
	50,0 - 59,9	2	14,3%	6	13,6%	8	13,8%	
	60,0 - 69,9	3	21,4%	17	38,6%	20	34,5%	
	70,0 - 79,9	6	42,9%	14	31,8%	20	34,5%	
	80,0 - 89,9	3	21,4%	1	2,3%	4	6,9%	
Charlson-Comorbidity-Index	0	5	35,7%	25	56,8%	30	51,7%	,161
	1	4	28,6%	13	29,5%	17	29,3%	
	2+	5	35,7%	6	13,6%	11	19,0%	
ICD10 Code	C17.0 Duodenum	8	57,1%	27	61,4%	35	60,3%	,142
	C17.1 Jejunum	2	14,3%	13	29,5%	15	25,9%	
	C17.2 Ileum	4	28,6%	4	9,1%	8	13,8%	
Tumorgröße T	T1/T2			2	4,5%	2	3,4%	,401
	T3	3	21,4%	11	25,0%	14	24,1%	
	T4	4	28,6%	19	43,2%	23	39,7%	
	TX/k.A.	7	50,0%	12	27,3%	19	32,8%	
Lymphknotenbefall N	N0	4	28,6%	5	11,4%	9	15,5%	,073
	N1	3	21,4%	18	40,9%	21	36,2%	
	N2			8	18,2%	8	13,8%	
	NX/k.A.	7	50,0%	13	29,5%	20	34,5%	
Grading	G1/G2	6	42,9%	21	47,7%	27	46,6%	,802
	G3/G4	7	50,0%	18	40,9%	25	43,1%	
	GX/k.A.	1	7,1%	5	11,4%	6	10,3%	
Lymphgefäßinvasion	L0	2	14,3%	7	15,9%	9	15,5%	,905
	L1	4	28,6%	10	22,7%	14	24,1%	
	X/k.A.	8	57,1%	27	61,4%	35	60,3%	
Veneninvasion	V0	4	28,6%	13	29,5%	17	29,3%	,997
	V1/2	1	7,1%	3	6,8%	4	6,9%	
	X/k.A.	9	64,3%	28	63,6%	37	63,8%	
Gesamt		14	100,0%	44	100,0%	58	100,0%	

3.8. Gesamtüberleben der PatientInnen im Stadium IV

Die folgende Kaplan-Meier-Kurve (sh. Abb. 6) veranschaulicht die Überlebenswahrscheinlichkeit der PatientInnen im Stadium IV bei Erstdiagnose mit durchgeführter primärer Systemtherapie im Gegensatz zu keiner primär durchgeführten Systemtherapie. Die Kurve der PatientInnen mit einer primären Systemtherapie verlief in den ersten 2 Jahren flacher und wies dabei auf ein längeres Überleben mit primärer Therapie hin. Dieser Unterschied war aber nicht Signifikant im Log-Rank-Test (Log Rank: $p=0,395$).

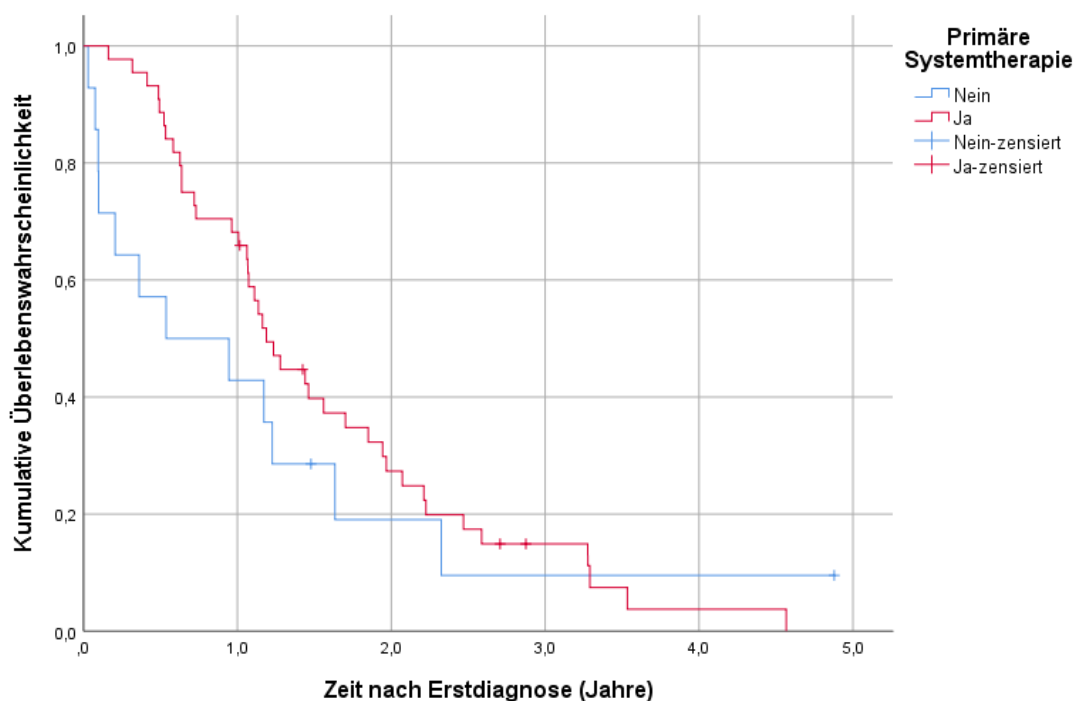


Abbildung 6: Überlebensfunktion (Kaplan-Meier-Kurve) der PatientInnen im Stadium IV bei Erstdiagnose nach primärer Systemtherapie (Ja/Nein).

Die 1- und 2-Jahres-Überlebensrate und das mediane Überleben der PatientInnen mit Erstdiagnose Stadium IV werden in Tabelle 12 dargestellt.

Hervorzuheben ist, dass die PatientInnen mit primärer Systemtherapie eine höhere Überlebensrate aufwiesen (1-Jahres-Überlebensrate 68,2%) gegenüber PatientInnen ohne primärer Systemtherapie (1-Jahres-Überlebensrate 42,9%). Auch das mediane

Überleben war mit primärer Systemtherapie länger (1,2 Jahre) als ohne primäre Systemtherapie (0,5 Jahre).

Tabelle 12: 1-/2-Jahres-Überlebensrate und medianes Überleben der PatientInnen im Stadium IV bei Erstdiagnose nach primärer Systemtherapie.

Primäre Systemtherapie	Gesamtzahl der PatientInnen	Anzahl der Ereignisse	1-Jahres-Überlebensrate	2-Jahres-Überlebensrate	Medianes Überleben in Jahren
Nein	14	12	42,9%	19,0%	0,5
Ja	44	40	68,2%	27,3%	1,2

In der Auswertung der Cox-Regressionen wurde das Diagnosealter in drei Gruppen zusammengefasst um ein sinnvolles Ergebnis zu garantieren.

In Tabelle 13 wird der Vergleich von univariabler und multivariabler Cox-Regression der verschiedenen Tumoreigenschaften der PatientInnen im Stadium IV bei Erstdiagnose aufgezeigt. In der univariablen Cox-Regression lag die Hazard Ratio der primären Systemtherapie mit der Gruppe ohne Therapie als Referenz bei 0,754 (unteres 95%-KI=0,393; oberes 95%-KI=1,448; $p=0,397$). Im Gegensatz dazu lieferte die multivariable Cox-Regression eine signifikant bessere Hazard Ratio der PatientInnen mit primärer Systemtherapie von 0,325 (unteres 95%-KI=0,107; oberes 95%-KI=0,985; $p=0,047$).

Tabelle 13: Vergleich von uni- und multivariabler Cox-Regression der Therapie, Patienten- und Tumoreigenschaften für das Gesamtüberleben im Auswertekollektiv des Stadium IV.

Tumoreigenschaften		Univariable Cox-Regression				Multivariable Cox-Regression			
		<i>p</i>	HR ¹	Unteres 95%-KI ²	Oberes 95%-KI ²	<i>p</i>	HR ¹	Unteres 95%-KI ²	Oberes 95%-KI ²
Primäre Systemtherapie	Nein		1,000				1,000		
	Ja	,397	,754	,393	1,448	,047	,325	,107	,985
Geschlecht	W		1,000				1,000		
	M	,831	,941	,537	1,649	,497	1,333	,582	3,053
Diagnosealter	< 59,9	,874	1,000			,184	1,000		
	60,0 – 69,9	,697	1,157	,556	2,404	,579	1,399	,427	4,580
	> 70,0	,979	,991	,486	2,017	,225	,543	,202	1,457
Charlson-Comorbidity-Index	0	,322	1,000			,664	1,000		
	1	,720	,888	,463	1,702	,983	1,106	,404	2,429
	2+	,199	1,596	,783	3,253	,442	1,089	,562	3,751
ICD10 - Code	C17.0 Duodenum	,325	1,000			,935	1,000		
	C17.1 Jejunum	,234	,654	,325	1,316	,741	,854	,335	2,175
	C17.2 Ileum	,518	1,313	,575	2,999	,889	1,097	,298	4,045
Tumorgroße T	T1/T2	,666	,725	,168	3,121	,663	,642	,088	4,696
	T3	,058	,471	,216	1,025	,100	,447	,171	1,168
	T4 (Referenz) ³	,079	1,000			,437	1,000		
	TX/k.A.	,426	1,304	,678	3,507	,928	,923	,156	5,338
Lymphknotenbefall N	N0	,097	1,000			,419	1,000		
	N1	,201	1,787	,735	4,349	,189	2,387	,651	8,751
	N2	,820	,885	,309	2,533	,975	,979	,258	3,708
	NX/k.A.	,063	2,317	,955	5,621	,472	2,134	,271	16,787
Grading	G1/G2	,781	1,000			,638	1,000		
	G3/G4	,832	1,066	,591	1,924	,352	,706	,340	1,468
	GX/k.A.	,482	1,387	,557	3,458	,905	,930	,283	3,054
Lymphgefäßinvasion	L0	,522	1,000			,068	1,000		
	L1	,664	1,216	,503	2,939	,206	,417	,108	1,619
	LX/kA	,289	1,534	,696	3,382	,021	,083	,010	,682
Veneninvasion	V0	,147	1,000			,038	1,000		
	V1/V2	,166	2,227	,717	6,914	,294	2,439	,461	12,899
	VX/kA	,068	1,810	,958	3,421	,012	12,478	1,717	87,785

¹ HR = Hazard Ratio; Primäre Systemtherapie ja vs. nein in der multivariablen Cox-Regression adjustiert nach den PatientInnen- und Tumoreigenschaften

² KI = Konfidenzintervall

³ Die Referenz der Tumorgroße T wurde wegen zu kleiner Gruppenstärke von T1/T2 auf T4 verlegt. Bei allen anderen Tumoreigenschaften befindet sich die Referenz in der ersten Zeile.

3.9. Effekt der Systemtherapie in den Subgruppen der ICD-10 Lokalisation

Im Stadium IIB/III konnte kein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen PatientInnen mit und ohne primärer Systemtherapie festgestellt werden (Duodenum: $p=0,149$; Jejunum: $p=0,079$). Hingegen ist bei Patienten im Stadium IV und Lokalisation des Primärtumors im Duodenum der Unterschied hochsignifikant ($p<0,001$). In den Gruppen ohne Angabe von Werten konnte wegen zu geringen Fallzahlen keine aussagekräftige Auswertung erfolgen.

Tabelle 14: Effekt der primären Systemtherapie in ICD-10-Subgruppen im Stadium IIB/III und Stadium IV mit Auflistung der Patientenzahl und Anzahl der Ereignisse in den jeweiligen Gruppen.

Tumoreigenschaften		Patienten- anzahl	Ereignis	Multivariable Cox-Regression			
				p	HR	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Stadium	IIB/III	59	37	,038	2,673	1,056	6,771
	IV	58	52	,055	,338	,112	1,022
Stadium IIB/III	C17.0 Duodenum	34	25	,149	3,044	,672	13,792
	C17.1 Jejunum	19	10	,079	,001	<,001	2,244
	C17.2 Ileum	6	2	-	-	-	-
Stadium IV	C17.0 Duodenum	35	31	<,001	,004	<,001	,081
	C17.1 Jejunum	15	14	-	-	-	-
	C17.2 Ileum	8	7	-	-	-	-

3.10. Vergleich der Überlebenskurve von PatientInnen mit Adenokarzinom des Dünndarms und PatientInnen mit Kolonkarzinom

Tabelle 15 zeigt den Vergleich der 5-Jahres-Überlebensrate und des medianen Überlebens zwischen PatientInnen mit Erstdiagnose Adenokarzinom des Dünndarms und PatientInnen mit Erstdiagnose Kolonkarzinom auf. Hier wird eine schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate der PatientInnen mit Erstdiagnose Adenokarzinom des Dünndarms (30,7%) zu PatientInnen mit Erstdiagnose Kolonkarzinom (50,0%) deutlich. Dies zeigt sich auch an den Werten des medianen Überlebens (Dünndarmkarzinom: 2,0 Jahre; Kolonkarzinom: 4,95 Jahre).

In den Abbildungen 7 und 8 werden die Überlebensfunktionen der beiden Erkrankungen dargestellt.

Tabelle 15: Vergleich der 5-Jahres-Überlebensrate und des medianen Überlebens zwischen PatientInnen mit Erstdiagnose Adenokarzinom des Dünndarms und PatientInnen mit Erstdiagnose Kolonkarzinom.

	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	5-Jahres-Überlebensrate	Medianes Überleben in Jahren
Adenokarzinom des Dünndarms	223	146	29,0%	2,0
Kolonkarzinom	11966	6973	50,0%	4,95

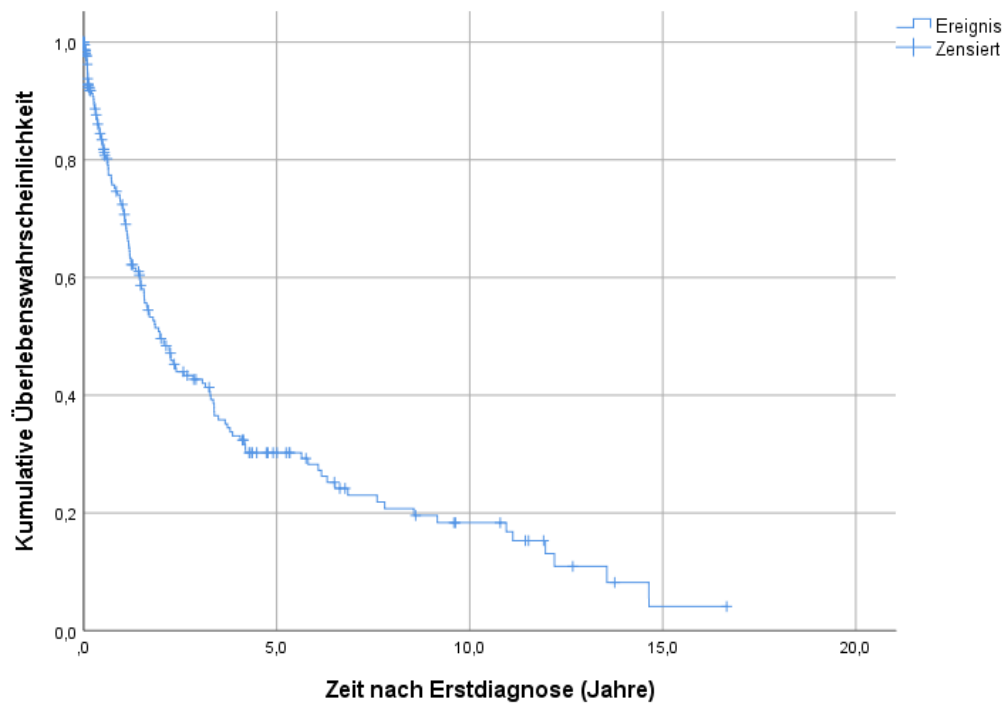


Abbildung 7: Überlebensfunktion (Kaplan-Meier-Kurve) des Gesamtkollektivs der PatientInnen mit Erstdiagnose Adenokarzinom des Dünndarms von 2002 bis 2020.

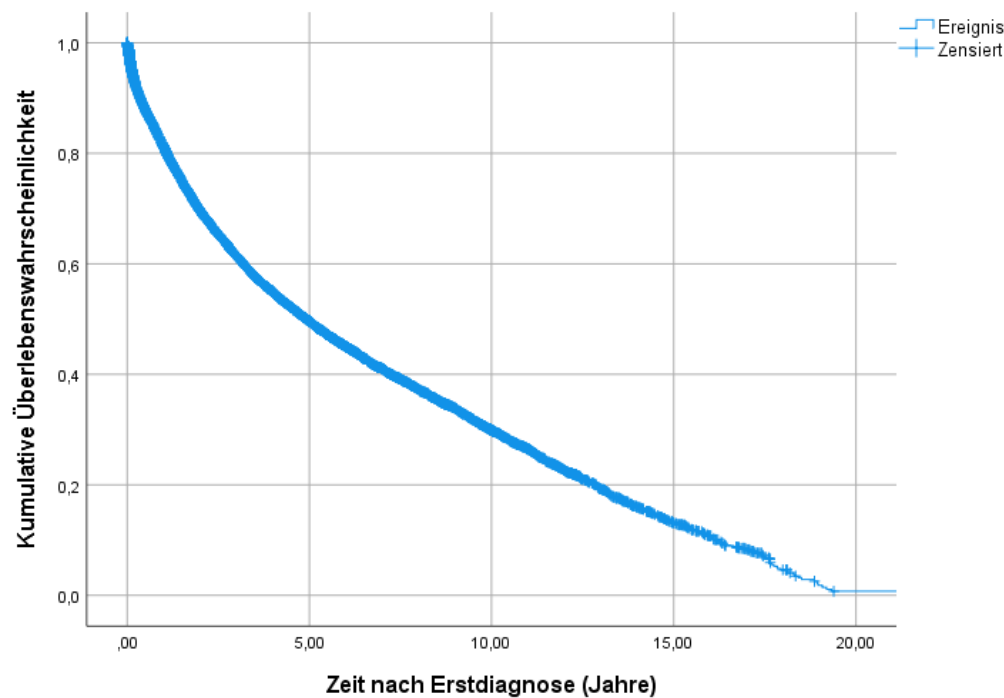


Abbildung 8: Überlebensfunktion (Kaplan-Meier-Kurve) des Gesamtkollektivs der PatientInnen mit Erstdiagnose Kolonkarzinom von 2002 bis 2018. (Daten des Tumorzentrums Rebensburg)

4. Diskussion

Das Adenokarzinom des Dünndarms bleibt weiterhin ein seltener maligner Tumor mit weniger als 5% aller gastrointestinalen Krebsarten (Hatzaras I, 2007) (Sakae H, 2017). Aufgrund des seltenen Auftretens des Adenokarzinoms im Dünndarm besteht ein Mangel an klinischen und epidemiologischen Informationen, der weiterhin die Diagnose, die Therapie sowie die Prävention der Erkrankung erschwert (Aparicio T, 2014) (Farhat MH, 2008).

Unsere Analyse unterstreicht neben neuen Erkenntnissen zur Behandlung und zum Überleben dieser PatientInnen auch deutlich, dass PatientInnen mit Dünndarmadenokarzinom erst spät diagnostiziert wurden, da mehr als ein Drittel aller PatientInnen bei der Diagnose an Tumoren im Stadium IV litten. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit bisherigen Berichten, wonach PatientInnen mit Dünndarmadenom im Vergleich zu PatientInnen mit Kolorektalkarzinom tendenziell ein höheres Stadium und ein höheres Grading aufweisen. Jedoch konnten wir im Gegensatz zu diesen Berichten nicht bestätigen, dass diese Patienten deutlich jünger waren, da die größte Altersuntergruppe aus Patienten zwischen 70 und 79,9 Jahren bestand.

Die meisten Therapierichtlinien leiten sich aus Studien zu kolorektalen Adenokarzinomen ab. Allerdings zeigten sich im Vergleich der Überlebenskurven von Dünndarmkarzinom und Kolonkarzinom, für das es sehr gut definierte Therapieleitlinien gibt, eine signifikant geringere 5-Jahres-Überlebensrate und ein signifikant geringeres medianes Überleben für PatientInnen mit Adenokarzinom des Dünndarms. Obwohl die Anzahl der PatientInnen mit Adenokarzinom des Dünndarms in unserer Analyse gering war im Vergleich zu Studien mit PatientInnen mit Kolonkarzinom, mindert der Aufbau unserer Studie als registerbasierte, populationsbezogene Kohortenstudie und die Datenbeschaffung der klinischen Informationen zu Diagnose, Therapie und Follow-up von verschiedenen regionalen Pathologen und Klinikern die Selektionsbias in unserem PatientInnenpool. Somit waren die Subgruppen unserer Analyse im Allgemeinen gut ausgeglichen. Vor allem im Hinblick auf Geschlechtsunterschiede in der Epidemiologie des Dünndarmkarzinoms zeigten sich keine Unterschiede.

Die Therapie der Wahl war die Operation. Überraschenderweise stellt sich eine hohe Operationsrate mit 84,6% bei den PatientInnen dar, die vermutlich auf die hohe Rate

an PatientInnen mit schwerwiegenden klinischen Symptomen wie Ileus zurückzuführen ist. Mindestens 31,4% der PatientInnen wiesen bei Erstdiagnose ein UICC Stadium IV auf (potentiell mehr, da ein initiales Stadium in 18,8% der PatientInnen nicht verfügbar war). Obgleich viele Experten auf eine operative Therapie bei PatientInnen mit metastasiertem Dünndarmkarzinom zurückgreifen, zeigt es das Fehlen von zuverlässigen Daten zu anderen Therapiemöglichkeiten wie Chemotherapie bei Adenokarzinom des Dünndarms auf. Zusätzlich verlangen lokale Komplikationen wie Magen- und Dünndarmpassagestörungen oder gastrointestinale Blutungen eine operative Versorgung unabhängig vom onkologischen Therapiekonzept (Dabaja BS, 2004) (Negoi I, 2015) (Gustafsson BI, 2008).

Die Beurteilung der Therapiewirksamkeit war offensichtlich limitiert aufgrund der geringen Patientenzahlen in den verschiedenen Stadien der Erkrankung. Wie auch bei Tumoren im Kolon unterscheidet sich das Stadium IV mit Fernmetastasen signifikant in Bezug auf ein erhöhtes Gesamtüberleben bei PatientInnen mit Systemtherapie im Vergleich zu PatientInnen ohne systemische Therapie. Anders sahen die Ergebnisse bei PatientInnen im Stadium IIB und III aus, bei denen eine systemische Therapie keinen Nutzen zeigte. Die Gründe dafür können vielfältig sein. Als Erstes und Wichtigstes fehlen weitgehend randomisierte Studien mit einer adäquaten Patientenanzahl zur Effektivität einer systemischen Therapie bei Dünndarmadenom. NCCN Richtlinien empfehlen FOLFOX, CAPEOX und FOLFOXFIRI (intravenös 5-FU, LV, Oxaliplatin, Irinotecan) und potentielle Kombinationen mit Bevacizumab als First-line Therapie bei einer fortgeschrittenen Erkrankung in PatientInnen geeignet für eine intensiviertere Therapie (Benson AB, 2019). Für PatientInnen, die nicht geeignet sind für eine intensiviertere Therapie, werden 5-FU/LV oder Capecitabine empfohlen (Benson AB, 2019). Wie ebenfalls in diesen Leitlinien dargelegt, werden diese Empfehlungen jedoch nur vage durch kleine Phase-II-Studien gestützt. FOLFOX und CAPEOX Phase-II-Studien berichten von Ansprechraten (ORR) von 50% für CAPOX (Overman MJ, 2009) und 48,5% für FOLFOX (Xiang XJ, 2012). Zusätzliche Daten einer unabhängigen Phase-II-Studie vermelden eine ORR von 45% für FOLFOX (Horimatsu T, 2017). Im Kontrast dazu zeigte die Kombination aus 5-FU, Doxorubicin und Mitomycin C eine Ansprechrate von 18% (Gibson MK, 2005). Insgesamt deuten diese Daten darauf hin, dass die verfügbaren Regime mit Chemotherapeutika bei

Dünndarmadenomen effektiv sein können. Allerdings fehlt es an fundierten Erkenntnissen aus großen Studien.

Allerdings konnten wir bei unseren Dünndarm-PatientInnen keinen eindeutigen Nutzen einer systemischen Chemotherapie feststellen, was in gewissem Gegensatz zu dem bekannten Nutzen bei Dickdarmkrebs zu stehen scheint. Neben den allgemein niedrigen Patientenzahlen haben wir den Einsatz mehrerer verschiedener Chemotherapieschemata wie FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI und sogar HIPEC verzeichnet. Dies mag vor allem an einem Mangel von Beweisen und großen randomisierten Studien für diese Tumorentität liegen. Die Mehrheit der Studien über Dünndarmadenokarzinomen sind entweder retrospektiv oder bestehen aus Fallberichten, die Kombinationen von Chemotherapeutika meist Zweifachkombinationen von Fluoropyrimidine mit Oxaliplatin oder Irinotecan untersuchen. Neue Wirkstoffe, wie z. B. Immuntherapien, wurden meist an kleinen Patientenkohorten von 8-19 Patienten und in Korb-Studien untersucht, was die Aussagekraft dieser Daten weiter einschränkt (Di Nardo P, 2022). Daher werden Dünndarmadenokarzinome im Allgemeinen immer noch mit Chemotherapeutika, die üblicherweise bei metastasierenden Kolorektalkarzinomen eingesetzt werden, therapiert. Dies spricht für eine weitere Erhebung von Daten zum Dünndarmadenokarzinom, insbesondere zum Behandlungsergebnis.

Darüber hinaus kann unsere Analyse Überschneidungen zwischen palliativer und adjuvanter Behandlung beinhalten, wenn eine lokale Operation aufgrund von Komplikationen notwendig, aber im Hinblick auf das onkologische Gesamtkonzept nicht ausreichend war.

Insgesamt trägt unsere Arbeit zu der Erkenntnis bei, dass sich Dünndarmkrebs in Bezug auf Diagnose, Prognose und Therapieansatz von Dickdarmkrebs unterscheidet. Es wäre daher wünschenswert, dass mehr Daten und Expertenwissen in den Leitlinien für Dünndarmkrebs zur Verfügung stehen. Die einzige bisher verfügbare umfassende Anleitung stammt aus den französischen Intergroup Clinical Practice Guidelines for SBA (Locher C, 2018) und den NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (Benson AB, 2019).

5. Zusammenfassung

Zielsetzung: Das Adenokarzinom des Dünndarms bleibt weiterhin eine seltene Malignität, die weniger als 5 % aller Krebserkrankungen des Magen-Darm-Trakts ausmacht. Für diese Erkrankung liegen jedoch nur wenige Daten und Expertenleitlinien vor. Infolgedessen werden die Behandlungskonzepte überwiegend vom kolorektalen Karzinom abgeleitet. Ziel der Analysen war ein Vergleich des Überlebens mit und ohne primärer Systemtherapie im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Stadien um zukünftigen PatientInnen eine optimierte Therapie anbieten zu können.

Methoden: Um Daten über den Krankheitsverlauf, die Diagnose und die Behandlung des Adenokarzinoms des Dünndarms zu untermauern, haben wir eine bevölkerungsbasierte Analyse einer bayerischen Bevölkerung von 2,2 Millionen Menschen durchgeführt. In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden klinische Daten aus dem Krebsregister des Tumorzentrums Regensburg in Ostbayern, Deutschland, untersucht. Die Studie umfasste 223 PatientInnen mit einer Erstdiagnose eines Dünndarmadenokarzinoms zwischen 2002 und 2020. Die statistischen Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics (Version 26) durchgeführt. Die verwendeten Testverfahren waren der Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest, Kaplan-Meier-Analysen mit Log-Rank-Tests sowie die uni- und multivariable Cox-Regressionsmethode.

Ergebnis: Wir identifizierten 223 PatientInnen mit einem Adenokarzinom des Dünndarms. Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose betrug 67,8 Jahre. Die PatientInnen wurden eher spät diagnostiziert (34,5 % UICC-Stadium IV). Bei den meisten PatientInnen wurde ein Adenokarzinom des Duodenums diagnostiziert (132 Patienten, 59,2 %), von denen sich auch die meisten in einem späten Stadium IV (70 Patienten, 31,4 %) bei Erstdiagnose befanden. Was die Behandlung anbelangt, so wurden die meisten Patienten primär operiert (187 Patienten, 84,6 %). Eine systemische Therapie schien sich bei Patienten im UICC-Stadium IV positiv auf das Überleben auszuwirken, nicht jedoch bei Patienten im UICC-Stadium IIB oder III. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 29,0 %. Dies war deutlich weniger als beim Kolonkarzinom in der gleichen Kohorte (50,0 %). Außerdem ergab die mediane

Überlebenszeit von Patienten mit Dünndarmkrebs nur 2,0 Jahre (95%-CI 1,4 - 2,5) im Vergleich zu 4,9 Jahren (95%-CI 4,8 - 5,1) bei Patienten mit Kolonkrebs.

Schlussfolgerung: Angesichts einer Tumorbiologie und -epidemiologie, die sich von der des Kolonkarzinoms unterscheidet, sind zuverlässigere Daten und klinische Studien, insbesondere zur systemischen Behandlung, erforderlich, um die wenigen verfügbaren klinischen Leitlinien zu untermauern und ergänzen.

Summary

Objective: Small bowel adenocarcinoma (SBA) remains a rare malignancy accounting for less than 5% of all the gastrointestinal tract cancers. However, only limited data and expert guidelines are available for this entity. As a result, treatment concepts are predominantly derived from colorectal cancer. The aim of the analyses was to compare survival with and without primary systemic therapy in the overall collective and in the individual stages in order to be able to offer future patients optimized therapy.

Methods: In order to substantiate data on the course of disease, diagnosis and treatment of SBA, we performed a population-based analysis from a Bavarian population of 2.2 million people. This retrospective cohort study examined clinical data based on the cancer registry at the Regensburg Tumor Center in Eastern Bavaria, Germany. The study included 223 patients diagnosed with small bowel adenocarcinoma between 2002 and 2020. The statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics (version 26). The test procedures used were the Chi-square independence test, Kaplan-Meier analyses with log-rank tests, and uni- and multivariable Cox-regression method.

Results: We identified 223 patients with Small Bowel Adenocarcinoma. Mean age at diagnosis was 67.8 years and patients were diagnosed rather late (34.5% UICC stage IV). Largest proportion of these patients were diagnosed with adenocarcinoma of the duodenum (132 patients, 59.2%) and most patients were diagnosed with late stage cancer, stage IV (70 patients, 31.4%). With respect to treatment, most patients underwent primary surgery (187 patients, 84.6%). Systemic therapy seemed to have an benefit in UICC stage IV patients but not in UICC stage IIB or III. The 5-year survival

rate was 29.0%. This was significantly less compared to colon cancer in the same cohort, which was 50.0%. Furthermore, median survival of patients with small bowel cancer was only 2.0 years (95%-CI 1.4 – 2.5) compared to 4.9 years (95%-CI 4.8 – 5.1) of patients with colon cancer.

Conclusion: Small Bowel Adenocarcinoma showed a distinct epidemiology compared to colon cancer. Thus, data acquisition particularly on systemic treatment is paramount, with the objective to complement the available guidelines.

6. Anhang

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flowchart mit Ein- und Ausschlüssen des Gesamtkollektivs.	16
Abbildung 2: Überlebensfunktion (Kaplan-Meier-Kurve) des Gesamtkollektivs.	20
Abbildung 3: Überlebensfunktion (Kaplan-Meier-Kurve) des Gesamtkollektivs nach Stadium bei Erstdiagnose.	21
Abbildung 4: Weiterführendes Flowchart mit Ein- und Ausschlüssen für die Auswertung nach Primärtherapie in den Subgruppen.	24
Abbildung 5: Überlebensfunktion (Kaplan-Meier-Kurve) der PatientInnen im Stadium IIB/III bei Erstdiagnose nach primärer Systemtherapie (Ja/Nein).	28
Abbildung 6: Überlebensfunktion (Kaplan-Meier-Kurve) der PatientInnen im Stadium IV bei Erstdiagnose nach primärer Systemtherapie (Ja/Nein).	34
Abbildung 7: Überlebensfunktion (Kaplan-Meier-Kurve) des Gesamtkollektivs der PatientInnen mit Erstdiagnose Adenokarzinom des Dünndarms von 2002 bis 2020.	39
Abbildung 8: Überlebensfunktion (Kaplan-Meier-Kurve) des Gesamtkollektivs der PatientInnen mit Erstdiagnose Kolonkarzinom von 2002 bis 2018.	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Dünndarmkarzinoms. (Stephen B. Edge, 2010) ...	4
Tabelle 2: UICC Stadieneinteilung des Dünndarmkarzinoms nach TNM. (Stephen B. Edge, 2010)	4
Tabelle 3: Histologisches Grading (Stephen B. Edge, 2010)	5
Tabelle 4: Verteilung der Tumoreigenschaften (Diagnosealter, Charlson-Comorbidity-Index, Diagnose nach ICD10-Code, Stadium UICC, Grading, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion) und Therapie (primäre Operation (ja/nein), primäre Systemtherapie (ja/nein)) im Gesamtkollektiv nach Geschlecht mit p-Wert (Chi-Quadrat-Test).	18
Tabelle 5: Ergebnisse der Überlebensfunktion nach Stadium bei Erstdiagnose (5-Jahres-Überlebensrate, Median).	21
Tabelle 6: Darstellung der Unterschiede im Überleben zwischen den Stadien durch den p-Wert (Signifikanz).	22

Tabelle 7: Verteilung der PatientInnen mit primären Systemtherapie in den UICC-Stadien bei Erstdiagnose.....	23
Tabelle 8: Verteilung der Tumoreigenschaften (Geschlecht, Diagnosealter, Charlson-Comorbidity-Index, Diagnose nach ICD10-Code, Tumorgröße T, Lymphknotenbefall N, Stadium UICC, Grading, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion) der PatientInnen im Stadium IIB und III bei Erstdiagnose nach primärer Systemtherapie.....	26
Tabelle 9: 1-/2-/3-Jahres-Überlebensrate und medianes Überleben der PatientInnen im Stadium IIB/III bei Erstdiagnose nach primärer Systemtherapie.....	29
Tabelle 10: Vergleich von uni- und multivariabler Cox-Regression der Therapie, Patienten- und Tumoreigenschaften für das Gesamtüberleben im Auswertekollektiv der Stadien IIB und III.....	30
Tabelle 11: Verteilung der Tumoreigenschaften (Geschlecht, Diagnosealter, Charlson-Comorbidity-Index, Diagnose nach ICD10-Code, Tumorgröße T, Lymphknotenbefall N, Grading, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion) der PatientInnen im Stadium IV bei Erstdiagnose nach primärer Systemtherapie.....	32
Tabelle 12: 1-/2-Jahres-Überlebensrate und medianes Überleben der PatientInnen im Stadium IV bei Erstdiagnose nach primärer Systemtherapie.....	35
Tabelle 13: Vergleich von uni- und multivariabler Cox-Regression der Therapie, Patienten- und Tumoreigenschaften für das Gesamtüberleben im Auswertekollektiv des Stadium IV.....	36
Tabelle 14: Effekt der primären Systemtherapie in ICD-10-Subgruppen im Stadium IIB/III und Stadium IV mit Auflistung der Patientenzahl und Anzahl der Ereignisse in den jeweiligen Gruppen.....	37
Tabelle 15: Vergleich der 5-Jahres-Überlebensrate und des medianen Überlebens zwischen PatientInnen mit Erstdiagnose Adenokarzinom des Dünndarms und PatientInnen mit Erstdiagnose Kolonkarzinom.	38

7. Literaturverzeichnis

- Aparicio T, Pachev A, Laurent-Puig P, et al. 2022.** Epidemiology, Risk factors and Diagnosis of Small Bowel Adenocarcinoma. *Cancers (Basel)*. 2022, 14(9):2268.
- Aparicio T, Zaanen A, Svrcek M, et al. 2014.** Small bowel adenocarcinoma: Epidemiology, risk factors, diagnosis and treatment. *Digestive and Liver Disease*. 2014, 46: 97-104.
- Aydin D, Sedur MA, Kefeli U, et al. 2017.** Evaluation of prognostic factors and adjuvant chemotherapy in patients with small bowel adenocarcinoma who underwent curative resection. *clin Colorectal Cancer*. 2017, 16:220-227.
- Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. 2019.** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Small bowel adenocarcinoma, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019, 17(9): 1109-1133.
- Bouvier A-M, Robaszkiewicz M, Jooste V, et al. 2020.** Trends in incidence of small bowel cancer according to histology: a population-based study. *J Gastroenterol*. 2020, 55: 181-188.
- Dabaja BS, Suki D, Pro B, Bonnen M, Ajani J. 2004.** Adenocarcinoma of the small bowel: Presentation, Prognostic factors and Outcome of 217 Patients. *Cancer*. 2004, 101: 518-526.
- Di Nardo P, Garattini SK, Torrisi E, et al. 2022.** Systemic Treatments for Advanced Small Bowel Adenocarcinoma: A Systemic Review. *Cancers (Basel)*. 2022, 14.
- Farhat MH, Shamseddine AI, Barada KA. 2008.** Small bowel tumors: clinical presentation, prognosis and outcome in 33 patients in a tertiary care center. *J Oncol*. 2008, 2008:212067.
- Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, et al. 2003.** Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection. *J Surg Oncol*. 2003, 84:127-131.
- Gibson MK, Holcroft CA, Kvols LK, et al. 2005.** Phase II study of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C for metastatic small bowel adenocarcinoma. *Oncologist*. 2005, 10:132-7.
- Gustafsson BI, Siddique L, Chan A, et al. 2008.** Uncommon cancers of the small intestine, appendix and colon: an analysis of SEER 1973-2004, and current diagnosis and therapy. *Int J Oncol*. 2008, 33:1121-31.

Hashimoto D, Arima K, Chikamoto A, et al. 2016. Limited resection of the duodenum for nonampullary duodenal tumors, with review of the literature. *Am Surg.* 2016, 82:1126-1132.

Hatzaras I, Palesty JA, Abir F, et. al. 2007. Small-bowel tumors: epidemiologic and clinical characteristics of 1260 cases from the connecticut tumor registry. *Arch Surg.* 2007, 142:229-35.

Hirao M, Komori M, Nishida T, et al. 2017. Clinical use of molecular targeted agents for primary small bowel adenocarcinoma: A multicenter retrospective cohort study by the Osaka Gut Forum. *Oncol. Lett.* 2017, 14:1628-36.

Horimatsu T, Nakayama N, Moriwaki T, et al. 2017. A phase II study of 5-fluorouracil/L-leucovorin/oxaliplatin (mFOLFOX6) in Japanese patients with metastatic or unresectable small bowel adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2017, 22:905-12.

Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. 2002. Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2002, 52: 23-47.

Legué LM, Bernards N, Gerritse SL, et al. 2016. Trends in incidence, treatment and survival of small bowel adenocarcinomas between 1999 and 2013: a population-based study in The Netherlands. *Acta Oncologica.* 2016, 55: 1183-1189.

Liu T, Wu Y, Jiang T. 2020. Efficacy of surgery and chemotherapy for stage IV small bowel adenocarcinoma: A population-based analysis using Surveillance, Epidemiology and End Result Programm database. *Cancer Medicine.* 2020, 9: 6638-6645.

Locher C, Batumona B, Afchain P, et al. 2018. Small bowel adenocarcinoma: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis treatments and follow-up. *Digestiv and Liver Disease.* 2018, 50: 15-19.

Negoi I, Paun S, Hostiuc S, et al. 2015. Most small bowel cancers are revealed by a complication. *Einstein (Sao Paulo).* 2015, 13:500-5.

Overman MJ, Hu CY, Kopetz S, et al. 2012. A population-based comparison of adenocarcinoma of the large and small intestine: insights into a rare disease. *Ann Surg Oncol.* 2012, 19:1439-1445.

Overman MJ, Varadhachary GR, Kopetz S, et al. 2009. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin for advanced adenocarcinoma of the small bowel and ampulla of Vater. *J Clin Oncol.* 2009, 27:2598-603.

Robert-Koch-Institut. 2023. Zentrum für Krebsregisterdaten. [Online] 7. Dezember 2023.

https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2023/kid_2023_c17_duenndarm.pdf?__blob=publicationFile.

Sakae H, Kanzaki H, Nasu J, et al. 2017. The characteristics and outcomes of small bowel adenocarcinoma: a multicentre retrospective observational study. *Br J Cancer*. 2017, 117:1607-13.

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. 2020. Cancer Statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020, 70: 7-30.

Stephen B. Edge, David R. Byrd, Carolyn C. Compton, April G. Fritz, Frederick L. Greene, Andy Trotti. 2010. *AJCC Cancer Staging Manual*. New York, Dordrecht, Heidelberg, London : American Joint Committee on Cancer, 2010. 978-0-387-88440-0.

Wilhelm A, Müller SA, Steffen T, et al. 2016. Patients with adenocarcinoma of the small intestine with 9 or more regional lymph nodes retrieved have a higher rate of positive lymph nodes and improved survival. *J Gastrointest Surg*. 2016, 20:401-410.

Xiang XJ, Liu Zhang L, Qiu F, et al. 2012. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy in advanced small bowel adenocarcinoma. *Anticancer Drugs*. 2012, 23:561-6.

8. Veröffentlichung

Characteristics and outcome of patients with small bowel adenocarcinoma (SBA)

Andreas Teufel, Nadja Meindl-Beinker, Pauline Hösel, Michael Gerken, Ana Roig, Matthias P. Ebert, Wolfgang Herr, Alexander Scheiter, Armin Pauer Hans J. Schlitt, Monika Klinkhammer-Schalke

Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2023 Jul;149(8):4579-4590.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00432-022-04344-z>

9. Eidesstattliche Erklärung

Hösel, Pauline

Hiermit erkläre ich durch meine Unterschrift an Eides statt:

1. Die eingereichte Dissertation mit dem Titel „Stadienabhängige Versorgung von PatientInnen mit Dünndarmkarzinom –eine multizentrische populationsbezogene Untersuchung in Ostbayern“ habe ich selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe verfasst. Hierbei habe ich weder Textstellen von Dritten oder aus eigenen Prüfungsarbeiten, noch Grafiken oder sonstige Materialien ohne Kennzeichnung übernommen.
2. Es sind ausschließlich die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet worden.
3. Sämtliche wörtliche und nicht wörtliche Zitate aus anderen Werken sind gemäß den wissenschaftlichen Zitierregeln kenntlich gemacht.
4. Die von mir vorgelegte Arbeit ist bisher teilweise als Paper veröffentlicht worden mit mir als Drittautorin. (**Characteristics and outcome of patients with small bowel adenocarcinoma (SBA)**)
5. Die von mir vorgelegte Arbeit ist bisher noch in keiner Form als Bestandteil einer Prüfungs-/Qualifikationsleistung vorgelegt worden.
6. Die von mir eingereichte Dissertation habe ich unter Beachtung der Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis erstellt.
7. Die geltende Promotionsordnung ist mir bekannt.
8. Über die Bedeutung und die strafrechtlichen Folgen einer falschen eidesstattlichen Erklärung gemäß § 156 StGB bin ich mir bewusst.
9. Ich erkläre an Eides statt, dass meine Angaben der Wahrheit entsprechen und ich diese nach bestem Wissen und Gewissen gemacht habe.

Regensburg, den 01.12.2024



.....
Pauline Hösel

