

Daniel Boakye

Dr. sc. hum.

Associations of comorbidities and other indicators of poor health with treatment patterns and prognosis in colorectal cancer patients

Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum

Doktorvater: Prof. Dr. med. Hermann Brenner

Darmkrebs (KRK) ist die zweithäufigste Krebstodesursache weltweit. Obwohl die Prognose bei KRK-Diagnose sich in vielen Ländern verbessert, sterben noch immer ca. 40% der Patienten innerhalb von fünf Jahren nach Diagnosestellung. KRK wird hauptsächlich in höherem Alter diagnostiziert, in dem Komorbidität und funktionelle Einschränkungen sehr häufig sind. Ältere Patienten sind allerdings häufig unterrepräsentiert in klinischen Studien, wodurch die Evidenz zum Ausmaß des Einflusses dieser Charakteristika auf Behandlungsentscheidungen und die Prognose bei KRK-Diagnose spärlich ist. Diese Dissertation untersuchte die Zusammenhänge zwischen Komorbidität, Gebrechlichkeit, Funktionsstatus und oxidativem Stress einerseits und Behandlungsmustern sowie Prognose bei KRK-Patienten andererseits.

Zunächst wurde eine systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse durchgeführt, um die Evidenz zum Zusammenhang zwischen Gebrechlichkeit und Komorbidität mit der Prognose von KRK-Patienten zusammenzutragen. Eine weitere Analyse wurde mit Daten von ca. 4600 KRK-Patienten (Alter ≥ 30 Jahre) durchgeführt welche in die DACHS-Studie, einer bevölkerungsbasierten Fall-Kontroll-Studie mit regelmäßigem Follow-up, eingeschlossen wurden. Komorbidität der Patienten wurden mit dem Charlson Comorbidity Index (CCI) quantifiziert. Oxidativer Stress wurde mit zwei weitverbreiteten Biomarkern gemessen: Diacrons Reaktive Sauerstoffspezies (d-ROMs) für den Status der Oxidantien und die Gesamtmenge an Thiol (TTL) als Maß für Redoxkontrolle.

Die Ergebnisse des systematischen Reviews und der Meta-Analyse, in welche 37 Studien eingeschlossen wurden, zeigten, dass Patienten mit Komorbidität eine höhere Mortalität aufwiesen, mit Hazard Ratios (HR) von 2,03 [95%-Konfidenzintervall (95%-KI): 1,76-2,34] für die Gesamtmortalität bei CCI 3+ verglichen mit 0. Gebrechlichkeit war ebenfalls assoziiert mit einer ca. um den Faktor 3 erhöhten Mortalität. Die Analysen in der DACHS-Studie zeigten, dass Komorbiditäten einhergehen mit seltenerem Einsatz der (Radio-)Chemotherapie bei KRK-Patienten mit Stadien II und III. Bei Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium III erklärten ein geringeres Ausmaß an Komorbidität und besserer Funktionsstatus ca. 40% der deutlich besseren Überlebensraten von Patienten, die mit Chemotherapie behandelt wurden verglichen mit denen ohne Chemotherapie. Auch die Verwendung von mehreren Propensity-Score-Methoden konnte den

Selection bias bei der Chemotherapie nicht korrigieren, was sich widerspiegelte in einer nach wie vor niedrigeren relativen Mortalität aufgrund sonstiger Ursachen (HR: 0.66, 95%-KI: 0.46-0.92) verglichen mit der relativen KRK-Mortalität (HR: 0.77, 95%-KI: 0.56-1.06). Es fanden sich ferner Zusammenhänge zwischen höherem Alter und nachteiligen Behandlungseffekten und einer geringeren Rate abgeschlossener Chemotherapien in Patienten mit Kolonkarzinom in den Stadium III. Insgesamt ließen sich mehr als die Hälfte der Fälle von nicht abgeschlossener Behandlung statistisch auf nachteilige Behandlungseffekte der Chemotherapie zurückführen.

Die in der Meta-Analyse gefundenen schlechteren Überlebensraten von Patienten mit Komorbiditäten wurden in der DACHS-Studie bestätigt. Hochgradige Komorbidität (CCI 3+ versus 0) war assoziiert mit einer erheblich höheren Gesamtmortalität (HR: 2.30, 95%-KI: 1.99-2.66). Der Zusammenhang zwischen Komorbidität und schlechterem Überleben war besonders stark in den Stadien I-III. Schätzer für einen „alters-äquivalenten Effekt“ von Komorbiditäten zeigten, dass Patienten mit einem CCI von 1, 2, 3 oder mehr dieselbe Gesamtmortalität hatten wie 5, 10 bzw. 19 Jahre ältere Patienten ohne Komorbiditäten. Die Hinzunahme von Komorbiditäten und Funktionsstatus zu statistischen Modellen, die bereits Alter, Geschlecht, Tumor-Unterart und -stadium beinhalteten, verbesserte die Vorhersage des KRK-Überlebens erheblich. Zu guter Letzt waren höhere d-ROMs- und niedrigere TTL-Spiegel assoziiert mit deutlich schlechteren Überlebensraten.

Diese Ergebnisse zeigten eine seltenere Anwendung effektiver Therapie und ein deutlich schlechteres Überleben bei Patienten mit Komorbiditäten. Dies unterstreicht den Bedarf an Kohortenstudien in denen der Nutzen der Chemotherapie mit und ohne Adjustierung für Komorbiditäten und Funktionsstatus geschätzt werden kann. Solche Kohortenstudien können Anhaltspunkte für eine potentielle Überschätzung des Behandlungseffekts geben. Die Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe, dass die durch die Selektion der Patienten für die Behandlung entstandene Verzerrung möglicherweise nicht gänzlich durch Propensity-Score-Analysen behoben werden kann. Die deutlich schlechteren Überlebensraten bei Patienten mit Komorbiditäten und funktionellen Einschränkungen deuten auch darauf hin, dass die Behandlung von KRK-Patienten auch von umfassenderer personalisierter Berücksichtigung sowohl der Tumor- als auch der Patientencharakteristika profitieren könnte, einschließlich Komorbiditäten und funktionellen Einschränkungen. Dass d-ROMs und TTL starken Einfluss auf die vorhergesagte Prognose bei KRK-Diagnose haben und dass die Hinzunahme von Komorbiditäten und Funktionsstatus die Prognosemodelle zum KRK-Überleben verbessert, auch bei Patienten in Stadium IV, zeigt den Bedarf an der Entwicklung personalisierter Prognoseindikatoren, die diese wichtigen Patientencharakteristika berücksichtigen. Künftige Studien sollten auch das Potenzial eines gesunden Lebensstils bei der Verminderung von oxidativem Stress oder Verbesserung der Überlebensraten mit KRK untersuchen.