Hessisches Krebsregister

informativ. innovativ. integrativ. OPTIMALE VERSORGUNG FÜR ALLE.

34. DEUTSCHER KREBSKONGRESS 2020

sana

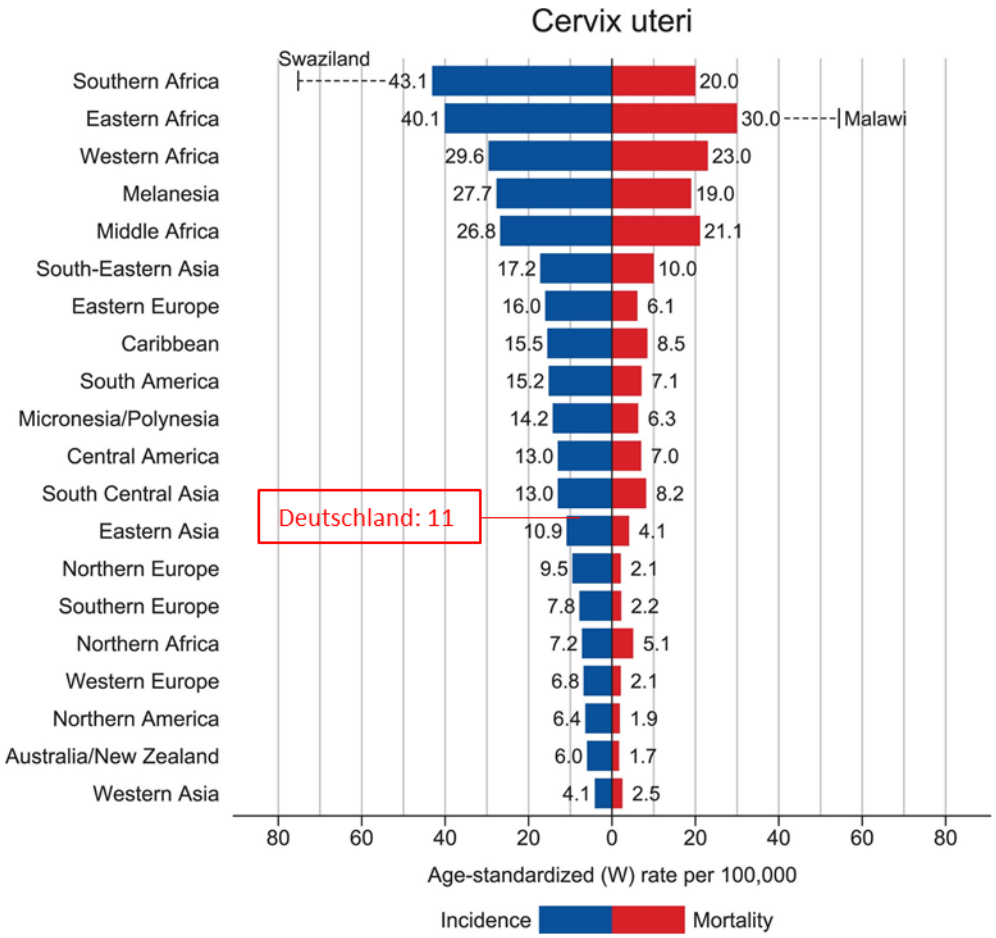
ADT Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V.

Versorgungssituation beim Zervixkarzinom in Deutschland

S. Kim-Wanner, *A. Sackmann, C. Jackisch*

Hessisches Krebsregister Frankfurt
Sana Klinikum Offenbach, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

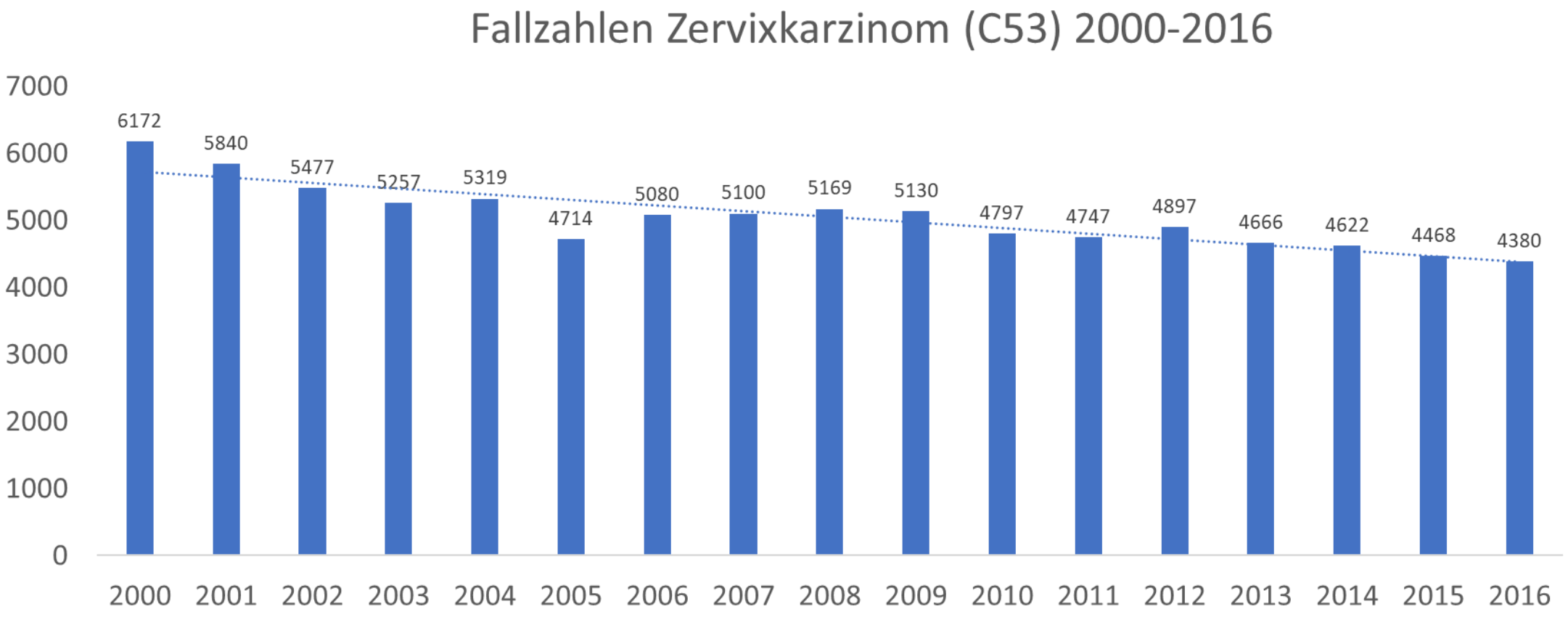
Inzidenz und Mortalität im internationalem Vergleich



- **11** pro 100.000 Frauen in Deutschland (RKI: 2016)
- internationale Inzidenz von **4,1** (Westasiatische Länder) bis **43,1** (Südafrikanische Länder) pro 100.000 Frauen
- Inzidenz abhängig von Screeningmaßnahmen und Früherkennung

CA: A Cancer Journal for Clinicians, Volume: 68, Issue: 6, Pages: 394-424, First published: 12 September 2018, DOI: (10.3322/caac.21492)
Robert Koch Institut 2016: altersstandardisierte Rate per 100.000 Frauen in Deutschland (Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland; https://edoc.rki.de/handle/176904/3264)

Zeitlicher Trend: Inzidenzzahlen in Deutschland (RKI)



sinkende Inzidenzzahlen seit 2000 von >6100 Fällen auf 4380 Inzidenzfälle in 2016 !

Daten vom Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut, www. Krebsdaten.de/abfrage; Datenstand: 31.07.2019

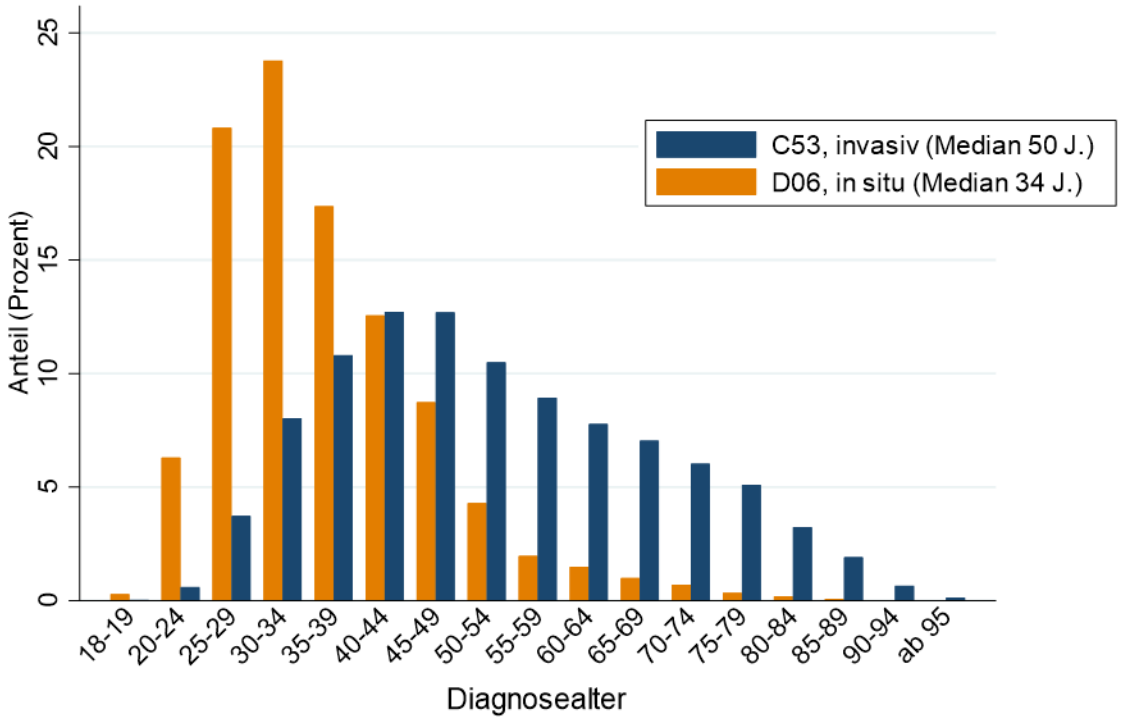
Zervixkarzinom – Deutschland
Analysekollektiv der ADT 2000-2018

- **2000-2018:** **43.091 Patientinnen**
- Beteiligung von **21** klinischen Registern
  aus **11** Bundesländern
- Aktuelle Auswertung: **41.352** Patientinnen
  13.414 in situ Fälle (D06)
  27.938 invasive Fälle (C53)
- Vergleich: Neuerkrankungen p.a. in Deutschland, Ø Fallzahl 2000-2016
  nach RKI: 5.049 *(ICD-10 C53)*
  in aktueller Auswertung: 1.470 *(ICD-10 C53)*
  (= **29,1%** der erwarteten Neuerkrankungen)

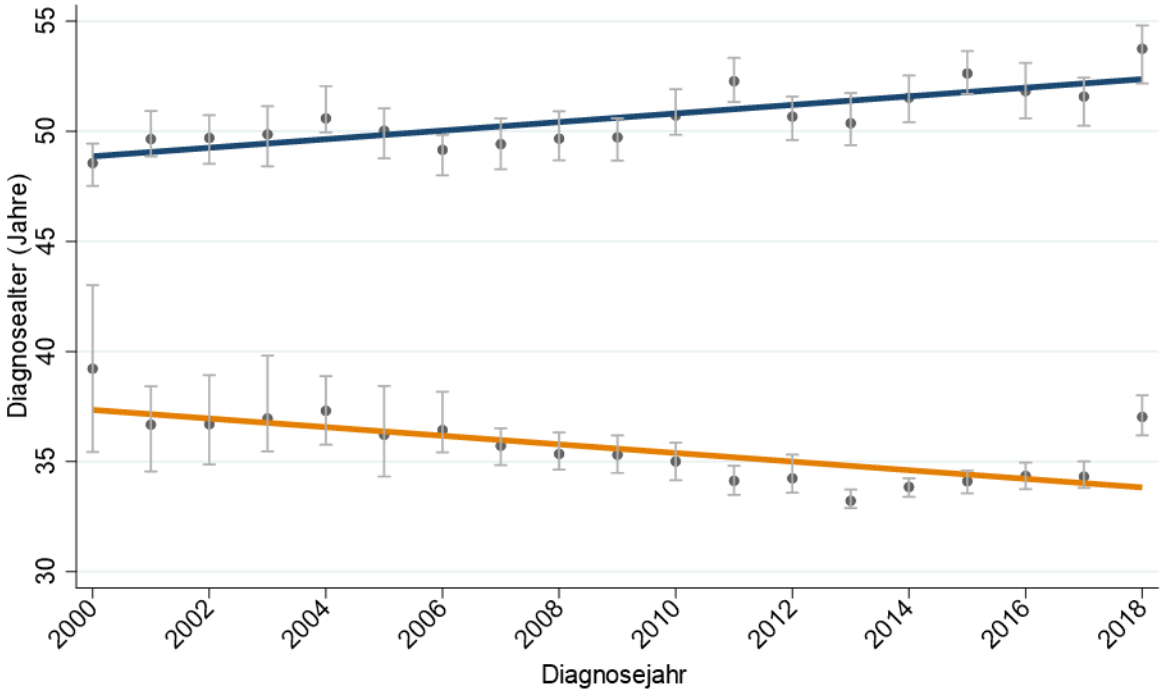
Lebensalter der Patientinnen bei Diagnosestellung

Altersverteilung bei Diagnose

In situ (N=13.414) vs. invasive (N=27.938) Diagnosen

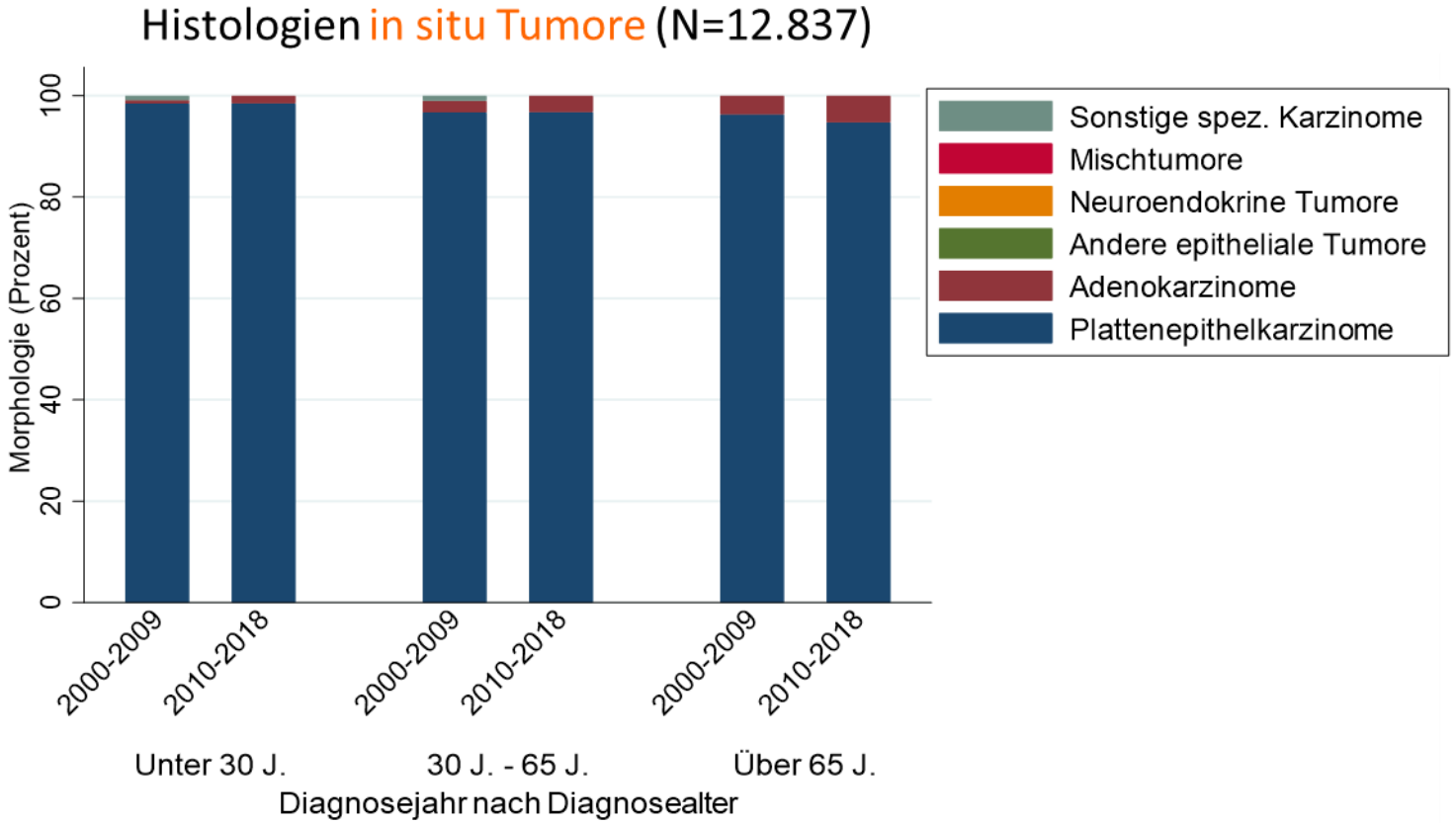


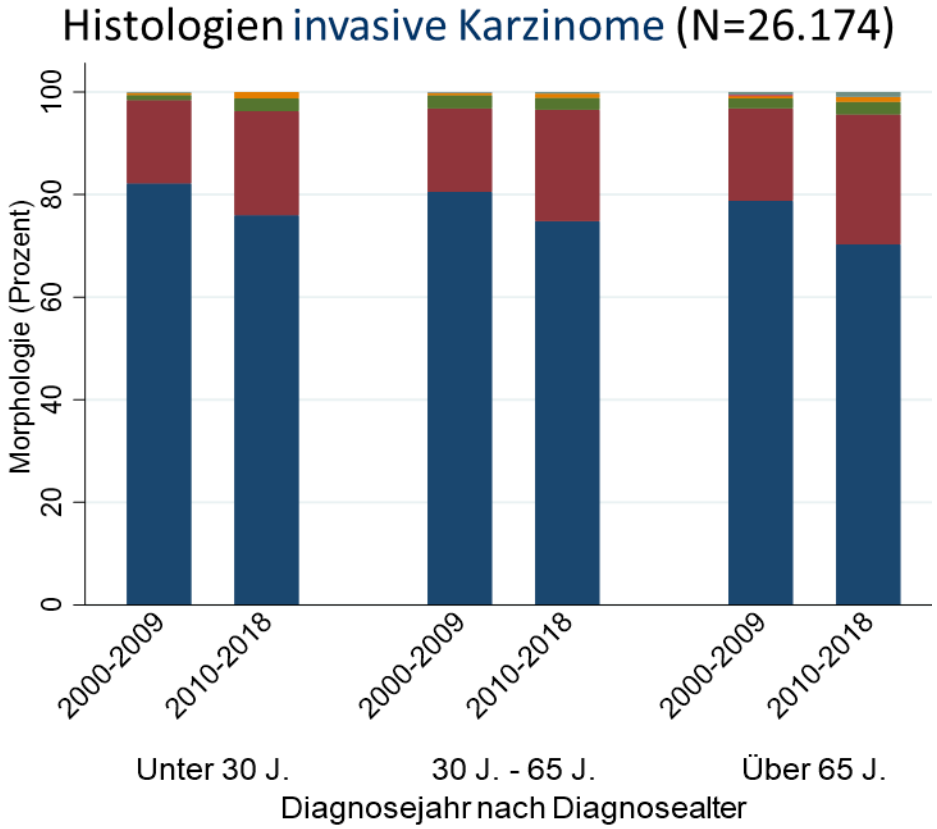
Medianes Alter bei Diagnose



- medianes Diagnosealter für **in situ Tumore** ist **34** Jahre mit **abnehmender** Tendenz über die Zeit
- medianes Diagnosealter für **invasive Karzinome** ist **50** Jahre mit **zunehmender** Tendenz über die Zeit

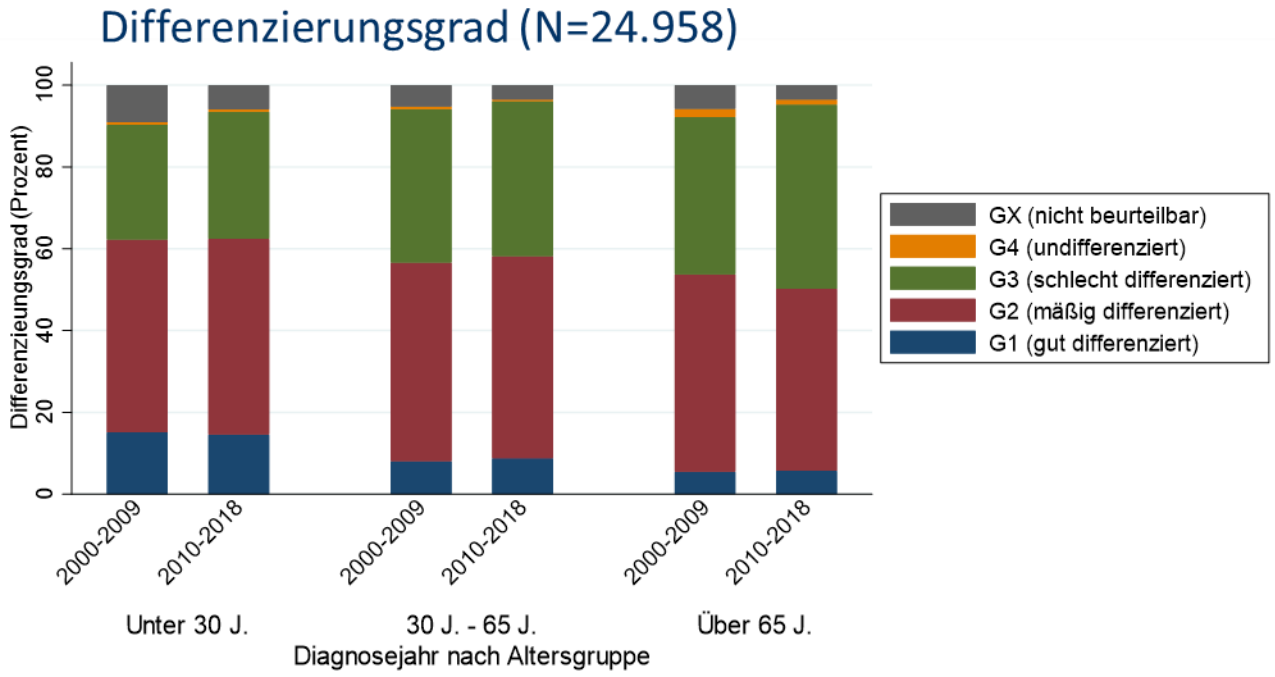
Zeitliche Trends 2000-2018: Histologie

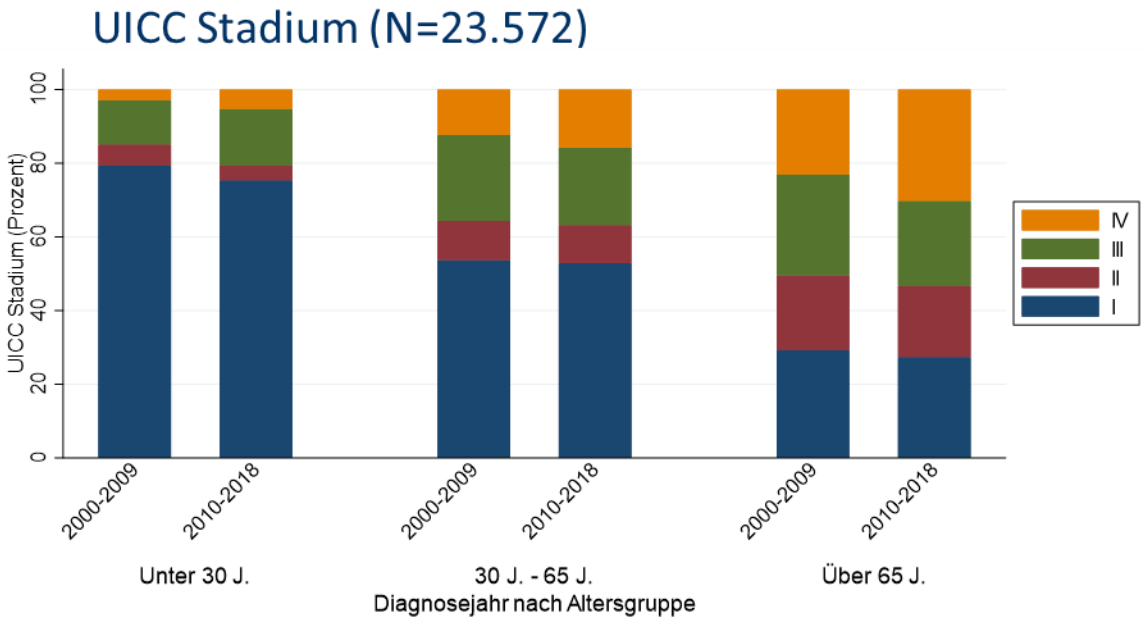




- Zunahme der Adenokarzinome über die Zeit bei in situ Tumoren und invasiven Karzinomen
- insbesondere bei Patientinnen im Alter >65 Jahre

Zeitliche Trends 2000-2018: Differenzierung, UICC Stadium

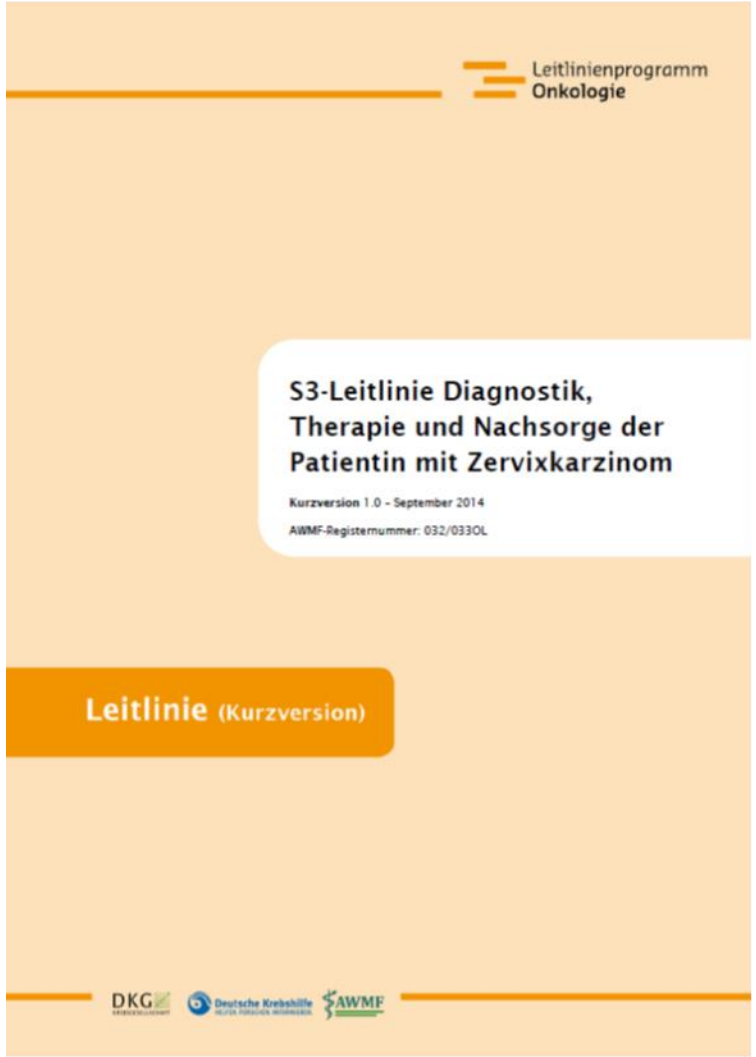


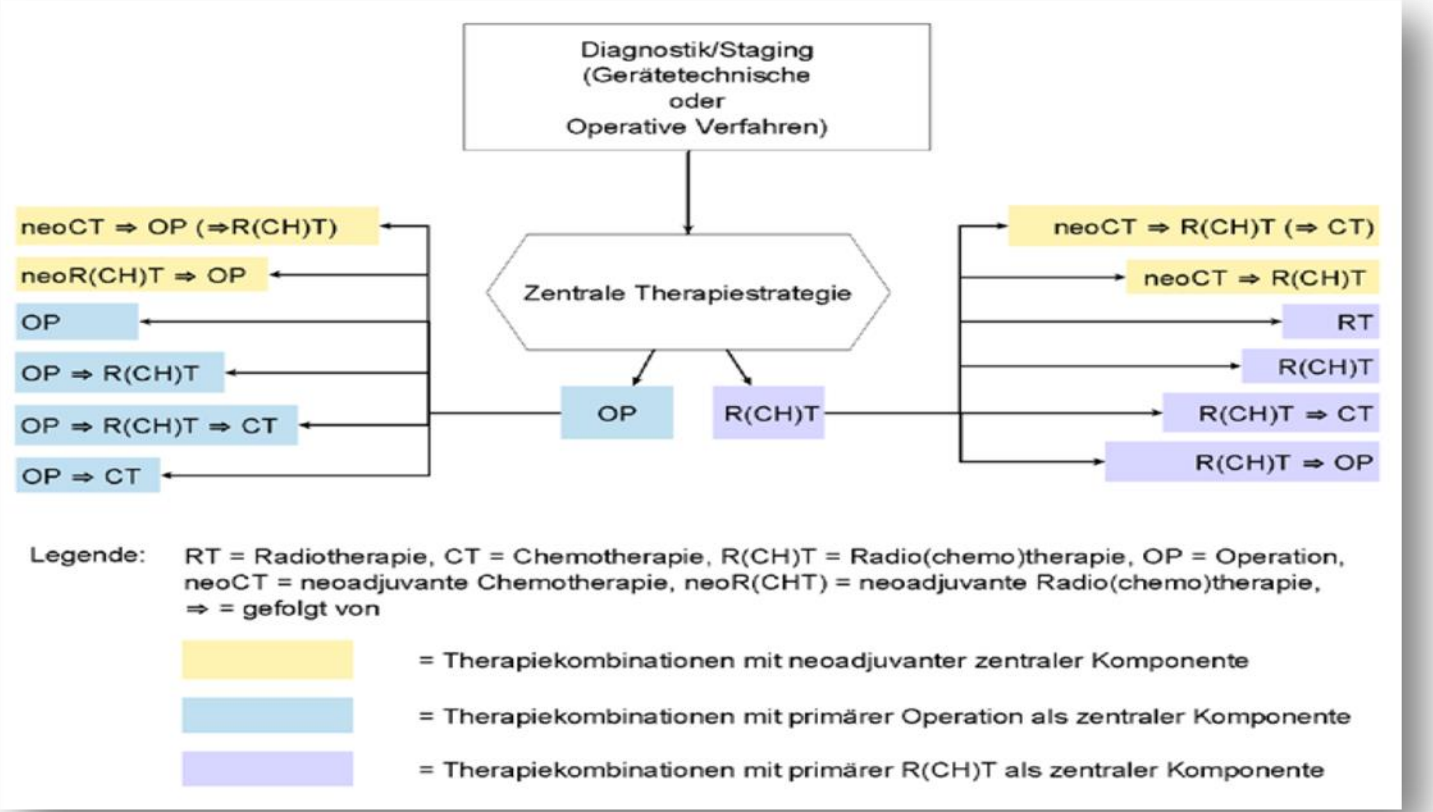


Zunahme von
- schlecht differenzierten Karzinomen
- höherer T-Kategorie
- höherem UICC Stadium

Patientinnen >65 Jahre
mit höherem Grading und höherem Stadium

Therapieempfehlung – S3-Leitlinie (09/2014)

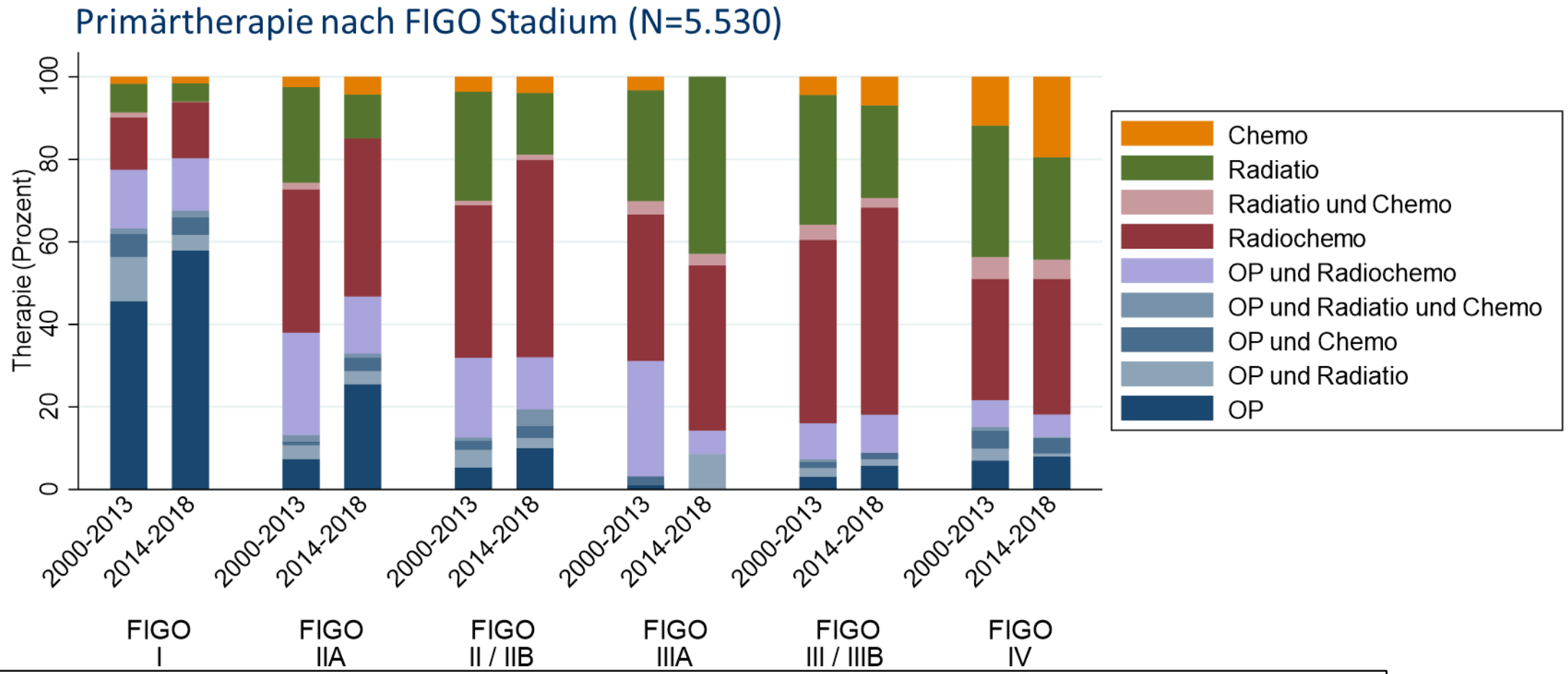




Figo I	Figo IIA	Figo IIB	Figo III	Figo IV
OP +/-LE +/-adjuvante R(CH)Tx		R(CH)Tx		R(CH)Tx/ nach Wahl

OP = Operation; LE=Lymphknotenentfernung; R(CH)Tx=Radio(Chemo)therapie

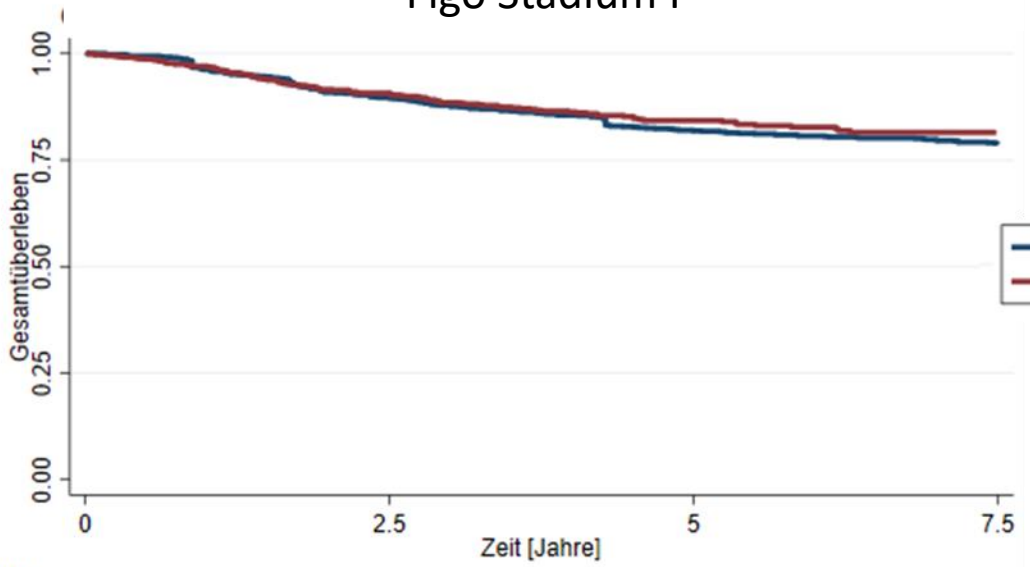
Zeitliche Trends 2000-2018: Therapien



- Zunahme der unimodalen operativen Therapie (dunkelblau) in Stadien I-IIA
- Zunahme der Radio-Chemotherapien (rot) in Stadien IIB bis IIIB (S3-Leitlinie 2014)

Gesamtüberleben nach Diagnosezeitraum

Figo Stadium I

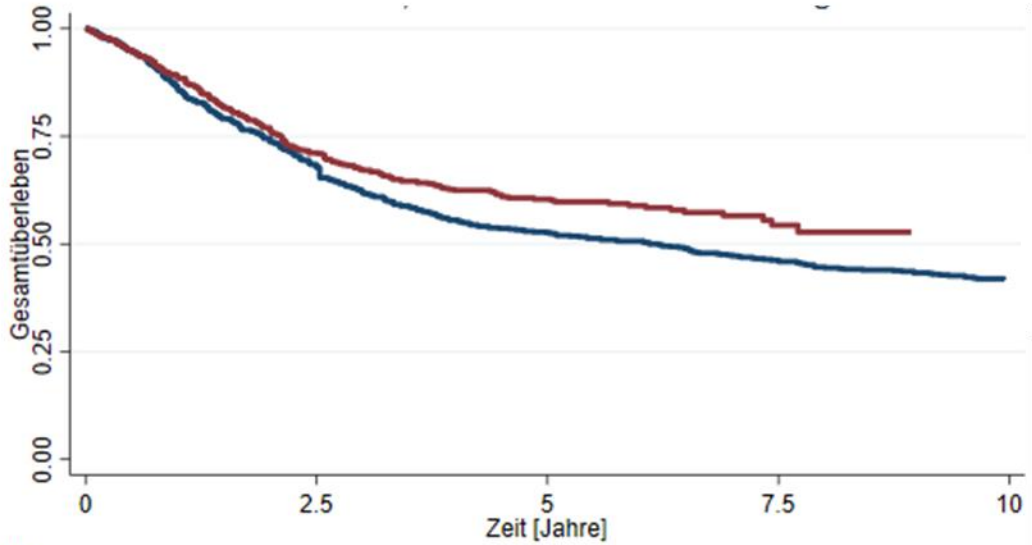


Risikotabelle

2000-2007	822	(86)	736	(63)	673	(25)	648
2008-2016	1022	(80)	602	(33)	318	(8)	116

2000-2007
2008-2016

Figo Stadium II



Risikotabelle

2000-2007	612	(196)	416	(94)	322	(40)	282	(26)	221
2008-2016	930	(223)	423	(54)	196	(10)	45	(1)	0

Trend zur Verbesserung des Gesamtüberlebens über die Zeit ab Stadium II-IV nur in der univariaten Analyse
Cave: nicht adjustiert nach Alter, Grading!

Einflussgrößen auf das Gesamtüberleben

Variable		p	Hazard Ratio	95% Konfidenz Int.	
Diagnosejahr	2000-2004		1,000		
	2005-2009	0,746	1,023	0,891	1,174
	2010-2016	0,403	0,936	0,803	1,092
Diagnosealter	< 30 J.		1,000		
	30-65 J.	0,594	0,915	0,661	1,268
	> 65 J.	**<0,000**	1,925	1,371	2,700
UICC Stadium	I		1,000		
	II	**<0,000**	2,356	1,961	2,830
	III	**<0,000**	2,361	1,773	3,143
	IV	**<0,000**	4,449	3,431	5,769
Grading	G1		1,000		
	G2	**0,003**	1,549	1,159	2,072
	G3	**<0,000**	1,909	1,422	2,562
	G4	0,201	1,745	0,744	4,093
Histologie	Plattenepithelkarzinom		1,000		
	Adenokarzinom	**0,006**	1,210	1,056	1,385
LK-Befall	neg		1,000		
	pos	**<0,000**	2,230	1,715	2,900
adjuvante Tx	ja		1,000		
	nein	0,819	0,985	0,869	1,117
Radiochemotherapie	ja		1,000		
	nein	0,215	0,921	0,809	1,049

Neben UICC Stadium und Grading sind

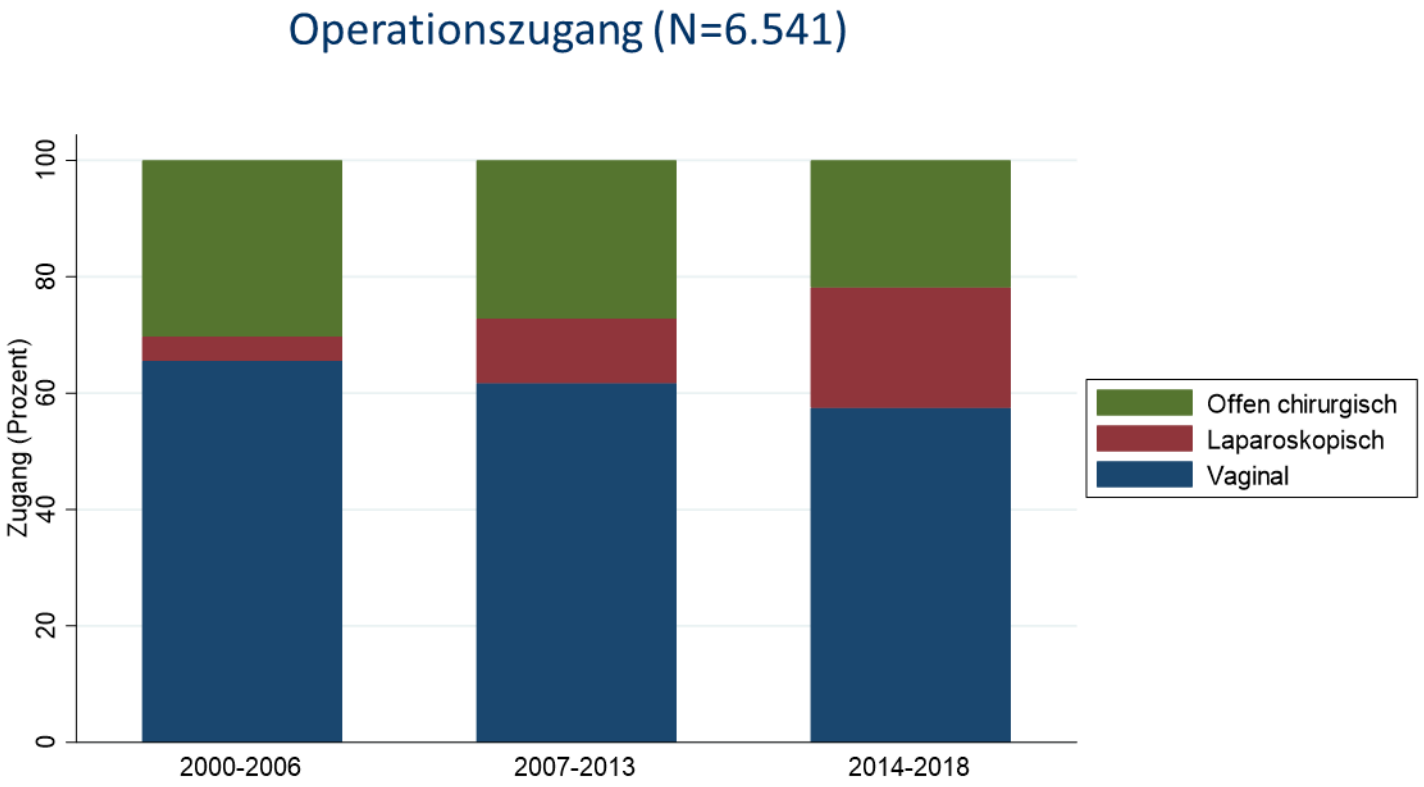
- Alter >65Jahre
- Adenokarzinome
- LK-Befall

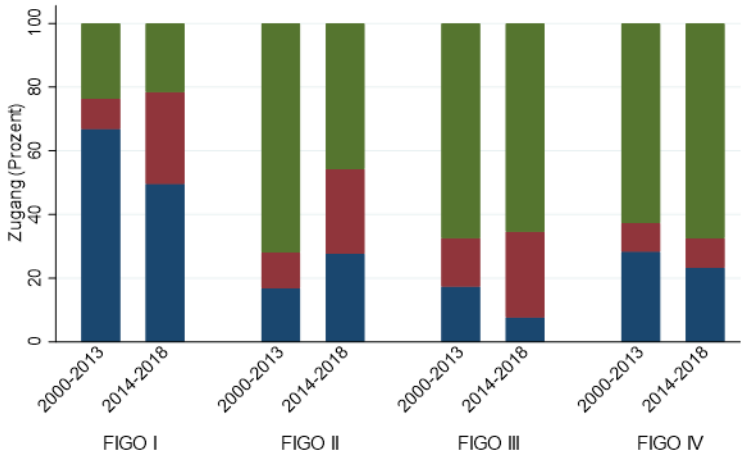
mit ungünstigem Gesamtüberleben assoziiert.

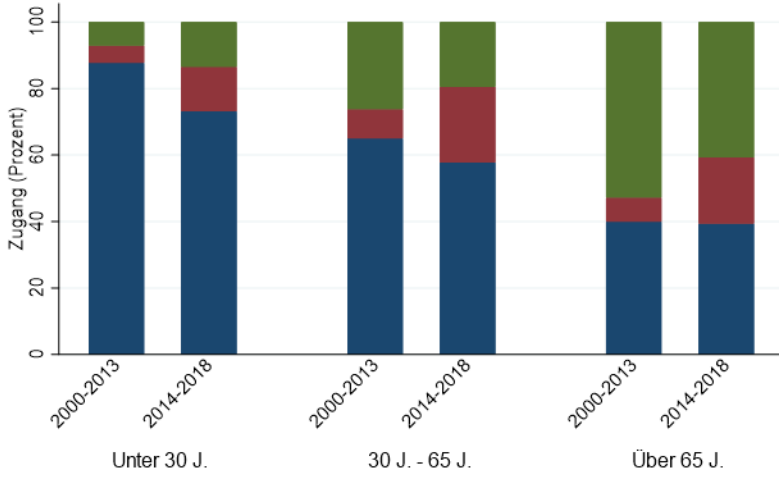
Keine Verbesserung des Gesamtüberlebens über die Zeit in der multivariaten Analyse

Multivariate Cox Regression

Zeitliche Trends 2000-2018: minimal invasiv vs. offen chirurgisch



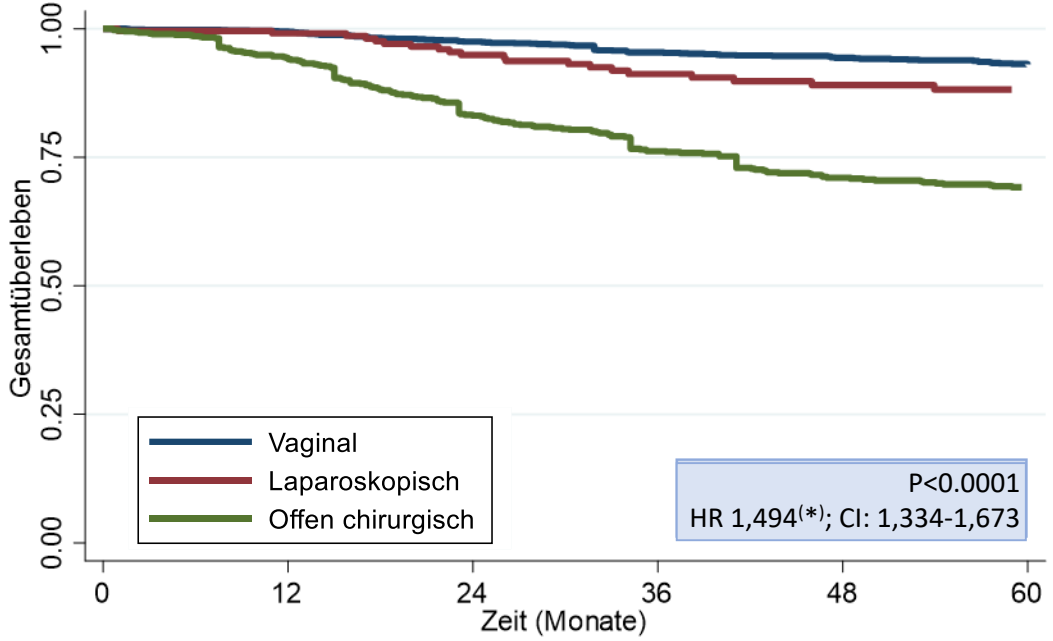




Zunahme der minimal invasiven Operationen über die Zeit unabhängig von Alter und Stadium (I-III)

5- Jahres Gesamtüberleben nach OP-Zugang

Gesamtüberleben nach OP-Zugang (N=2.505)



Risikotabelle

Vaginal	1499	(8)	1405	(27)	1275	(26)	1127	(12)	1016	(13)	886
Laparoskopisch	233	(2)	208	(8)	168	(6)	134	(3)	114	(1)	92
Offen chirurgisch	773	(43)	683	(77)	548	(44)	468	(30)	396	(10)	358

(*) multivariable Cox-Regression, adjustiert für Alter, UICC Stadium, Grading, Histologie, LK-Befall, lokale R-Klassifikation, Diagnosejahr

Patientencharakteristika der Sub-Kohorten

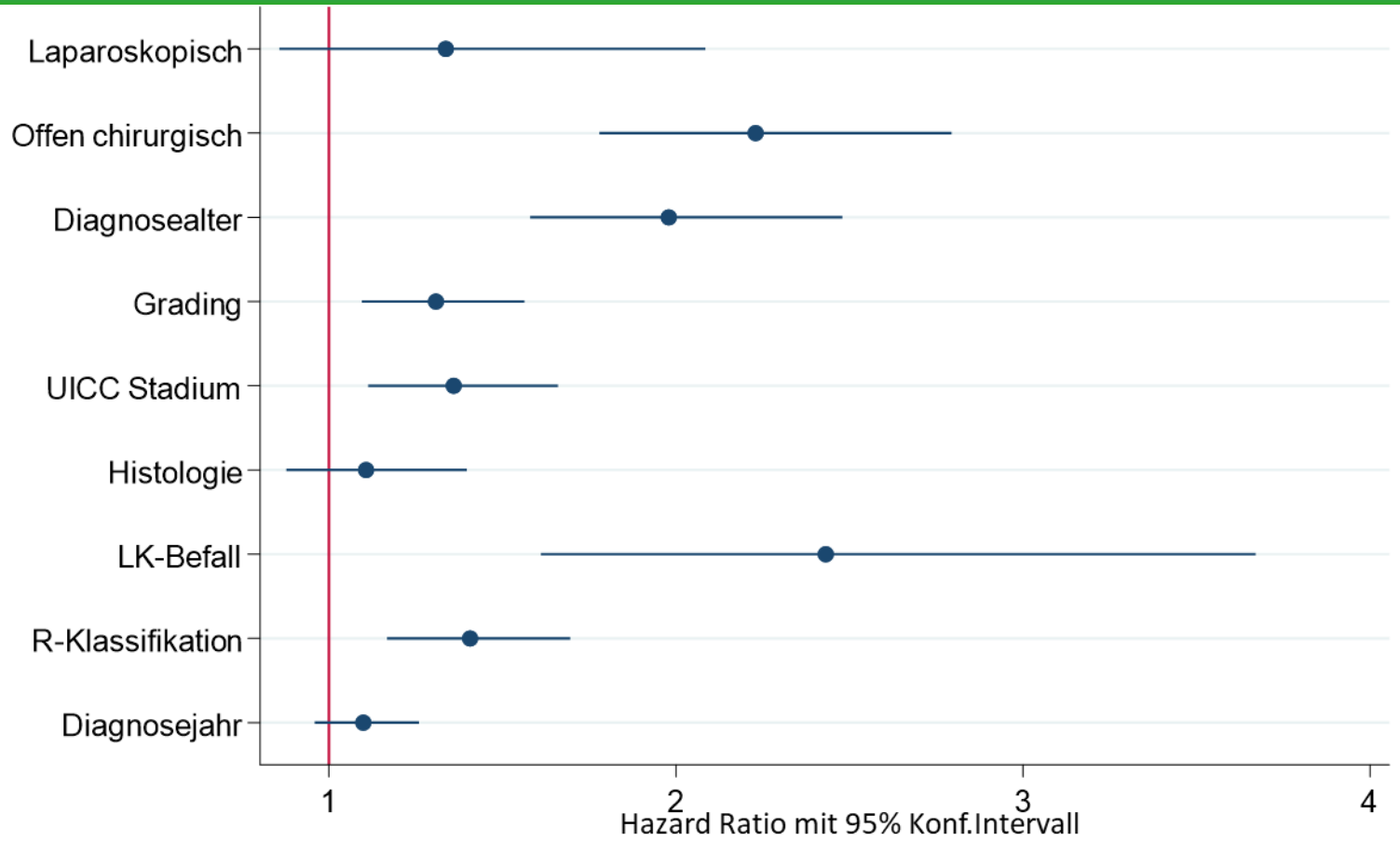
OP-Zugang		vaginal		laparoskopisch		offen	
		N	[%]	N	[%]	N	[%]
Anzahl		4018		807		1716	
Alter (Jahre)	Median	42		45		52	
	Varianz	18-96		24-88		18-96	
UICC Stadium	I	3387	86,6	641	82,1	827	50,5
	II	170	4,3	46	5,9	223	13,6
	III	310	7,9	74	9,5	412	25,1
	IV	44	1,1	20	2,6	177	10,8
	sum	3911		781		1639	
adjuvante Therapie	RTx	120	27,9	33	31,1	138	27,9
	CTx	79	18,4	30	28,3	129	26,1
	RCTx	231	53,7	43	40,6	227	46,0
	sum	430		106		494	
LK- Befall	LK-	1788	86,5	339	84,5	656	60,5
	LK+	278	13,5	62	15,5	428	39,5
	sum	2066		401		1084	

sum=dokumentierte Anzahl; RTx=Radiotherapie; CTx=Chemotherapie; RCTx=Radiochemotherapie; LK=Lymphknoten; LK- =kein LK-Befall; LK+ = LK-Befall

- Gesamtüberleben bei Patientinnen mit offener OP signifikant schlechter - in allen Stadien

Gesamtüberleben (OS) nach OP-Zugang: Einflussfaktoren

Multivariable Cox-Regression OS (N=2.505)



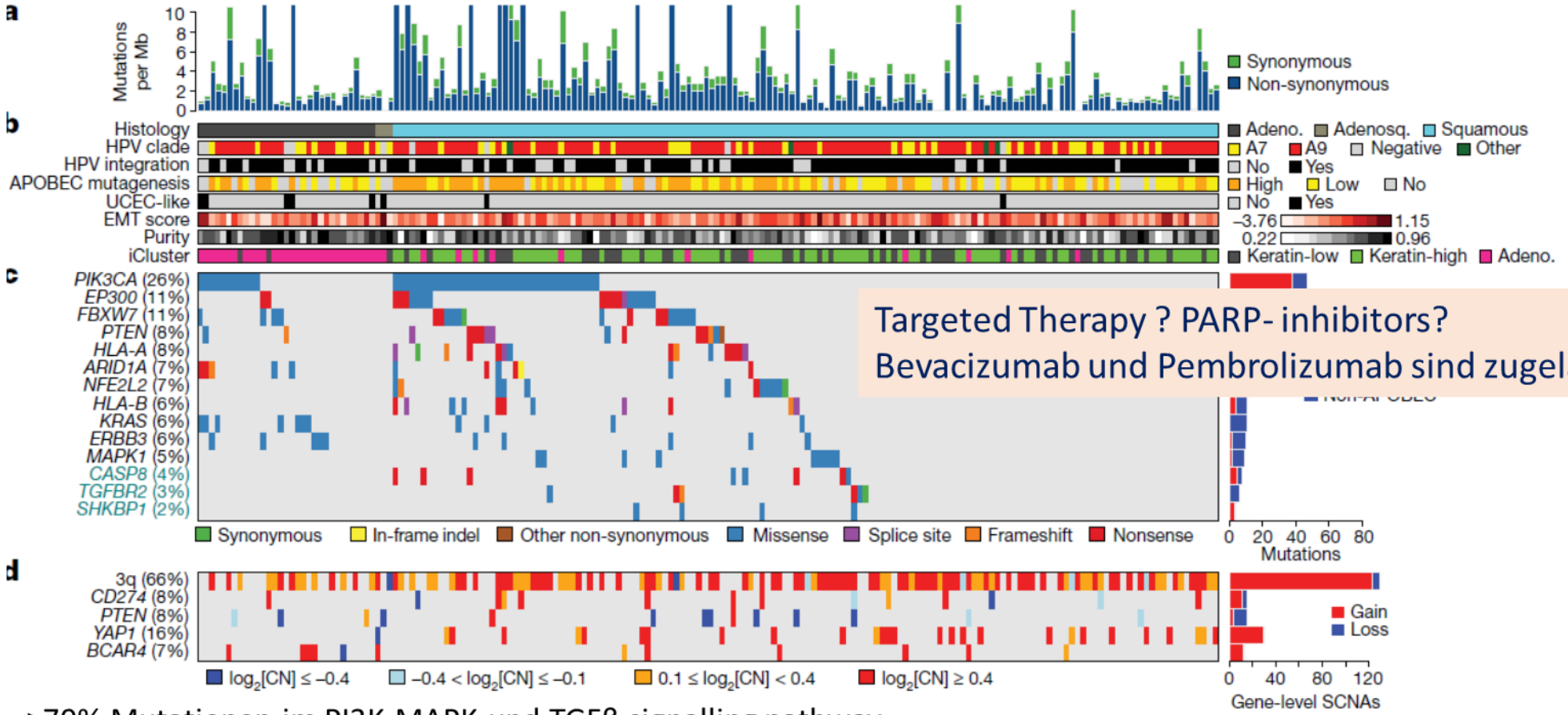
	p	Hazard Ratio	95% Konf. Interv.	
Laparoskopisch	0,200	1,337	0,857	2,085
Offen chirurgisch	**<0,000**	2,230	1,779	2,794
Diagnosealter	**<0,000**	1,979	1,580	2,480
Grading	**0,003**	1,308	1,095	1,564
UICC Stadium	**0,003**	1,360	1,114	1,660
Histologie	0,392	1,107	0,877	1,397
LK-Befall	**<0,000**	2,432	1,611	3,671
R-Klassifikation	**<0,000**	1,407	1,167	1,696
Diagnosejahr	0,175	1,099	0,959	1,260

- Offene OP mit schlechterem Gesamtüberleben assoziiert nach Adjustierung für Alter, Gradierung, UICC Stadium, Histologie, LK-Befall, R-Klassifikation, Diagnosejahr
- nicht konsistent mit publizierten Daten (Ramirez et al, NEJM 2018)

Ausblick: Targeted Therapies

TCGA data zeigen neue Zielmoleküle für die gerichtete Therapie auf

Hessisches Krebsregister



Targeted Therapy ? PARP- inhibitors?
Bevacizumab und Pembrolizumab sind zugelassen

- >70% Mutationen im PI3K-MAPK und TGFß signalling pathway
- Molekulare Characterisierung zeigt Subgruppen (keratin-low, keratin-high, adenocarcinoma)
- Identifikation von Zielmolekülen im Immuncheckpoint-System (CD274, PDCDILG2, BCAR4)
- HPV-negative Tumore assoziiert mit KRAS, ARID1A, PTEN Mutationen

TCGA; Nature 2017

Zusammenfassung

- Die Datenerfassung und Meldung (Dokumentation) ist noch verbesserungswürdig
- Abnahme der Inzidenz über die Zeit auf >4300 Fälle / Jahr
- Abnahme des medianen Alters bei in situ Tumoren und Zunahme bei invasiven Karzinomen
- Zunahme von Adenokarzinomen über die Zeit
- Zunahme von Karzinomen mit höherem Grading, höherer T-Kategorie und höherem UICC Stadium, insbesondere bei Patientinnen > 65 Jahre
- Zunahme der unimodalen Therapien
- Offene OP in Registerdaten mit schlechterem Gesamtüberleben assoziiert
- Keine Verbesserung des Gesamtüberlebens über die Zeit
- Ausblick: Verbesserung des OS durch targeted therapies möglich (Bevacizumab, Pembrolizumab, ESMO guidelines 2017)