

Aus dem Institut der Krebs epidemiologie e.V.
an der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Alexander Katalinic

Epidemiologie und Früherkennung kolorektaler Karzinome
in Schleswig-Holstein
von 1999-2005

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von
Philipp Peter Millich
aus Flörsheim/Main

Lübeck 2010

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Alexander Katalinic

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Med dr Hendrik Schimmelpenning

Tag der mündlichen Prüfung: 13.12.2010

zum Druck genehmigt. Lübeck, den 13.12.2010

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	8
2. Hintergrund: Das kolorektale Karzinom	9
2.1 Ätiologie und Pathogenese	9
2.2 Lokalisation und Morphologie	10
2.3 Tumorausbreitung und Metastasierung	10
2.4 Klinik	13
2.5 Diagnostisches Vorgehen	13
2.6 Therapie	14
2.7 Prognose	14
2.8 Früherkennung	14
2. Material und Methoden	16
3.1 Organisation der Krebsregistrierung in Schleswig-Holstein	16
3.2 Vollzähligkeit	17
3.3 Inzidenz und Mortalität	18
3.4 Untersuchte Daten und Variablen	19
3.5 DCO-Fälle	19
3.6 Statistische Methoden und Auswertungen	19
3. Ergebnisse	21
4.1 Vollzähligkeit	21
4.2 Fallzahlen, Patientenalter, DCO-Fälle	21
4.3.1 Alter- und Geschlechtsverteilung	23
4.3.2 Tumorlokalisation	25
4.3.3 Histomorphologie	28
4.3.4 TNM-Klassifikation	30
4.3.5 UICC-Klassifikation	36
4.3.6 Therapie	38
4.3.7 Inzidenz und Mortalität	39
4.3.8 Inzidenz und Mortalität nach Landkreisen	41
4.3.9 Entwicklung der altersspezifischen Inzidenz und Mortalität	43
4. Diskussion	46
5.1 Stärken und Schwächen der Untersuchung	46
5.2 Diskussion der Einzelfunde	46
5.2.1 DCO-Fälle	46
5.2.2 Geschlechtsverteilung und Alter	47
5.2.3 Lokalisation und Histologie	49
5.2.4 Alter bei Diagnosestellung	50
5.2.5 Tumorstadien	50
5.2.6 Therapie	52
5.2.7 Inzidenz und Mortalität	54
5.2.8 Zwischenfazit	55
5.2.9 Koloskopie-Screening	55
5.2.10 Fazit	57
5. Zusammenfassung	58

6. Literatur	59
7. Anhang	64
8. Danksagung	69
9. Lebenslauf	70

Abbildungsverzeichnis

1. Vollzähligkeit nach RKI in Prozent 1999-2005	21
2. Altersverteilung Darmkrebs von Nicht-DCO-Fällen u. DCO-Fällen	23
3. Altersverteilung Darmkrebs bei Diagnosestellung nach Geschlecht	24
4. Die häufigsten Tumorlokalisationen im Verlauf der Jahre	25
5. Die häufigsten Tumorlokalisationen nach Geschlecht	26
6. Die häufigsten Tumorlokalisationen nach Alter und Geschlecht	28
7. Tumorstadien nach Geschlecht	31
8. Tumorstadien T nach Jahren Männer	33
9. Tumorstadien T nach Jahren Frauen	34
10. Inzidenzverlauf der Jahre 1999-2005 nach Altersgruppen, Frauen	44
11. Inzidenzverlauf der Jahre 1999-2005 nach Altersgruppen, Männer	44
12. Mortalitätsverlauf der Jahre 1999-2005 nach Altersgruppen, Frauen	45
13. Mortalitätsverlauf der Jahre 1999-2005 nach Altersgruppen, Männer	45

Tabellenverzeichnis

1. Diagnosen nach ICD	11
2. TNM-Klassifikation	12
3. UICC-Klassifikation	13
4. Fallzahlübersicht	22
5. Durchschnittliches Patientenalter bei Diagnosestellung	25
6. Die häufigsten Tumorlokalisationen nach Geschlecht und Jahren	27
7. Anzahl / prozentualer Anteil der Patienten der häufigsten histologischen Gruppen	29
8. Durchschnittliches Patientenalter bei Diagnosestellung der häufigsten Histologien	30
9. Tumorstadien T des Primärtumors nach Jahren und Geschlecht	32
10. Metastasierung M0 versus M+ nach Geschlecht und Jahren	35
11. UICC- Klassifikation nach Jahren und Geschlecht	37
12. Durchschnittl. Patientenalter b. Diagnosestellung nach UICC-Stadium C18-C20	38
13. Inzidenz rohe Rate	40
14. Inzidenz altersstandardisierte Rate	40
15. Mortalität rohe Rate	41
16. Mortalität altersstandardisierte Rate	41
17. Rohe Inzidenz nach Landkreisen	41
18. Rohe Mortalität nach Landkreisen	42
19. Altersstandardisierte Inzidenz nach Landkreisen	42
20. Altersstandardisierte Mortalität nach Landkreisen	43
21. Durchschnittliches Patientenalter bei Diagnosestellung UICC-Stadien C21	64
22. UICC-Klassifikation nach Jahren und Geschlecht C21	64
23. Mittelwert des Alters nach T-Kategorie	65
24. Durchschnittliches Patientenalter nach Lokalisationen	66
25. Durchschnittliches Patientenalter der histologischen Gruppen	67
26. Durchschnittliches Patientenalter bei Diagnosestellung nach UICC-Stadien	67
27. Inzidenz und Mortalität im Saarland 1999-2005, rohe Rate.	68
28. Inzidenz und Mortalität im Saarland 1999-2005, altersstandardisierte Rate	68

Verwendete Abkürzungen

APC - Adenomatosis polyposis coli

ASR - Altersstandardisierte Inzidenz- und Mortalitätsrate

AWMF - Arbeitsgemeinschaft der medizinischen Fachgesellschaften

CEA – Carcino-embryonales Antigen

DCC - Gen („Deleted in Colorectal Carcinoma“)

DCO - Death certificate only

GIN - Guidelines International Network

IARC – International Agency for research on cancer

ICD-10 International code of diagnosis

KRSH - epidemiologisches Krebsregister Schleswig-Holstein

RKI - Robert-Koch-Institut

SD - Standardabweichung

TNM –Klassifikation

UICC - Union internationale contre le cancer

WHO – World health organisation = Gesundheitsorganisation der Vereinten Nationen

1. Einleitung

Das kolorektale Karzinom (ICD-10: C18-C21) ist in der Bundesrepublik Deutschland sowohl für Männer als auch für Frauen die jeweils zweithäufigste Krebstodesursache. Etwa 37.000 Männer und 36.000 Frauen erkranken jährlich in Deutschland an Darmkrebs. Während die Inzidenz seit Jahren etwa gleich bleibt, zeichnet sich in den letzten Jahren eine leichte Abnahme der Mortalität ab. Die 5-Jahres-Überlebenschance für beide Geschlechter wird mit etwa 60% beziffert (22).

Das Krebsregister Schleswig-Holstein erfasst seit 1998 flächendeckend neu auftretende Krebserkrankungen. Jährlich werden für beide Geschlechter etwa 2.400 Fälle registriert. Die Vollständigkeit der Krebsregistrierung bewegt sich nach einer Bestimmungsmethode des Robert Koch-Instituts mit mehr als 95% auf einem sehr hohen Niveau. Daher kann von aussagekräftigen und belastbaren Daten ausgegangen werden (21).

Das wesentliche Ziel dieser Dissertation ist eine erste Analyse der vorliegenden Daten in Schleswig-Holstein sowie ein Vergleich der Daten auf nationaler Ebene.

Von besonderem Interesse ist dabei die Frage, inwiefern das seit 2002 etablierte Koloskopie-Screeningprogramm der gesetzlichen Krankenkassen bereits messbare Veränderungen in der Epidemiologie des kolorektalen Karzinoms hervorgerufen hat.

2. Hintergrund: Das kolorektale Karzinom

2.1 Ätiologie und Pathogenese:

Als sichere Risikofaktoren gelten eine positive Familienanamnese (Erhöhung des Risikos um den Faktor 2-3), Colitis ulcerosa (Erhöhung des Risikos etwa um den Faktor 5), Alter (90% der kolorektalen Karzinome treten nach dem 50. Lebensjahr auf), kolorektale Adenome (insbesondere >1 cm) und die familiäre Adenopolyposis coli (Karzinomrisiko 100%). Auch Umweltfaktoren dürften eine wichtige Rolle spielen (1). Emigranten aus Ländern mit niedriger Prävalenz in Ländern mit hoher Prävalenz nehmen in der 2.-3. Generation das Risiko des Gastlandes an. Ballaststoffarme Kost sowie hoher Konsum von Fleisch und tierischen Fetten mit verlängerter Darmpassagezeit und eine durch die westliche Ernährungsweise veränderte bakterielle Besiedelung des Darmes mit z.T. kanzerogenen Stoffwechselprodukten werden diskutiert (5). Genetische Faktoren sind zur Zeit für zwei Sonderformen des Kolonkarzinoms nachgewiesen: Zum einen für die bereits erwähnte familiäre Adenopolyposis coli (ca. 1% der kolorektalen Karzinome), zum anderen für das Lynch-Syndrom (syn. engl. HNPCC: „Hereditary non-polyposis colorectal cancer“), einer autosomal-dominant vererbten Form des Kolonkarzinoms, bei der es vorwiegend im rechten proximalen Kolon zu multiplen Karzinomen kommt und die für 4-6% der Kolonkarzinome verantwortlich gemacht wird (1).

Mehr als 90% der Karzinome entwickeln sich auf dem Boden vorbestehender Adenome (sog. Adenom-Karzinom-Sequenz). Von besonderer Bedeutung sind hierbei der Funktionsverlust des auf Chromosom 5 lokalisierten Tumorsuppressorgens APC (Adenomatous polyposis coli)-Gens, dem bei der Karzinomentstehung eine Wächterfunktion („gatekeeper“) zugesprochen wird. Etwa 50% der Karzinome zeigen eine K-ras-Onkogen-Mutation. Das RAS-Protein wird funktionell als ein Teil der intrazellulären Signaltransduktion verstanden, das Zellproliferation und –differenzierung steuert. In vielen Tumoren ist auch der Funktionsverlust eines Tumorsuppressorgens namens DCC („Deleted in Colorectal Carcinoma“) nachweisbar. DCC weist eine signifikante Homologie zur Familie der Zelladhäsionsmoleküle auf und ist daher in der Lage, über Beeinflussung der Zell-Zell-Kontakte oder der Zell-Extrazellular-Matrix-Interaktion in die Wachstumskontrolle einzugreifen. Der Übergang von mittel- zu hochdysplastischen Adenomen (=Carcinoma in situ) geht zu etwa 70% mit dem Verlust des kurzen Arms des Chromosoms 17 einher, auf dem das Tumorsuppressorgen p53

lokalisiert ist. p53 wird eine wichtige Rolle bei der zellulären Apoptosesteuerung zugesprochen (1, 35).

2.2 Lokalisation und Morphologie:

60% der Karzinome finden sich im Rektum, 20% im Colon sigmoideum, 10% finden sich in Caecum sowie Colon ascendens und 10% verteilen sich auf das übrige Colon. Makroskopisch werden schüsselförmig-ulzerierende, polypoide und diffus-infiltrierende Formen unterschieden (1). Entsprechend der WHO-Klassifikation werden histologisch unterschieden: das Adenokarzinom (Differenzierungsgrade 1-4); das muzinöse Adenokarzinom, das Siegelringzellkarzinom, das adenosquamöse Karzinom, das Plattenepithelkarzinom, das kleinzellige Karzinom und das undifferenzierte Karzinom. Nach ihrem Differenzierungsgrad werden die Karzinome eingeteilt in Niedrigmaligne Karzinome (gut bis mäßig differenziert) und Hochmaligne Karzinome (schlecht bis undifferenziert). Das lokale Wachstumsverhalten und die Metastasierung werden nach der TNM-Klassifikation beurteilt. Von hoher prognostischer Bedeutung ist außerdem das Vorhandensein eines Residualtumors (R-Klassifikation). Verwendung finden auch die Klassifikation nach UICC und Dukes (s. Tabellen 2 und 3) (2).

2.3 Tumorausbreitung und Metastasierung, Klassifikationen:

Der zirkulären Anlage der Lymphgefäße folgend, breiten sich kolorektale Karzinome überwiegend quer zur Darmachse aus und neigen zu zirkulärem Wachstum. Ob der Tumor metastasiert, hängt von der Invasionstiefe ab. Bei T3-Karzinomen (Infiltration der Subserosa) ist mit einem Metastasierungsrisiko von 60% zu rechnen. Je mehr Lymphknoten infiltriert sind, desto höher ist auch das Risiko einer hämatogenen Streuung. Bevorzugtes Zielorgan stellt hier in der Regel die Leber dar (2). Zum Tumorstaging werden die international üblichen Klassifikationen TNM und UICC verwendet. Histologisch ist zwischen nichtinvasiven und invasiven Tumoren zu unterscheiden. Bei den nicht-invasiven Tumoren werden hochgradige Dysplasie und Adenokarzinom in situ beschrieben, bei den invasiven Tumoren ist das Adenokarzinom mit Abstand am häufigsten

Tab.1: Diagnosen nach ICD.

C18.0	Zäkum Ileozäkalklappe [Bauhin]
C18.1	Appendix vermiformis
C18.2	Colon ascendens
C18.3	Flexura coli dextra [hepatica]
C18.4	Colon transversum
C18.5	Flexura coli sinistra [lienalis]
C18.6	Colon descendens
C18.7	Colon sigmoideum Sigma (Flexur) Exkl.: Rektosigmoid, Übergang (C19)
C18.8	Kolon, mehrere Teilbereiche überlappend
C18.9	Kolon, nicht näher bezeichnet Dickdarm o.n.A.
C19	Bösartige Neubildung am Rektosigmoid, Übergang Kolon mit Rektum Übergang vom Rektum zum Colon sigmoideum
C20	Bösartige Neubildung des Rektums Ampulla recti
C21.-	Bösartige Neubildung des Anus und des Analkanals
C21.0	Anus, nicht näher bezeichnet Exkl.: Anus: Haut (C43.5, C44.5) Rand (-Gebiet) (C43.5, C44.5) Perianalhaut (C43.5, C44.5)
C21.1	Analkanal Sphincter ani
C21.2	Kloakenregion
C21.8	Rektum, Anus und Analkanal, mehrere Teilbereiche überlappend Anorektaler Übergang Anorektum

Tab.2: TNM-Klassifikation (T= Tumor: Ausdehnung des Primärtumors, N= Nodus: Lymphknotenmetastasen, M: Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen)(36)

T1	Infiltration der Tela submucosa
T2	Infiltration der Tunica muscularis
T3	Infiltration der Subserosa
T4	Infiltration von Nachbarorganen oder des Bauchfells (Peritoneum viscerale)
N0	Keine Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in ein bis drei perikolischen (perirektalen) Lymphknoten
N2	Metastasen in mehr als drei perikolischen (perirektalen) Lymphknoten
N3	Metastasen entlang eines benannten Gefäßstamms und/oder apikale Lymphknotenmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen (meist Leber und Lymphknoten gefolgt von Peritoneum, Lunge, seltener Skelett, Nebennieren oder Gehirn)

Tab.3: UICC-Klassifikation (36)

Stadium Ia	Beschränkung der Tumorinfiltration auf die <u>Mukosa</u> und <u>Tela submucosa</u> (Dukes A)
Stadium Ib	Beschränkung der Tumorinfiltration bis in die <u>Tunica muscularispropria</u> (Dukes A)
Stadium II	T3 oder T4 ohne Lymphknotenmetastasierung (Dukes B)
Stadium III	Lymphknotenmetastasierung (Dukes C)
Stadium IV	Fernmetastasen (Dukes D)

2.4 Klinik:

Das kolorektale Karzinom bleibt häufig zunächst klinisch stumm oder zeigt sich in unspezifischen Symptomen. (Müdigkeit, Leistungsknick). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind 25% der Tumoren daher bereits metastasiert. In fortgeschrittenen Stadien verursachen kolorektale Karzinome häufig Ileus- oder Subileussympptome. Die Patienten stellen häufig eine Änderung von Stuhlgewohnheiten und –Konsistenz fest. Auch Blut- oder Schleimauflagerungen beim Stuhlgang sind, speziell bei älteren Patienten, stets karzinomverdächtig (2).

2.5 Diagnostisches Vorgehen:

Als Screeningmethode ist der Nachweis von okkultem Blut im Stuhl üblich. Der übliche Haemocult®-Test weist eine Sensitivität von etwa 50% und eine Spezifität von etwa 97% auf (2). Die sachgemäße Durchführung sieht hierzu die Entnahme von jeweils zwei Proben an drei aufeinanderfolgenden Stuhlgängen vor. Bei der digitalen rektalen Tastuntersuchung lassen sich rektale Tumoren tasten; bei der Tastuntersuchung des Abdomens können fortgeschrittene, höher liegende Tumoren als palpable Masse im Unterbauch imponieren. Nachweismethode der Wahl ist jedoch die Koloskopie, die gleichzeitig eine Biopsie mit histologischer Abklärung ermöglicht. Ist die Koloskopie nicht vollständig möglich, so ist eine Röntgen-Doppelkontrastuntersuchung angezeigt. Zur Beurteilung der Tumorausdehnung und des Lymphknotenbefalls kommen auch die transrektale Sonographie und vor allem auch die Computertomographie zum Einsatz. Zur Metastasensuche in Leber und Lunge werden Sonographie bzw. Röntgen-Thorax und die

Computertomographie herangezogen. Stadienabhängig ist als Tumormarker das karzinoembryonale Antigen (CEA) erhöht. Es kann zur Verlaufskontrolle bei Radikaloperationen herangezogen werden (präoperativ erhöhte Werte normalisieren sich nach der Operation wieder und steigen bei Rezidiven wieder an) (34).

2.6 Therapie:

Die chirurgische Intervention ist in allen Stadien die Therapie der Wahl. Ziel des Eingriffs sollte die radikale Tumorsektion mit einem Sicherheitsabstand von mindestens 5cm zum gesunden Gewebe unter Ausräumung der lokalen Lymphknoten sein. In der Regel erfolgt eine Segmentresektion oder Hemi-Kolektomie mit End-zu-End-Anastomose. Auch Karzinome mit Fernmetastasen sollten zur Vermeidung oder Beseitigung von Obstruktion oder Blutungen reseziert werden. Bei Rektumkarzinomen kann oberhalb von 2 cm über dem Anus kontinenzhaltend operiert werden, andernfalls ist eine Rektumexstirpation mit ständigem Anus praeter sigmoidalis indiziert. Auch einzelne Lebermetastasen können reseziert werden, wenn der Primärtumor radikal entfernt wurde und weitere Metastasen außerhalb der Leber nicht nachweisbar sind. Strahlen- und Chemotherapie sind von eher untergeordneter Bedeutung, beim Stadium Dukes C wird eine postoperative Chemotherapie mit dem Ziel der Verminderung von Lokalrezidiven durchgeführt. Bei rektalen Karzinomen der Stadien Dukes B und C erhöht eine kombinierte Strahlen- und Chemotherapie die Überlebensrate. Von großer Bedeutung ist das postoperative Nachsorgeprogramm, das eine vierteljährliche Kontrolle auf okkultes Blut im Stuhl, die Kontrolle des Tumormarkers CEA, Sonographie der Leber, Röntgen-Thorax und nach 6 Monaten eine Koloskopie vorsieht (3, 34).

2.7 Prognose:

Früher Zeitpunkt der Diagnosestellung, Histologie sowie Resektion im Gesunden (R0) sind entscheidende prognostische Faktoren. Die 5-Jahres-Überlebensraten betragen für Dukes A 90%, für Dukes B 60% und für Dukes C 30% (2, 3).

2.8 Früherkennung:

Seit Oktober 2002 wird in Deutschland ein Koloskopie-Screening angeboten. Alle gesetzlich Versicherten haben Anspruch auf zwei Vorsorge-Darmspiegelungen ab 55 Jahren im Abstand von zehn Jahren. Es ersetzt das bis zu diesem Zeitpunkt geltende Angebot, das lediglich einen jährlichen Test auf okkultes Blut im Stuhl vorsah. (Alternativ

zum Koloskopie-Screening kann der Test auf okkultes Blut alle zwei Jahre weitergeführt werden) (16). Das Angebot ist für die gesetzlich Versicherten kostenlos. Teilnehmende Ärzte müssen hohe Mindestanforderungen bezüglich Koloskopie-Erfahrung, Geräteausstattung und hygienischer Standards vorweisen können.

3. Material und Methoden

3.1 Organisation der Krebsregistrierung in Schleswig-Holstein

Die Daten basieren auf der Datenerhebung des epidemiologischen Krebsregisters Schleswig-Holstein (KRSH).

Das KRSH wurde realisiert unter der Maßgabe durch das Bundeskrebsregistergesetz (1995-1999), das durch eine flächendeckende Registrierung durch Landeskrebsregister eine zuverlässige epidemiologische Datenerhebung für ganz Deutschland zum Ziel hat. Rechtliche Grundlage der Krebsregistrierung in Schleswig-Holstein stellt das Landeskrebsregistergesetz (LKRG 1999, aktualisiert im Jahr 2006) dar. Hier sind Organisation des Krebsregisters, Aufgaben sowie Datenschutz bindend geregelt. Aufgaben des Krebsregisters umfassen explizit die Erhebung, Speicherung, Verarbeitung, Analyse und Interpretation der Daten.

Die Diagnose einer bösartigen Erkrankung geht in Schleswig-Holstein mit der Meldepflicht an das Krebsregister einher. Hierzu sind Ärzte und Zahnärzte laut Landeskrebsregistergesetz und den entsprechenden Berufsordnungen verpflichtet. Zurzeit sind ca. 3.250 Meldestellen erfasst. Diese umfassen etwa 3.000 Praxen, 230 Kliniken und 16 Pathologien. Auch hat sich ein Datenaustausch mit dem Krebsregister Hamburg bewährt.

Bis zum Jahr 2006 konnte der Patient selbst entscheiden, ob die Meldung namentlich oder anonym erfolgen sollte. Ab 2006 besteht in Schleswig-Holstein namentliche Meldepflicht ohne Widerspruchsrecht. Der Datenschutz wird durch eine zweigeteilte Organisationsstruktur gewährleistet: Die Daten werden zuerst an die Vertrauensstelle gemeldet, wo nur personenbezogene Angaben gespeichert werden. Die anonymisierten, epidemiologischen Daten werden in der örtlich getrennten Registerstelle gespeichert und ausgewertet (21).

Erfasst werden maligne Tumorerkrankungen sowie obligate Präkanzerosen für alle Personen, deren amtlicher Wohnsitz in Schleswig-Holstein liegt. Von einer Registrierung ausgenommen sind Metastasen, fakultative Präkanzerosen und Rezidive vorhergehender Tumorerkrankungen. Die Bevölkerung von Schleswig-Holstein betrug 2003 etwa 2,8 Millionen Einwohner, hiervon 1.443.464 Frauen und 1.379.707 Männer. Das Bundesland teilt sich auf in die Landkreise Dithmarschen, Steinburg, Plön, Segeberg, Pinneberg, Ostholstein, Nordfriesland, Schleswig-Flensburg, Stormarn, Rendsburg-Eckernförde und

Herzogtum Lauenburg. Hinzu kommen die kreisfreien Städte Kiel, Neumünster, Flensburg und Lübeck.

Zusätzlich werden die Daten der Todesbescheinigungen der Gesundheitsämter mit einbezogen. Ist eine Krebserkrankung als Todesursache genannt und waren die betreffenden Personen bereits vorher registriert, werden Sterbedatum und Todesursache gespeichert. Bei zuvor unbekanntem Patienten werden die Angaben zur Person und zum Tumor als so genannte DCO-Meldungen (=Death certificate only) gespeichert (21).

Die Datenbank des Krebsregisters Schleswig-Holstein umfasst pro Tumorfall folgende Variablen:

- Geschlecht
- Geburtsdatum
- DCO (ja/nein)
- Meldekreis
- Diagnose nach dem Schlüssel der ICD-10
- Histologie und Lokalisation des Tumors (nach ICD-0-2)
- Monat und Jahr der ersten Tumordiagnose
- Stadium der Erkrankung inkl. Metastasenstatus
- Art der Therapie (Operation, Chemotherapie, Bestrahlung jeweils ja/nein)
- Sterbemonat und Jahr

3.2 Vollzähligkeit

Die Vollzähligkeit gibt an, wie viele der tatsächlich erkrankten Personen durch die Registrierung erfasst werden. Hierzu existieren verschiedene Bestimmungsmethoden. Das Robert Koch-Institut (RKI) hat sich zur Vereinheitlichung seit 2003 auf ein Verfahren festgelegt. Im Wesentlichen liegen diesen Berechnungen die Daten des Krebsregisters Saarland zugrunde. Zusätzlich werden nun auch Daten der jüngeren Krebsregister (auch Schleswig-Holstein) nach der in den Vorjahren erreichten Vollzähligkeit berücksichtigt. Die Vollzähligkeit wird jährlich neu ermittelt. Der Verlauf von Inzidenz und Mortalität im Saarland und der Mortalitätsverlauf im betreffenden Bundesland werden erfasst und durch log-lineare Rechenmodelle die erwarteten Neuerkrankungen geschätzt. Zusätzlich steht die sog. M/I-Methode zur Verfügung, da Mortalität (M) und Inzidenz (I) im Verhältnis miteinander stehen. Die entsprechenden Quotienten werden mit denen etwa des Saarlandes in den einzelnen Altersgruppen verglichen. Vergleichbare medizinische Versorgungsqualität vorausgesetzt, kann dieses Verhältnis ebenfalls als weiterer Indikator

für die erreichte Vollzähligkeit herangezogen werden. Werte deutlich größer als 1 deuten auf eine Untererfassung der Neuerkrankungen hin, da in diesem Fall mehr Personen an Krebs verstorben sind als Neuerkrankungen registriert wurden.

Nach internationalen Regeln (laut IARC) muss eine Vollzähligkeit von mindestens 90% erreicht werden um belastbare Daten aufzuweisen, was in Schleswig-Holstein ab etwa 2002 erfüllt ist (21).

3.3 Inzidenz und Mortalität

Die Inzidenz einer Erkrankung beschreibt die Anzahl der neu Erkrankten Personen in einer definierten Region über einen definierten Zeitraum. Als Mortalität bezeichnet man die Anzahl der an dieser Erkrankung verstorbenen Personen in einer definierten Region innerhalb eines definierten Zeitraums. Beide Größen werden üblicherweise in n/100.000 angegeben.

Bei beiden Größen kann die sogenannte Rohe Rate angegeben werden. Diese bezieht sich auf die Gesamtbevölkerung einer definierten Region pro 100.000 Einwohner in einem bestimmten Zeitraum (üblicherweise ein Kalenderjahr). Ein Vergleich der Rohen Raten ist schwierig, da einzelne Regionen und Länder sich in ihrer Alterszusammensetzung zum Teil erheblich unterscheiden und somit etwa in Regionen mit hohem Altersdurchschnitt eine falsch hohe Inzidenz oder Mortalität vorgetäuscht werden kann.

Daher wird üblicherweise im direkten Vergleich der Regionen (Länder) eine weitere Kennzahl, die sogenannte Altersstandardisierte Inzidenz- und Mortalitätsrate (ASR) eingesetzt. Hierzu werden die altersspezifischen Raten auf eine standardisierte Referenzbevölkerung mit fest vorgegebener Altersstruktur übertragen und wieder pro 100.000 Einwohner in einem bestimmten Zeitraum dargestellt. National und international werden unterschiedliche Referenzbevölkerungen vorgegeben. Zu nennen wären hier die Standardpopulation der Bundesrepublik Deutschland 1987, der Europastandard, der Weltstandard nach Segi und der Truncated Standard (Weltstandard, nur 35.-64. Lebensjahr).

Um den Verlauf von Inzidenz und Mortalität zu beurteilen, wurde die Trendentwicklung von 1999-2005 berechnet. Hierzu wurden die altersspezifischen Inzidenzraten logarithmisch über die Zeit aufgetragen.

3.4 Untersuchte Daten und Variablen

In dieser Arbeit werden ausschließlich die anonymisierten Einzelfalldaten der Registerstelle verwendet. Die Daten aus dem Zeitraum 1999-2005 wurden aus der Datenbank des Landeskrebsregisters Schleswig-Holstein extrahiert. „Darmkrebs“ ist in der vorliegenden Arbeit definiert als C18-C21 nach ICD-10. Die restlichen Untergruppen werden in dieser Arbeit zu spezifischen/unspezifischen Malignomen bzw. spezifischen/unspezifischen Karzinomen zusammengefasst.

Eine Sonderrolle spielen die Plattenepithelkarzinome, sie treten fast ausschließlich in der Analregion auf.

In die Arbeit wurden Daten des Statistischen Amtes für Hamburg und Schleswig-Holstein sowie des Statistischen Bundesamtes mit einbezogen. Hier wurden unter anderem die Daten zur Bevölkerung und Bevölkerungsentwicklung zur Verfügung gestellt. Freundlicherweise wurden uns auch epidemiologische Daten des Krebsregisters Saarland zur Verfügung gestellt.

Auf Überlebenszeitanalysen wurde in dieser Arbeit bewusst verzichtet. Aufgrund des kurzen Bestehens des Krebsregisters sind solche Analysen derzeit noch nicht sinnvoll.

3.5 DCO-Fälle

Da es sich beim KRSH um ein jüngeres Krebsregister handelt, ist insbesondere in den ersten Jahren der Registrierung ein verhältnismäßig hoher Anteil der DCO-Fälle zu verzeichnen. Die DCO-Fälle wurden bei der deskriptiven Untersuchung der klinischen Variablen nicht mit einbezogen, da hier zumeist keine Angaben vorliegen und dies zu einer Verzerrung des Gesamtbildes führen würde. Für die Auswertung von Inzidenz und Mortalität hingegen wurden die DCO-Fälle entsprechend der internationalen Standards mit einbezogen.

3.6 Statistische Methoden und Auswertungen

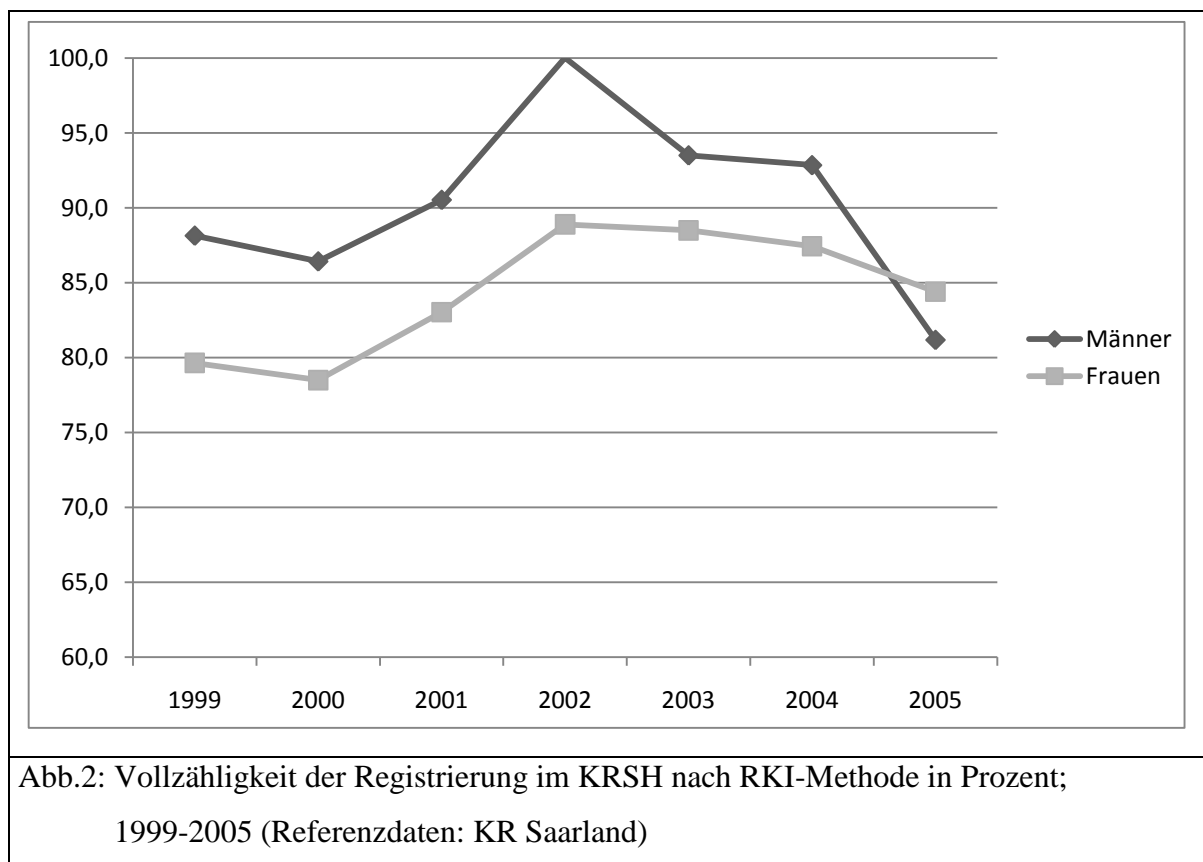
Die Daten des Krebsregisters wurden in einen Datensatz des Statistikprogrammes SPSS (Version 14) überführt und für die weitere Auswertung zur Verfügung gestellt. Mit diesem Programm erfolgten übliche deskriptive Analysen mit Häufigkeitstabellen, Berechnungen von Mittelwerten, Median, Standardabweichung etc. Mit Kreuztabellen wurden zwei Variablen gegenübergestellt und ihre Beziehung analysiert.

Weiterhin wurden Daten zur Inzidenz und Mortalität mit dem registereigenen Analysesystem (CARESS, Ofis Oldenburg) ausgewertet. Diese Ergebnisse wurden in Microsoft Excel 2000 übertragen, weiter ausgewertet und in Tabellenform oder graphisch wiedergegeben. Die verwendeten wichtigsten epidemiologischen Kenngrößen sollen im Folgenden kurz erläutert werden. Auf Signifikanztests wurde bewusst verzichtet. Zum einen würden auf Grund der teilweise hohen Fallzahlen auch kleine ggf. klinisch nicht relevante Unterschiede signifikant werden. Zum anderen ist die Ausrichtung der Arbeit deskriptiv, eine formale a priori Hypothesentestung erfolgte nicht.

4. Ergebnisse

4.1 Vollständigkeit der Darmkrebserfassung

In den Jahren 1999-2002 ist zunächst eine deutliche Steigerung, danach wieder ein Rückgang der Vollständigkeit zu erkennen (Abbildung 2). Die Vollständigkeit wurde nach Vorgabe des Robert Koch-Instituts im Vergleich zum Krebsregister des Saarlandes geschätzt.



4.2 Fallzahlen, Patientenalter, DCO-Fälle.

Von 1999 bis 2005 hat das Krebsregister Schleswig-Holstein 18.225 Patienten mit kolorektalen Karzinomen registriert, davon 17.156 mit invasivem Karzinom (ICD-10 C18-C21), 1.069 mit nicht-invasivem Karzinom (Carcinoma in situ, ICD-10: D01.0-D01.3) (siehe Tabelle 4). Betroffen waren 8.866 Männer (entsprechend 48,6% aller Fälle) und 9.359 Frauen (entsprechend 51,4%). Das durchschnittliche Alter bei Tumordiagnose (inkl. nicht-invasiver Karzinome) betrug bei Männern 68,1 Jahre (Standardabweichung (*SD*))

10,9, Median 69,0), bei Frauen 73,4 Jahre (*SD* 12,5 , Median 75,0), für beide Geschlechter 71,1 Jahre (*SD* 11,9 , Median 72,0).

Von den insgesamt 18.225 Fällen waren 3.001 DCO-Fälle (Death Certificate Only), d.h. die Diagnose ist lediglich auf eine Todesbescheinigung zurückzuführen und nicht histologisch bzw. zytologisch gesichert. Die DCO-Fälle teilen sich auf in 1.780 Frauen (59,9%) und 1.221 Männer (40,1%). Das durchschnittliche Alter (zum Sterbezeitpunkt) der DCO-Fälle liegt bei 75,4 Jahren (*SD* 11,0 , Median 77,0) für Männer und 81,3 Jahren (*SD* 10,85 , Median 83,0) für Frauen (für beide 78,9 Jahre *SD* 11,3 , Median 80,0) (vgl. auch Abbildung 1).

Tab.4 Fallzahlen.

		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	Σ
Männer	C18-C21	1.116	1.074	1.129	1.289	1.239	1.308	1.132	8.235
	in situ, D01.0- D01.3	24	33	66	84	111	184	128	630
	Gesamt	1.140	1.107	1.195	1.373	1.350	1.492	1.260	8.866
	Davon DCO	252 (22,1%)	192 (17,3%)	163 (13,6%)	177 (12,9%)	157 (11,6%)	132 (8,8%)	148 (11,7%)	1.221 (13,8%)
Frauen	C18-C21	1.285	1.246	1.229	1.303	1.278	1.238	1.245	8.824
	in situ, D0.10- D01.3	20	29	64	79	106	137	100	535
	Gesamt	1.305	1.275	1.293	1.382	1.384	1.375	1.345	9.359
	Davon DCO	366 (28%)	330 (25,9%)	246 (19%)	239 (17,3%)	211 (15,2%)	175 (12,7%)	214 (15,9%)	1.780 (18,6%)

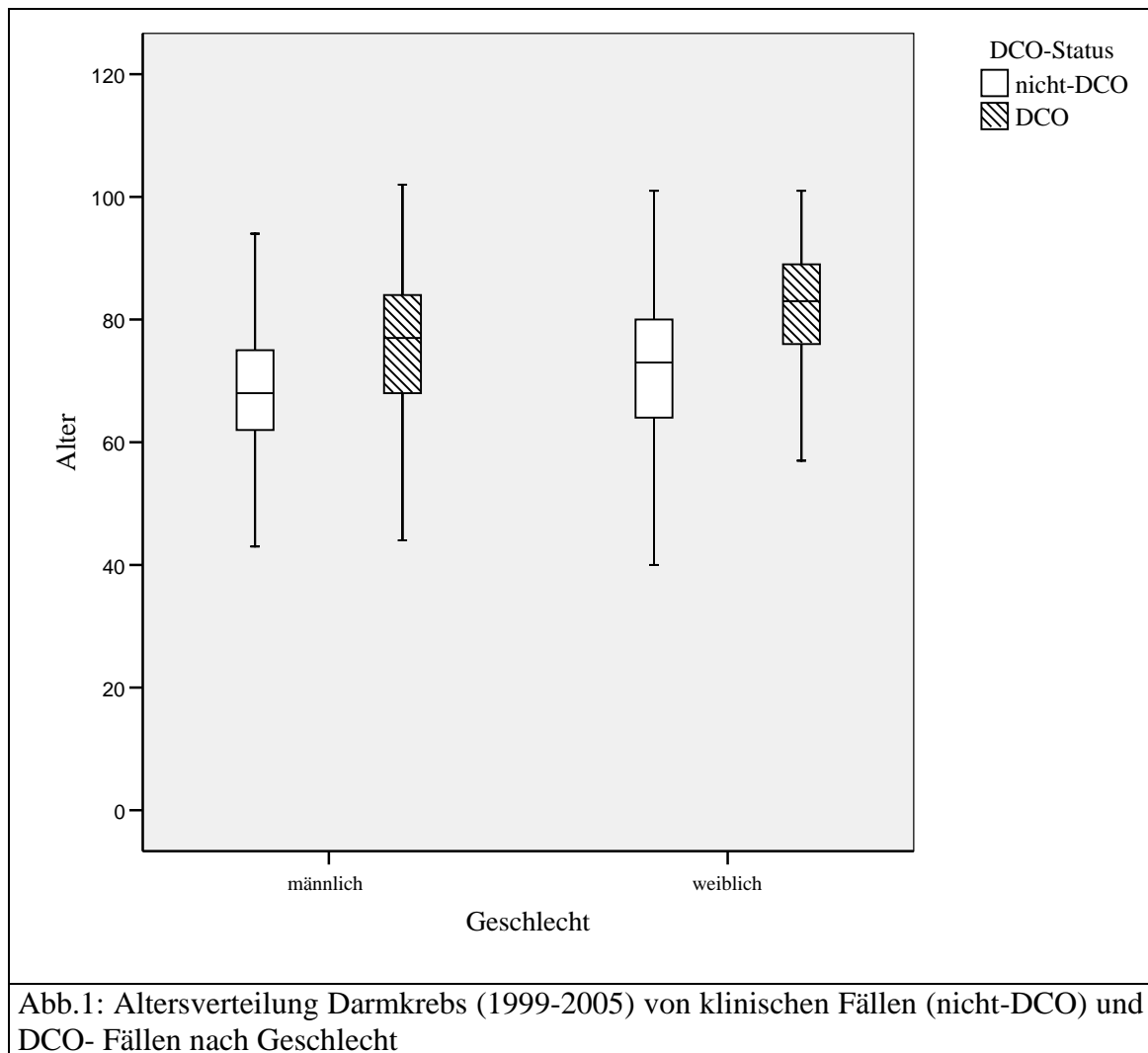


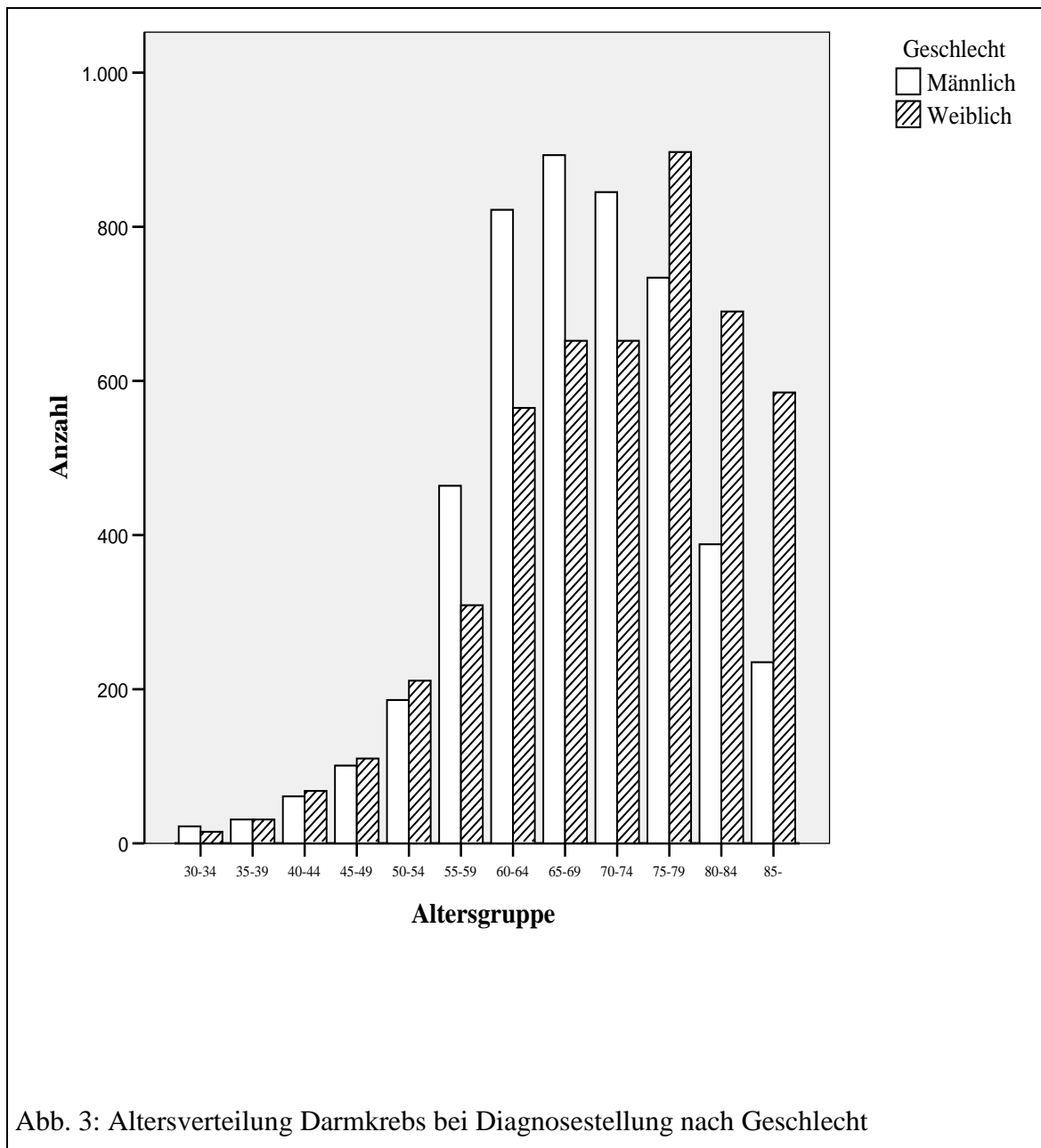
Abb.1: Altersverteilung Darmkrebs (1999-2005) von klinischen Fällen (nicht-DCO) und DCO- Fällen nach Geschlecht

4.3 Deskriptive Analyse

4.3.1 Alter- und Geschlechtsverteilung

In der folgenden Analyse wurden die DCO-Fälle ausgeschlossen, die nicht-invasiven Karzinome (Carcinoma in situ) jedoch mit eingeschlossen, d.h. wir betrachten insgesamt 15.224 Fälle.

Von diesen 15.224 registrierten Fällen waren 7.645 (50,2%) männlich und 7.579 (49,8%) weiblich. Patienten mit invasivem Karzinom waren seltener männlich als mit in-situ-Karzinomen (Männer in situ: 54,1%, invasiv: 49,9%; Frauen in situ: 45,1%, invasiv: 50,1%). Die Verteilung des Alters bei Diagnosestellung hingegen zeigt bei Frauen einen Verteilungsgipfel in deutlich höherem Alter als bei Männern. Bei Frauen liegt eine deutliche Häufung etwa um das 80. Lebensjahr vor, bei Männern lässt sich eine mehrgipflige Verteilung mit zwei Häufungen um das 64. sowie um das 70. Lebensjahr erkennen (Abbildung 3).



Das durchschnittliche Alter bei Meldung (ohne DCO-Fälle) lag insgesamt bei 69,5 Jahren, für Männer bei 68,1 Jahren (*SD* 10,5 , Median 68,0), für Frauen bei 71,1 Jahren (*SD* 12,01 , Median 73,00; Tabelle 5).

Patienten mit invasivem Karzinom waren dabei durchschnittlich 2,4 Jahre älter als Patienten mit in-situ-Karzinom (Männer: invasiv: 68,2 in situ: 66,8 ; Frauen: invasiv: 71,3 in situ: 66,8).

Tab. 5: Durchschnittliches Patientenalter bei Diagnosestellung mit Standardabweichung
(inkl.nicht-invasive Karzinome)

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Männer (SD)	67,7 (10,3)	67,5 (10,5)	68,1 (10,7)	67,9 (10,7)	68,5 (10,4)	68,0 (10,6)	68,6 (10,6)
Frauen (SD)	71,3 (12,0)	71,7 (12,1)	70,9 (12,7)	71,0 (12,1)	70,7 (11,9)	71,0 (11,6)	71,3 (11,8)

4.3.2 Tumorlokalisation

Bei den Tumorlokalisationen dominiert das Rektum (ohne nähere Angabe – ICD-0 C20.9) mit 31,6% (4.817 Fälle). Es folgen das Colon sigmoideum (C18.7) mit 23,9% (3.636 Fälle), das Colon ascendens (C18.2) mit 10% (1524 Fälle) und das Zaekum (C18.0) mit 9,3% (1416 Fälle). Diese Lokalisationen machen zusammen mehr als 75% aus (s. Tabelle 6).

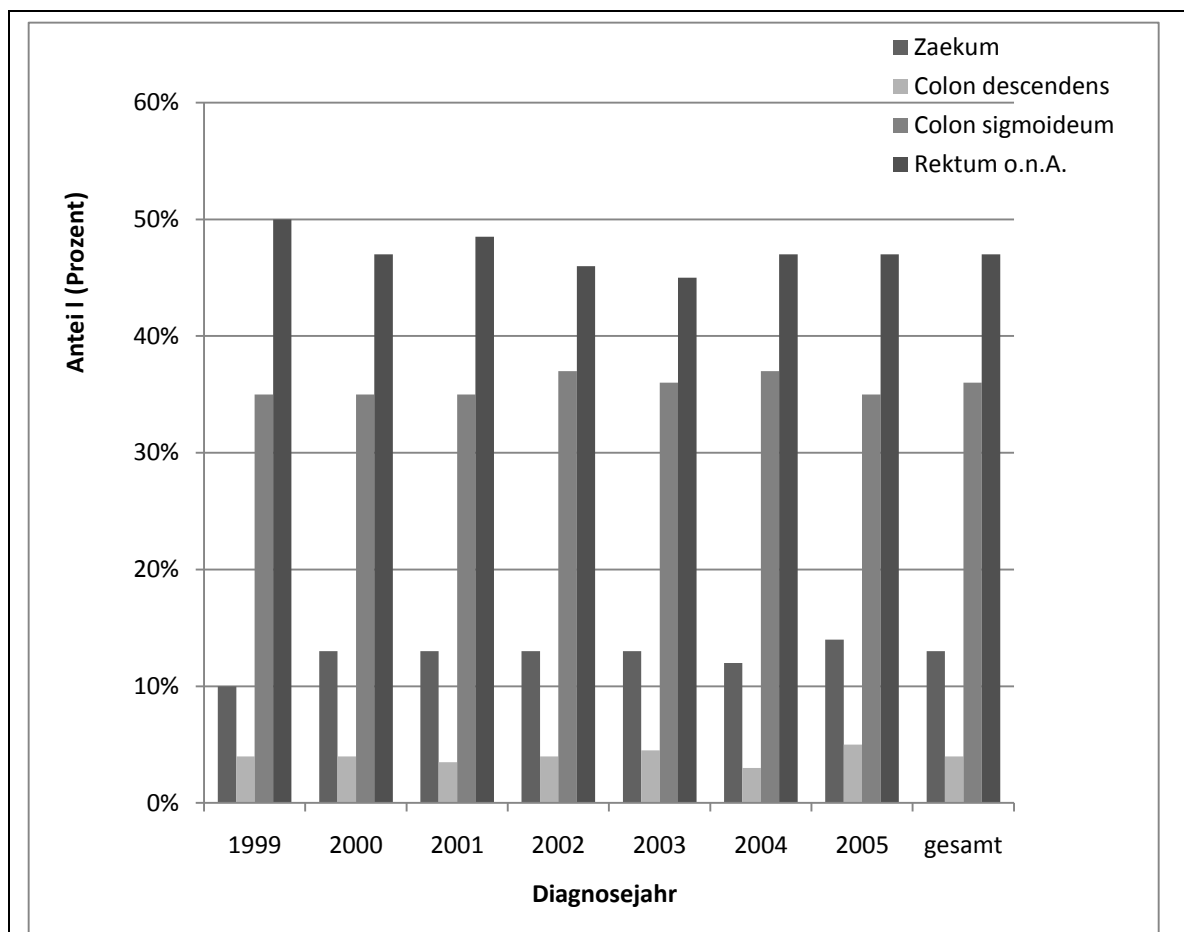


Abb.4: Die häufigsten Tumorlokalisationen im Verlauf der Jahre

Bei geschlechtsspezifischer Betrachtung ergeben sich einige Verschiebungen: Zwar ist bei beiden Geschlechtern das Rektum (ohne nähere Angabe) häufigste Tumorlokalisation, bei Männern mit 35,6% (2.720 Fälle) jedoch deutlich häufiger als bei Frauen mit 27,7% (2.097 Fälle). Das Colon sigmoideum ist mit 24,2% (1.848 Fälle) bei Männern in etwa genauso häufig betroffen wie bei Frauen mit 23,6% (1.788 Fälle).

Das Colon ascendens ist bei Frauen zu 11,25% (853 Fälle), bei Männern zu 8,8% (671 Fälle) Tumorlokalisation; das Zaekum bei Frauen zu 10,9% (828 Fälle), bei Männern zu 7,7% (588 Fälle).

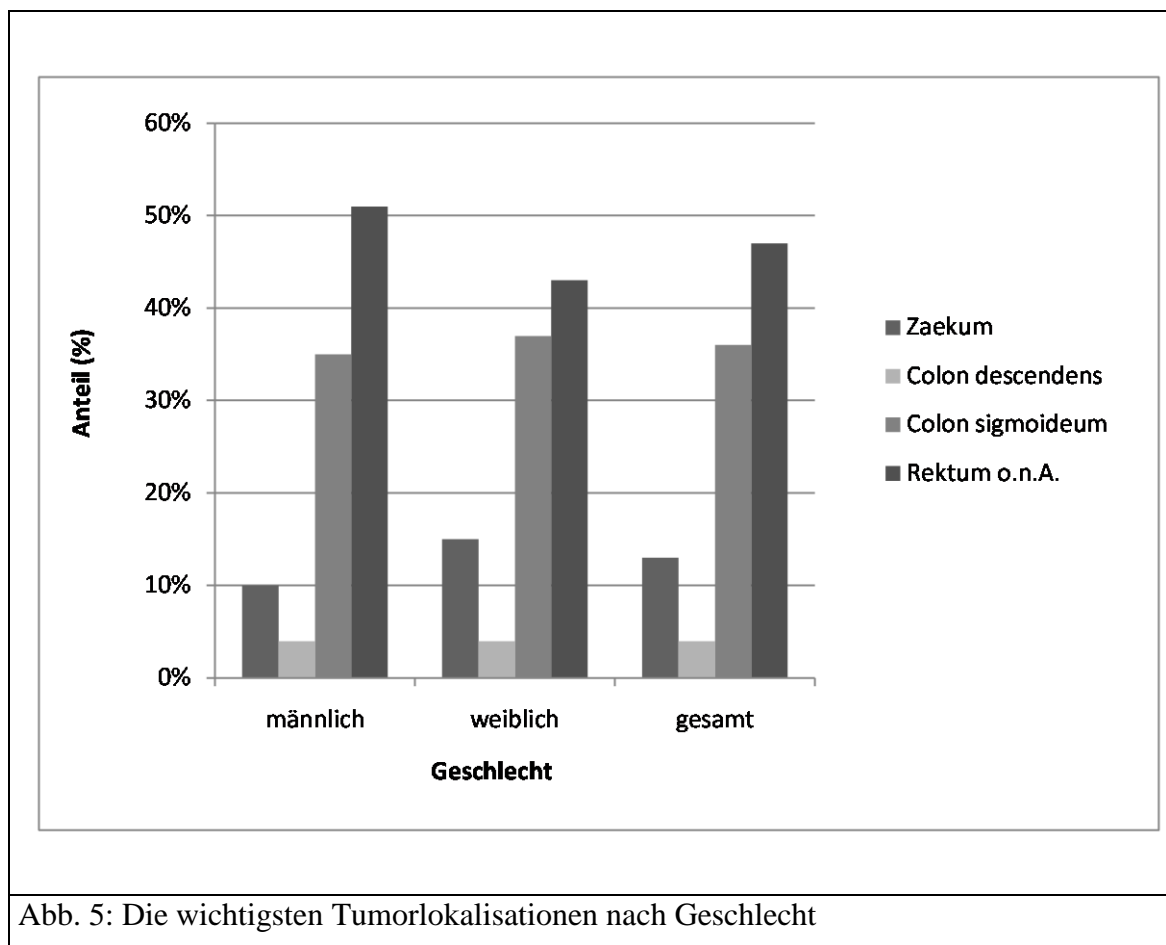


Abb. 5: Die wichtigsten Tumorlokalisationen nach Geschlecht

Altersspezifisch lässt sich beim Rektumkarzinom ein erster Häufigkeitsgipfel im Alter von 61 Jahren erkennen, zwei weitere im Bereich von 74 und 78 Jahren. Das durchschnittliche Alter beim Rektumkarzinom beträgt 68,4 Jahre (*SD* 11,23 , Median 68,0, s. Tabelle 24).

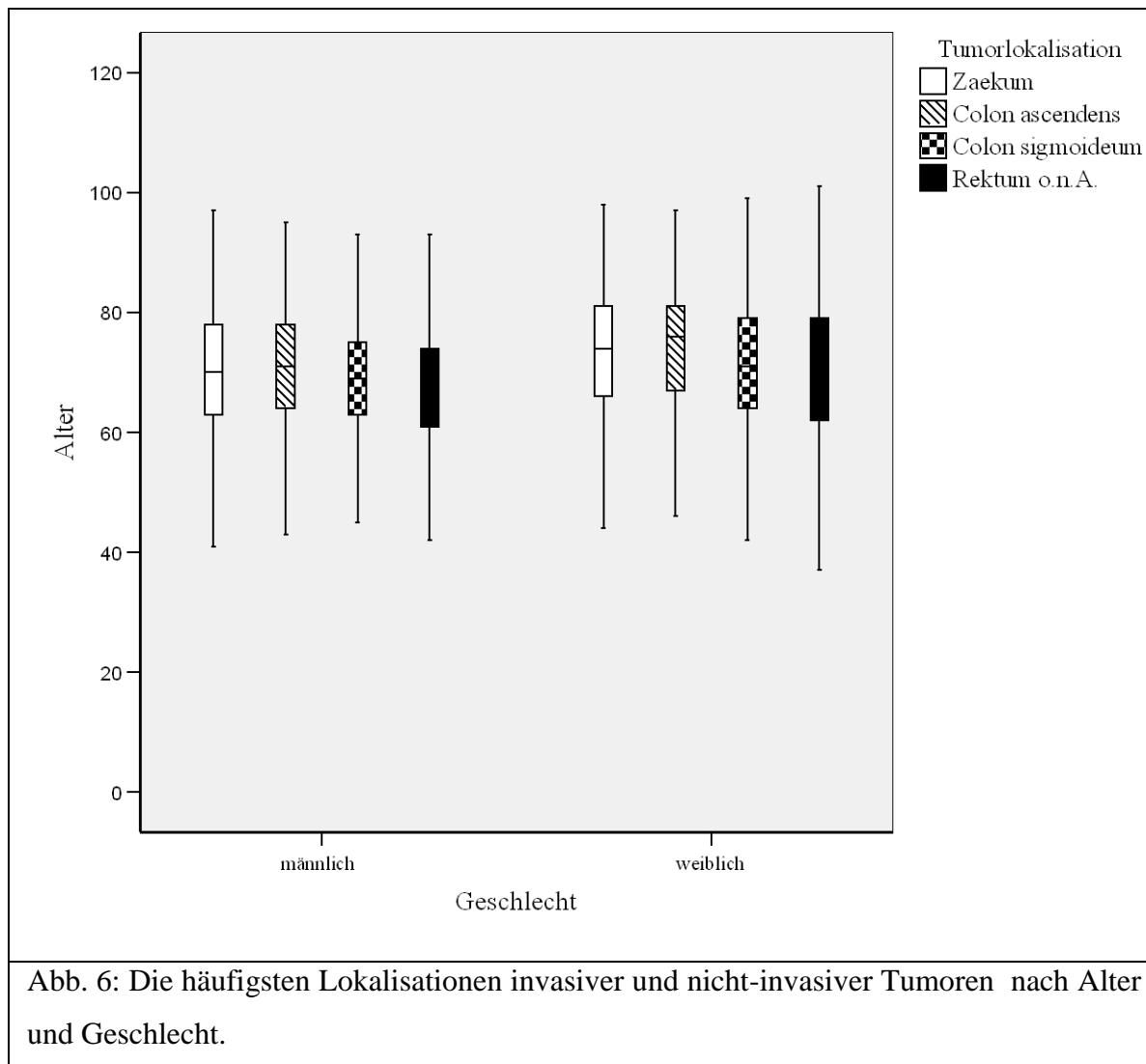
Beim Sigmakarzinom findet sich eine mehrgipflige Altersverteilung mit Maxima bei 66 , 70, 72 und 78 Jahren. Das durchschnittliche Alter ist hier bei 69,6 Jahren (*SD* 10,64 , Median 70,0) anzusiedeln.

Das Colon ascendens als Tumorlokalisation (C18.2) wird deutlich am häufigsten im Alter von 80 Jahren diagnostiziert, das Durchschnittsalter beträgt 72,2 Jahre (*SD* 10,74 , Median 74,0); auch das Zaekumkarzinom hat einen deutlichen Altersgipfel bei 74 Jahren; durchschnittlich sind die Patienten bei Diagnosestellung 71,6 Jahre (*SD* 11,23 , Median 73,0) alt.

Betrachtet man nur die nicht-invasiven Karzinome, so fällt auf, dass die häufigste Lokalisation hier nicht das Rektum, sondern mit 31,7% der Fälle das Colon sigmoideum (C18.7) ist. Es folgen Rektum (C20.9) mit 28,9%, Zaekum (C18.0) mit 6% und Colon ascendens mit 5,8%. Zu beachten ist allerdings, dass ein Anteil von 12,5% der Kategorie „Colon, nicht näher bezeichnet“ (C18.9) zugeordnet ist.

Tab. 6: Die häufigsten Tumorlokalisationen nach Geschlecht und Jahren.

		Jahr							Gesamt
		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	
Frauen	Zaekum (C18.0)	86 (13%)	111 (16%)	113 (14,4%)	135 (17,2%)	119 (14,4%)	128 (14,1%)	136 (16,4%)	828 (14,8%)
	Colon ascendens (C 18.2)	102 (15,5%)	124 (17,9%)	110 (14%)	128 (16,3%)	110 (13,3%)	126 (13,9%)	143 (17,2%)	853 (15,3%)
	Colon Sigmoideum (C 18.7)	227 (34,6%)	213 (30,7%)	240 (30,6%)	279 (35,6%)	279 (33,7%)	306 (33,7%)	244 (29,4%)	1.788 (32,1%)
	Rektum (C 20.9)	241 (36,7%)	244 (35,3%)	321 (40,9%)	317 (40,4%)	320 (38,7%)	348 (38,3%)	306 (36,9%)	2.097 (37,7%)
Männer	Zaekum (C18.0)	55 (8,1%)	70 (10,3%)	84 (10,8%)	92 (9,7%)	110 (12%)	90 (2,9%)	87 (8,7%)	588 (10%)
	Colon ascendens (C 18.2)	84 (12,3%)	90 (13,3%)	91 (11,7%)	104 (11%)	91 (9,9%)	128 (12,7%)	83 (8,3%)	671 (11,5%)
	Colon Sigmoideum (C 18.7)	205 (30,2%)	213 (31,4%)	233 (30%)	314 (33,3%)	306 (33,4%)	315 (31,4%)	262 (26,1%)	1.848 (31,7%)
	Rektum (C 20.9)	334 (49,3%)	312 (46%)	368 (47,4%)	434 (46%)	409 (44,6%)	469 (46,8%)	394 (39,3%)	2.720 (46,7%)



4.3.3 Histomorphologie

Bei den nicht-invasiven Tumoren wurde am häufigsten (67,5% der Fälle) „Hochgradige Dysplasie in tubovillösem Adenom“ gemeldet. 12,5% werden als Adenokarzinom in situ, 11,4% als Adenokarzinom in situ in adenomatösem Polypen gemeldet.

Bei Betrachtung der Fälle mit invasiven Tumoren ergibt sich für 13.274 Patienten (95,7% der Fälle) ein Adenokarzinom.

Mit 2,11% (296 Fällen) kommen Plattenepithelkarzinome sehr viel seltener vor; sie sind allerdings in den Lokalisationen „Anus ohne nähere Angabe“ (C21.0) und Analkanal (C21.1) mit Abstand die häufigsten histologischen Befunde (C21.0: 80%, C21.1: 69,6%).

Die restlichen Untergruppen sollen an dieser Stelle zu spezifischen Karzinomen (166 Fälle, 1,18%), unspezifischen Karzinomen (183 Fälle, 1,3%) und unspezifischen Malignomen (114 Fälle, 0,81%) zusammengefasst werden. Deutliche geschlechtsspezifische

Unterschiede lassen sich beim Vorkommen des Adenokarzinoms nicht feststellen (95,68% der Männer, 93,16% der Frauen). Die Plattenepithelkarzinome hingegen wurden bei Frauen mit 2,87% deutlich häufiger als bei Männern (1,34%) diagnostiziert. Insgesamt bleiben die Anteile der Histologien bei beiden Geschlechtern über die Jahre recht stabil (s. Tabellen 8 und 25).

Für die Jahre 1999-2005 und beide Geschlechter zusammen liegen das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung beim Adenokarzinom bei 69,9 Jahren, beim Plattenepithelkarzinom bei 62,7 Jahren, bei den spezifischen Karzinomen bei 61,0 Jahren, bei den unspezifischen Karzinomen bei 69,6 Jahren und bei den unspezifischen Malignomen bei 77,9 Jahren, vgl. Tab. 7).

Betrachtet man die Geschlechter getrennt, so fällt auf, dass das durchschnittliche Alter der Frauen mehrere Jahre höher ist als das der Männer (Adenokarzinom: 71,7 bei Frauen, 68,3 bei Männern, Plattenepithelkarzinom: 64,0 bei Frauen, 60,0 bei Männern). Lediglich bei den unspezifischen Malignomen ist das Alter (mit 78,0 Jahren bei Frauen und 77,8 Jahren bei Männern) fast gleich. Im Verlauf der Jahre finden sich bei den beiden größten Gruppen, den Adeno- und den Plattenepithelkarzinomen, keine nennenswerten Altersveränderungen.

Tab. 7: Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten der häufigsten histologischen Gruppen

	Histologiegruppe	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2000-2004
Männer	Plattenepithelkarzinome	7	19	7	8	14	23	16	71
		0,8%	2,2%	0,7%	0,7%	1,3%	2,1%	1,6%	1,4%
	Adenokarzinome	826	833	924	1.079	1.042	1.070	938	4.948
		95,6%	94,4%	95,6%	97,0%	96,3%	95,2%	95,2%	95,8%
	Spezif. Karzinome	5	8	8	11	8	9	15	44
		0,6%	0,9%	0,8%	1,0%	0,7%	0,8%	1,5%	0,8%
	Unspezif. Karzinome	20	15	18	7	10	12	10	62
		2,3%	1,7%	1,9%	0,6%	0,9%	1,1%	1,0%	1,2%
	Unspezif. Malignome	6	7	7	3	6	9	4	32
		0,7%	0,8%	0,7%	0,3%	0,6%	0,8%	0,4%	0,6%
Frauen	Plattenepithelkarzinome	18	32	28	33	24	25	42	142
		2,0%	3,5%	2,9%	3,1%	2,3%	2,4%	4,1%	2,8%
	Adenokarzinome	850	851	905	986	1.010	1.005	955	4.757
		92,5%	92,9%	92,1%	92,7%	94,7%	94,5%	92,5%	93,4%
	Spezif. Karzinome	20	9	14	13	14	12	20	62
		2,2%	1,0%	1,4%	1,2%	1,3%	1,1%	1,9%	1,2%
	Unspezif. Karzinome	18	13	14	15	9	11	11	62
		2,0%	1,4%	1,4%	1,4%	0,8%	1,0%	1,1%	1,2%
	Unspezif. Malignome	11	11	19	15	8	6	2	59
		1,2%	1,2%	1,9%	1,4%	0,8%	0,6%	0,2%	1,2%

Tab.8: Durchschnittliches Patientenalter bei Diagnosestellung bei den wichtigsten Histologien (Standardabweichung in Klammern)

	Histologie	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	1999-2005
Männer	Plattenepithelkarzinome	54,4 (8,2)	60,3 (7,7)	58,7 (7,8)	60,3 (7,7)	65,9 (7,4)	58,9 (7,8)	58,9 (7,8)	60,0 (7,7)
	Adenokarzinome	67,9 (7,4)	67,8 (7,4)	68,1 (7,4)	68,2 (7,4)	68,8 (7,4)	68,3 (7,4)	68,9 (7,4)	68,3 (7,4)
	spezifische Karzinome	59,4 (7,8)	58 (7,9)	57,6 (7,9)	66,5 (7,4)	61,4 (7,6)	73,4 (7,5)	62,5 (7,6)	63,2 (7,5)
	Unspezifische Karzinome	67,9 (7,4)	63,9 (7,5)	68,2 (7,4)	53,4 (8,3)	68,1 (7,4)	73,1 (7,5)	68 (7,4)	66,9 (7,4)
	Unspezifische Malignome	73,7 (7,5)	73 (7,5)	82,3 (8,1)	73 (7,5)	75,5 (7,6)	81,4 (8,0)	83,5 (8,2)	77,8 (7,7)
Frauen	Plattenepithelkarzinome	68,4 (7,4)	61,8 (7,6)	59,5 (7,8)	68,2 (7,4)	63,2 (7,5)	66,3 (7,4)	62,7 (7,6)	64,0 (7,5)
	Adenokarzinome	71,7 (7,4)	72,2 (7,4)	71,3 (7,4)	71,3 (7,4)	71,3 (7,4)	71,8 (7,4)	72,1 (7,4)	71,7 (7,4)
	spezifische Karzinome	60,3 (7,7)	54,8 (8,2)	60,9 (7,7)	58,5 (7,8)	59,6 (7,7)	65,3 (7,4)	58 (7,9)	59,7 (7,7)
	Unspezifische Karzinome	68 (7,4)	77,9 (7,7)	76,6 (7,6)	71,7 (7,4)	65,3 (7,5)	73,9 (7,5)	72,1 (7,4)	72,3 (7,4)
	Unspezifische Malignome	80,1 (7,9)	74,7 (7,5)	77,6 (7,7)	82,8 (8,1)	74,5 (7,5)	74 (7,5)	78 (7,7)	79,1 (7,8)

4.3.4 TNM-Klassifikation

Im Folgenden sollen die Tumorstadien entsprechend der TNM-Klassifikation (36) behandelt werden. Für diese Betrachtung wurden vorbestrahlte Patienten (Meldung als „y pt“) ausgeschlossen. Es handelt sich um 236 Patienten (entsprechend 1,55%), so dass 14.988 Fälle eingeschlossen sind.

T-Kategorie

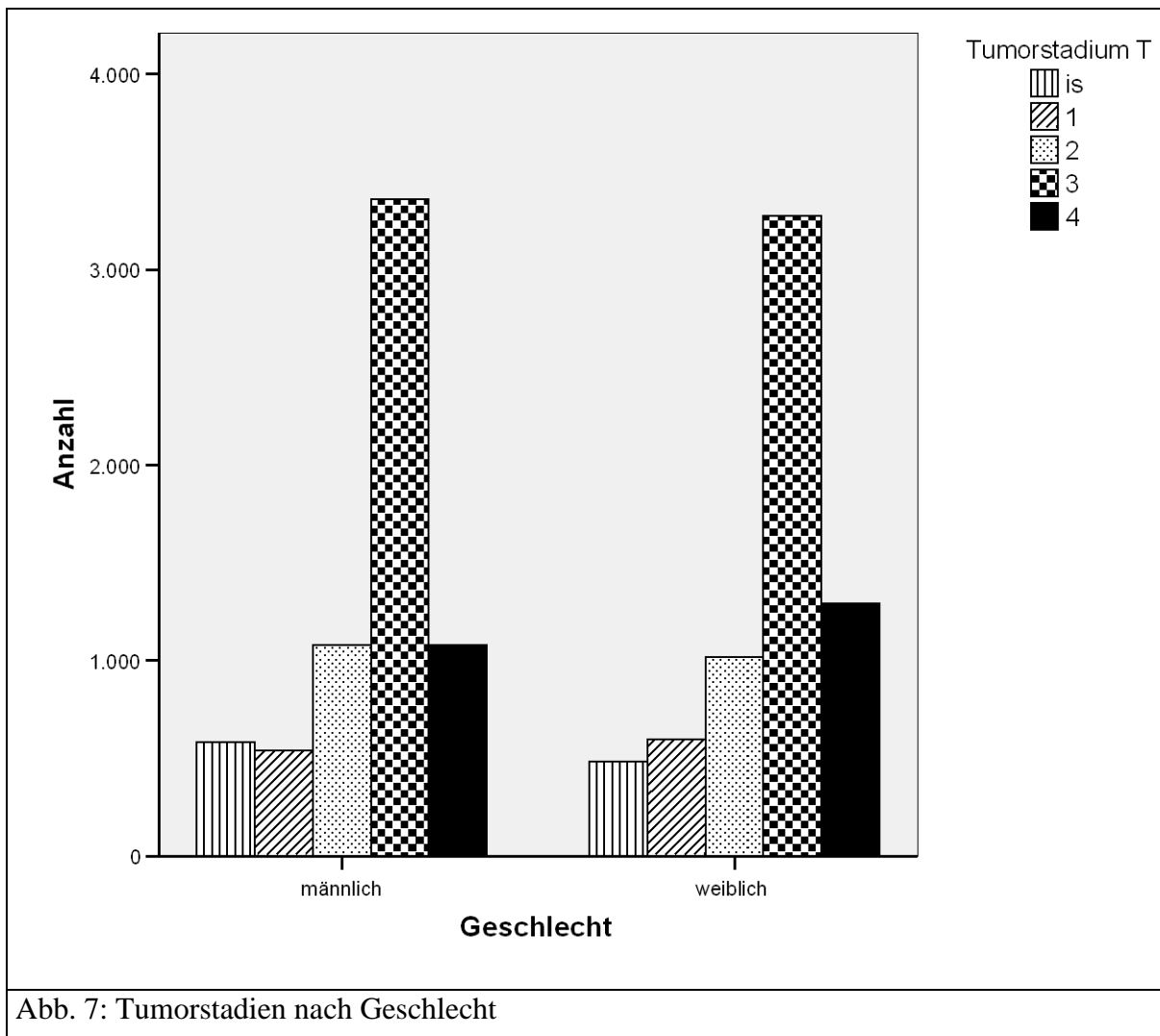
Bei 1.539 Fällen, darunter 750 Männer und 789 Frauen, war die Tumorausbreitung nicht angegeben (Tx). Diese Fälle wurden für die folgende Analyse ausgeschlossen.

Als „T1“, also „Tumor infiltriert die Submukosa“, wurden 1.492 Fälle (=10%), darunter 779 Männer und 713 Frauen eingestuft. Das Durchschnittsalter betrug 68,6 Jahre (SD 7,4) (Männer: 67,8 SD 7,3, Frauen: 69,4 SD 6,6).

Das Stadium „T2“ bedeutet „Tumor infiltriert die Muscularis propria“ und wurde bei 2.025 Patienten (=13,5%, darunter 1.031 Männer, 994 Frauen) diagnostiziert. In der Altersverteilung zeigt sich ein Maximum bei 65 Jahren, im Durchschnitt waren die Patienten 69,5 Jahre alt (SD 7,4) (Männer: 68,8 SD: 7,4, Frauen: 70,2 SD 6,6).

„T3“, d.h. „Tumor infiltriert die Subserosa bzw. das nicht peritonealisierte parakolische bzw. pararektale Gewebe“, wurde 6.517mal (=43,5%) diagnostiziert (davon 3.290 Männer, 3.227 Frauen) und ist somit mit Abstand die häufigste Diagnose. Durchschnittlich sind die Patienten mit „T3“ 69,8 Jahre alt (SD 7,5) (Männer: 68,2 SD: 7,4 , Frauen: 71,5 SD: 7,1), die Kurve der Altersverteilung zeigt einen eher plateauartigen Verlauf mit 3 Maxima bei 63, 71 und 77 Jahren.

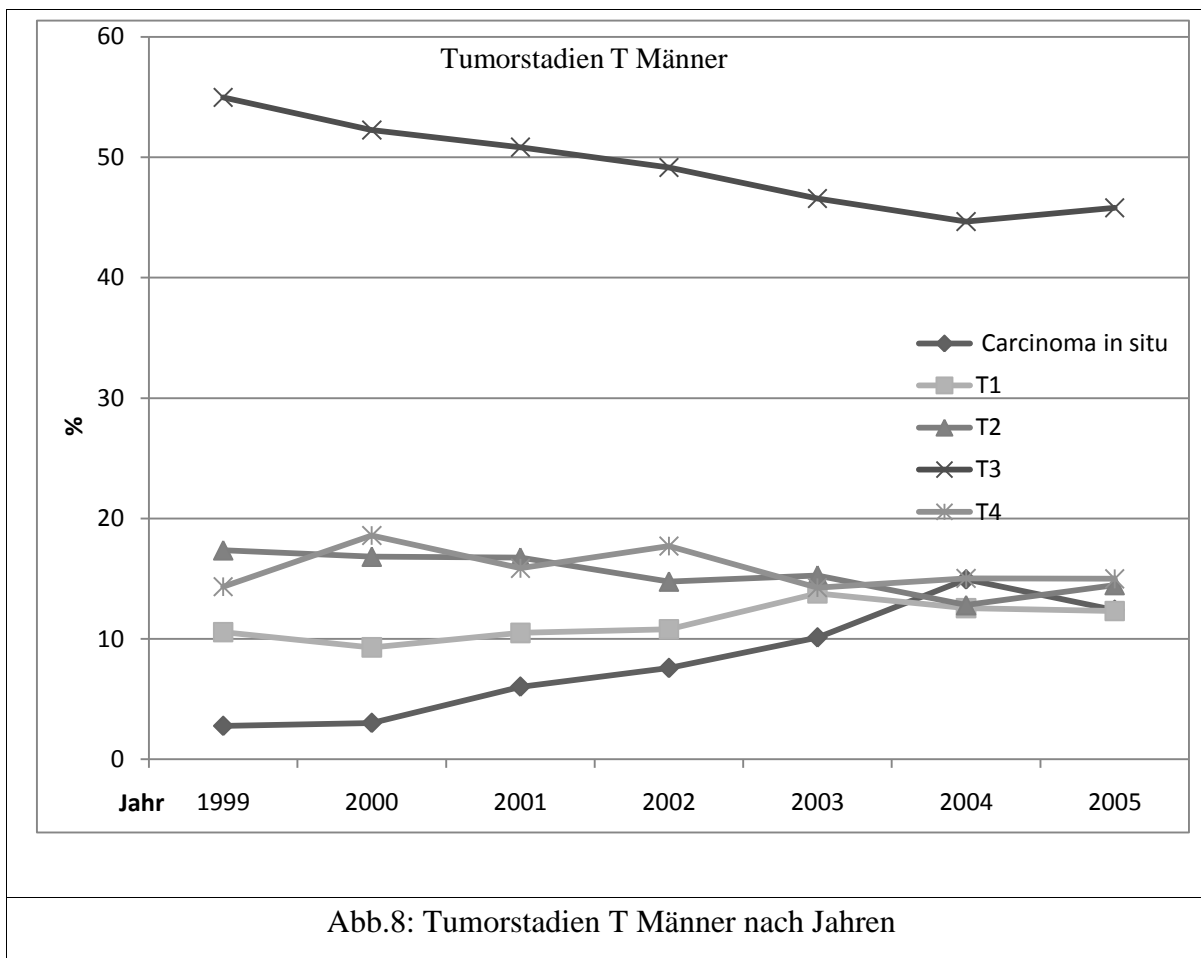
Unter dem Stadium „T4“ bzw. „Tumor perforiert das viszerale Peritoneum und/oder infiltriert direkt andere Organe“ wurden 2.347 Fälle (=15,7%), darunter 1.064 Männer und 1.283 Frauen an das Krebsregister gemeldet. Durchschnittlich sind die Patienten 70,3 (SD 7,5) Jahre alt (Männer: 67,8 SD 7,4 , Frauen: 72,39 SD 7,5), die Altersverteilung zeigt einen Gipfel bei 77 Jahren, vgl. Tab. 9 und Abb. 7).



Tab. 9: Tumorstadium „T“ des Primärtumors nach Jahren und Geschlecht

		Jahr							
		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	Σ
Männer	Carcinoma in situ	22	24	54	80	108	175	120	583
	%	2,77	3,02	6,03	7,58	10,12	14,94	12,41	8,64
	T1	84	74	94	114	147	147	119	779
	%	10,57	9,30	10,50	10,80	13,78	12,55	12,31	11,55
	T2	138	134	150	156	163	150	140	1.031
	%	17,36	16,83	16,76	14,77	15,28	12,81	14,48	15,28
	T3	437	416	455	519	497	523	443	3.290
	%	54,97	52,26	50,84	49,15	46,58	44,66	45,81	48,76
	T4	114	148	142	187	152	176	145	1.064
	%	14,34	18,59	15,87	17,71	14,25	15,03	14,99	15,77

		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	Σ
Frauen	Carcinoma in situ	40	46	104	148	210	303	217	485
	%	2,17	2,65	5,54	6,8	9,79	11,85	9,53	7,24
	T1	74	81	90	113	119	119	117	713
	%	8,94	9,75	9,97	11,3	11,42	11,02	11,49	10,64
	T2	139	117	142	137	145	165	149	994
	%	16,79	14,08	15,73	13,7	13,92	15,28	14,64	14,83
	T3	435	420	449	492	500	474	457	3227
	%	52,54	50,54	49,72	49,2	47,98	43,89	44,89	48,15
	T4	162	191	172	190	176	194	198	1283
	%	19,57	22,98	19,05	19	16,89	17,96	19,45	19,14



Schließlich wurde bei 1.068 Patienten ein „Carcinoma in situ“ registriert, betroffen waren 583 Männer und 485 Frauen. Das durchschnittliche Alter betrug 67,5 Jahre (SD 7,3) (Männer: 66,9 SD 7,1), Frauen: 67,5 SD 6,6).

Die T-Klassifikation der Analkarzinome (C21) unterscheidet sich von derjenigen der kolorektalen Karzinome (C18-C20). Auch hier werden die vorbestrahlten Patienten (y pt) ausgeschlossen. Stadium T1 entspricht einem Tumor kleiner als 2cm, T2 entspricht einem Tumor größer als 2cm kleiner als 5cm, T3 entspricht einem Tumor größer als 5cm. Fallzahlen und Durchschnittsalter sind den Tabellen im Anhang zu entnehmen.

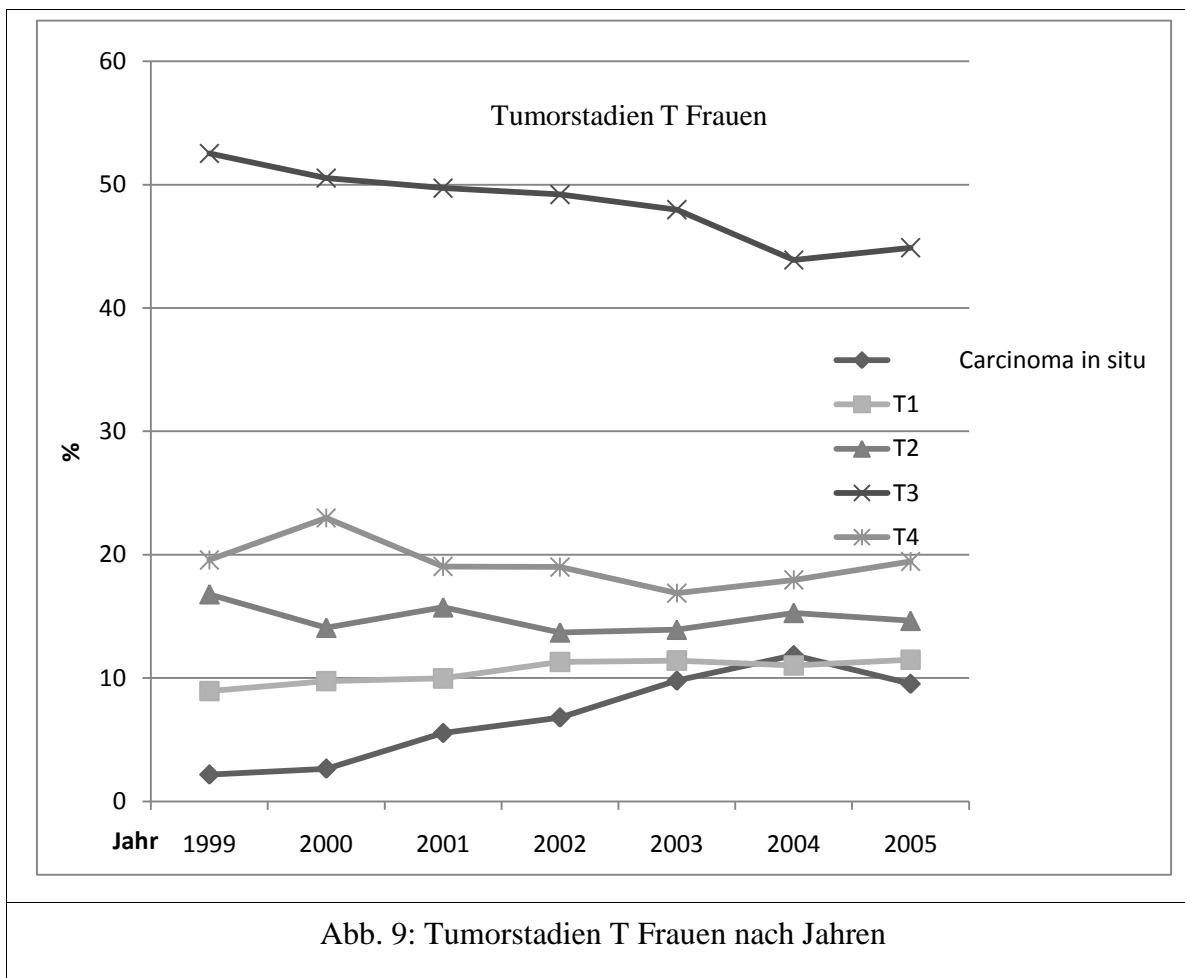


Abb. 9: Tumorstadien T Frauen nach Jahren

N-Kategorie

Die zweite Komponente der TNM-Klassifikation, das „N“, beschreibt den eventuellen Befall regionaler Lymphknoten mit Metastasen. Hier sind zunächst die kolorektalen Karzinome C18-C20 von den Analkarzinomen C21 zu unterscheiden, da hier eine andere Klassifikation gilt. Bezügl. C18-C20 betrachten wir 14.860 Fälle, hiervon sind 1.002 Fälle mit unbekanntem Status abzuziehen (Tx), so dass 13.858 Fälle in die Analyse eingeschlossen sind. Bei 6.137 Patienten (=44%, darunter 3.112 Männer und 3.025 Frauen) konnten keine regionalen Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden („N0“). Das durchschnittliche Alter für N0 liegt bei 70,1 (*SD* 10,89, Median 71,0) Jahren, die Kurve der Altersverteilung zeigt zwei Maxima bei 62 und 65 Jahren. Bei 2.868 Fällen (entsprechend 20,7%, hiervon 1.432 Männer, 1.436 Frauen) wurde die Diagnose „N1“, also „Metastasen in 1-3 regionalen Lymphknoten“ gestellt. Die Altersverteilung hierbei ist eher plateauartig, lässt bei 77 Jahren aber ein Maximum erkennen. Das durchschnittliche Alter der Patienten liegt bei 69,3 Jahren (*SD* 11,24, Median 70,0).

„N2“ bzw. „Metastasen in vier oder mehr regionalen Lymphknoten“ wurde in 2.601 Fällen (18,8%, darunter 1.300 männlich, 1.301 weiblich), an das Register gemeldet.

Das durchschnittliche Alter beträgt 68,7 Jahre (SD 11,61 , Median 69,0), die Verteilungskurve ist zweigipflig mit Maxima bei 67 bzw. 77 Jahren.

Nun zur Betrachtung der Analkarzinome C21. Hier unterscheidet sich die Einteilung von der der Karzinome C18-C20. „N1“ bedeutet „perirektaler Lymphknotenbefall“, „N2“ steht für den unilateralen Befall inguinaler und/oder iliakaler Lymphknoten, „N3“ steht für den beidseitigen Befall iliakaler oder inguinaler Lymphknoten plus den Befall perirektaler Lymphknoten. Wir betrachten 297 Fälle (67 Fälle Nx = unbekannte Fälle bereits ausgeschlossen). N0 wurde in 131 Fällen registriert (entspricht 44%, hiervon 39 männlich, 92 weiblich). N1 wurde 35mal diagnostiziert (entspricht 11,8%, hiervon 8 männlich, 27 weiblich), „N3“, also wurde bei 4 Patienten gestellt, davon 2 männlich, 2 weiblich. Die jeweiligen Durchschnittsalter sind den Tabellen 25 und 26 im Anhang zu entnehmen.

M-Kategorie

Als dritte und letzte Komponente des TNM-Systems bleibt das „M“, also die Aussage, ob Fernmetastasen vorliegen. Auch hier sollen die vorbestrahlten Patienten (y pt) von der Analyse ausgeschlossen werden. Bei 3.069 Patienten, darunter 1.611 Frauen und 1.458 Männer, ist der Status bezüglich Fernmetastasen unbekannt.

Bei 6.144 Patienten konnten Fernmetastasen mit der Diagnose „M0“ verneint werden. Hierunter waren 3.325 männlichen und 3.294 weiblichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter betrug 69,0 Jahre (SD 11,1 , Median 70,0) ; in der Kurve der Altersverteilung läßt sich ein Maximum bei 65 erkennen.

Bei 1.382 Patienten (710 Männer, 672 Frauen) wurden Fernmetastasen gefunden. Das Durchschnittsalter betrug hier 68,6 Jahre (SD 11,7, Median 69,5), ein deutliches Verteilungsmaximum ist hier bei 80 Jahren zu finden. Lebermetastasen wurden bei 770 Patienten diagnostiziert (433 Männer, 337 Frauen), Peritonealmetastasen bei 95 Patienten (39 Männer, 56 Frauen) und Lungenmetastasen bei 58 Patienten (31 Männer, 27 Frauen).

Tab. 10: Metastasierung M0 versus M+ nach Geschlecht und Jahren

	M	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	gesamt
Frauen	M0	478 76,2%	405 70,2%	443 72,4%	502 75,7%	510 76%	537 76,5%	485 75,2%	3.360 74,7%
	M+	149 23,8%	172 29,8%	169 27,6%	161 24,3%	161 24%	165 23,5%	160 24,8%	1.137 25,3%

Männer	M0	449 74,5%	442 72,8%	440 73,4%	546 73,6%	526 72,2%	569 74,8%	471 72,6%	3.443 73,4%
	M+	154 25,5%	165 27,2%	161 26,8%	196 26,4%	203 27,8%	192 25,2%	178 27,4%	1.249 26,6%

4.3.5 UICC-Klassifikation

In der Klinik und international üblich ist das Staging des Tumors nach der UICC - Klassifikation (UICC = Union internationale contre le cancer). Die fünf UICC-Kategorien berücksichtigen und gewichten die Merkmale der TNM-Klassifikation. Wie bei den TNM-Stadien werden im Folgenden die vorbestrahlten Patienten (y pt) ausgeschlossen. Es sollen zunächst die UICC-Stadien der kolorektalen Karzinome (C18-C20) betrachtet werden. Hier entspricht Stadium 0 dem Carcinoma in situ, Stadium Ia bedeutet die Beschränkung auf Mukosa und Submukosa, Ib die Infiltration der Muscularis propria. Bei Stadium II sind alle Wandschichten infiltriert bzw. die Darmwand überschritten, bei Stadium III sind regionale Lymphknoten oder die Umgebung infiltriert. Unabhängig vom Stadium des Primärtumors oder regionalen Lymphknotenbefalls werden alle Fälle mit Fernmetastasen dem Stadium IV zugerechnet, vgl. Tab. 3.

Im Krebsregister Schleswig-Holstein liegt der Anteil der Fälle kolorektaler Karzinome (C18-C20), die mit UICC-Klassifikation gemeldet wurden, über die Jahre 1999-2005 relativ konstant bei etwa 67%.

Bei Frauen liegt der Anteil dabei mit 65,38% etwas niedriger als bei Männern mit 68,96%. Im Folgenden sollen die UICC-Stadien näher betrachtet werden, die aus den vorliegenden TNM-Stadien hergeleitet wurden, auch hier wurden wieder die vorbestrahlten Patienten ausgeschlossen, so dass insgesamt 14988 Fälle betrachtet werden.

Über die Jahre 1999-2005 ist Stadium III mit 24,8% das häufigste Tumorstadium bei beiden Geschlechtern (s. Tab. 11). Es folgen dicht Stadium IV (23,9%) und Stadium II (23%) und schließlich Stadium I (16,6%) und 0 (11,6%). Bei Betrachtung der geschlechtsspezifischen Zahlen zeigen sich keine nennenswerten Unterschiede, bei den Anteilen der einzelnen Tumorstadien liegen die Abweichungen im Bereich von 1-2 Prozentpunkten.

Auffällig hingegen ist die Zunahme des Stadiums 0 bei beiden Geschlechtern im Lauf der Jahre 1999 (2,8%) bis 2005 (15,7%) bei einem Durchschnittsanteil von 11,63%.

Tab. 11: UICC-Klassifikation nach Jahren und Geschlecht C18-C20

	UICC	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	Σ
Männer	0	20	33	66	83	112	183	127	624
	%	3,3	5,4	10,4	10,4	13,9	20,5	17,3	12,3
	I	113	109	121	131	150	138	112	874
	%	18,7	17,7	19,0	16,4	18,6	15,5	15,2	17,2
	II	159	143	140	179	158	186	154	1.119
	%	26,3	23,2	22,0	22,4	19,6	20,9	21,0	22,0
	III	159	170	151	210	186	197	167	1.240
	%	26,3	27,6	23,7	26,3	23,1	22,1	22,7	24,4
	IV	153	162	158	197	200	188	175	1233
	%	25,3	26,3	24,8	24,6	24,8	21,1	23,8	24,2
Gesamt	604	617	636	800	806	892	735	5.090	
Frauen	0	15	28	64	76	105	133	98	519
	%	2,5	4,9	10,0	11,0	14,2	16,9	14,0	11,0
	I	111	92	97	102	122	127	111	762
	%	18,2	16,1	15,1	14,7	16,5	16,2	15,9	16,1
	II	152	151	158	163	175	184	162	1.145
	%	24,9	26,4	24,7	23,5	23,6	23,4	23,2	24,2
	III	186	133	158	194	179	179	169	1.198
	%	30,4	23,3	24,7	28,0	24,2	22,8	24,2	25,3
	IV	147	167	164	158	160	163	158	1117
	%	24,1	29,3	25,6	22,8	21,6	20,7	22,6	23,6
Gesamt	611	571	641	693	741	786	698	4.741	

Im Durchschnitt war das Alter bei Diagnosestellung der UICC-II-diagnostizierten Patienten beider Geschlechter mit 70,3 Jahren am höchsten, der UICC-0 diagnostizierten mit 67,6 Jahren am niedrigsten. Bei Frauen ist das Alter in den meisten Stadien etwa 2-3 Jahre höher als bei Männern (s. Tabelle 11).

Tab. 12: durchschnittliches Patientenalter bei Diagnosestellung nach UICC-Stadium C18-C20

	UICC	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	1999-2005
Männer	0	65,7	66,6	68,3	67,0	66,4	66,4	68,0	67,0
	I	67,0	68,8	68,1	68,6	68,0	68,7	68,8	68,3
	II	68,9	66,9	67,7	68,6	69,5	68,8	68,1	68,4
	III	66,7	66,5	67,5	66,7	66,7	66,0	67,6	66,8
	IV	67,1	66,1	67,2	67,1	67,0	68,2	68,5	67,3
	Gesamt	67,4	66,9	67,7	67,5	67,5	67,5	68,2	67,5
Frauen	0	65,5	67,8	68,8	68,4	69,5	66,9	69,5	68,4
	I	70,7	72,5	67,2	68,2	68,1	69,6	69,8	69,4
	II	73,2	72,4	71,8	73,1	70,4	72,0	72,4	72,2
	III	69,4	69,9	69,5	70,5	70,2	70,4	69,6	69,9
	IV	69,0	70,3	68,5	67,7	70,1	71,5	72,1	69,9
	Gesamt	70,4	71,0	69,4	69,9	69,8	70,3	70,8	70,2

Die Einteilung der Analkarzinome (C21) in UICC-Stadien unterscheidet sich von derjenigen der kolorektalen Karzinome. Hierbei entspricht Stadium I dem TNM-Stadium T1 N0 M0, Stadium II den TNM-Stadien T2 N0 M0 bzw. T3 N0 M0, Stadium IIIa entspricht den TNM-Stadien T1-3 N1 M0 bzw. T4 N0 M0 und Stadium IIIb entspricht den TNM-Stadien T1-4 N1-3 M1, wobei hier jeweils die TNM-Stadieneinteilung der Analkarzinome (s.o.) zugrunde gelegt wird. Die entsprechenden Fallzahlen und Durchschnittsalter sind Tabelle 26 im Anhang zu entnehmen.

4.3.6 Therapie

Einer Chemotherapie unterzogen sich 2.647 Patienten (27,6%). 3.770 Patienten (39,3%) erhielten keine Chemotherapie, bei 3.168 Patienten (33,1%) liegt diesbezüglich keine Information vor.

Bei 11.478 Patienten (75,4%) war eine Operation dokumentiert, 590 Patienten (3,9%) wurden nicht operiert. Bei 3.156 Patienten (20,7%) liegt keine Information vor.

In Abhängigkeit des Invasionsfortschritts (unter Ausschluss der vorbestrahlten Patienten) lässt sich ermitteln: 71,6% der T1-, 83,5% der T2-, 83,2% der T3- und 86,3% der T4-diagnostizierten Patienten unterzogen sich einer Operation.

85,6% der Patienten mit Befall der regionalen Lymphknoten wurden operiert, Patienten ohne regionalen Lymphknotenbefall wurden zu 85,4% operiert.

89,2% der Patienten ohne Fernmetastasen und 81,2% der Patienten mit Fernmetastasen unterzogen sich einer Operation.

Die operierten Patienten waren im Schnitt 69,5 Jahre (SD 11,28, Median 70,0) alt und zu 49,9% männlich, zu 50,1% weiblich. Die nicht operierten Patienten waren mit 72,8 Jahren (SD 13,02, Median 74,0) etwa drei Jahre älter und etwas seltener männlichen Geschlechts (47,1% Männer, 52,9% Frauen).

In Abhängigkeit zum Invasionsfortschritt lässt sich (unter Ausschluss der vorbestrahlten Patienten) feststellen:

Bei 7,8% der T1-diagnostizierten, 16,8% der T2-diagnostizierten, 34,5% der T3-diagnostizierten und 42,2% der T4-diagnostizierten Patienten wurde eine Chemotherapie dokumentiert; ebenso bei 14,8% der Patienten ohne Befall der regionalen Lymphknoten, bei den N1-diagnostizierten Patienten bei 49,7% und bei den N2-diagnostizierten Patienten zu 49%.

Bei vorhandenen Fernmetastasen wurde eine Chemotherapie zu 43,1% dokumentiert, ohne einen solchen Befund zu 31,9%.

Eine Bestrahlung wurde bei 1.957 Patienten vorgenommen (12,8%), 7805 Patienten (51,2%) wurden nicht bestrahlt. Keine Information darüber haben wir bei 5462 Patienten (35,9%).

Von den 1957 bestrahlten Patienten waren 1.148 (58,7%) männlich und 809 (41,3%) weiblich.

Relevante Unterschiede bezüglich der Abhängigkeit der Bestrahlung von Tumorinvasionstiefe und Ausbreitung zeigen sich nicht; jedoch ist die Bestrahlungsrate von rektalen Karzinomen mit 30,9% deutlich höher als bei den anderen Entitäten (Colon sigmoideum mit 2,6%, Zaekum 1,2%, Colon ascendens 1,3%).

4.3.7 Inzidenz und Mortalität

Die sog. rohe Inzidenzrate gibt die innerhalb eines bestimmten Zeitraumes aufgetretenen Erkrankungsfälle innerhalb einer Population wieder. In diesem Falle betrachten wir die Bevölkerung Schleswig-Holsteins über den Zeitraum des jeweiligen Jahres. Wie nach internationalen Standards üblich wurden für die folgenden Inzidenzzahlen DCO-Fälle mit eingeschlossen.

Tab. 13: Inzidenz kolorektaler Karzinome (invasiv und nicht-invasiv) rohe Rate

Inzidenz Rohe Rate n/100 000							
Jahr	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Männer	82,4	79,0	82,6	93,9	89,9	90,9	81,9
Frauen	90,7	87,6	86,0	90,7	88,6	85,6	86,1

Für Männer ergibt sich für die Jahre 1999-2005 somit eine durchschnittliche rohe Inzidenzrate von 87,3 Fällen je 100 000 Einwohner, für Frauen eine durchschnittliche rohe Inzidenzrate von 87,7 Fällen je 100 000 Einwohner.

Von Altersstandardisierung spricht man, wenn die vorhandene Altersstruktur der Bevölkerung durch eine Standard-Altersverteilung ersetzt wird. In diesem Verfahren wurde die Europa-Standardisierung gewählt. Es ergeben sich die folgenden altersstandardisierten Inzidenzraten:

Tab. 14: Inzidenz altersstandardisierte Rate (Europastandard)

Inzidenz Altersstandardisierte Rate n/100 000							
Jahr	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Männer	69,8	65,7	67,0	74,4	69,1	68,7	60,5
Frauen	52,2	49,0	49,9	52,1	51,4	48,2	47,6

Für Männer ergibt sich in den Jahren 2000-2004 eine durchschnittliche altersstandardisierte Inzidenzrate von 69,1 Fällen je 100.000 Einwohner, die für Frauen in den Jahren 1999-2005 beträgt 50,2 Fälle je 100.000 Einwohner.

Es wurden in den Jahren 1999-2005 folgende rohen Mortalitätsraten ermittelt:

Tab. 15: Darmkrebs-Mortalität rohe Rate

Mortalität rohe Rate n/100 000							
Jahr	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Männer	30,8	28,7	31,4	30,2	33,9	33,1	32,5
Frauen	39,2	38,5	38,1	32,9	35,9	35,2	32,3

Für die Jahre 1999-2005 errechnet sich eine durchschnittliche rohe Mortalitätsrate von 31,46 Fällen je 100.000 Einwohner für Männer, für Frauen ergibt sich eine mittlere rohe Mortalitätsrate von 36,1 Fällen je 100.000 Einwohner.

Auch die Mortalitätsrate soll im Folgenden altersstandardisiert betrachtet werden.

Tab. 16: Darmkrebs-Mortalität altersstandardisierte Rate (Europastandard)

Mortalität Altersstandardisierte Rate n/100 000							
Jahr	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Männer	26,4	23,8	25,5	24,2	26,6	25,0	24,0
Frauen	20,0	20,0	19,8	16,6	18,7	18,1	16,1

Im Mittel beträgt die altersstandardisierte Mortalitätsrate für Männer in den Jahren 1999-2005 24,97 Fälle je 100.000 Einwohner, für Frauen errechnet sich eine mittlere altersstandardisierte Mortalitätsrate von 18,62 Fällen je 100.000 Einwohner.

4.3.8 Inzidenz und Mortalität nach Landkreisen

Tab. 17: Die rohe Inzidenz (C18-C21), geordnet nach Landkreisen 2000-2004 inkl. DCO-Fälle:

Rohe Inzidenz nach Landkreisen n/100 000		
Kreis	Männer	Frauen
Flensburg (kreisfreie Stadt)	90,1	99,3
Kiel (kreisfreie Stadt)	89,0	95,4
Lübeck (kreisfreie Stadt)	94,3	102,1
Neumünster (kreisfreie Stadt)	101,3	93,3
Landkreis Dithmarschen	99,6	96,2
Landkreis Herzogtum Lauenburg	79,5	68,6
Landkreis Nordfriesland	80,8	96,7
Landkreis Ostholstein	105,4	97,1
Landkreis Pinneberg	79,9	81,3
Landkreis Plön	92,0	88,6
Landkreis Rendsburg-Eckernförde	87,7	89,8
Landkreis Schleswig-Flensburg	83,5	81,9
Landkreis Segeberg	71,7	72,2
Landkreis Steinburg	98,4	101,6
Landkreis Stormarn	80,3	73,2

Tab. 18: Die rohe Mortalität (C18-C21) geordnet nach Landkreisen:

Rohe Mortalität nach Landkreisen n/100 000		
Kreis	Männer	Frauen
Flensburg (kreisfreie Stadt)	25,3	38,4
Kiel (kreisfreie Stadt)	29,2	34,2
Lübeck (kreisfreie Stadt)	28,5	43,3
Neumünster (kreisfreie Stadt)	35,8	43,5
Landkreis Dithmarschen	38,2	36,7
Landkreis Herzogtum Lauenburg	35,7	38,5
Landkreis Nordfriesland	30,4	34,8
Landkreis Ostholstein	36,0	40,8
Landkreis Pinneberg	30,7	32,8
Landkreis Plön	30,0	32,8
Landkreis Rendsburg-Eckernförde	31,3	36,4
Landkreis Schleswig-Flensburg	32,8	30,8
Landkreis Segeberg	27,1	27,5
Landkreis Steinburg	35,9	43,4
Landkreis Stormarn	29,8	37,7

Tab. 19: Die altersstandardisierte Inzidenz (C18-C21) inkl. DCO-Fälle betrug 2000-2004:

Altersstandardisierte Inzidenz nach Landkreisen n/100 000		
Kreis	Männer	Frauen
Flensburg (kreisfreie Stadt)	74,9	55,2
Kiel (kreisfreie Stadt)	78,6	55,3
Lübeck (kreisfreie Stadt):	68,2	49,7
Neumünster (kreisfreie Stadt)	79,1	48,8
Landkreis Dithmarschen	75,5	56,1
Landkreis Herzogtum Lauenburg	62,6	37,9
Landkreis Nordfriesland	63,4	56,5
Landkreis Ostholstein	72,2	49,9
Landkreis Pinneberg	63,5	49,6
Landkreis Plön	74,1	49,8
Landkreis Rendsburg-Eckernförde	71,0	53,8
Landkreis Schleswig-Flensburg	68,1	48,2
Landkreis Segeberg	61,4	47,2
Landkreis Steinburg	80,2	59,3
Landkreis Stormarn	62,4	41,3

Tab. 20: Die altersstandardisierte Mortalität (C18-C21) betrug durchschnittlich:

Altersstandardisierte Mortalität nach Landkreisen n/100 000		
Kreis	Männer	Frauen
Flensburg (kreisfreie Stadt)	21,1	20,5
Kiel (kreisfreie Stadt)	26,0	17,6
Lübeck (kreisfreie Stadt)	20,3	19,1
Neumünster (kreisfreie Stadt)	27,4	21,4
Landkreis Dithmarschen	28,6	19,0
Landkreis Herzogtum Lauenburg	28,5	18,7
Landkreis Nordfriesland	24,2	18,1
Landkreis Ostholstein	24,2	18,6
Landkreis Pinneberg	24,6	18,3
Landkreis Plön	24,7	16,5
Landkreis Rendsburg-Eckernförde	25,8	20,3
Landkreis Schleswig-Flensburg	26,6	16,3
Landkreis Segeberg	24,0	17,0
Landkreis Steinburg	29,2	22,0
Landkreis Stormarn	23,2	18,9

Es fallen große Unterschiede zwischen rohen Daten und altersstandardisierten Daten auf, insbesondere sind bei altersstandardisierten Daten die Differenzen zwischen den Geschlechtern deutlich kleiner. Auch die Differenzen zwischen ländlichem und städtischem Raum verringern sich bei den altersstandardisierten Werten. Ein generelles Verteilungsmuster entsprechend geographischer Gegebenheiten ist nicht ersichtlich. Bei den altersstandardisierten Werten sind sowohl Inzidenz als auch Mortalität bei Frauen niedriger als bei Männern, was bei den Rohdaten nicht immer der Fall ist.

4.3.9 Entwicklung der altersspezifischen Inzidenz und Mortalität

Bei der Betrachtung der Entwicklung der Inzidenz der Altersgruppen (40-49, 50-59, 60-69, 70-79 sowie über 80 Jahre) zeigt sich insgesamt ein konstantes Bild. Bei den Männern zeigt sich ein dezenter Anstieg speziell in den höheren Altersgruppen, wohingegen bei den Frauen ein Anstieg eher in der Gruppe der 50-59jährigen zu finden ist.

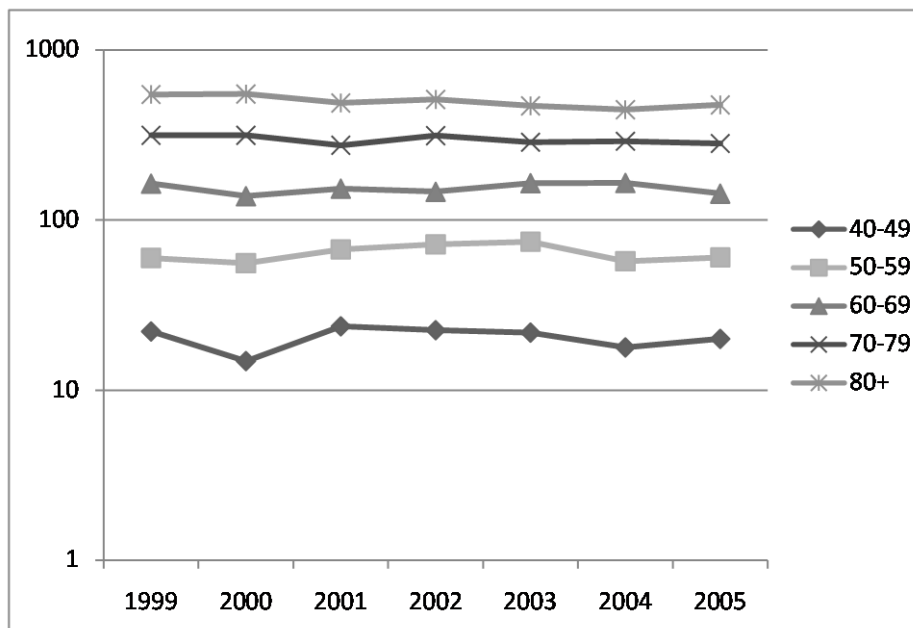


Abb.10: Darmkrebs-Inzidenzverlauf der Jahre 1999-2005 nach Altersgruppen, Frauen

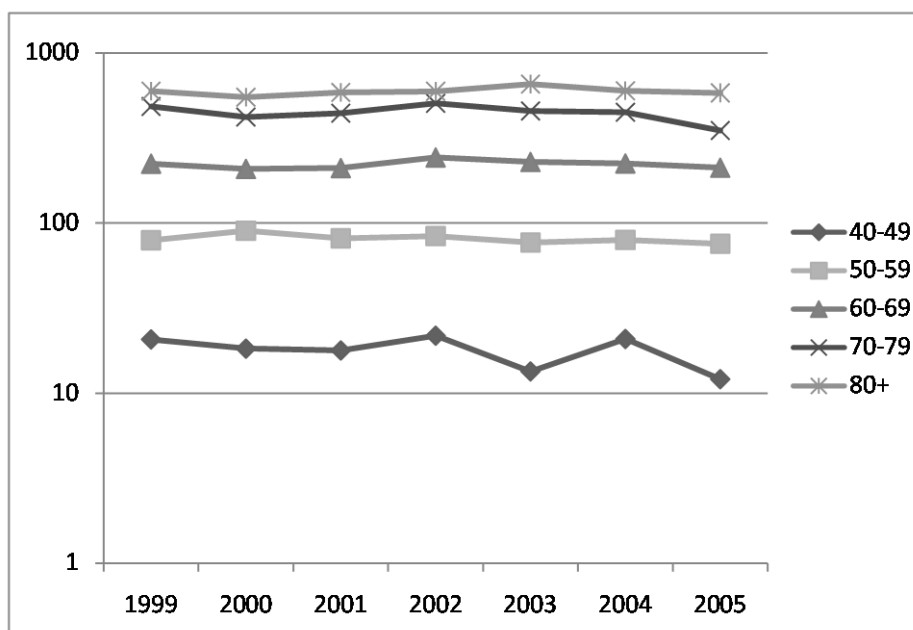


Abb. 11: Darmkrebs-Inzidenzverlauf der Jahre 1999-2005 nach Altersgruppen, Männer

Auch bei der Mortalität zeigt sich eine insgesamt konstante Situation in den Jahre 1999-2005. Bei den Männern der mittleren Altersgruppen lässt sich ein dezenter Anstieg feststellen, bei den höchsten Altersgruppen beider Geschlechter hingegen ein leichter Rückgang.

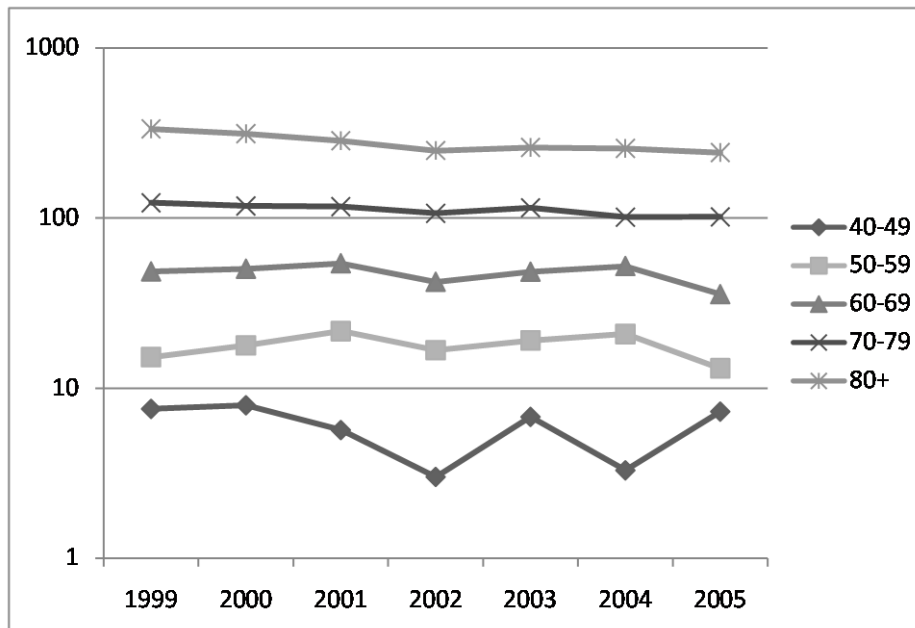


Abb. 12: Darmkrebs-Mortalitätsverlauf der Jahre 1999-2005 nach Altersgruppen, Frauen

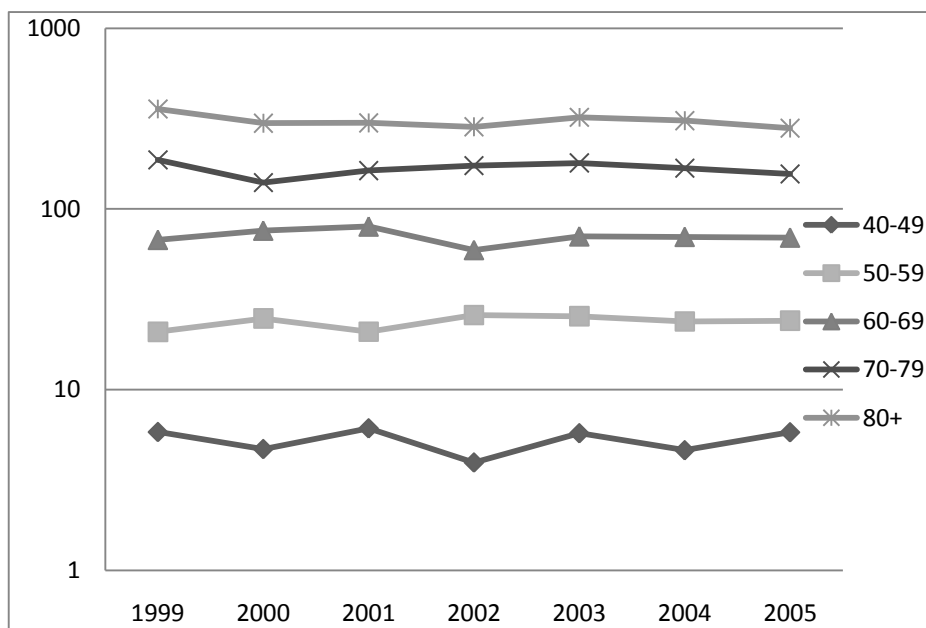


Abb. 13: Darmkrebs-Mortalitätsverlauf der Jahre 1999-2005 nach Altersgruppen, Männer

5. Diskussion

Die im vorhergehenden Kapitel dargestellten Ergebnisse zur Epidemiologie der kolorektalen Karzinome in Schleswig-Holstein (Alter, Geschlecht, Lokalisation, Histologie, Stadien, Therapie, Inzidenz und Mortalität roh und altersstandardisiert) soll im folgenden Teil vor dem Hintergrund nationaler und internationaler Daten und vorliegenden Studien diskutiert werden. Als Vergleichskollektiv wurden mir freundlicherweise zur Auswertung auch Daten des Krebsregisters Saarland zur Verfügung gestellt. Abschließend sollen die bisherigen Früherkennungsmaßnahmen analysiert und in den Kontext der Ergebnisse aus Schleswig-Holstein gesetzt werden.

5.1 Stärken und Schwächen der Untersuchung/Vergleichbarkeit der Daten

Eine Stärke der vorliegenden Studie besteht in der großen Fallzahl von 18.225 Personen; eine über die Jahre zunehmende Vollständigkeit (nach RKI) weist auf eine umfassende Erhebung der Daten und einen hohen und validen Populationsbezug zur Bevölkerung Schleswig-Holsteins hin.

Einschränkend wirkt sich der vor allem zu Beginn der Registrierung recht hohe DCO-Anteil aus; daher wurden die DCO-Fälle bei der Vorstellung der klinischen Ergebnisse ausgeklammert. Im Folgenden sollen die DCO-Fälle zunächst separat betrachtet werden.

5.2 Diskussion der Einzelfunde

5.2.1 DCO-Fälle

Von den insgesamt 18.225 Fällen waren 3.001 (etwa 16,5%) DCO-Fälle. Der DCO-Anteil ist von 20,6% 1999 auf 12,1% 2005 gesunken. Im Vergleich hierzu liegt der DCO-Anteil im Saarland nur bei 2,6%. Das Krebsregister im Saarland ist eine der ältesten Krebsregisterstellen in Deutschland und wurde 1967 als eines der ersten bevölkerungsbezogenen Krebsregister in Westdeutschland als Modellregister gegründet, 1979 wurden durch das Landeskrebsregistergesetz bzw. 1995 durch das Bundeskrebregistergesetz dauerhafte gesetzliche Grundlagen geschaffen. Der Anteil der DCO-Meldungen korreliert üblicherweise mit der Bestehensdauer der Krebsregister in den einzelnen Bundesländern. Die Abnahme des Anteils der DCO-Fälle in Schleswig-Holstein über die Jahre 1999-2005 ist im Wesentlichen auf zwei Punkte zurückzuführen: Zum einen steigt die Meldetätigkeit an, damit werden die meisten Krebspatienten zu Lebzeiten registriert. Zum anderen gilt zu bedenken, dass Patienten, die vor der Gründung des

Krebsregisters erkrankten, dann erst durch ihr Versterben mittels Todesbescheinigung registriert werden. Diese DCO-Fälle werden nach internationalen Regeln zur Inzidenz hinzugezählt. Dadurch könnte eine falsch hohe Anzahl an Neuerkrankungen für das entsprechende Jahr vorgetäuscht werden. Der Anteil der DCO-Fälle insbesondere bei jungen Krebsregistern ist in der Regel neben der Zeit des Bestehens auch durch die Prognose des Tumors bestimmt: je schlechter die Prognose eines Tumors ist, desto niedriger ist der zu erwartende unvermeidbare Anteil der DCO-Meldungen (33). Die DCO-Fälle für das kolorektale Karzinom teilen sich auf in 1.780 Frauen (59,9%) und 1.221 Männer (40,1%), der Frauenanteil ist hier also deutlich höher. Das durchschnittliche Alter der DCO-Fälle liegt bei 75,4 Jahren für Männer und 81,3 Jahren für Frauen (für beide 78,9 Jahre). Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung ohne DCO-Fälle liegt mit 69,5 Jahren für beide Geschlechter (für Männer bei 68,1 Jahren, für Frauen bei 71,10 Jahren) also ganz erheblich niedriger, besonders ausgeprägt ist mit über 10 Jahren dieser Unterschied bei Frauen. Dies ist eine ähnliche Situation wie im Saarland, denn auch hier liegt der Anteil der Frauen mit 63,8% der DCO-Fälle deutlich höher als bei den Männern, auch ist das Durchschnittsalter mit knapp 82 Jahren fast sieben Jahre höher als das der Männer (75,9 Jahre).

Da bei DCO-Meldungen die Patienten versterben, ohne dass dem Krebsregister eine histologische Diagnosesicherung bekannt ist, könnte man vermuten, dass die Histologie bei älteren Patienten häufiger fehlt und daher zögerlicher diagnostiziert bzw. therapiert wird; diese würde auch durch den bei Frauen späteren durchschnittlichen Erkrankungszeitpunkt erklären, warum häufiger Frauen als Männer als DCO-Fälle registriert werden. Sicherlich spielt auch das Vorhandensein von Begleiterkrankungen eine Rolle, die im Alter wahrscheinlicher sind und die Diagnose erschweren oder eine operative bzw. Chemotherapie unmöglich machen und somit auf weitergehende Diagnostik mangels klinischer Relevanz verzichtet wird. Vermutlich liegt im höheren Alter auch die Hemmschwelle höher, bei Symptomen wie Blutbeimengung des Stuhls einen Arzt aufzusuchen.

5.2.2 Geschlechterverteilung und Alter bei Darmkrebs-Fällen in Schleswig-Holstein

Nach Ausschluss der DCO-Fälle ergibt sich in Schleswig-Holstein eine ausgewogene Geschlechtsverteilung der Fälle: 50,2% männlich (7645 Fälle) und 49,8% weiblich (7.579 Fälle). Im Vergleich zum Saarland mit 52,2% Männern und 47,7% Frauen bei insgesamt 6.913 betrachteten Fällen (ebenfalls nach Ausschluss der DCO-Fälle) zeigt sich somit eine

ganz ähnliche Situation. Das mittlere Erkrankungsalter bei den kolorektalen Karzinomen liegt in Schleswig-Holstein für beide Geschlechter bei etwa 69,5 Jahren, im Saarland ebenfalls exakt bei 69,5 , und betrachtet man die Geschlechter getrennt, so ergeben sich für Frauen 71,4 Jahre, bei Männern etwa 67,8 Jahre (Bundesdurchschnitt: Frauen 75 Jahre, Männer 69 Jahre) (22).

Im Verlauf der Jahre seit 1999 lässt sich bei Männern eine geringe Steigerung des Durchschnittsalters bei Erkrankung beobachten, während bei Frauen das Alter relativ konstant bleibt.

Wie kommt es zu den unterschiedlichen Durchschnittsaltern bei Diagnosestellung von etwa 3-4 Jahren zwischen den Geschlechtern? Wie wir später noch sehen werden, ist die Stadienverteilung recht ähnlich, d.h. es liegt nicht daran, dass bei Frauen zu einem relativ späteren Zeitpunkt nach Erkrankung die Diagnose gestellt wird. Auch bei anderen Krankheiten sehen wir frühere Erkrankungsalter der Männer, etwa bei den Herz-Kreislauf-Erkrankungen (das durchschnittliche Alter für den ersten Myokardinfarkt liegt bei Männern etwa 9 Jahre niedriger als bei Frauen). Hierfür sind neben den „klassischen“ kardiovaskulären Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie, Hyperlipid/-cholesterinämie und Bewegungsmangel sowie hormonellen Faktoren die Ursachen auch in einer weniger ausgewogenen Ernährung zu finden (4). Dies könnte auch bei den kolorektalen Karzinomen, so etwa durch höheren Fleischkonsum der Männer, eine Rolle spielen. In Deutschland ist der Konsum von Fleisch- und Wurstwaren bei Männern pro Kopf etwa doppelt so hoch wie bei Frauen (5). Ein weiterer Grund für das frühere Erkrankungsalter könnte auch sein, dass Frauen bereits früher und häufiger zu einer Krebsfrüherkennungsuntersuchung bereit sind (6). Allerdings sollte man basierend auf dieser Annahme bei Frauen eine Verschiebung zu niedrigeren Tumorstadien hin vermuten, was sich in unseren Daten allerdings nicht zeigt. Daher scheinen eher vermehrte Risikofaktoren oder das männliche Geschlecht selbst zu einem früheren Erkrankungsalter zu führen.

Der Vergleich der Daten des Krebsregisters Schleswig-Holstein mit denen des Krebsregisters Saarland, einer international anerkannten Registerstelle, zeigt insgesamt für die Alters- und Geschlechtsverteilung eine gute Übereinstimmung. Die Qualität und Validität der Krebsregisterdaten für Darmkrebs in Schleswig-Holstein, insbesondere der letzten Jahre, dürfte sich damit ähnlich hohem Niveau wie im Saarland befinden. Die Daten dürften anhand der Vollzähligkeitsschätzung des RKI aussagekräftig sein.

5.2.3 Lokalisation und Histologie

Bei beiden Geschlechtern dominiert das Rektum als Lokalisation im untersuchten Patientenkollektiv sowie auch in den Daten aus dem Saarland ganz eindeutig als häufigste Lokalisation. In der gängigen Literatur wird hier von etwa 60% im Rektum und 20-25% im Colon sigmoideum gesprochen (1). Worin sind die Ursachen hierfür zu suchen? Diskutiert werden hier bakterielle Gärungs- und Fermentierungsprozesse, die in Kolon und Rektum aus Proteinen, Gallensäuren und Cholesterin karzinogene bzw. kokarzinogene Substanzen erzeugen. Häufig wird dies in Zusammenhang mit der Verweildauer des Faeces im Darm in Verbindung gebracht. Über diesen Zusammenhang soll eine an Ballaststoffen reiche Ernährung durch die Beschleunigung der Darmpassage einen protektiven Effekt hervorrufen (1, 7). Dies passt insofern zu unseren Ergebnissen, als wir vom Zaekum über das Colon ascendens und Colon sigmoideum bis zum Rektum eine stetige prozentuale Steigerung der Häufigkeit beobachten. Die prozentualen Häufigkeiten sind im betrachteten Kollektiv den im Saarland ermittelten Zahlenwerten sehr ähnlich, insbesondere bei geschlechterspezifischer Betrachtung. Bereits ältere Studien weisen daraufhin, dass insbesondere bei der im westlichen Kulturkreis verbreiteten Ernährungsweise, d.h. fleischreicher und faserarmer Kost die Inzidenz erhöht ist gegenüber anderen Kulturkreisen. Dies ist insofern eine naheliegende These, da man in Migrationsstudien bei Einwanderern aus Staaten mit deutlich niedrigerer Inzidenz in den Vereinigten Staaten (zum Beispiel japanische Einwanderer auf Hawaii) bereits in der zweiten bis dritten Generation eine ähnliche Darmkrebsinzidenz wie bei den Amerikanern beobachtet (8). Ethnisch-genetische Faktoren spielen hier somit wohl eine geringere Rolle als die angepasste Ernährungsweise. Hiervon abzugrenzen sind selbstverständlich jene klar abgrenzbaren kolorektalen Karzinomerkrankungen, die auf die familiäre Adenomatosis polyposis coli zurückzuführen sind oder im Rahmen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen, insbesondere der Colitis ulcerosa auftreten, da hier nachgewiesenermaßen die genetische Komponente im Vordergrund steht. Inwiefern Ernährung und Darmkrebs im Zusammenhang stehen, ist im Rahmen gezielter, möglichst hohe Fallzahlen umfassender Studien sicher noch genauer zu klären. Insbesondere die kleinen Fallzahlen der bisher beobachteten Kollektive stellen bisher ein Problem dar. Hier besteht zusätzlicher Forschungsbedarf.

Bei der Histologie dominiert das Adenokarzinom, also das aus dem Drüsengewebe hervorgegangene Karzinom. Auch in diesem Fall fügen sich unsere Ergebnisse gut in das

Bild der Literatur sowie in zu den im Saarland ermittelten Zahlen. Weder in Schleswig-Holstein noch im Saarland lassen sich signifikante geschlechterspezifische Unterschiede beobachten. Wenn man davon ausgeht, dass die Adenokarzinome pathogenetisch der sogenannten Adenom-Karzinom-Sequenz folgen, sich also in der Regel aus Kolonpolypen entwickeln, so ist auch aus histopathologischer Sicht das Potential der Koloskopie als Vorsorgeuntersuchung erheblich, da der mit Abstand größte Teil der Karzinome hiermit erkannt bzw. frühzeitig eliminiert werden könnte.

5.2.4 Alter bei Diagnose

Die Verteilung des Alters bei Diagnosestellung hingegen zeigt bei Frauen einen Verteilungsgipfel in deutlich höherem Alter als bei Männern. Bei Frauen liegt eine deutliche Häufung etwa um das 80. Lebensjahr vor, bei Männern lässt sich eine mehrgipflige Verteilung mit zwei Häufungen um das 64. sowie um das 70. Lebensjahr erkennen. Was sind denkbare Störgrößen bei den vorliegenden Zahlen? Zunächst einmal kann man annehmen, dass viele im höheren Alter bereits vorhandene Karzinome nicht diagnostiziert werden, da die Entwicklungsdauer im Bereich mehrerer Jahre liegt und Patienten vermutlich oft an anderen Ursachen sterben, bevor ein kolorektales Karzinom symptomatisch bzw. erkannt wird. Dies ist natürlich auch in den jüngeren Altersgruppen denkbar, da viele andere potentiell lebensbedrohliche Krankheiten, etwa aus dem kardiovaskulären Bereich, bereits in den mittleren Altersgruppen (4) vorkommen. Jedoch steigt die Komorbidität in den höheren Altersklassen sprunghaft an. Da Obduktionen im deutschen Gesundheitswesen eher nicht die Regel sind, ist auch die postmortale Diagnose wohl eher selten. Generell dürfte wie bereits erwähnt die Hemmschwelle zum Arztbesuch bei Symptomen wie Blutbeimengungen im Stuhl oder allgemein Defäkationsunregelmäßigkeiten bei älteren Patienten höher sein, wodurch die Diagnose nicht oder verzögert gestellt wird. Die Daten fügen sich gut in das Bild der nationalen und internationalen Literatur (1, 22, 35).

5.2.5 Tumorstadien

Die Invasionstiefe (T-Kategorie des TNM) eines Tumors gibt im Falle des kolorektalen Karzinoms an, welche morphologischen Wandschichten bereits mit Tumorzellen durchsetzt sind. Dies hat, selbstverständlich in Kombination mit den weiteren Größen Lymphknotenbefund (N-Kategorie) und Metastasenstatus (M-Kategorie) gesehen-, großen Einfluss auf die Prognose eines Tumors und die Möglichkeit, die Erkrankung einer

effektiven Therapie zuzuführen. (10, 11, 12, 14). Die Invasionstiefe T3 ist in Schleswig-Holstein und auch im Saarland geschlechtsunabhängig die mit knapp der Hälfte aller Fälle am häufigsten registrierte Invasionstiefe. Es folgen mit deutlichem Abstand T4, T2 und T1. Das bedeutet, dass die Erkrankungen bei uns (immer noch) zu einem relativ späten Zeitpunkt diagnostiziert wird, da es sich in der Regel um langsam wachsende, aus Polypen hervorgehende Karzinome handelt.

Ein ganz klarer Trend seit Einführung des Koloskopie-Screenings zeigt sich bisher in der deutlichen Zunahme der registrierten Carcinomata in situ, also zu diesem Zeitpunkt (noch) nicht-invasiven Karzinome, etwa auf abgetragenen Polypen. Bei den Männern nahm der Anteil der Carcinomata in situ von 2,8 % (1999) auf 12,4 % (2005) zu, bei den Frauen von 2,2% (1999) auf 9,5% (2005). Damit hat sich der Anteil der nicht-invasiven Stadien in nur sechs Jahren mehr als vervierfacht.

Dieses Resultat spricht bereits jetzt für deutliche Screeningeffekte. In situ Karzinome sind normalerweise nicht symptomatisch und werden daher nur im Rahmen einer Koloskopie entdeckt. Hier zeigt sich auch, wie sensibel die Krebsregister solche Effekte messen. Aufgrund des langsamen Wachstums der Karzinome ist also der Effekt bei den invasiven Tumoren erwartungsgemäß noch nicht angekommen. Hier sollte sich aber in den kommenden Jahren eine deutliche Änderung abzeichnen, da mit nahezu jedem gemeldetem und entferntem Karzinoma in situ vermutlich ein invasives Karzinom vermieden werden kann. Gleiches gilt auch in etwas geringerem Maß für Adenome/Polypen. Dies nachzuweisen wird eine wichtige Aufgabe der Krebsregister sein. In den USA ist bei der weißen Bevölkerung in den letzten 20 Jahren ein Rückgang von Inzidenz und Letalität unter steigender Akzeptanz von Früherkennungs-Koloskopien zu verzeichnen (35). Auch der Test auf okkultes Blut im Stuhl konnte als Screeningverfahren eine signifikante Reduktion der Mortalität erreichen, dies jedoch erst nach 13 Jahren Nachbeobachtung (35). Hier ist jedoch zu bedenken, dass jeder positive Test, also auch jeder falsch positive, in der Regel eine Koloskopie nach sich zieht und falsch positive Tests bei diesem Verfahren häufig sind.

Die Kategorie „N“ gibt an, wie viele regionale Lymphknoten befallen sind und N ist ebenfalls von großer Bedeutung bei der Prognose der Erkrankung, da sich unter anderem hier die vollständige operative Resektabilität des Tumorgewebes aus dem Körper entscheidet (schwieriger mit steigender Anzahl der betroffenen Lymphknoten). Hier war ein großer Teil der Patienten in der Kategorie N0 gemeldet, es folgten mit etwa gleichen Anzahlen N1 und N2 sowie bei nur 4 Patienten N3. Geschlechtsunterschiede ließen sich

hier auch nicht signifikant zeigen. Dies und auch die Zahlenwerte sind im Saarland sehr ähnlich, was sich auch mit den Angaben der internationalen Literatur deckt (35).

Die Existenz von Fernmetastasen wird in der Kategorie M beschrieben. Auch hieran wird sich das weitere Schicksal des Patienten entscheiden, da bei metastasierten Krebserkrankungen nicht nur die Funktionsstörung des ursprünglichen Organs, sondern auch und gerade die der von Fernmetastasen betroffenen Regionen die Prognose sowie Lebensdauer und auch –Qualität maßgeblich beeinflussen. Die 5-Jahres-Überlebensrate ist, wenn zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits Fernmetastasen vorliegen, bei etwa 5% anzusiedeln (2). Fernmetastasen können über verschiedene Wege in die entsprechenden Regionen gelangen, bei den Tumoren des Gastrointestinaltrakts sind hier aber die hämatogene und lymphogene Verschleppung von Tumorzellen hervorzuheben. Ein Großteil des venösen Blutes passiert über die Vena portae die Leber mit ihrem feinen Kapillarsystem. Somit ist die Leber erwartungsgemäß das häufigste von Fernmetastasen betroffene Organ. Bei einem Großteil der Patienten in Schleswig-Holstein wurden keine Fernmetastasen registriert (ca. 83%). Bei vorliegender Metastasierung war der häufigste Manifestationsort die Leber, gefolgt vom Peritoneum. Dies deckt sich mit den Angaben der gängigen internationalen Literatur (35). In Schleswig-Holstein finden sich dabei keine geschlechtsspezifischen Verteilungsmuster. Im Saarland ist zwar M0 ebenfalls häufigste Gruppe, jedoch sind verhältnismäßig mehr Fälle M1 beschrieben. Da in Schleswig-Holstein ein recht großer Teil noch mit unbekanntem Status beschrieben ist, sind hier noch Defizite in der Registrierung anzunehmen. Auffällig ist, dass die Durchschnittsalter der Patienten mit M0 und M1 sich kaum unterscheiden, obwohl bei vorhandenen Fernmetastasen aufgrund des höheren Zeitraumes zwischen Erkrankungsbeginn und Diagnosestellung ein höheres Durchschnittsalter zu erwarten wäre. Diese ähnlichen Durchschnittsalter von M0 und M1 finden wir im Saarland genauso. Dafür liegt das durchschnittliche Alter bei den mit unbekanntem Metastasenstatus (Mx) eingestuften Patienten sowohl in Schleswig-Holstein als auch im Saarland 3-4 Jahre über dem von M0 und M1. Möglicherweise wird bei älteren Patienten das Tumorstaging nicht mehr so intensiv betrieben, sodass hier der Mx-Anteil höher als bei jüngeren Patienten liegt.

5.2.6 Therapie

Die Leitlinien zur Therapie des kolorektalen Karzinoms, wie sie in Deutschland etwa über die Arbeitsgemeinschaft der medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) oder international über das Guidelines International Network (G-I-N) (32) abrufbar sind, machen die Art der

Therapie insbesondere vom Invasionsfortschritt und Metastasierung abhängig. Auf der anderen Seite spielen im klinischen Alltag natürlich auch Faktoren wie der Allgemeinzustand und eventuelle Komorbidität eine Rolle, da sie natürlich die Möglichkeiten einer adäquaten Therapie insbesondere bei älteren Patienten erheblich einschränken, etwa durch fehlende Möglichkeit eines größeren operativen Eingriffs oder Chemotherapie.

Etwa $\frac{3}{4}$ der untersuchten Patienten wurden einer Operation zugeführt, hierbei war das Durchschnittsalter um etwa drei Jahre jünger als bei den nicht-operierten. Dies könnte einerseits dadurch verursacht sein, dass bei den älteren Patienten durch vermehrte Komorbidität eine Operation nicht mehr möglich war. Zum anderen kann durch zu weit fortgeschrittene Tumoren bereits Inoperabilität bestehen. Es bleibt aber festzuhalten, dass die Operation das Standardverfahren für alle Tumoren ab T1 (Leitlinie AWMF, 32) darstellt. Der hohe OP-Anteil von 75% ist aber sicherlich auch durch operative Palliativmaßnahmen bedingt, die vorwiegend der Erhaltung der Lebensqualität dienen (wie etwa der Anlage eines Anus praeter bei einem stenosierenden Rektumkarzinom), ohne dass eine vollständige Resektion (R0-Resektion) erfolgt bzw. erfolgen kann.

Einer Chemotherapie unterzogen sich deutlich weniger Personen als einer Operation. Bei den N1-diagnostizierten Patienten liegt der Anteil bei 49,7% und bei den N2-diagnostizierten Patienten bei 49%. Die leitliniengerechte Therapie (AWMF) sieht eine Chemotherapie erst dann vor, wenn Lymphnotenmetastasen (Stadium N1) vorliegen. Wie wir bereits weiter oben gesehen haben, ist ein Großteil der Patienten hiervon nicht betroffen. Auch hier spielt der Allgemeinzustand eine wichtige Rolle, da eine Chemotherapie, insbesondere bei kurativen Therapieschemata, vom Patienten ein hohes Maß an körperlichen Reserven verlangt. Dies würde erklären, warum der Altersunterschied mit etwa 7 Jahren zwischen den Patienten, die eine Chemotherapie erhielten (durchschnittlich 65 Jahre) und jenen, die keine erhielten (durchschnittlich 72 Jahre), noch größer ist als bei Betrachtung der Operationen.

Einer Bestrahlung wurde mit etwa 13% nur ein geringer Teil der Patienten unterzogen. Sie ist insbesondere beim Rektumkarzinom indiziert (34). Hier kann durch Anwendung von Mehrfeld-Bestrahlungstechniken eine hohe Bestrahlungseffektivität bei nur geringer Belastung anderer Organsysteme erreicht werden. Bei weiter fortgeschrittenen Tumoren kann die präoperative Anwendung einer Bestrahlung durch sog. „Downstaging“ i.S. einer Verkleinerung des Resektionsvolumens die Prognose verbessern. Zudem sinkt das Risiko eines Lokalrezidivs (35).

5.2.7 Inzidenz und Mortalität

Bezüglich der Inzidenz liegen die Zahlen in Schleswig-Holstein insbesondere bei den Männern bei altersstandardisierter Betrachtung etwas höher als im Bundesdurchschnitt (Schleswig-Holstein: 75,3 Fällen je 100.000, Bundesdurchschnitt: 72,3 je 100.000 (22)). Bei den Frauen ist der Unterschied weniger deutlich, in manchen Jahren sind die Zahlen fast gleich oder der Unterschied liegt bei 1 bis 2/100.000. Die Bundesrepublik liegt im europäischen Vergleich bezüglich Inzidenz und Mortalität im oberen Drittel (35).

Bezüglich der geographischen Verteilung der altersstandardisierten Inzidenzrate innerhalb Schleswig-Holsteins finden wir beträchtliche Unterschiede bis zu 25%, etwa zwischen den Landkreisen Nordfriesland und Steinburg. Ein klar erkennbares geographisches Muster, etwa Nord-Süd oder Stadt-Land lässt sich nicht ausmachen. Es ist jedoch zu bedenken, dass Schleswig-Holstein ein eher ländlich geprägtes Bundesland mit relativ niedriger Bevölkerungsdichte ist, so dass die Fallzahlen vergleichsweise niedrig sind. Die Einwohnerzahlen der Kreise liegen zwischen etwa 83.000 (Flensburg) bis etwa 240.000 (Kiel). Somit ergibt bereits eine vergleichsweise geringe Anzahl an Personen zunächst deutlich erscheinende Unterschiede (z. B. im Landkreis Dithmarschen entspricht die altersstandardisierte Inzidenzrate von 74/100.000 etwa 96 Patienten).

Bei der Mortalität finden wir etwas niedrigere Zahlen als im Bundesdurchschnitt, bei Betrachtung der Männer unter Altersstandardisierung. Auch hier bewegt sich –wie bei der Inzidenz- die Differenz bei bis zu 2/100 000 (Schleswig-Holstein: 24,97/100.000 vs. 26,9 im Bundesdurchschnitt). Auch bei Frauen ist die Mortalität in Schleswig-Holstein fast immer niedriger, allerdings beträgt die Differenz auch hier wieder nur etwa 1 bis 2/100.000. Da die Mortalität niedriger ist als im Bundesdurchschnitt, könnte man – bei angenommener gleicher Behandlungsqualität wie im Bundesdurchschnitt – auch von einer niedrigeren Inzidenz ausgehen.

Bei Betrachtung der altersstandardisierten Mortalität nach Landkreisen ist die Streubreite weniger ausgeprägt als bei der Inzidenz. Jedoch fällt es auch hier schwer, ein Muster zu erkennen. In den kreisfreien Städten liegt die Mortalität eher im unteren Drittel. Das könnte mit einer besseren Verfügbarkeit und Akzeptanz der Koloskopie in den Städten zusammenhängen. Dann sollte man allerdings auch eine Verschiebung der Tumorausbreitung in den Städten hin zu niedrigeren Stadien beobachten können, was aber nicht der Fall ist.

Eine klare Trendentwicklung für Inzidenz und Mortalität lässt sich in Schleswig-Holstein bisher nicht feststellen.

5.2.8 Zwischenfazit:

Kolorektale Karzinome werden zum größten Teil im Stadium T3 diagnostiziert. Deutlich häufiger finden sich in den letzten Jahren nicht-invasive Karzinome, was als Screening-Effekt zu werten ist. Beim größten Teil der Patienten liegen bei Diagnosestellung noch keine Fernmetastasen vor. Häufigster Manifestationsort von Fernmetastasen ist die Leber. Etwa $\frac{3}{4}$ aller Patienten unterziehen sich einer Operation, etwa die Hälfte der Patienten erhält eine Chemotherapie. Insgesamt stellt sich für Schleswig-Holstein auf Basis der Daten des Krebsregisters Schleswig-Holstein ein plausibler Verlauf der Darmkrebsinzidenz dar. In den ersten Jahren der Krebsregistrierung dürfte die Unvollständigkeit des Registers durch die DCO-Fälle zumindest teilkompensiert sein. Ab dem Jahr 2003 dürfte, auch nach Schätzungen des RKI von einer vollzähligen Erhebung mit realistischen Inzidenzen auszugehen sein.

5.2.9 Koloskopie-Screening

Die Auswertung der Früherkennungs-Koloskopien wird bundesweit durch das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung, kurz „ZI“, in Berlin durchgeführt. Die Ergebnisse aus den Jahren 2003-2005 (14) sind für die Einordnung unserer Ergebnisse von Bedeutung und sollen daher im Folgenden kurz geschildert werden.

Die kumulative Beteiligung am Koloskopie-Screening in Deutschland lag von Einführung des Programms bis 2005 bundesweit bei 1,7 Millionen Personen. Das entspricht etwa 8,8% aller teilnahmeberechtigten Männer und 10,8% der Frauen. Der Abstand zwischen beiden Geschlechtern hat sich im Bericht für 2007 weiter verringert (11,2% der Männer und 12,7% der Frauen). Über einen Zehnjahreszeitraum gerechnet, erwartet das Institut eine Teilnahmerate von 34%. Nicht berücksichtigt sind hier privatärztlich erbrachte sowie kurative Koloskopien, so dass der Anteil der Koloskopierte in der untersuchten Altersgruppe noch deutlich höher liegen dürfte. Zur Orientierung: In Bayern erfolgten 2008 ca. 175.000 Koloskopien mit kurativer Zielsetzung gegenüber 55 000 Screening-Koloskopien (15).

Schleswig-Holstein liegt mit mehr als 19.000 Einwohnern je Koloskopie-Screening-Praxis bezüglich der Versorgungsdichte unterhalb des bundesweiten Durchschnitts (14.000 Einwohner je Koloskopie-Screening Praxis), was sich in der Realität bezüglich Anfahrtsweg, Wartezeit und Bekanntheitsgrad des Programms negativ auf die Teilnahmebereitschaft auswirken dürfte, insbesondere wenn man bedenkt, das Schleswig-

Holstein ein eher ländlich geprägtes Bundesland darstellt und die flächendeckende ärztliche Versorgung insgesamt zunehmend schwieriger wird.

Bei etwa einem Drittel der Teilnehmer (bundesweit) wurde (mindestens) ein Polyp (13,7%) oder Adenom entfernt (17,9%). Bei 0,9% wurde ein kolorektales Karzinom diagnostiziert, zu 70% in einem frühen Stadium (47,2% UICC I, 22,5% UICC II) und deutlich seltener in den späten Stadien (21% UICC III, 9,3% UICC IV). Im Vergleich hierzu liegen die registrierten Fälle kolorektaler Karzinome insgesamt in Schleswig-Holstein im betrachteten Analysezeitraum bei 16% UICC I, 23,2% UICC II, 24,8% UICC III und 23,9% UICC IV. Bei erhöhter Akzeptanz des Screeningprogrammes ist also mit einer deutlichen Verschiebung hin zu niedrigeren Tumorstadien und somit auch mit einer sehr deutlich reduzierten Inzidenz und Mortalität zu rechnen.

Die Komplikationsrate bundesweit hierbei war mit 3,1/1000 sehr gering. Die häufigste Komplikation stellte die Blutung dar (1,8/1.000) gefolgt von kardiopulmonalen Komplikationen (1,0/1.000) und Perforation (0,2/1.000). Nur bei sehr wenigen Fällen (0,03/1.000) war aufgrund der Komplikationen eine Krankenhauseinweisung nötig. Insgesamt kann die Koloskopie als ein sehr sicheres und risikoarmes Verfahren gelten (14).

Die Erwartungen an die weitere Entwicklung werden teils kontrovers diskutiert. Auch bei niedriger Akzeptanz erwarten Brenner et al. in einer aktuellen Studie einen weiteren deutlichen Rückgang der Inzidenz, altersgruppenspezifisch bis zu 19%. Demnach konnten bis zum Jahre 2010 bis zu 15.000 Erkrankungsfälle vermieden werden (17). Aber es gibt auch durchaus kritische Stimmen. In einem ausführlichen Artikel des Nachrichtenmagazins DER SPIEGEL (19) wurde die Komplikationsrate bei Darmspiegelungen als deutlich höher als bisher angenommen eingeschätzt. Bei 10.000 Darmspiegelungen käme es bei 30 Patienten zu schweren Blutungen, bei 10 zur Perforation und zu zwei Todesfällen. Es wird letztlich das Fazit gezogen, dass durch das Koloskopie-Screening-Programm insgesamt mehr Patienten geschadet als genutzt wird.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse wäre eine höhere Akzeptanz des Screeningprogrammes wünschenswert. Vermutlich ist dies nur mit einer noch ausgedehnteren Öffentlichkeitsarbeit zu erreichen. Gegebenenfalls wäre auch ein Einladungsverfahren analog zum Mammographie-Screening hilfreich. Ein Erfolgsbeispiel diesbezüglich wäre die AIDS-Aufklärungskampagne Ende der 80er und Beginn der 90er Jahre, die zu einem größeren Bewusstsein in der Bevölkerung führte. Auch bei den Hausärzten müsste gezieltere Ermunterung zur Darmspiegelung erfolgen und sollte bei den

betreffenden Patienten ähnlich wie die Erinnerung an anstehende Schutzimpfungen stattfinden. Broschüren und Plakate in den Wartezimmern sollten in ausreichender Anzahl bereit gestellt werden. Eine Abrechnungsziffer zur Beratung für die Teilnahme am Koloskopie-Screening existiert bereits und schafft somit einen zusätzlichen Anreiz in der hausärztlichen Versorgung. Das Einzigartige am Koloskopie-Screening ist schließlich, dass es die einzige „echte“ Krebsvorsorgeuntersuchung und nicht nur eine Früherkennung darstellt.

5.2.10 Fazit:

Trotz mäßiger Teilnahme der Bevölkerung deutet sich schon heute ein Rückgang der Darmkrebsneuerkrankungen und eine Verbesserung der Prognose von Darmkrebs durch frühere Erkennungszeitpunkte mit günstigeren Tumorstadien an. Durch eine höhere Akzeptanz des Screening-Programmes ist anzunehmen, dass die Mortalität an Darmkrebs erheblich reduziert werden könnte.

6. Zusammenfassung

Das kolorektale Karzinom (ICD-10: C18-C21) ist in der Bundesrepublik Deutschland sowohl für Männer als auch für Frauen die jeweils zweithäufigste Krebstodesursache. Etwa 37.000 Männer und 36.000 Frauen erkranken jährlich in Deutschland an Darmkrebs.

Seit 2002 bieten die gesetzlichen Krankenkassen zwei kostenlose Vorsorgekoloskopien im Abstand von 10 Jahren an, teilnahmeberechtigt sind alle gesetzlich Versicherten über 55 Jahre.

Das Krebsregister Schleswig-Holstein existiert seit 1998, nach Schätzung des Robert Koch-Instituts bewegt sich die Vollständigkeit der Registrierung für Darmkrebs in den meisten Jahren über 90%. Damit ist von einer soliden und belastbaren Datengrundlage für die Epidemiologie des Darmkrebses in Schleswig-Holstein auszugehen.

In Schleswig-Holstein sind zwischen 1999 und 2005 18.225 Patienten mit Darmkrebs registriert worden, davon 48,6% Männer und 51,4% Frauen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 71,1 Jahren, häufigste histologische Entität ist das Adenokarzinom, die häufigste Lokalisation das Rektum. Die altersstandardisierte Inzidenz (Europastandard) in Schleswig-Holstein beträgt für die Jahre 1999-2005 bei Frauen 50,2/100.000, bei Männern 69,1/100.000. Die altersstandardisierte Mortalität beträgt bei Frauen 18,6/100.000, bei Männern 25/100.000.

Insgesamt zeigt sich bei allen wichtigen statistischen Größen wie Geschlechterverteilung, Erkrankungsalter, Tumorlokalisation, Histologie, Inzidenz und Mortalität eine gute Übereinstimmung mit den Zahlen des etablierten Krebsregisters Saarland sowie mit den bundesweiten Erhebungen des Zentralinstituts der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und aktueller Literatur.

Ein besonderes Ergebnis ist die deutliche Zunahme der Darmkrebs-Frühformen (In-situ-Karzinome) von etwas mehr als 2% 1999 auf ca. knapp 10% der registrierten Karzinome im Jahr 2005. Dieses Ergebnis wird als erster deutlicher Effekt des neu eingeführten Koloskopie-Screenings gewertet.

Das Screeningprogramm zeigt seit Bestehen eine kumulative Teilnahme von 10% der teilnahmeberechtigten Bevölkerung. Bei nur geringen Komplikationsraten konnten nach optimistischer Schätzung bis zum Jahr 2010 15.000 Erkrankungsfälle vermieden werden.

Bei entsprechend höherer Akzeptanz in der Bevölkerung könnte somit eine deutliche Senkung von Inzidenz und Mortalität erreicht werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Böcker, W. , Denk, H. Heitz, P. (Hrsg.): Pathologie. 2. Aufl. Urban & Fischer Verlag München 2001
2. Herold, Gerd (Hrsg.): Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Verlag Arzt + Information, Köln, 2005
3. Berchthold, R. (Hrsg.): Chirurgie. 4. Auflage Urban & Fischer Verlag, München 2001
4. INTERHEART-Studie: Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, on behalf of the INTERHEART Study Investigators. „Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries” [the INTERHEART study]: case-control study. The Lancet 2004, 364
5. Nationale Verzehre Studie II, Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel, Karlsruhe 2008
6. Altenhofen, L., Brenner, G. et al: Krankheitsfrüherkennung Krebs Männer und Frauen – Teilnahmeschätzung für das Jahr 2000 – Bundesgebiet; Veröffentlichung des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland; Köln, 2001
7. Teresa Norat et al.: Meat, Fish and Colorectal Cancer Risk: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. The Journal of the National Cancer Institute, Vol. 97, June15, 2005
8. Haenszel, W, Kurihara, M: Studies of Japanese migrants. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. Journal of the National Cancer Institute 1968/40/S.43-68
9. B. Levin, D. A. Lieberman, B. McFarland, R. A. Smith, D. Brooks, K. S. Andrews, C. Dash, F. M. Giardiello, S. Glick, T. R. Levin, *et al.* Screening and Surveillance for the Early Detection of Colorectal Cancer and Adenomatous Polyps, 2008: A Joint Guideline from the American

Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology

CA Cancer J Clin, May 1, 2008; 58(3): 130 - 160.

10. Kohne CH, Cunningham D.: Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3.825 patients.
Ann Oncol 2002;13:308-317. PM:11886010, Hecht JR, T. Trarbach, E. Jaeger, J. Hainsworth, R. Wolff, K. Lloyd, G. Bodoky, M. Borner, D. Laurent, C. Jacques.
11. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD, Woolf SH, Glick SN, Ganiats TG, Bond JH, Rosen L, Zapka JG, Olsen SJ, Giardello PM, Sisk JE, van Antwerp R, Brown-Davis C, Marciniak DA, Mayor RJ: Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. Gastroenterology, 1997 59:481-492
12. Journal of Clinical Oncology, 2005: Vol. 23, No. 16S, Le Voyer TE, Sigurdson E., Hanlon L.: Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: A secondary survey of intergroup trial INT-0089. J Clin Oncol Vol 23, No 34 (December 1), 2005: pp. 8706-8712
13. Landes SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics, 1999. CA Cancer J Clin 1999 Jan-Feb;49(1):8-31, 1.
14. L. Altenhofen et al: „Projekt wissenschaftliche Begleitung von Früherkennungs-Koloskopien in Deutschland“, Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung, Berlin 2007
15. Mansmann, Ulrich et al.: Bilanz der Qualitätssicherung ambulanter Koloskopien nach 245.000 Untersuchungen, Dtsch Arztebl 2008; 105(24): 434–40.
16. Liebermann DA, Weiss DG: One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal

- colon. N Engl J Med, 2001 343: 169–74
17. Expected reduction of colorectal cancer incidence within 8 years after introduction of the German screening colonoscopy programme: Estimates based on 1.875.708 screening colonoscopies (Hermann Brenner, Michael Hoffmeister, Gerhard Brenner, Lutz Altenhofen, Ulrike Haug, Heidelberg 2009)
 18. Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. N Engl J Med 1993 May 13;328(19):1365-71
 19. DER SPIEGEL („Ärzte schüren falsche Hoffnungen“, erschienen am 21.04.2009)
 20. Statistisches Bundesamt (Hrsg): Bevölkerung Deutschlands bis 2050, 10. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. Eigenverlag, Wiesbaden (2003)
 21. Krebsregister Schleswig-Holstein- Institut für Krebsepidemiologie e.V.; Katalinic A, Holzmann M, Bartel C, Pritzkeleit R, Gerdemann U, Raspe H: Krebs in Schleswig-Holstein- Inzidenz und Mortalität im Jahr 2003, Band 5, Schmidt-Römhild, Lübeck (2005)
 22. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch Institut (Hrsg); Bertz J, Giersiepen K, Haberland J, Hentschel S, Kaatsch P, Katalinic A, Stabenow R, Stegmaier C, Ziegler H: Krebs in Deutschland- Häufigkeiten und Trends, 5. Aufl, 44-46, Saarbrücken (2006)
 23. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996Nov30;348(9040):1467-71
 24. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996 1996;348:1472-1477

25. Young GP, Macrae FA, St John DJB. Clinical methods of early detection: basis, use and evaluation. In: Young GP, Rozen P, Levin B, eds. Prevention and early detection of colorectal cancer. London: Saunders, 241–70.
26. Rozen P, Knaani J, Samuel Z. Comparative screening with a sensitive guaiac and specific immunochemical occult blood test within an endoscopy study. *Cancer* 2000 Volume 89 Issue 1, pp 46 - 52
27. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999 Mar 15;80(6):827-41
28. Ferlay J, Parkin DM, Pisani P. Globocan 1. Cancer incidence and Mortality worldwide in 1990. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon 1999
29. Wagner JL, Tunis S, Brown M, *et al.* Cost-effectiveness of colorectal cancer screening in average-risk adults. In: Young GP, Rozen P, Levin B, eds. Prevention and early detection of colorectal cancer. London, Saunders, 1996.
30. Severin MJ. Genetic susceptibility for specific cancers. Medical liability of the clinician. *Cancer* 1999 vol. 86, No. 8, pp. 1744-1749
31. Datenbank des Krebsregisters des Landes Saarland, Saarbrücken 2008
32. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Fachgesellschaften (AWMF online): Leitlinien zur chirurgischen Intervention bei kolorektalen Karzinomen, Stand 2008 <http://awmf.org>
33. Institut für Krebsepidemiologie e.V. (Hrsg.): Schriftenreihe des Krebsregisters Schleswig-Holstein, Heft 4: Datenqualität in Schleswig-Holstein 2003-2005, Lübeck 2008
34. S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ (W. Schmiegel, C. Pox, A. Reinacher-Schick, G. et al.) *Gastroenterol* 2008; 46: 1–73
35. Dietel, M. , Suttorp, N. , Zeitz, M. (Hrsg.): *Harrisons Innere Medizin*. 17.

Auflage. Deutsche Ausgabe in Zusammenarbeit mit der Charité. ABW
Wissenschaftsverlag GmbH, Berlin 2009. S. 712ff.

36. Wittekind, C., Meyer, H.-J. (Hrsg.): TNM: Klassifikation maligner
Tumoren. 7. Aufl., Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 2010.

8. Anhang

Tab. 21: durchschnittliches Patientenalter bei Diagnosestellung nach UICC-Stadium C21

	UICC	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	Σ
Männer	0	54,5	.	.	81	.	71	70	66,2
	I	72	38	35	69,33	.	.	48,5	56,25
	II	44	58	.	57	66	64,67	54,25	58,84
	III	42	.	72	.	59,5	60,5	57,5	60,18
	IV	65	42	59	.	44,5	.	.	53,29
	Gesamt	55,33	52	59,33	65,71	54,8	63,73	55,44	58,68
Frauen	0	66,75	77	.	50,67	32	53,5	70	58,8
	I	64,33	56	.	63	61	64,33	66	63,47
	II	68,2	52,13	55	70,88	62,5	65,86	56,9	61,46
	III	80	68	54,4	55,33	68	57,6	60,13	61,03
	IV	41	77,5	77	66,33	.	68	62	66,4
	Gesamt	65,86	61,47	56,9	63,57	61,09	61,2	60,48	61,72

Tab. 22: UICC-Klassifikation nach Jahren und Geschlecht C21

		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	Σ
Männer	0	2	0	0	1	0	1	1	5
	%	33,33	0	0	14,29	0	9,09	11,11	10,00
	I	1	1	1	3	0	0	2	8
	%	16,67	16,67	16,67	42,86	0	0	22,22	16,00
	II	1	4	0	3	1	6	4	19
	%	16,67	66,67	0	42,86	20,0	54,55	44,44	38,0
	III	1	0	2	0	2	4	2	11
	%	16,67	0,0	33,33	0	40,0	36,36	22,22	22,00
	IV	1	1	3	0	2	0	0	7
	%	16,67	16,67	50,0	0	40,0	0	0	14,0
Gesamt	6	6	6	7	5	11	9	50	
Frauen	0	4	1	0	3	1	4	2	15
	%	28,57	5,88	0	13,04	9,09	20,0	8,0	12,5
	I	3	1	0	6	1	3	3	17
	%	21,43	5,88	0	26,09	9,09	15,0	12,0	14,17
	II	5	8	4	8	6	7	10	48
	%	35,71	47,06	40,0	34,78	54,55	35,0	40,0	40,0
	III	1	5	5	3	3	5	8	30
	%	7,14	29,41	50,0	13,04	27,27	25,0	32,0	25,0
	IV	1	2	1	3	0	1	2	10
	%	7,14	11,76	10,0	13,04	0	5,0	8,0	8,33
Gesamt	14	17	10	23	11	20	25	120	

Tab. 23 : Mittelwert des Alters nach der T Kategorie ohne DCO-Fälle und ohne yT

Geschlecht	Kategorie	Diagnosejahr							
		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	1999-2005
Männer	T is	64,7	65,8	68,4	67,3	66,4	66,3	67,7	66,9
	T 1	66,2	69,0	68,2	67,2	68,6	68,0	67,4	67,8
	T 2	68,6	68,2	68,1	69,4	69,4	68,6	69,3	68,8
	T 3	67,7	67,6	68,3	68,1	69,4	68,0	68,2	68,2
	T 4	68,1	65,6	67,6	67,3	67,0	69,4	69,6	67,8
	Gesamt	67,7	67,4	68,2	68,0	68,6	68,0	68,4	68,1
Frauen	T is	66,2	69,0	67,6	67,9	69,6	66,6	69,7	68,2
	T 1	69,9	70,7	69,6	69,0	68,0	69,4	70,1	69,4
	T 2	71,9	70,4	67,9	70,5	70,2	70,6	69,6	70,2
	T 3	71,3	72,0	70,9	71,3	71,1	71,4	72,2	71,5
	T 4	71,1	72,7	72,2	72,4	71,9	74,2	72,1	72,4
	Gesamt	71,1	71,7	70,4	70,9	70,6	71,0	71,3	71,0
Männer und Frauen	T is	65,4	67,3	68,0	67,6	67,9	66,4	68,6	67,5
	T 1	67,9	69,9	68,9	68,1	68,4	68,6	68,7	68,6
	T 2	70,2	69,2	68,0	69,9	69,8	69,7	69,5	69,5
	T 3	69,5	69,8	69,6	69,7	70,3	69,6	70,2	69,8
	T 4	69,9	69,6	70,1	69,9	69,6	71,9	71,0	70,3
	Gesamt	69,4	69,6	69,3	69,4	69,6	69,5	69,9	69,5

Tab. 24 : Durchschnittliches Patientenalter nach Lokalisation (ohne DCO-Fälle)

Geschlecht	Lokalisation n. TLS*	Diagnosejahr							
		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	1999-2005
Männer	C180	67,3	68,2	70,0	72,3	71,8	67,3	69,7	69,8
	C181	68,3	58,8	64,6	66,2	62,2	70,9	59,2	64,4
	C182	69,9	70,7	70,4	70,9	70,6	70,6	70,9	70,6
	C183	67,8	65,8	68,6	69,3	69,9	69,2	72,1	69,1
	C184	66,8	68,8	70,4	68,1	68,8	71,4	65,5	68,6
	C185	68,8	67,4	70,4	68,1	67,2	71,6	68,3	68,8
	C186	69,7	67,2	65,2	67,5	70,0	68,9	70,7	68,6
	C187	69,0	68,8	68,7	67,6	69,6	68,3	70,5	68,9
	C188	70,7	65,4	81,3	73,8	77,3	70,3	70,5	71,9
	C189	67,3	69,7	69,8	66,5	66,3	65,4	68,2	67,7
	C199	67,7	68,7	66,4	70,8	69,2	70,9	67,5	68,7
	C209	66,7	66,0	66,4	66,5	67,2	67,8	67,4	66,9
	C210	46,5	60,0	58,0	.	68,7	54,3	75,0	58,4
	C211	43,0	59,1	59,5	64,0	68,4	59,7	62,2	61,4
	C212	67,3	60,5	.	64,0	46,0	57,0	55,0	60,6
	C218	61,0	.	.	82,0	54,0	.	73,0	66,2
Frauen	C180	72,9	73,6	73,7	72,9	71,4	73,4	74,3	73,2
	C181	58,0	54,0	47,7	59,9	62,5	48,3	48,0	54,7
	C182	72,7	74,4	75,5	74,4	73,2	73,4	73,1	73,8
	C183	74,9	77,2	72,1	72,1	74,0	75,8	79,0	74,8
	C184	71,7	73,4	75,9	76,2	73,3	73,6	72,1	73,7
	C185	71,8	70,3	73,0	74,2	70,3	72,0	72,5	72,2
	C186	68,8	72,0	73,8	68,1	70,8	72,9	72,2	71,0
	C187	71,6	71,9	69,7	70,2	71,7	71,0	70,7	70,9
	C188	74,6	70,2	79,2	68,4	63,9	73,4	75,0	71,8
	C189	76,2	73,1	70,0	69,4	73,8	71,9	72,4	72,3
	C199	72,3	70,8	68,7	69,6	68,5	68,0	69,9	69,7
	C209	70,0	70,5	70,2	70,5	69,0	71,1	71,0	70,3
	C210	68,6	39,0	65,4	69,0	52,5	70,5	62,4	63,3
	C211	69,3	64,8	55,1	68,5	68,0	66,7	64,6	65,5
	C212	68,8	56,5	64,2	60,8	71,7	56,7	58,4	62,4
	C218	76,5	59,3	.	77,3	81,0	69,0	64,2	69,7
Männer und Frauen	C180	70,8	71,5	72,1	72,7	71,6	70,9	72,6	71,8
	C181	60,6	55,9	56,7	62,3	62,4	62,9	54,5	59,2
	C182	71,4	72,9	73,2	72,8	72,0	72,1	72,3	72,4
	C183	71,6	71,9	70,2	70,7	71,9	72,2	75,2	71,9
	C184	69,4	71,6	73,2	72,5	71,3	72,6	69,3	71,4
	C185	70,3	68,5	71,9	71,2	68,5	71,7	70,6	70,4
	C186	69,1	69,7	69,5	67,8	70,5	70,5	71,4	69,9
	C187	70,4	70,4	69,2	68,8	70,6	69,7	70,6	69,9
	C188	73,2	67,8	80,4	70,5	69,6	71,5	71,8	71,9
	C189	71,6	71,2	69,9	67,8	70,7	69,0	70,2	70,0
	C199	70,3	69,7	67,7	70,2	68,8	69,3	68,8	69,3
	C209	68,1	68,0	68,1	68,2	68,0	69,2	69,0	68,4
	C210	62,3	54,8	64,7	69,0	56,9	57,9	63,4	62,0
	C211	66,2	62,6	57,0	67,0	68,2	63,4	63,6	63,9
	C212	68,3	57,8	64,2	61,3	65,3	56,8	57,8	62,0
	C218	71,3	59,3	.	78,2	67,5	69,0	66,4	68,9

*Quelle: Wagner G (Hrsg.). Tumorlokalisationsschlüssel. 5. Auflage. Berlin u.a.: Springer; 1993

Tab.25: Durchschnittliches Patientenalter der histologischen Gruppen

Geschlecht	Histologiegruppen nach ICD-O 3	Diagnosejahr							
		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	1999-2005
Männer	Plattenepithelkarzinome	54,4	60,3	58,7	60,3	65,9	58,9	58,9	60,0
	Adenokarzinome	67,9	67,8	68,1	68,2	68,8	68,3	68,9	68,3
	Andere spezifische Karzinome	59,4	58,0	57,6	66,5	61,4	73,4	62,5	63,2
	Unspezifische Karzinome	67,9	63,9	68,2	53,4	68,1	73,1	68,0	66,9
	Sarkome	.	.	65,0	66,5	71,0	.	60,0	65,8
	Andere spezifische Malignome	.	.	71,0	72,5	69,0	66,0	81,0	72,0
	Unspezifische Malignome	73,7	73,0	82,3	73,0	75,5	81,4	83,5	77,8
	Gesamt	67,8	67,5	68,0	68,0	68,8	68,3	68,7	68,2
Frauen	Plattenepithelkarzinome	68,4	61,8	59,5	68,2	63,2	66,3	62,7	64,0
	Adenokarzinome	71,7	72,2	71,3	71,3	71,3	71,8	72,1	71,7
	Andere spezifische Karzinome	60,3	54,8	60,9	58,5	59,6	65,3	58,0	59,7
	Unspezifische Karzinome	68,0	77,9	76,6	71,7	65,3	73,9	72,1	72,3
	Sarkome	84,0	.	48,5	.	43,0	60,0	81,0	60,8
	Andere spezifische Malignome	79,0	.	78,0	83,5	58,0	75,0	91,0	77,6
	Unspezifische Malignome	80,1	74,7	77,6	82,8	74,5	74,0	78,0	78,0
	Gesamt	71,4	71,8	71,0	71,3	70,9	71,6	71,4	71,3
Männer und Frauen	Plattenepithelkarzinome	64,5	61,2	59,3	66,7	64,2	62,8	61,6	62,7
	Adenokarzinome	69,8	70,0	69,7	69,7	70,0	70,0	70,5	70,0
	Andere spezifische Karzinome	60,1	56,3	59,7	62,2	60,2	68,8	59,9	61,0
	Unspezifische Karzinome	67,9	70,4	71,8	65,9	66,8	73,5	70,1	69,6
	Sarkome	84,0	.	54,0	66,5	57,0	60,0	70,5	63,1
	Andere spezifische Malignome	79,0	.	74,5	78,0	63,5	72,8	86,0	75,3
	Unspezifische Malignome	77,8	74,1	78,9	81,2	74,9	78,5	81,7	77,9
	Gesamt	69,7	69,7	69,5	69,6	69,8	69,9	70,1	69,8

Tab.26 : durchschnittliches Patientenalter bei Diagnosestellung nach UICC-Stadium
C18-C20

	UICC	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	1999- 2005
Männer	0	65,7	66,6	68,3	67,0	66,4	66,4	68,0	67,0
	I	67,0	68,8	68,1	68,6	68,0	68,7	68,8	68,3
	II	68,9	66,9	67,7	68,6	69,5	68,8	68,1	68,4
	III	66,7	66,5	67,5	66,7	66,7	66,0	67,6	66,8
	IV	67,1	66,1	67,2	67,1	67,0	68,2	68,5	67,3
	Gesamt	67,4	66,9	67,7	67,5	67,5	67,5	68,2	67,5
Frauen	0	65,5	67,8	68,8	68,4	69,5	66,9	69,5	68,4
	I	70,7	72,5	67,2	68,2	68,1	69,6	69,8	69,4
	II	73,2	72,4	71,8	73,1	70,4	72,0	72,4	72,2
	III	69,4	69,9	69,5	70,5	70,2	70,4	69,6	69,9
	IV	69,0	70,3	68,5	67,7	70,1	71,5	72,1	69,9
	Gesamt	70,4	71,0	69,4	69,9	69,8	70,3	70,8	70,2

Tab. 27: Inzidenz und Mortalität im Saarland 1999-2005, rohe Rate.

Jahr	Inzidenz		Mortalität	
	männlich	weiblich	männlich	weiblich
1999	94,9	90,6	40,2	38,5
2000	91,2	91,6	39,9	43,6
2001	96,2	87,3	37,9	34
2002	106,9	91,9	39,4	42,3
2003	105,9	90,4	38,3	39,3
2004	111,2	89,1	39,3	41,5
2005	107,8	82,8	41,6	34,7

Tab. 28: Inzidenz und Mortalität im Saarland 1999-2005, altersstandardisierte Rate (Europastandard)

Jahr	Inzidenz		Mortalität	
	männlich	weiblich	männlich	weiblich
1999	79,2	54,2	34,2	21,3
2000	73,2	51,6	32,2	22,4
2001	75,9	49,1	30,4	16,8
2002	79,8	50,7	30,8	21,4
2003	78,9	52,9	29,1	20
2004	80,8	48,6	28,6	20,4
2005	77,2	46,9	29,4	16,4

9. Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei all jenen bedanken, die mir die Verfassung dieser Arbeit ermöglicht und mich dabei unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Katalinic für die Bereitstellung des Themas und der Daten, der Einarbeitung und insbesondere für die von Beginn an hervorragende und zuverlässige Betreuung.

Auch bei den Mitarbeitern des Instituts für Krebsepidemiologie möchte ich mich herzlich bedanken: bei Fr. Dr. rer. nat. Waldmann für die gründliche Korrektur, sowie bei Fr. Dipl. Inf. Richter für die technische Unterstützung.

Vielen Dank auch an das Krebsregister Saarland für die freundliche und unkomplizierte Bereitstellung des aktuellen Datensatzes.

Meinen Eltern Renate und Johannes Millich möchte ich an dieser Stelle ebenfalls meinen besonderen Dank aussprechen. Sie haben mir von Beginn an durch ihre Unterstützung zur Seite gestanden und mein Studium erst ermöglicht.

Meiner Frau Desiree danke ich für die dauerhafte Motivation bei der Verwirklichung der Arbeit und große Hilfe in organisatorischen Dingen.

10. Lebenslauf

Philipp Peter Millich Am Sportplatz 7 35767 Breitscheid

Geburtsdatum: 10.11.1979

Geburtsort: Flörsheim am Main

Bildung/Ausbildung:

1986-1990 Grundschule Erfelden

1990-1999 Gymnasium Gernsheim, 06/1999 Abitur (Note 1,4)

09/1999-10/2000 Zivildienst beim Deutschen Roten Kreuz in Worms als
Rettungssanitäter,
anschließende dortige hauptamtliche Tätigkeit als
Rettungssanitäter

04/2001-10/2003 Medizinstudium an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität
Frankfurt a.M., 2003 Physikum (Note „gut“)

10/2003-07/2006 Medizinstudium an der Medizinischen Universität zu Lübeck

08/2006-08/2007 Ableistung des Praktischen Jahres in Lübeck (Chirurgie),
Neustadt in Holstein (Orthopädie) und
Reykjavik, Island (Innere Medizin)

12/2007 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Lübeck (Note „gut“),
anschließend Approbation

seit 06/2008 Beschäftigung als Assistenzarzt in der Abteilung Innere Medizin
am Evangelischen Krankenhaus Hochstift Worms in
Weiterbildung zum Facharzt für Allgemeinmedizin

Geleistete Famulaturen: Innere Medizin (Mainz), Chirurgie (Dillenburg),
Psychiatrie (Alzey), Gesundheitsamt (Mainz),
Anästhesie (Neustadt i.H.)