

**Aus dem Institut für Pathologie
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. F. W. Rath)



**Das kolorektale Karzinom -
Eine klinisch-pathologische Analyse der Tumorausbreitung
zum Zeitpunkt der Operation am Material des Pathologischen
Instituts der Martin-Luther-Universität Halle (1995 – 2000)**

D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Katrin Schmitz
geboren am 25.10.1968 in Halle/Saale

Gutachter: 1. Prof. Dr. F. W. Rath
2. Prof. Dr. J. Haerting
3. Prof. Dr. H. Lippert (Magdeburg)

Eröffnungsdatum: 08.01.2002

Verteidigungsdatum: 29.08.2002

urn:nbn:de:gbv:3-000004009

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000004009>]

Referat

Ausgehend von der Feststellung des Gesundheitsprogramms des Ministeriums für Arbeit, Soziales und Gesundheit des Landes Sachsen-Anhalt 1997 „Sachsen-Anhalt liegt beim Vergleich der allgemeinen Sterblichkeit bei bösartigen Neubildungen deutlich über dem Bundesdurchschnitt“ wird der Frage nachgegangen, in welchem Tumorstadium die Patienten in der Region Halle durchschnittlich operiert werden und ob eventuell höhere Tumorstadien bei Therapiebeginn mit einer schlechteren Prognose eine mögliche Ursache sind.

Am Beispiel des zu den vier häufigsten soliden Tumoren gehörenden kolorektalen Karzinoms wurde eine klinisch-pathologische Analyse der Tumorausbreitung zum Operationszeitpunkt am Material des Pathologischen Instituts der Martin-Luther-Universität Halle aus den Jahren 1995 – 2000 durchgeführt und mit Ergebnissen ähnlicher Auswertungen aus anderen deutschen Tumorzentren verglichen.

Quantitativ läßt sich dazu feststellen: Das kolorektale Karzinom tritt gehäuft ab dem 50. Lebensjahr auf. Männer wurden häufiger als Frauen operiert, ab der achten Lebensdekade überwiegt der Anteil der Frauen.

Zur Beurteilung der Qualität der pathohistologischen Diagnostik von Tumorresektaten haben sich die von Hermanek veröffentlichten Qualitätsindikatoren mit Referenzbereichen bewährt, das heißt liegen die ermittelten Häufigkeiten in den Referenzbereichen, ist dies der Nachweis einer guten Qualität. Die im eigenen Material ermittelten pT-Verteilungen wichen nur bezüglich eines erhöhten pT3-Anteils von den Ergebnissen anderer Tumorzentren ab.

Eine erhöhte Darmkrebssterblichkeit in Sachsen-Anhalt kann mit dieser Arbeit nicht belegt werden.

Schmitz, Katrin: Das kolorektale Karzinom - Eine klinisch-pathologische Analyse der Tumorausbreitung zum Zeitpunkt der Operation am Material des Pathologischen Instituts der Martin-Luther-Universität Halle (1995 – 2000).

Halle, Univ., Med.Fak., Diss., 49 Seiten, 2001

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
Verzeichnis der Abkürzungen	
Verzeichnis der Abbildungen	
Verzeichnis der Tabellen	
1. Einleitung	1
2. Material und Methodik	2
2.1. Eigenes Material	2
2.2. Tumorausbreitung	3
2.3. Tumorklassifikation	3
2.4. Qualitätsindikatoren und Referenzbereiche	5
3. Ergebnisse	8
3.1. Geschlechtsverteilung	8
3.2. Altersverteilung	9
3.3. Histopathologisches Grading	12
3.4. Lokale Tumorausdehnung	14
3.5. Verteilung der pT-Kategorie mit Anteil von Lymphknoten-, Fernmetastasen, G3- Befunden und Altersmittelwerten	16
3.6. Stadieneinteilung	19
4. Bundesweite Auswertungen	20
4.1. München	21
4.2. Brandenburg	22
4.3. Rheinland-Pfalz	23
4.4. Dresden	24
4.5. Ostdeutschland	25
4.6. Vergleich der Ergebnisse von Halle und Ostdeutschland	26
4.7. TNM-Stadienverteilung im Vergleich verschiedener Regionen	26
4.8. pT-Verteilung im Vergleich verschiedener Regionen	30
4.9. Vergleich des mittleren Patientenalters	31
4.10. Vergleichende Situation des KRK in Sachsen-Anhalt und Deutschland	32

	<u>Seite</u>
5. Diskussion	34
6. Zusammenfassung	43
Literaturverzeichnis	45
Thesen	49

Anhang:

Lebenslauf

Eidesstattliche Erklärung

Danksagung

Verzeichnis der Abkürzungen

A.	Arterie
BRD	Bundesrepublik Deutschland
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
DDR	Deutsche Demokratische Republik
e.V.	eingetragener Verein
k.A.	keine Angabe
KRK	Kolorektales Karzinom
MLU	Martin-Luther-Universität
OP	Operation
R0	kein Residualtumor
SA	Sachsen-Anhalt
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SGKRK	Studiengruppe Kolorektales Karzinom
sog.	sogenannte
St.	Stadium
TNM	Tumor-Nodus-(Lymphknoten-)Metastase-Einteilung (32)
TU	Technische Universität
u.a.	und andere
UICC	Union internationale contre le cancer (32)
V.	Vene
z.B.	zum Beispiel

Verzeichnis der Abbildungen

	<u>Seite</u>
1 Geschlechtsverteilung	8
2 Altersverteilung	9
3 Alter und pT-Kategorie	11
4 Häufigkeitsverteilung der Malignitätsgrade	12
5 Low-risk- und high-risk-Karzinome bei Männern und Frauen	13
6 Jahre und pT-Kategorie	14
7 Prozentualer Anteil befallener Lymphknoten in Abhängigkeit von der pT-Kategorie	17
8 Entwicklung des Anteils der Untersuchungen von mindestens 12 Lymphknoten	18
9 Stadienverteilung Halle	19
10 Stadium I – Halle, Ostdeutschland, Brandenburg, München	27
11 Stadium II – Halle, Ostdeutschland, Brandenburg, München	28
12 Stadium III – Halle, Ostdeutschland, Brandenburg, München	28
13 Stadium IV – Halle, Ostdeutschland, Brandenburg, München	29
14 pT-Verteilung – Halle, Dresden, Rheinland-Pfalz	30
15 Entwicklung des Anteils der Todesfälle durch KRK an der Gesamtzahl der Todesfälle in Deutschland und Sachsen-Anhalt 1980 - 1997 (nach Zahlen des Statistischen Bundesamtes)	33

Verzeichnis der Tabellen

	<u>Seite</u>
1 Qualitätsindikatoren und Referenzbereiche nach Hermanek	6
2 Altersverteilung	9
3 Altersverteilung und pT-Kategorie	11
4 Häufigkeitsverteilung der Malignitätsgrade	12
5 Zusammenhang zwischen pT-Kategorien und Malignitätsgraden	13
6 Jahre und pT-Kategorie	14
7 pT-Kategorie und Geschlecht	15
8 Verteilung der pT-Kategorie mit Anteil befallener Lymphknoten (pN+), Fernmetastasen (pM1), G3-Befunden und Altersmittelwerten	16
9 Anzahl befallener Lymphknoten in Abhängigkeit von der pT-Kategorie	16
10 Anzahl untersuchter Lymphknoten in Abhängigkeit vom Untersuchungsjahr	17
11 Stadienverteilung Halle	19
12 pT-Kategorien München	21
13 Stadienverteilung Brandenburg	22
14 pT-Kategorien Rheinland-Pfalz	23
15 pT-Kategorien Dresden	24
16 Stadienverteilung Ostdeutschland	25
17 Vergleich der Ergebnisse von Halle und Ostdeutschland	26
18 Stadienverteilung – Halle, Ostdeutschland, Brandenburg, München	27
19 pT-Verteilung – Halle, Dresden, Rheinland-Pfalz	30
20 Vergleich des mittleren Patientenalters	31
21 Sterberaten für das KRK nach Bundesländern	32

1. Einleitung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, inwieweit bei kolorektalen Karzinomen fortgeschrittene Tumorstadien zu Therapiebeginn eine mögliche Ursache für die erhöhte Krebssterblichkeit darstellen.

Zur Thematik lag eine Aussage im Gesundheitsprogramm des Ministeriums für Arbeit, Soziales und Gesundheit des Landes Sachsen-Anhalt aus dem Jahre 1997 vor, die folgenden Wortlaut hat: "Sachsen-Anhalt liegt beim Vergleich der allgemeinen Sterblichkeit bei bösartigen Neubildungen deutlich über dem Bundesdurchschnitt" (30).

Da das kolorektale Karzinom (KRK) weltweit zu den vier häufigsten soliden Tumoren gehört und bei Frauen die zweithäufigste Krebserkrankung (nach Mammakarzinom), bei Männern die dritthäufigste (nach Bronchial- und Prostatakarzinom) (1) in Deutschland ist, wurden in der vorliegenden Arbeit Operationspräparate von primär an KRK operierten Patienten aus dem Einzugsgebiet des Pathologischen Instituts der Martin-Luther-Universität Halle hinsichtlich der Tumorausbreitung zum Operationszeitpunkt ausgewertet, um Kenngrößen zu ermitteln, die den Vergleich der Situation im Raum Halle mit anderen Regionen ermöglichen. Neben der pT-Kategorie ist die Anzahl der Lymphknoten- und Fernmetastasen sowie das Tumorgrading in tabellarischer und grafischer Form dargestellt und mit den 1995 von der Deutschen Krebsgesellschaft unter Leitung von Hermanek für KRK veröffentlichten Referenzbereichen (14) überprüft worden. Daneben wurde das eigene Datenmaterial mit den aus verschiedenen deutschen Tumorzentren zur Verfügung gestellten Tumordokumentationen verglichen und ausgewertet. Eine Schwierigkeit bestand darin, daß für das ausgewertete Datenmaterial aus dem Raum Halle nur operierte Fälle zur Verfügung standen, während die Daten der übrigen Tumorzentren alle Erkrankungsfälle an KRK zum Diagnosezeitpunkt im Erhebungsgebiet zur Grundlage hatten. Deshalb konnten keine statistischen Vergleichsverfahren angewandt werden.

2. Material und Methodik

2.1. Eigenes Material

Das vorliegende Datenmaterial stammt aus dem Pathologischen Institut der Martin-Luther-Universität Halle und umfaßt damit sämtliche Fälle aus einer Anzahl von Krankenhäusern der Region Halle. Diese sind das Universitätsklinikum, das Evangelische Diakonissen-Krankenhaus, das Sankt-Elisabeth-Krankenhaus, das Kreiskrankenhaus Bitterfeld und das Carl-von-Basedow-Klinikum Merseburg.

Insgesamt wurden Daten von 805 an KRK operierten Patienten aus dem Zeitraum vom 1.1.1995 bis 31.3.2000 analysiert und dargestellt. Dabei standen aus dem Jahre 1995 nur 22 Fälle zur Verfügung – einer möglichen Ursache hierfür konnte nicht nachgegangen werden. Die einzelnen Tumorlokalisationen im Kolon und Rektum wurden zum kolorektalen Karzinom (KRK) zusammengefaßt. Alle in diesem Zeitraum untersuchten Operationspräparate waren ausschließlich Tumorresektate.

Die im Rahmen der präoperativen Diagnostik durchgeführten Zangenbiopsien und Exzisionsbiopsien (endoskopische Polypektomien, chirurgisch lokale Exzisionen) blieben dagegen unberücksichtigt. Auch Rezidivoperationen fanden in der vorliegenden Arbeit keine Berücksichtigung.

Den Untersuchungsanträgen wurden für die Auswertung folgende Angaben entnommen:

- Jahr der Diagnose: 95,96,97,98,99,00
- Geschlecht: m oder w
- Geburtsjahr
- pT-Kategorie: 1, 2, 3 oder 4
- pN-Kategorie: 0..., 1..., 2... oder X...
- pM-Kategorie: X oder 1
- G-Kategorie: 1, 1-2 (gewertet als 2), 2, 2-3 (gewertet als 3), 3, 4 (zusammengefaßt mit 3)

Insgesamt wurden Daten von 830 Tumoren von 805 Patienten erfaßt, wobei bei 25 Patienten jeweils Doppelkarzinome auftraten. Sämtliche Tumore konnten den pT-Kategorien 1-4 zugeordnet werden. In 772 Fällen waren keine Informationen zu Fernmetastasen vorhanden, bei 19 Tumoren gab es keine Angaben zur Lymphknotenanzahl. Alle vorliegenden Tumorfälle waren Adenokarzinome.

2.2. Tumorausbreitung

Die Ausbreitung des KRK erfolgt in das perirektale oder perikolische Fettgewebe, daneben über die Lymphbahnen und bei Einbruch in die Gefäße auf hämatogenem Wege. Die parakolischen und perirektalen Lymphknoten sowie beim Rektumkarzinom die Lymphknoten distal der Abzweigung der A. mesenterica inferior gelten als regionäre Lymphknoten und bedeuten bei Befall eine pN1- oder pN2-Kategorie. Lymphknoten entlang eines benannten Gefäßstammes werden als paravasale Lymphknoten im Sinne eines pN3-Lymphknotenbefalls betrachtet. In der neuen UICC-Klassifikation (47) gibt es keine pN3-Kategorie mehr. Darüber hinausreichende Lymphknoten werden als juxta-regionäre Lymphknoten bezeichnet und gelten als Fernmetastasen.

Tiefsitzende Rektumkarzinome metastasieren über die V.cava primär zu 19-47% in die Lunge, zu 59-66% in die Leber und zu 12% im Peritoneum. Kolonkarzinome metastasieren über die Pfortader zu 69-80% in die Leber, in 12-37% finden sich Lungenmetastasen und in 17-32% Peritonealmetastasen (35).

2.3. Tumorklassifikation

Zur Beschreibung der exakten anatomischen Tumorausbreitung hat sich die UICC-Klassifikation mit der TNM-Einteilung und Stadiengruppierung durchgesetzt (47).

Die TNM-Klassifikation definiert die Größe des Primärtumors (T), die Infiltration und die Ausbreitung in die regionären Lymphknoten (N) sowie die Fernmetastasen (M).

TNM: Klinische Klassifikation der KRK (47):

T – Ausbreitung des Primärtumors

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 kein Anhalt für Primärtumor
- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumor infiltriert Submukosa
- T2 Tumor infiltriert Muscularis propria
- T3 Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nichtperitonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
- T4 Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und/oder perforiert das viszerale Peritoneum

N – Fehlen oder Vorhandensein und Ausbreitung von regionären

Lymphknotenmetastasen

- NX regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 keine regionäre Lymphknotenmetastasen
- N1 Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
- N2 Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten

M – Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen

- MX Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
- M0 keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen

pTNM: Pathologische Klassifikation der KRK (47):

Die pT-, pN- und pM-Kategorien entsprechen den T-, N- und M-Kategorien. Der Buchstabe „p“ vor den genannten Kategorien T,N,M steht für pathologisch untersucht, das heißt die Klassifikation erfolgte histologisch postoperativ am Tumorresektat.

Anmerkung:

- pN0 Die pN-Klassifikation setzt eine histologische Untersuchung von 12 oder mehr Lymphknoten voraus.
- pN+ Tumorfälle mit Lymphknotenmetastasen

Stadiengruppierung

In der Stadieneinteilung (Staging) werden Gruppen verschiedener Kategorien mit ähnlicher Prognose zusammengefaßt.

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1-2	N0	M0
Stadium II	T3-4	N0	M0
Stadium III	jedes T	N1-2	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1
Stadium X	keine verwertbare TNM-Dokumentation		

Histopathologisches Grading

Die Adenokarzinome lassen sich in drei Differenzierungsgrade entsprechend der Drüsenformation, den Kernpolymorphismus sowie der Zahl der Mitosen einteilen (47).

GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3-G4	schlecht differenziert/ undifferenziert

G1- und G2-Tumore werden auch als low-risk-Karzinome, G3- und G4-Tumore als high-risk-Karzinome bezeichnet.

Anmerkung: Beim Vorkommen unterschiedlicher Differenzierungsgrade wurde, einer Empfehlung von Hermanek folgend, eine Einordnung entsprechend dem am wenigsten differenzierten Anteil vorgenommen (13).

R-Klassifikation (17)

In der TNM-Klassifikation wird die R-Klassifikation empfohlen (fakultativ). Sie beschreibt das Fehlen oder Vorhandensein eines Residualtumors nach abgeschlossener Therapie.

RX	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	kein Residualtumor
R1	mikroskopischer Residualtumor
R2	makroskopischer Residualtumor
R2a	makroskopischer Residualtumor, mikroskopisch nicht bestätigt
R2b	makroskopischer Residualtumor, mikroskopisch bestätigt

Anmerkung: Zur R-Klassifikation fanden sich weder in den klinischen noch in den pathologischen Befunden Hinweise.

2.4. Qualitätsindikatoren und Referenzbereiche

Im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft wurden 1995 unter Leitung von Hermanek u.a. Parameter (sogenannte Indikatoren) für die Qualität der onkologischen Diagnostik veröffentlicht (14). Für diese Indikatoren wurden Referenzbereiche definiert. Ziel der Qualitätskontrolle ist, festzustellen, ob die bestimmten Indikatoren im Referenzbereich liegen und somit mit einer guten Qualität vereinbar sind. Bei der Auswertung der

Abweichung vom Referenzbereich ist die enge Zusammenarbeit der Chirurgen mit den Pathologen wesentlich. Die im folgenden dargestellten Indikatoren beurteilen nicht nur die Qualität der pathohistologischen Diagnostik von Tumorsektaten, sondern auch die Qualität der Therapie. Ein Beispiel dafür ist die Zahl der untersuchten Lymphknoten.

Die wichtigste Maßzahl für die Gesamtleistungsfähigkeit der onkologischen Diagnostik ist das Verhältnis von Karzinomen in Frühstadien zu denen in Spätstadien mit Fernmetastasen. Besonders bei KRK hängt diese Häufigkeit auch von der Beteiligung der Bevölkerung an Vorsorgeuntersuchungen ab. Der diagnostische Qualitätsstandard ist dann erreicht, wenn der prozentuale Anteil für KRK-Früherkarzinome (pT1) zwischen 5 und 15% liegt.

Im folgenden werden die diagnostischen Qualitätsindikatoren mit den zugehörigen Referenzbereichen für das KRK aufgezeichnet.

Qualitätsindikatoren	Referenzbereich für kolorektales Karzinom
Anteil von Früherkarzinomen pT1 unter allen Patienten mit Tumorentfernung	5-15%
St I pT1-2 N0 M0	15–25%
St II pT3-4 N0 M0	15–25%
St III pT1-4 N1-2 M0	40–50%
St IV pT1-4 N1-2 M1	20–30% (Kolonkarzinom) 15–20% (Rektumkarzinom)
Anteil von high-risk-Karzinomen (G3,4) unter allen entfernten Karzinomen	20–25%
Anteil von R0-Operationen unter allen Patienten mit Tumorentfernung	75–85%
Anzahl untersuchter Lymphknoten bei Standardresektion	Medianwert 20 – 30
Anteil der Patienten mit weniger als 12 Lymphknoten	< 5%

Tabelle 1: Qualitätsindikatoren und Referenzbereiche nach Hermanek (14)

Diese Indikatoren und Referenzbereiche basieren auf dem nachstehend aufgeführten Datenmaterial:

- Internationales Dokumentationssystem für kolorektale Karzinome (Fielding et al. 1991; Hermanek 1991b)
- SEER Programm der National Cancer Institute USA (Glöckner et al. 1993)
- Deutsche Multizenterstudie über kolorektale Karzinome (Studiengruppe Kolorektales Karzinom, SGK RK) (Hermanek 1989b,c, 1991c, 1993b; Hohenberger et al. 1992; Kessler et al. 1993)
- Chirurgische Universitätsklinik Erlangen (Gall und Hermanek 1992; Hermanek 1992; Hohenberger et al. 1992)

3. Ergebnisse

Insgesamt wurden im Pathologischen Institut der MLU Halle 830 histologische Befunde von KRK im Zeitraum vom 1.1.1995 bis 31.3.2000 ausgewertet. Bei einer Gesamtzahl von 805 Patienten hatten 25 Patienten ein Doppelkarzinom.

3.1. Geschlechtsverteilung

Von den 805 Patienten mit KRK waren 378 weiblichen und 427 männlichen Geschlechts.

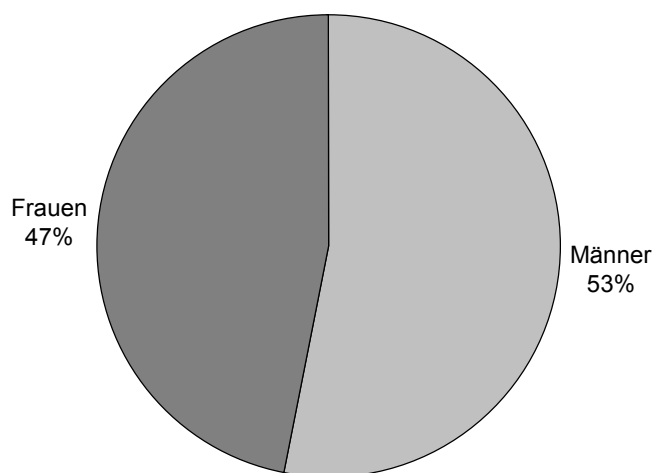


Abbildung 1: Geschlechtsverteilung

3.2. Altersverteilung

Einen genauen Überblick über die Altersstruktur der Patienten geben Abbildung 2 und Tabelle 2:

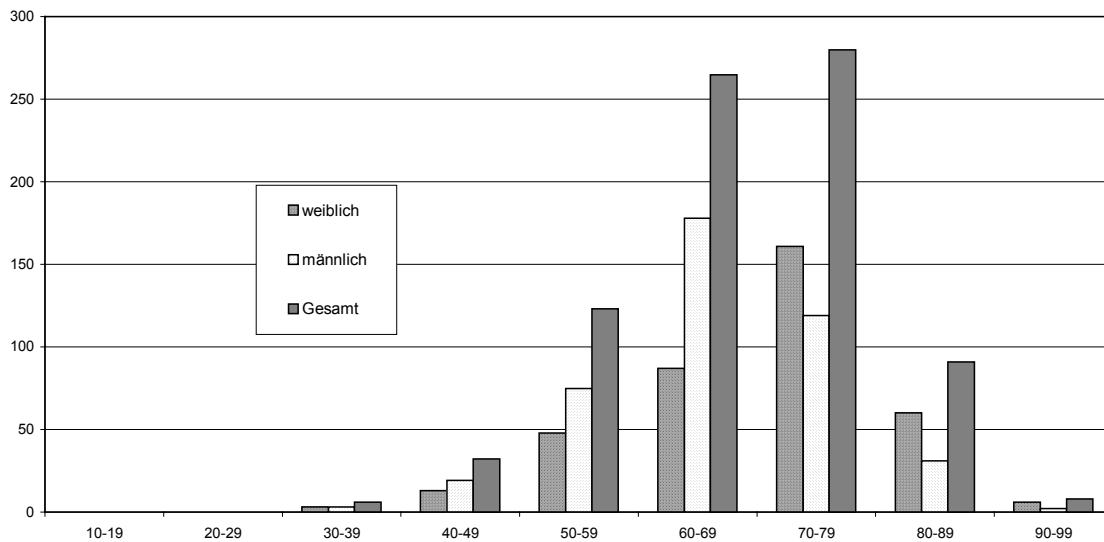


Abbildung 2: Altersverteilung

Lebensalter	Anzahl	Prozent	Männer	Frauen
10-19	0	0,0%	0	0
20-29	0	0,0%	0	0
30-39	6	0,7%	3	3
40-49	32	4,0%	19	13
50-59	123	15,3%	75	48
60-69	265	32,9%	178	87
70-79	280	34,8%	119	161
80-89	91	11,3%	31	60
90-99	8	1,0%	2	6
Gesamt	805	100,0%	427	378

Tabelle 2: Altersverteilung

Der jüngste männliche Patient war 30 Jahre, die jüngste weibliche Patientin war 37 Jahre alt. Der älteste männliche Patient wurde mit 95 Jahren, die älteste weibliche Patientin mit 91 Jahren operiert. Da mit zunehmendem Alter das Erkrankungsrisiko an KRK steigt, zeigte sich bei der Auswertung ein steter Anstieg der Häufigkeit bei beiden Geschlechtern mit Beginn der fünften Lebensdekade. Der Altersgipfel lag für beide Geschlechter zwischen dem 60. und 79. Lebensjahr. In der Gruppe der 50- bis 69-jährigen überwiegen die Männer, ab der achten Lebensdekade die Frauen. Das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation lag bei 68,0 Jahren (Männer - 66,0 Jahre und Frauen - 70,3 Jahre).

Nachfolgend ist die Verteilung der pT-Kategorien der 830 Krebsfälle in den unterschiedlichen Altersgruppen dargestellt:

Lebensalter	Anzahl	Prozent	pT1	pT2	pT3	pT4
10-19	0	0,0%	0	0	0	0
20-29	0	0,0%	0	0	0	0
30-39	6	0,7%	0	0	6	0
40-49	32	3,9%	2	5	22	3
50-59	124	14,9%	7	15	90	12
60-69	270	32,5%	25	52	170	23
70-79	292	35,2%	21	53	182	36
80-89	98	11,8%	7	13	70	8
90-99	8	1,0%	0	0	8	0
Gesamt	830	100,0%	62	138	548	82

Tabelle 3: Altersverteilung und pT-Kategorie

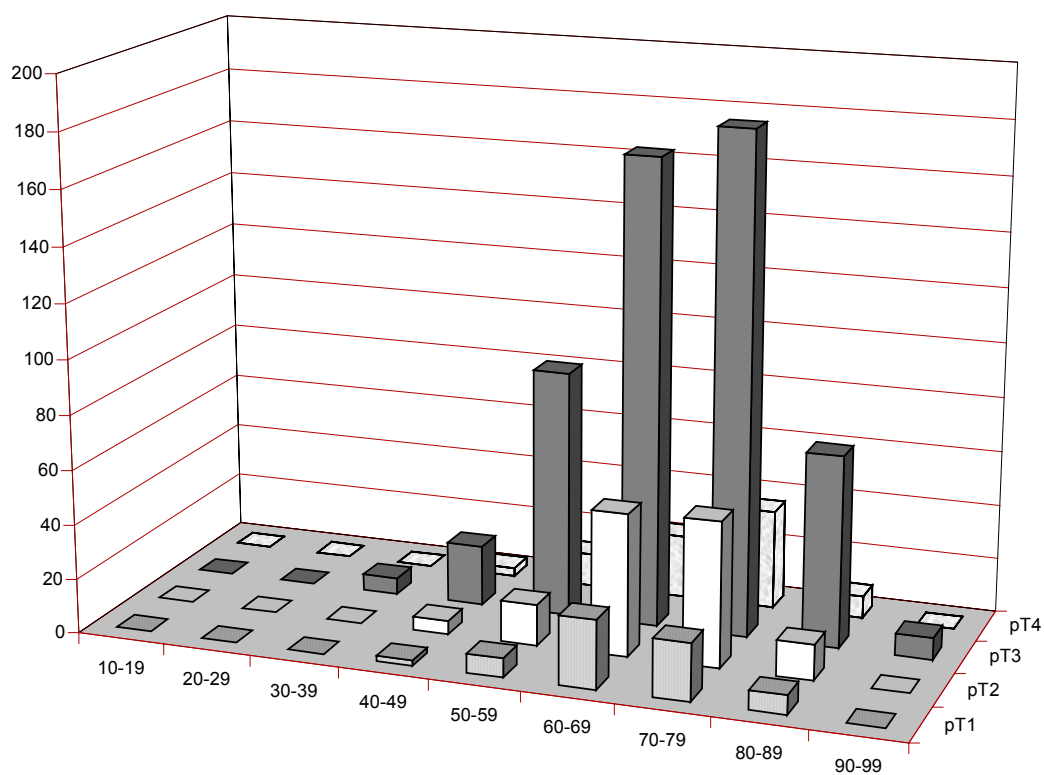


Abbildung 3: Alter und pT-Kategorie

Die pT3-Kategorie tritt in allen Altersgruppen mit Abstand am häufigsten auf.

3.3. Histopathologisches Grading

Bei 830 kolorektalen Adenokarzinomen wurde der Malignitätsgrad beschrieben. Drei „undifferenzierte“ Karzinome (G4) wurden mit den G3-Karzinomen zusammengefaßt. Die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Malignitätsgrade ist nachfolgend dargestellt:

	G1		G2		G3		Gesamt	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
bei Männern	43	9,7%	306	69,2%	93	21,1%	442	100,0%
bei Frauen	35	9,1%	238	61,3%	115	29,6%	388	100,0%
Gesamt	78	9,4%	544	65,5%	208	25,1%	830	100,0%

Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung der Malignitätsgrade

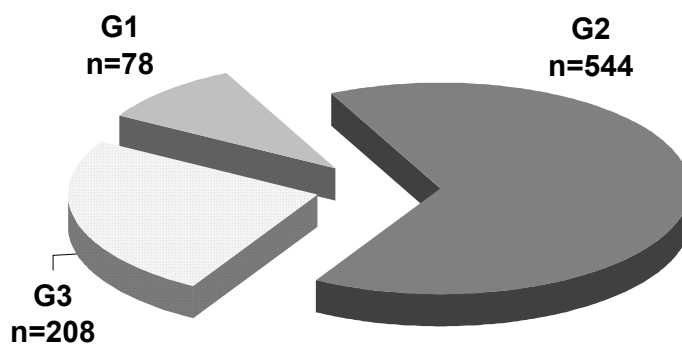


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der Malignitätsgrade

Gut oder mäßig differenzierte Adenokarzinome (G1, G2), welche auch als „low-risk“-Karzinome bezeichnet werden, fanden sich in 74,9% aller untersuchten Fälle, 25,1% waren schlecht differenzierte, sogenannte „high-risk“-Karzinome (G3).

Bei der Analyse der „low-risk“- und „high-risk“-Karzinome beider Geschlechter zeigte sich, daß der Anteil der G3-Tumore bei Frauen mit 29,6% höher als bei den Männern mit 21,1% ist und damit oberhalb des Referenzbereiches von 20–25% liegt.

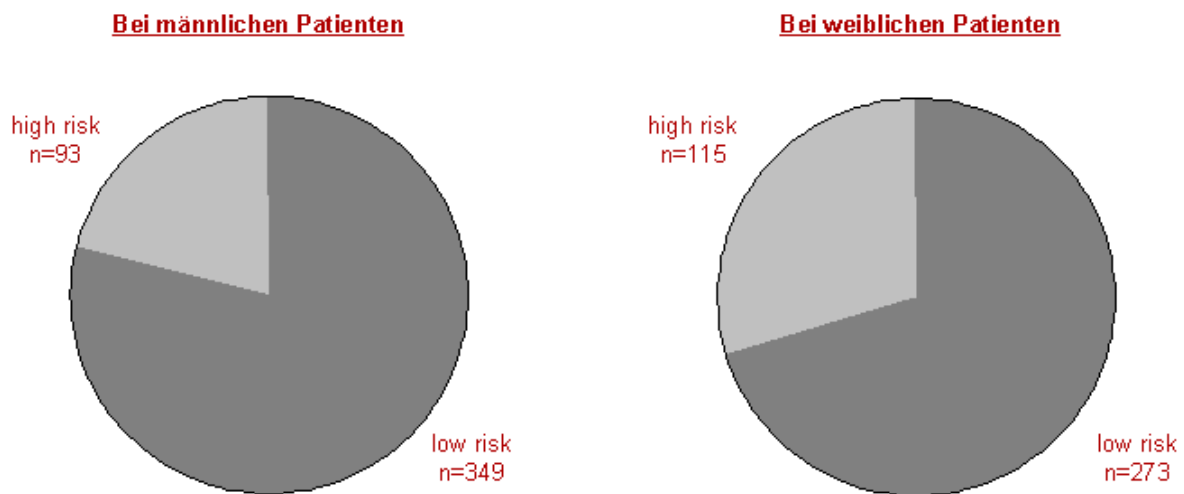


Abbildung 5: Low-risk- und high-risk-Karzinome bei Männern und Frauen

Aus der nachfolgenden Tabelle ist die umgekehrte Proportionalität zwischen Differenzierungsgrad und anatomischer Tumorausbreitung zu erkennen: Beispielsweise ist der Anteil der pT1-Befunde an den hoch differenzierten Tumoren (G1) mit 23,1% besonders hoch, während nur noch 2,4% aller G3-Karzinome zur pT1-Kategorie zählen.

	pT1		pT2		pT3		pT4		Gesamt	
	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%
G1	18	23,1%	19	24,4%	37	47,4%	4	5,1%	78	100,0%
G2	39	7,2%	97	17,8%	364	66,9%	44	8,1%	544	100,0%
G3	5	2,4%	22	10,6%	147	70,7%	34	16,3%	208	100,0%
Gesamt	62	7,5%	138	16,6%	548	66,0%	82	9,9%	830	100,0%

Tabelle 5: Zusammenhang zwischen pT-Kategorien und Malignitätsgraden

3.4. Lokale Tumorausdehnung

Ein Tiefenwachstum des Karzinoms bis zur Tela submucosa (pT1) kam in 7,5% aller Fälle vor. Bei 16,6% infiltriert das KRK die Tunica muscularis propria (pT2). Fortgeschrittenes Tumorwachstum mit Infiltration der Subserosa und des nichtperitonealisierten Fettgewebes (pT3) fand sich in 66% aller untersuchten KRK. Insgesamt waren in 9,9% aller Fälle bereits Nachbarorgane (pT4) durch das KRK infiltriert. Die folgende Tabelle und Grafik zeigt die Verteilung der Tumore der Jahre von 1995 bis 2000 nach ihrer pT-Kategorie:

Jahr	Anzahl Fälle	pT1		pT2		pT3		pT4	
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
1995	22	3	13,6%	0	0,0%	16	72,7%	3	13,6%
1996	179	13	7,3%	43	24,0%	106	59,2%	17	10,0%
1997	175	13	7,4%	21	12,0%	122	69,7%	19	10,9%
1998	207	13	6,3%	29	14,0%	151	73,0%	14	6,8%
1999	201	20	10,0%	36	17,9%	121	60,2%	24	11,9%
2000	46	0	0,0%	9	19,6%	32	69,6%	5	10,9%
Gesamt	830	62	7,5%	138	16,6%	548	66,0%	82	9,9%

Tabelle 6: Jahre und pT-Kategorie

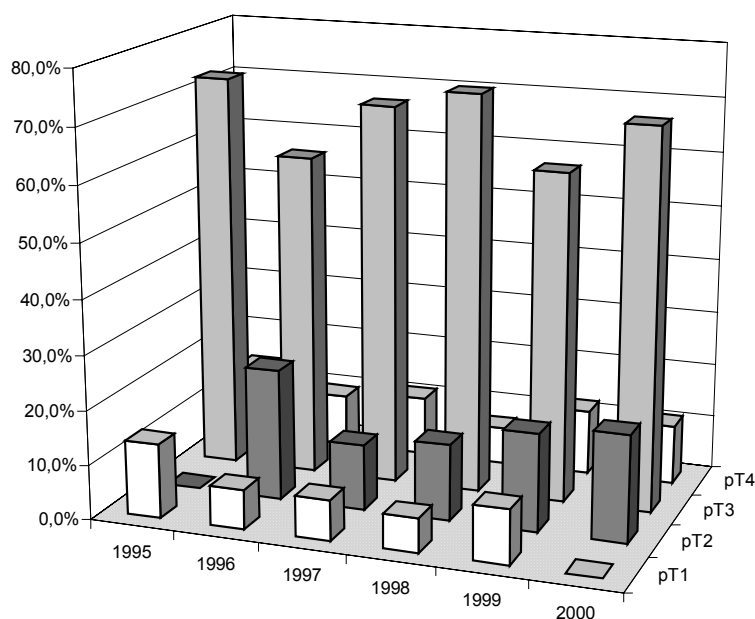


Abbildung 6: Jahre und pT-Kategorie

Bei der Auswertung der pT-Kategorien beider Geschlechter ließ sich bei 80 Frauen ein „frühes“ Tumorwachstum (bis einschließlich Tunica muscularis propria) und bei 258 Frauen ein fortgeschrittenes Tumorwachstum (mit Infiltration der Subserosa und des nichtperitonealisierten Fettgewebes) nachweisen. Der Anteil der frühen Tumorformen bei Männern betrug 120 Tumore gegenüber 290 fortgeschrittenen Tumoren. Eine Infiltration der Nachbarorgane war bei 50 Frauen und bei 32 Männern zu verzeichnen.

Kategorie	Gesamt	Männer		Frauen	
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
pT1	62	34	7,7%	28	7,2%
pT2	138	86	19,5%	52	13,4%
pT3	548	290	65,6%	258	66,5%
pT4	82	32	7,2%	50	12,9%
Gesamt	830	442	100,0%	388	100,0%

Tabelle 7: pT-Kategorie und Geschlecht

Das heißt, der Anteil der Frühkarzinome (pT1) liegt mit 7,7% im angegebenen Referenzbereich von 5-15%. Die meisten Karzinome (66%) sind pT3-Befunde, das heißt, sie werden relativ spät festgestellt.

3.5. Verteilung der pT-Kategorie mit Anteil von Lymphknoten-, Fernmetastasen, G3-Befunden und Altersmittelwerten

	Prozent	Anteil pN+	Anteil pM1	Anteil G3		Alter bei Operation
pT1 n=62	7,5%	5,1%	1,6%	n=5	8,1%	68,6
pT2 n=138	16,6%	16,2%	1,4%	n=22	15,9%	67,9
pT3 n=548	66,0%	37,4%	6,4%	n=147	26,8%	68,2
pT4 n=82	9,9%	55,7%	24,4%	n=34	41,5%	68,8
Gesamt	100,0%	33,3%	7,0%	n=208	25,1%	68,2

Tabelle 8: Verteilung der pT-Kategorie mit Anteil befallener Lymphknoten (pN+), Fernmetastasen (pM1), G3-Befunden und Altersmittelwerten

Die pN+-Anteile beziehen sich auf die 811 Fälle, in denen Angaben zur untersuchten Lymphknotenanzahl durch den Pathologen vorlagen.

Mit zunehmendem Tumorwachstum werden mehr Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen und G3-Befunde, das heißt niedrige Differenzierungsgrade, diagnostiziert.

Bei pT1-Befunden sind rund 95% der Fälle ohne befallene Lymphknoten. Dagegen traten bei den pT4-Befunden in rund 56% der Fälle Lymphknotenmetastasen auf. Deutlich ist die Zunahme der Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit von der pT-Kategorie zu erkennen:

	pN0		pN1		pN2		Fälle
	Fälle	Prozent	Fälle	Prozent	Fälle	Prozent	Gesamt
pT1	56	94,9%	2	3,4%	1	1,7%	59
pT2	114	83,8%	18	13,2%	4	2,9%	136
pT3	336	62,6%	111	20,7%	90	16,8%	537
pT4	35	44,3%	23	29,1%	21	26,6%	79
Gesamt	541	66,7%	154	19,0%	116	14,3%	811

Tabelle 9: Anzahl befallener Lymphknoten in Abhängigkeit von der pT-Kategorie

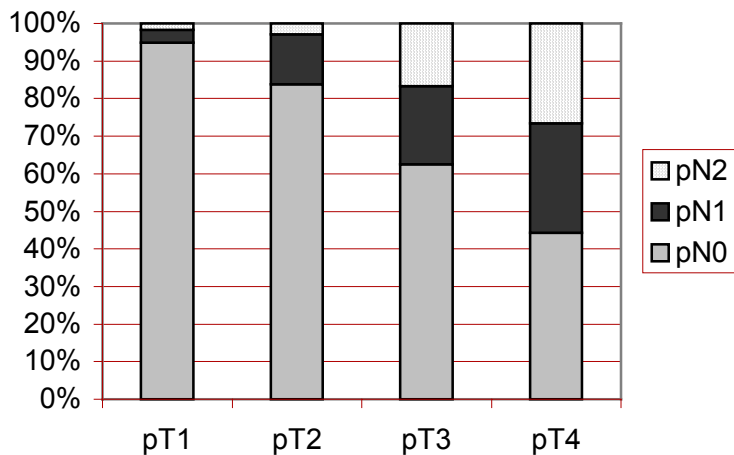


Abbildung 7: Prozentualer Anteil befallener Lymphknoten in Abhängigkeit von der pT-Kategorie

Entsprechend der UICC-Klassifikation 1993 (16) kann pN0 nur diagnostiziert werden, wenn mindestens 12 regionäre Lymphknoten untersucht wurden. Der Anteil der Fälle, bei denen weniger als 12 Lymphknoten untersucht werden, sollte unter 5% liegen (14).

Die folgende Tabelle zeigt die Situation der Lymphknotenuntersuchung im Untersuchungsmaterial in den einzelnen Jahren:

	k.A. oder weniger als 12		mindestens 12	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
1995	16	72,7%	6	27,3%
1996	139	77,6%	40	22,3%
1997	143	81,7%	32	18,3%
1998	130	62,8%	77	37,2%
1999	118	58,7%	83	41,3%
2000	20	43,5%	26	56,5%
Gesamt	566	68,2%	264	31,8%

Tabelle 10: Anzahl untersuchter Lymphknoten in Abhängigkeit vom Untersuchungsjahr

Die Grafik veranschaulicht die Entwicklung des Anteils der Tumore mit mindestens 12 untersuchten Lymphknoten in den Jahren 1995 – 2000.

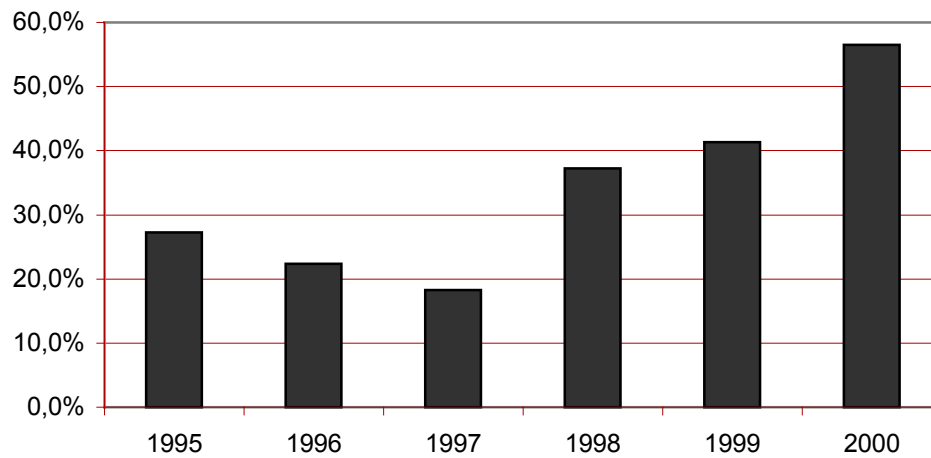


Abbildung 8: Entwicklung des Anteils der Untersuchungen von mindestens 12 Lymphknoten

Seit 1998 ist eine Zunahme des Anteils der Tumorfälle zu verzeichnen, bei denen mindestens 12 Lymphknoten untersucht wurden, jedoch ist damit der geforderte diagnostische Qualitätsstandard von mindestens 95% solcher Fälle (Tabelle 1) auch im Jahre 2000 mit 56,5% bei weitem noch nicht erreicht.

3.6. Stadieneinteilung

Die Eingliederung in das entsprechende Stadium erfolgte nach der 5.Auflage der UICC-Klassifikation maligner Tumore von 1997 (47).

Die folgende Tabelle zeigt die Stadienverteilung von 811 Tumorfällen, bei denen Angaben zur Anzahl der untersuchten Lymphknoten vorlagen.

Stadium	absolut	Prozent
I	169	20,3%
II	364	43,9%
III	223	26,9%
IV	55	6,6%
X	19	2,3%
Gesamt	830	100,0%

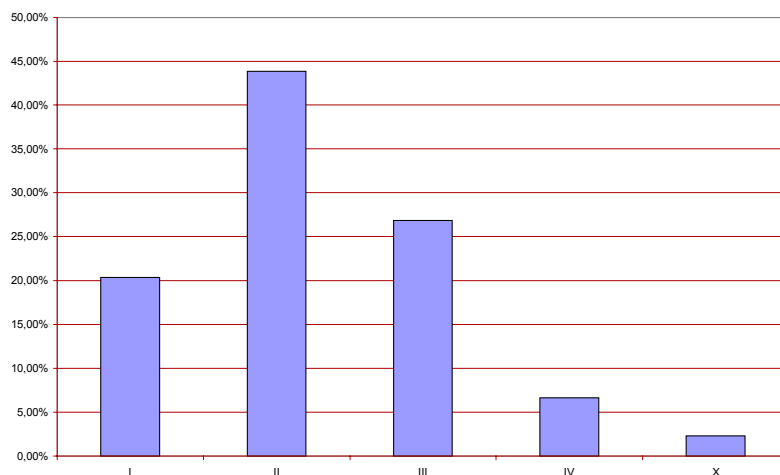


Tabelle 11: Stadienverteilung Halle

Abbildung 9: Stadienverteilung Halle

Insgesamt sind 169 Tumore in das prognostisch günstige Stadium I einzuordnen. Die meisten Tumore (n=364) waren pT3-Befunde ohne Lymphknotenmetastasen und damit dem Stadium II zuzuordnen. 223 Tumore mit Lymphknotenbefall fielen in das Stadium III. Bei 55 Fällen gab es Angaben zu Fernmetastasen, diese Tumore gehören somit zum prognostisch schlechten Tumorstadium IV.

Für 19 Fälle lagen keine Informationen zur Anzahl der untersuchten Lymphknoten vor. Diese wurden dem Stadium X zugeordnet.

4. Bundesweite Auswertungen

Für einen Vergleich der eigenen Stadienauswertung wurden die aus den unten aufgeführten deutschen Tumorzentren gemeldeten Daten zur Tumorstadienverteilung des KRK zum Diagnosezeitpunkt herangezogen.

Der Grad der Vollzähligkeit, die eine klinisch-epidemiologische Krebserhebung erfordert, wird von verschiedenen Faktoren, wie z.B. der Mitwirkungsbereitschaft von Institutionen, Vollständigkeit der Meldungen, Aktualität und Qualität der erhobenen Daten beeinflusst. Entsprechende Erhebungsdefizite sind nach Anmerkung des Tumorregisters München (46) durch die schwierige Erfassung von prognostisch ungünstigen und im fortgeschrittenen Alter diagnostizierten Erkrankungen bedingt. Die Erfassungsrate lag im Tumorregister München 1996 bei 80,0%. Für das Jahr 1998 ist in Brandenburg eine Erfassungsrate von 86,5% erreicht worden (3).

Untersuchungen der folgenden Institutionen wurden in die Betrachtungen einbezogen:

Im Jahresbericht 1998 des klinisch-epidemiologischen Krebsregisters am Tumorzentrum München wurden die Daten von mehr als 8500 Patienten im Zeitraum 1978-1998 ausgewertet (46).

Der Onkologische Arbeitskreis Neuruppin, die Tumorzentren Cottbus und Potsdam, Onkologische Schwerpunkte Frankfurt/Oder und Schwedt untersuchten 3062 Tumore in den Jahren 1993 – 1998 (3).

Das Krebsregister Rheinland-Pfalz publizierte Daten von 1884 Tumoren aus dem Jahr 1998 (21).

Dr. Strelocke von der Medizinischen Fakultät der TU Dresden stellte Daten aus dem Klinischen Krebsregister des Tumorzentrums Dresden e.V. zur Verteilung der pT-Kategorien des KRK der Jahre 1995 bis 2000 zur Verfügung (persönliche Mitteilung, 44).

Des weiteren wurden die Ergebnisse einer multizentrischen Studie zur Qualitätserfassung in der Kolonchirurgie (26, 25) aus den Jahren 1991-1993 dargestellt und mit dem eigenen Datenmaterial verglichen.

4.1. München

Der folgenden Tabelle liegen die Daten des Tumorregisters München von 8583 Patienten aus den Jahren 1978 bis 1998 zu Grunde (46).

München	Prozent	Anteil	Anteil	Anteil	Alter bei
		pN+	G3	pM1	Diagnose
pTis	0,2%	0,0%	0,0%	0,0%	64,0
pT1	8,0%	8,2%	11,4%	0,9%	64,1
pT2	21,0%	25,9%	16,3%	7,2%	64,7
pT3	55,2%	48,9%	24,6%	18,2%	65,7
pT4	15,6%	66,6%	39,0%	42,1%	66,9
Gesamt	99,8%	43,5%	24,0%	18,2%	65,4

Tabelle 12: pT-Kategorien München

Diese tabellarische Darstellung zeigt, je fortgeschrittener der Tumor, desto mehr Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen und G3-Befunde werden diagnostiziert. Die meisten Karzinome (55,2%) sind pT3-Befunde.

4.2. Brandenburg

In der nachfolgenden Tabelle werden die Tumorstadien zum Diagnosezeitpunkt im Zeitraum von 1993 bis 1998 von insgesamt 3062 Patienten im Land Brandenburg dargestellt (3).

	Anzahl	Prozent	Referenzbereich
St.0 pTis N0 M0	31	1,0%	
St. I pT1-2 N0 M0	441	14,4%	15 – 25 %
St. II pT3-4 N0 M0	788	25,7%	15 – 25 %
St. III pT1-4 N1-2 M0	705	23,0%	40 – 50 %
St.IV pT1-4 N1-2 M1	511	16,7%	15 – 30 %
St.X	586	19,2%	
Gesamt	3062	100,0%	

Tabelle 13: Stadienverteilung Brandenburg

Für 586 Tumore lag keine verwertbare TNM-Dokumentation vor, 31 Tumore wurden als Carcinoma in situ erfaßt.

Als Referenzbereich für die Stadien I und II wird eine Häufigkeit von jeweils 15-25% angegeben, was mit der berechneten Häufigkeit von 14,4% für das Stadium I und von 25,7% für das Stadium II übereinstimmt. Bei 23,0% der Tumorbefunde wird die Erstdiagnose im Stadium III gestellt, das jedoch nicht mit dem Referenzbereich von 40-50% nach Hermanek übereinstimmt. 16,7% der Tumore wurden im prognostisch ungünstigen Stadium IV diagnostiziert und stimmen damit mit dem Referenzbereich überein.

4.3. Rheinland-Pfalz

Die folgenden Daten wurden aus dem Jahresbericht 1998 des Krebsregisters Rheinland-Pfalz (21) entnommen. Insgesamt wurden bei Männern 987 Fälle von KRK gemeldet, bei Frauen 897 Fälle.

Rheinland-Pfalz	Männer		Frauen		Gesamt	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
pT1	102	10,3%	82	9,1%	184	9,8%
pT2	144	14,6%	117	13,0%	261	13,9%
pT3	515	52,2%	435	48,5%	950	50,4%
pT4	85	8,6%	109	12,2%	194	10,3%
pTX	141	14,3%	154	17,2%	295	15,7%
Gesamt	987	100,0%	897	100,0%	1884	100,0%

Tabelle 14: pT-Kategorien Rheinland-Pfalz

Für 295 Fälle lag keine verwertbare TNM-Dokumentation vor.

Der Anteil der Frühkarzinome (pT1) liegt mit 9,1% bei den Frauen und 10,3% bei den Männern im Referenzbereich von 5-15%. Am häufigsten werden die Tumore als pT3-Fälle (50,4%) diagnostiziert. Bei Frauen ist der pT4-Anteil mit 12,2% höher als bei Männern mit 8,6%.

4.4. Dresden

Die Auswertung der pT-Kategorien des KRK erfolgte aus dem Datenbestand von 3185 Tumorfällen der Jahre 1995 bis 2000 des Klinischen Krebsregisters des Tumorzentrums Dresden e.V. (persönliche Mitteilung, 44). Davon waren insgesamt 79 Fälle den Kategorien pTis und pTX zuzuordnen.

Jahr	Fälle	pTis		pT1		pT2		pT3		pT4		pTX	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1995	423	6	1,4%	20	4,7%	96	22,7%	218	51,5%	80	18,9%	3	0,7%
1996	562	6	1,1%	49	8,7%	124	22,1%	292	52,0%	88	15,7%	3	0,5%
1997	656	18	2,7%	69	10,5%	127	19,4%	365	55,6%	77	11,7%	0	0,0%
1998	596	18	3,0%	56	9,4%	117	19,6%	332	55,7%	72	12,1%	1	0,2%
1999	558	15	2,7%	61	10,9%	128	22,9%	282	50,5%	70	12,5%	2	0,4%
2000	390	5	1,3%	42	10,8%	79	20,3%	217	55,6%	45	11,5%	2	0,5%
Gesamt	3185	68	2,1%	297	9,3%	671	21,1%	1706	53,6%	432	13,6%	11	0,3%

Tabelle 15: pT-Kategorien Dresden

Der Anteil der Frühkarzinome (pT1) liegt mit 9,3% im definierten Referenzbereich von 5-15%. Mit 53,6% werden die Tumore am häufigsten als pT3-Fälle diagnostiziert.

4.5. Ostdeutschland

Eine Analyse der Behandlungssituation für das KRK in den neuen Bundesländern zeigt die folgenden Ergebnisse einer multizentrischen Studie zur Qualitätserfassung in der Kolonchirurgie (25, 26). Das Qualitätsprogramm erfaßte ausschließlich die Klinikphase und beinhaltete die Auswertung der präoperativen Diagnostik, das TNM-Stadium, die Resektionsquote, die Rate der R0-Resektion, die Anzahl der untersuchten Lymphknoten, die postoperativen Komplikationen und die Klinikletalität. Mit einem Standarderfassungsbogen wurden die Daten von 1927 an KRK operierten Patienten im Zeitraum vom 1.9.1991 bis 31.8.1993 an 22 ostdeutschen Kliniken prospektiv ausgewertet. In 35 Fällen (1,8%) lagen Doppelkarzinome vor, bei 968 Patienten (50,1%) war das Karzinom im Rektum und bei 965 Patienten (49,1%) im Kolon lokalisiert. Das durchschnittliche Alter der operierten Patienten betrug 66 Jahre, die 876 männlichen Patienten wurden durchschnittlich im Alter von 64 Jahren und die 1051 Frauen durchschnittlich im Alter von 68 Jahren operiert. Bei 1533 Patienten erfolgte eine Nachuntersuchung der Operationspräparate.

Die nachfolgende Übersicht zeigt die TNM-Stadienverteilung:

	% Studie	Referenzbereich
St. I pT1-2 N0 M0	16,9 %	15 – 25 %
St. II pT3-4 N0 M0	23,1 %	15 – 25 %
St. III pT1-4 N1-2 M0	20,0 %	40 – 50 %
St. IV pT1-4 N1-2 M1	19,1 %	15 – 30 %
St. X	20,9 %	
Gesamt	100,0%	

Tabelle 16: Stadienverteilung Ostdeutschland

Bei 20,9% der resezierten Tumore lagen keine verwertbare TNM-Dokumentationen vor. Die gesonderte Analyse der 1533 Resektionspräparate ergab bei 46,1% der Patienten mit Kolonkarzinom und bei 41,3% der Patienten mit einem Rektumkarzinom bereits Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Operation. Dabei waren 95,9% der pT1-Tumore ohne und 68,6% der pT4-Tumore mit Lymphknotenmetastasen. Die Anzahl der untersuchten Lymphknoten lag nur in 57,4% der Fälle über 12. Mäßig differenzierte Tumore (G2) wurden mit 73,4% am häufigsten gefunden, in 7,8% lagen hoch differenzierte (G1) und in 17,4% schlecht differenzierte (G3) Tumore vor.

4.6. Vergleich der Ergebnisse von Halle und Ostdeutschland

Ein Vergleich der pT-Befunde in Halle und Ostdeutschland zeigt, daß in beiden Untersuchungen über 90% der Fälle pT1-Tumore frei von Lymphknotenmetastasen waren. In Halle wiesen rund 56% der Patienten mit pT4-Tumoren Lymphknotenmetastasen auf, im Vergleich dazu waren es in Ostdeutschland 69% .

Sowohl in Halle als auch in Ostdeutschland traten die mäßig differenzierten Tumore (G2) am häufigsten auf, danach folgten die schlecht differenzierten Tumore (G3) und die hoch differenzierten Tumore (G1).

	pT1pN0	pT4pN1-2	G1	G2	G3
Halle (n=811)	94,8%	55,7%	9,4%	65,5%	25,1%
Ostdeutschland (n=1533)	95,9%	68,6%	7,8%	73,4%	17,4%

Tabelle 17: Vergleich der Ergebnisse von Halle und Ostdeutschland

4.7. TNM-Stadienverteilung im Vergleich verschiedener Regionen

Im folgenden wird die Tumorstadienverteilung des KRK ausgewählter Einrichtungen mit dem durch Hermanek definierten Referenzbereich verglichen, der die Häufigkeit des Auftretens einer spezifischen Tumorausdehnung und -ausbreitung widerspiegelt.

Dabei können die Daten aus Halle infolge unvollständiger pN- und pM-Dokumentation nur bedingt zum Vergleich mit den anderen Regionen herangezogen werden.

Es wird darauf hingewiesen, daß in Halle (wie auch in Ostdeutschland und Rheinland-Pfalz) keine pTis-Fälle ausgewertet wurden. In München war der Anteil der pTis-Fälle 0,2%, in Brandenburg 1,0% und in Dresden 2,1%. Deshalb wird angenommen, daß es in Halle eine ähnlich kleine Anzahl dieser Befunde gab.

	Halle		Ostdeutschland		Brandenburg		München		Referenz- bereich
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
St. 0	0	0%			31	1,0%			
St. I	169	20,3%	332	16,9%	441	14,4%	1710	19,9%	15 – 25 %
St. II	364	43,9%	453	23,1%	788	25,7%	2585	30,1%	15 – 25 %
St. III	223	26,9%	392	20,0%	705	23,0%	2503	29,2%	40 – 50 %
St. IV	55	6,6%	375	19,1%	511	16,7%	1785	20,8%	15 – 30 %
St. X	19	2,3%	410	20,9%	586	19,2%			
Gesamt	830	100,0%	1962	100,0%	3062	100,0%	8583	100,0%	

Tabelle 18: Stadienverteilung – Halle, Ostdeutschland, Brandenburg, München

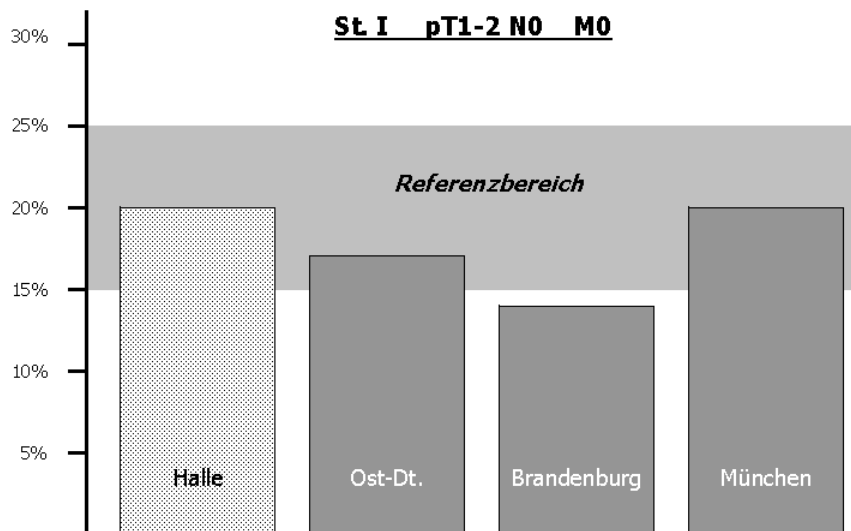


Abbildung 10: Stadium I – Halle, Ostdeutschland, Brandenburg, München

Bezogen auf den Referenzbereich für das Stadium I liegen die kolorektalen Frühkarzinome in Halle (20,3%), Ostdeutschland (16,9%) und München (19,9%) in diesem Bereich, Brandenburg liegt mit 14,4% nicht im Referenzbereich.

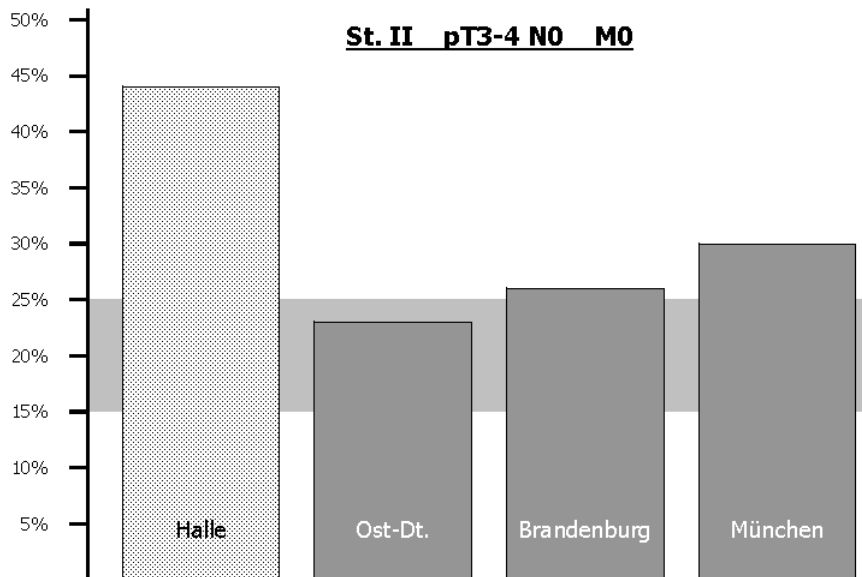


Abbildung 11: Stadium II – Halle, Ostdeutschland, Brandenburg, München

Der Referenzbereich für das Stadium II wird mit einer Häufigkeit von 15-25% angegeben, was mit den zur Verfügung gestellten Daten für Ostdeutschland (23,1%), Brandenburg (25,7%) und München (30,1% mit 5% darüberliegend) übereinstimmt. Im Stadium II wurden insgesamt in allen Regionen die meisten KRK diagnostiziert. Halle liegt mit 43,9% über dem Referenzbereich; dies spiegelt den hohen Anteil an pT3-Befunden wider.

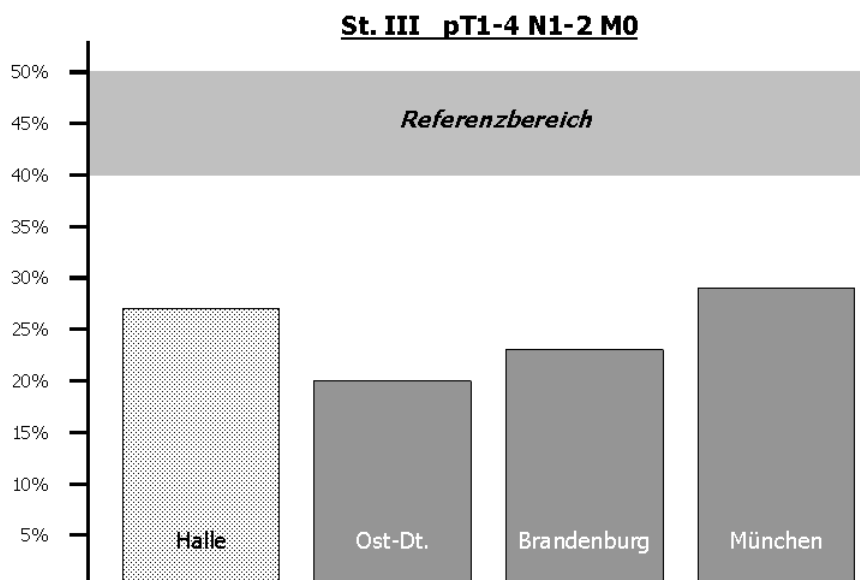


Abbildung 12: Stadium III – Halle, Ostdeutschland, Brandenburg, München

Für den Anteil der Karzinome mit Lymphknotenbefall (Stadium III) liegt der Referenzbereich bei 40-50%, hier ergibt sich eine eindeutige Verteilung unterhalb des

Referenzbereiches in allen Regionen: Halle – 26,9%, Ostdeutschland – 20,0%, Brandenburg – 23,0% und München 29,2%.

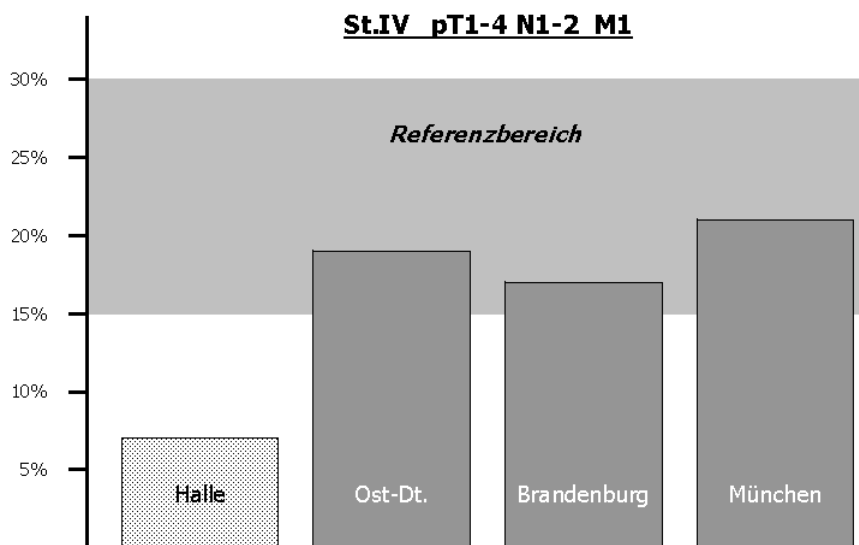


Abbildung 13: Stadium IV – Halle, Ostdeutschland, Brandenburg, München

Der Referenzbereich für das Stadium IV wird mit einer Häufigkeit von 15-30% angegeben, dieser kann durch die Daten in den Regionen Ostdeutschland (19,1%), Brandenburg (16,7%) und München (20,8%) bestätigt werden. Halle liegt mit 6,6% infolge unvollständiger pM-Dokumentationen darunter. Die relativ große Anzahl von nicht beurteilbaren Tumoren (Stadium X) ist Ausdruck noch vorhandener Lücken in der Dokumentation.

4.8. pT-Verteilung im Vergleich verschiedener Regionen

	Halle		Dresden		Rheinland-Pfalz	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
pTis	0	0,0%	68	2,1%	0	0,0%
pT1	62	7,5%	297	9,3%	184	9,8%
pT2	138	16,6%	671	21,1%	261	13,9%
pT3	548	66,0%	1706	53,6%	950	50,4%
pT4	82	9,9%	432	13,6%	194	10,3%
PTX	0	0,0%	11	0,3%	295	15,7%
Gesamt	830	100,0%	3185	100,0%	1884	100,0%

Tabelle 19: pT-Verteilung – Halle, Dresden, Rheinland-Pfalz

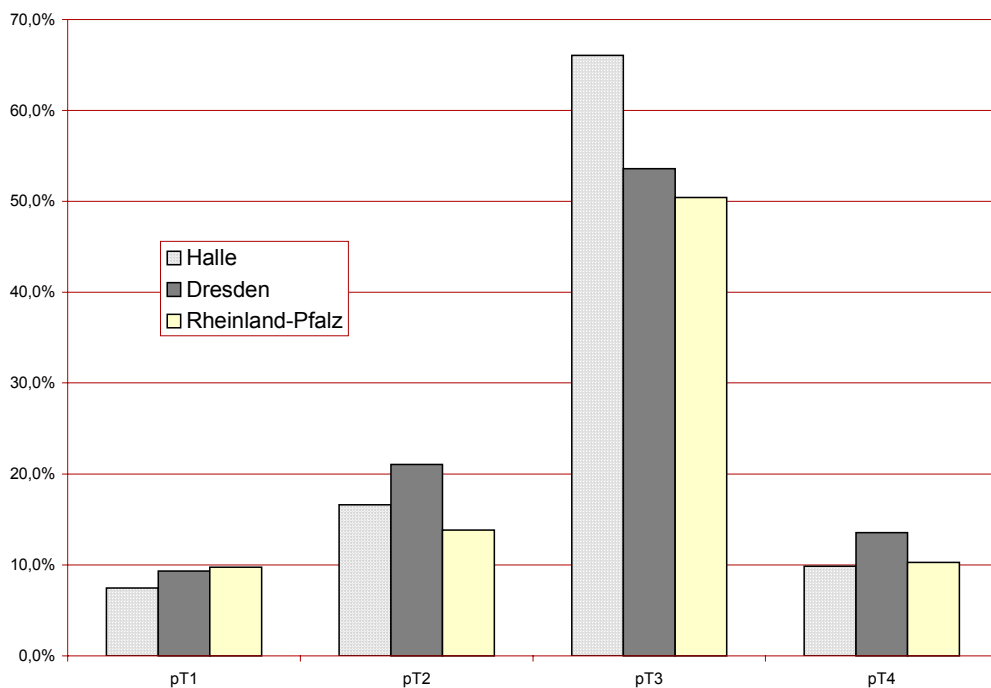


Abbildung 14: pT-Verteilung – Halle, Dresden, Rheinland-Pfalz

Die Abbildung 14 bestätigt den Referenzbereich (5-15%) für den prozentualen Anteil der kolorektalen Frühkarzinome (pT1) in Halle mit 7,5%, Dresden mit 9,3% und Rheinland-Pfalz mit 9,8%. Gleichwohl ist zu erkennen, daß die meisten KRK als pT3-Befunde in allen drei Regionen diagnostiziert werden, wobei in Halle eine erheblich erhöhte Fallzahl (66%) gegenüber Dresden mit 53,6% und Rheinland-Pfalz mit 50,4% zu verzeichnen ist.

4.9. Vergleich des mittleren Patientenalters

Die nachfolgende Tabelle zeigt das mittlere Erkrankungsalter der Patienten an KRK in unterschiedlichen Regionen. Dabei ist zu beachten, daß nicht immer eindeutig festzustellen ist, ob es sich um das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose oder zum Zeitpunkt der Therapie handelt. Deshalb wird im folgenden hinsichtlich des Patientenalters der Diagnosezeitpunkt mit dem Operationszeitpunkt gleichgesetzt.

	Halle	München	Brandenburg	Ostdeutschland
Männer	66,0	64,1	65,3	64,0
Frauen	70,3	66,8	69,3	68,0
Gesamt	68,0	65,4	67,3	66,1

Tabelle 20: Vergleich des mittleren Patientenalters

Das mittlere Erkrankungsalter der im Tumorregister München erfaßten Männer betrug 64,1 Jahre und das der Frauen 66,8 Jahre (46). Entsprechend des Sachberichts der Tumorzentren des Landes Brandenburg wurde das KRK im Jahr 1998 bei Männern durchschnittlich im Alter von 65,3 und bei Frauen im Alter von 69,3 Jahren diagnostiziert (3).

In der von Lippert u.a. veröffentlichten multizentrischen Studie zur Qualitätserfassung in der Kolonchirurgie betrug das Durchschnittsalter aller operierten Patienten 66,1 Jahre (26). Im eigenen Untersuchungsmaterial liegt das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Operation mit 66,0 Jahren bei Männern und 70,3 Jahren bei Frauen über diesen Werten.

4.10. Vergleichende Situation des KRK in Sachsen-Anhalt und Deutschland

Das Saarländische Register ist für die Schätzung der Krebsinzidenz infolge flächendeckender Dokumentation eine zuverlässige Informationsquelle. Dieses Register erfasst 96-97% der Neuerkrankungen und erfüllt damit die erforderliche Erfassungsquote von mehr als 90% (46). Danach würden in Deutschland jährlich ca. 30400 Männer und 29800 Frauen an KRK erkranken. Das entspricht 76 je 100 000 Einwohnern bei Männern und 71 je 100 000 Einwohnern bei Frauen.

Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes verstarben in Deutschland 1997 29767 Menschen am KRK, die Mortalitätsrate betrug in jenem Jahr in Deutschland für Männer 34,2 (Sachsen-Anhalt: 37,4) je 100 000 Einwohner und für Frauen 38,3 (Sachsen-Anhalt: 43,5); im folgenden werden die Raten für beide Geschlechter kumuliert dargestellt (9):

	1995	1996	1997
Deutschland	37,1	37,2	36,3
Schleswig-Holstein	35,7	36,2	36,7
Hamburg	40,3	41,0	38,4
Bremen	45,0	42,5	39,5
Niedersachsen	40,3	39,1	39,3
Mecklenburg-Vorpommern	31,3	30,5	31,7
Nordrhein-Westfalen	37,8	38,6	36,3
Sachsen-Anhalt	39,4	38,1	40,6
Berlin	34,6	32,8	31,9
Brandenburg	34,8	34,1	35,8
Saarland	41,6	41,1	39,3
Rheinland-Pfalz	40,0	39,8	39,3
Hessen	38,7	38,7	36,9
Thüringen	36,6	35,7	37,1
Sachsen	40,4	39,9	40,1
Baden-Württemberg	33,8	33,7	32,1
Bayern	34,8	36,3	35,3

Tabelle 21: Sterberaten für das KRK nach Bundesländern (Verstorbene je 100 000 Einwohner)

Diese Zahlen belegen die eingangs erwähnte Aussage zur besonderen Situation in Sachsen-Anhalt hinsichtlich der erhöhten Sterblichkeit an KRK.

Betrachtet man die Entwicklung des Anteils der an KRK verstorbenen Einwohner an der Gesamtzahl der jährlich verstorbenen Einwohner jeweils für Sachsen-Anhalt und der Bundesrepublik Deutschland in den Jahren 1980 bis 1997, so ergibt sich folgender Trend:

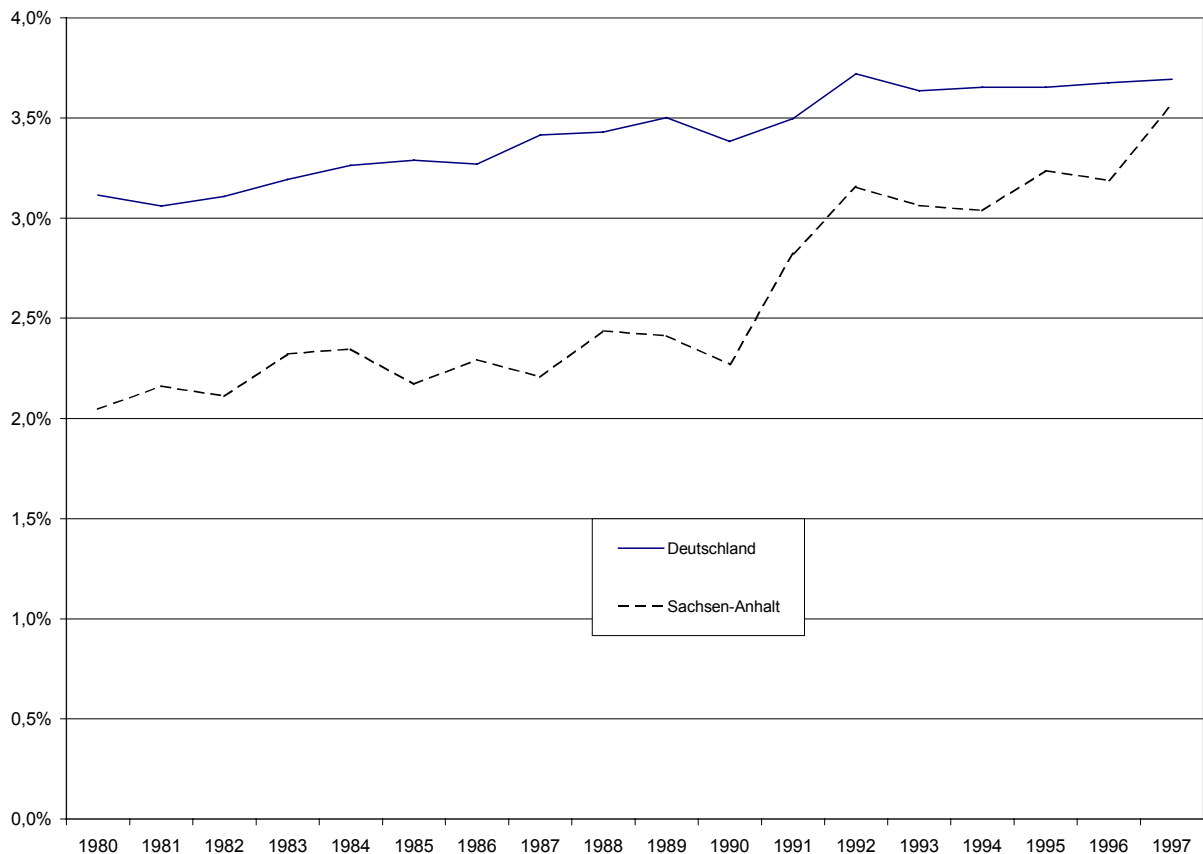


Abbildung 15: Entwicklung des Anteils der Todesfälle durch KRK an der Gesamtzahl der Todesfälle in Deutschland und Sachsen-Anhalt 1980 - 1997 (nach Zahlen des Statistischen Bundesamtes)

Das starke Ansteigen des Anteils der an KRK verstorbenen Patienten in Sachsen-Anhalt auf das Niveau der Bundesrepublik Deutschland nach der Wiedervereinigung legt die Vermutung nahe, daß durch die hohen Obduktionsraten in der DDR in vielen Fällen ein Darmkrebs als Todesursache ausgeschlossen werden konnte, während heute eine unzureichende Obduktionsfrequenz möglicherweise zu falsch positiven Angaben in der Mortalitätsstatistik führt.

5. Diskussion

Das KRK ist der vierthäufigste solide Tumor weltweit, in Deutschland ist es eines der drei häufigsten Malignome. Entsprechend den Zahlen des Statistischen Bundesamtes lag es in Sachsen-Anhalt 1997 mit 36,0% in der Statistik aller Krebstodesursachen an erster Stelle (BRD: 33,1%) (9).

Die chirurgische Therapie des KRK ist für die Prognose von entscheidender Bedeutung. Vor diesem Hintergrund entstand die Frage, in welchem Tumorstadium die Patienten vorwiegend in der Region Halle operiert wurden. Im folgenden werden die damit in Verbindung stehenden Aspekte wie Alter, Geschlecht, TNM-Stadienverteilung u.a. diskutiert.

Alter und Geschlecht

Mit zunehmenden Alter steigt das Risiko, an KRK zu erkranken (23). Ab dem 50. Lebensjahr tritt das KRK gehäuft auf. Der Häufigkeitsgipfel lag für beide Geschlechter zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr (Abbildung 2). Das Operationsalter umfaßte eine Spanne von 30 bis 95 Jahre. Zum Operationszeitpunkt waren 4,7% der Betroffenen jünger als 50 Jahre. Dies entspricht den Angaben in der Literatur, daß nur etwa 5% der KRK vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert werden (32,42,43). Während zwischen 40 und 69 Jahren die Männer überwiegen, wurden oberhalb 70 Jahre, wegen der höheren Lebenserwartung, mehr Frauen operiert (Abbildung 2).

Beim Vergleich des Erkrankungsalters (Tabelle 20) fällt auf, daß im eigenen Untersuchungsmaterial sowohl die Männer als auch die Frauen im Durchschnitt zwei Jahre später operiert werden. Möglicherweise sind eine unzureichende Diagnostik beim Hausarzt oder eine verspätete Überweisung zum Facharzt Ursachen dafür.

Grading

Im folgenden wird auf das histopathologische Grading beim KRK eingegangen.

Bei den bösartigen Tumoren unterscheidet man verschiedene Malignitätsgrade (Abschnitt 2.3.). Im allgemeinen gilt die Regel, daß ein Tumor, dessen Differenzierung noch dem Ausgangsgewebe ähnelt, langsamer wächst als ein entdifferenzierter Tumor.

Diese umgekehrte Proportionalität zwischen Ausreifung (Differenzierung) und Wachstum (Malignität) hat praktisch-klinische Bedeutung: anhand der Differenzierung können

Hinweise auf die Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors und damit auf die Prognose der Erkrankung gewonnen werden (11).

In der wissenschaftlichen Literatur wird das histopathologische Grading beim KRK als selbständiger prognostischer Faktor kontrovers diskutiert (4, 29, 31, 33, 34). Bei Mentges u.a. (29) erwies sich das Grading als ein prognostischer Faktor mit hoher Aussagekraft. So ließ sich innerhalb der einzelnen Tumorstadien ein Einfluß des Gradings auf die Prognose nachweisen: über die Hälfte der G1-Tumore befand sich im Stadium I. Die Rezidivrate stieg signifikant mit abnehmender Tumordifferenzierung.

Im Gegensatz dazu konnte Hermanek (13) in einer Pilotstudie bei Rektumkarzinomen keinen signifikanten Einfluß auf die Prognose nachweisen. Nach seiner Meinung ist bei Vorhandensein unterschiedlicher Differenzierungsgrade der ungünstigste der entscheidende für die Korrelation zum Tumorstadium. Daher schlug er eine Einordnung nach dem am wenigsten differenzierten Anteil vor. Die Bedeutung des Gradings bei KRK liegt vor allem in der Korrelation zwischen Differenzierungsgrad und Stadium (13). Im einzelnen bedeutet dies beispielsweise: ergibt die Biopsie eines KRK einen Differenzierungsgrad G3, sollte eine klassische Radikaloperation angeschlossen werden, da bei Karzinomen mit schlecht differenzierten Anteilen und Infiltration in die Submucosa bei fast der Hälfte der Patienten Lymphknotenmetastasen bestehen.

Im eigenen Untersuchungsmaterial betrug der Anteil der hoch differenzierten Karzinome 9,4% (n=78), der G2-Tumore 65,5% (n=544) und der wenig differenzierten Karzinome 25,1% (n=208). Der Gesamtanteil der high-risk-Karzinome (G3) lag damit an der oberen Grenze des Referenzbereiches von 20-25% (Tabelle 4).

Die Tabelle 5 veranschaulicht deutlich die umgekehrte Proportionalität zwischen Differenzierungsgrad und anatomischer Tumorausbreitung. Beispielsweise ist der Anteil der pT1-Befunde an den hoch differenzierten Tumoren (G1) mit 23,1% besonders hoch. Während 16,3% aller G3-Karzinome zur pT4-Kategorie zählen, sind nur 8,1% der G2- und 5,1% der G1-Tumore dieser Kategorie zuzuordnen.

Staging

Im folgenden werden weitere Einflußfaktoren auf die Prognose des KRK diskutiert.

Ein wesentlicher dominierender Faktor ist die anatomische Tumorausbreitung (Staging) (5, 15).

Im Mittelpunkt der Arbeit stand die Auswertung von 830 kolorektalen Tumorresektaten hinsichtlich der pT-Kategorie. Hierbei muß berücksichtigt werden, daß Operationspräparate aus nur einer Einrichtung, dem Pathologischen Institut der MLU Halle, ausgewertet wurden. Der prozentuale Anteil der kolorektalen Frühkarzinome (pT1) lag hier mit 7,5% im Referenzbereich von 5 -15%. Am häufigsten wurden die Tumore als pT3-Fälle (66%) und damit relativ spät diagnostiziert (Tabelle 6).

Für den Vergleich wurden die Angaben zur pT-Verteilung aus dem Tumorzentrum Dresden (44) und Rheinland-Pfalz (21) verwendet. Dabei zeigte sich, daß die pT2-Kategorie in Halle mit 16,6% zwischen den Werten von Dresden (21,1%) und Rheinland-Pfalz (13,9%) liegt. Jedoch weicht die pT3-Kategorie in Halle mit 66% gegenüber Dresden mit 53,6% und Rheinland-Pfalz mit 50,4% deutlich nach oben hin ab (Tabelle 19). Allerdings ist der Anteil prognostisch ungünstiger pT4-Fälle in Halle mit 9,9% geringer als in Dresden mit 13,6% und in Rheinland-Pfalz mit 10,3%. Infolge der Tatsache, daß das Untersuchungsmaterial im Raum Halle nur aus operierten Fällen bestand, während in Dresden und Rheinland-Pfalz alle erkrankten Fälle berücksichtigt wurden, war die Anwendung statistischer Verfahren zum Vergleich nicht möglich.

Aus weiteren deutschen Tumorzentren, Brandenburg (3) und München (46), wurden Angaben zur Tumorstadienverteilung des KRK übermittelt, weitere Ergebnisse kamen aus einer multizentrischen Studie zur Qualitätserfassung in der Kolonchirurgie in Ostdeutschland (25, 26). Hierbei ist ein Vergleich des eigenen Datenmaterials wegen unvollständiger Angaben zum Auftreten von befallenen Lymphknoten und Fernmetastasen nur bedingt möglich.

Vergleich der Studien

Beim Vergleich der TNM-Stadienverteilung in Halle, Brandenburg, München und der ostdeutschen Qualitätsstudie liegen mit der Ausnahme Brandenburgs (14,4%) die kolorektalen Karzinome des Stadiums I im Referenzbereich von 15-25% (Abbildung 10).

Im Stadium II wurden in allen genannten Regionen die meisten KRK diagnostiziert (Abbildung 11). Halle liegt mit 43,9% deutlich über dem Referenzbereich von 15-25%. Dies spiegelt den hohen Anteil von pT3-Befunden wider.

Im Stadium III findet sich in allen Regionen eine eindeutige Verteilung unterhalb des Referenzbereiches von 40-50% (Abbildung 12). Im Stadium III werden alle Tumore mit Lymphknotenmetastasen zusammengefaßt. Infolge von Dokumentationslücken mit fehlenden Angaben von positiven Lymphknoten könnten hier angeblich lymphknotennegative Tumore fälschlicherweise dem Stadium II zugeordnet worden sein, so daß sich eine Unterverteilung im Stadium III ergibt.

Im Stadium IV stimmte der Referenzbereich von 15-30% in den Regionen Brandenburg mit 16,7% , München mit 20,8% und Ostdeutschland mit 19,1% überein (Abbildung 13). Halle liegt mit 6,6% infolge unvollständiger Angaben zur Fernmetastasierung deutlich darunter.

Zum Vergleich der Behandlungsergebnisse von KRK an 22 ostdeutschen Kliniken (Lippert und Gastinger, 25, 26) bieten sich die Ergebnisse der westdeutschen „Studiengruppe Kolorektales Karzinom“ (SGKRK) zur Langzeitprognose des Kolonkarzinoms an (15). Diese prospektive klinische Beobachtungsstudie umfaßte 1157 Patienten, die im Zeitraum vom 1.8.84 bis 30.11.86 an sieben westdeutschen Kliniken wegen eines Kolonkarzinoms operiert wurden. Etwa vergleichbare Anteile zeigten sich in den Stadien I und II. In Ostdeutschland waren 16,9% der Tumore im Stadium I und 23,1% im Stadium II und in der SGKRK-Studie waren 19,4% der Tumore im Stadium I und 29,8% im Stadium II. Im fortgeschrittenen Tumorstadium III wurden in der SGKRK 33,2% Tumore im Vergleich zu Ostdeutschland mit 20,0% reseziert. Im Tumorstadium IV betrug die Resektionsrate bei SGKRK 17,6% und in Ostdeutschland 19,1%. Jedoch lagen in der von Lippert und Gastinger publizierten Studie bei 20,9% der resezierten Tumore keine oder nur ungenaue Angaben über das Tumorstadium vor (Tabelle 16).

Beide Studien verdeutlichen die wesentliche Rolle des Chirurgen bei der Prognose und dessen Einfluß auf das Langzeitüberleben nach Tumorresektion durch Vermeidung von

lokoregionären Rezidiven. Entsprechend der Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft wird die Einhaltung der Regeln der onkologischen Chirurgie vorausgesetzt (19).

1. Diese beinhalten die Tumorentfernung im Gesunden einschließlich potentiell befallener Nachbarstrukturen. Hierbei ist die über den makroskopischen Tumorrand hinausreichende Sicherheitszone, die der zu erwartenden mikroskopischen Tumorausbreitung entspricht, mitzuentfernen. Erst nach pathohistologischer Untersuchung des Resektats mit Überprüfung der Tumorfreiheit aller Schnittränder kann von einer vollständigen Tumorentfernung ausgegangen werden (R0-Resektion, 17).
2. Es muß die Tumorzellverschleppung bei der Operation vermieden werden.
3. Die adäquate Entfernung des regionalen Lymphabflußgebietes ist zur Beurteilung der genauen Tumorausbreitung von Bedeutung. Das Ausmaß der Lymphadenektomie zeigt einerseits die Qualität chirurgischen Handelns, andererseits spiegelt es die Qualität der pathohistologischen Untersuchung wider (12, 18).

Die Diagnose pN0 kann jedoch nur gestellt werden, wenn mindestens 12 regionäre Lymphknoten histologisch untersucht wurden (16). Seit der UICC-Klassifikation in der Version 1997 werden jetzt die Angaben zur gesamten Zahl und die Zahl befallener regionärer Lymphknoten gefordert.

Für das eigene Untersuchungsmaterial wurde der Anstieg der untersuchten Lymphknoten in den letzten fünf Jahren grafisch dargestellt (Abbildung 8). Jedoch ist der geforderte diagnostische Standard, der einen Anteil der Patienten mit weniger als 12 untersuchten Lymphknoten kleiner als 5% erfordert, noch nicht erfüllt (14). Es wurde in durchschnittlich 68,2% der Fälle die geforderte Anzahl von 12 untersuchten Lymphknoten nicht erreicht. Allerdings ist ein positiver Trend zu erkennen: Im Jahre 2000 konnte dieser Wert bereits auf 43,5% reduziert werden. Eine Verbesserung auch hinsichtlich der Dokumentation der Angaben zur Anzahl der untersuchten Lymphknoten ist erforderlich.

Die Forderung nach 12 untersuchten Lymphknoten führt jedoch für den Pathologen in der Praxis zu besonderen Schwierigkeiten: Die Fixierung des Präparates in Formalin erschwert die Untersuchung der Lymphknoten. Um die geforderte Lymphknotenanzahl zu erreichen, werden zusätzliche Schnitte im Fettgewebe durchgeführt. Diese hierbei untersuchten lipomatösen, atrophischen Lymphknoten sind in der Regel frei von Metastasen.

Sterblichkeit

Schließlich muß hinterfragt werden, ob eine erhöhte Krebssterblichkeit in Sachsen-Anhalt wirklich vorliegt.

Heute gibt es im Klinischen Krebsregister am Tumorzentrum Halle noch keine ausreichenden Aussagen zur krebsbedingten Sterblichkeit. Eine Datenvernetzung des ambulanten und stationären onkologischen Bereiches ist durch eine gemeinsame Datenbank bei der Dokumentation gewährleistet.

Der flächendeckende Aufbau des Registers ist unabdingbar, um die Versorgungsqualität der Patienten und die Behandlungs- bzw. Ergebnisqualität der speziellen Kliniken in der gesamten Region einzuschätzen. In Sachsen-Anhalt gibt es ein eigenes Ausführungsgesetz für die Krebsregistrierung mit flächendeckender Dokumentation. Es gilt seit dem 15.9.2000 und schreibt die Meldepflicht von Krebserkrankungen vor. Diese Meldepflicht für epidemiologische Daten dürfte das Ansteigen der Melderaten fördern und damit die Datenbasis wesentlich verbessern.

Die exakte Feststellung der Todesursache ist nur durch eine Obduktion möglich. So wurden 1989 in den alten Bundesländern 51750 Obduktionen und 1993 für das gesamte Bundesgebiet nur noch ca. 47800 Obduktionen durchgeführt, das heißt die Gesamtzahl der in den östlichen und westlichen Bundesländern vorgenommenen Obduktionen sank 1993 noch unter den Stand der alten Bundesländer im Jahre 1989. Für eine zuverlässige Todesursachenstatistik ist jedoch eine Obduktionsrate von mindestens 30% der Gesamtzahl der Verstorbenen erforderlich (39). Eine Auswertung des aktuellen Zahlenmaterials zeigte, daß 1999 etwa 10% der im Krankenhaus Verstorbenen obduziert wurden. Das entspricht einem Anteil von 5% aller Todesfälle. Das bedeutet, daß im Umkehrschluß unsere heutigen Todesursachenstatistiken nicht zuverlässig sind. Die fehlende Übereinstimmung zwischen Leichenschau- und Obduktionsdiagnose läßt sich u.a. in der Görlitzer Studie nachweisen (39). Hier ergab das Gesamtmaterial in 47% der Fälle keine Übereinstimmung. Bei zu Hause bzw. in Heimen Verstorbenen betrug die fehlende Übereinstimmung nahezu 60%. Es sollten gesetzliche Grundlagen für Obduktionen auf der Basis der Widerspruchslösung geschaffen werden. Das im Entwurf vorliegende neue Leichenschaugesetz des Landes Sachsen-Anhalt wird allerdings die Sektionsfrequenz weiter sinken lassen.

Nicht unerwähnt soll bleiben, daß bei der Erfassung der amtlichen Mortalitätsstatistik Fehler auftreten. Die Auswertung der Todesursache basiert auf der Todesbescheinigung, die durch eine Kausalkette – „das unmittelbar zum Tode führende Leiden“, „als Folge von“, „Grundleiden“ - beschrieben wird. Wenn zusätzlich zu einer Krebserkrankung als erste Angabe ein Schlaganfall oder ein Herzinfarkt dokumentiert wird, so zeigt sich hier die Grenze der monokausalen Kodierung der Haupttodesursache nach den amtlichen Regeln. Im Tumorregister München schätzte man, daß sich falsch positive Angaben auf 10% aller Todesbescheinigungen mit Hinweis auf bösartige Neubildungen beziehen könnten, das heißt die tatsächliche Krebsmortalität wird in dieser Region in der amtlichen Statistik um etwa 10% überschätzt (46).

Prognostische Faktoren

Um Aussagen zur Sterblichkeit treffen zu können, müssen weitere Faktoren berücksichtigt werden. Durch Differenzierung der Operationsverfahren können technikbezogene Komplikations- und Letalitätsraten ermittelt werden. Bei Tonus u.a. war die abdominoperineale Rektumexstirpation mit der höchsten Letalität verbunden (45). Auch Begleiterkrankungen der Patienten, Operationsdringlichkeit sowie postoperative Komplikationen müssen hinsichtlich ihrer Auswirkung auf die Letalität untersucht werden (15, 25). Bei kardiovaskulären, pulmonalen und urogenitalen Erkrankungen war eine Erhöhung des Operationsrisikos festzustellen (37, 45).

Überlebensraten

Ein weiterer wichtiger Aspekt sind die Überlebensraten, die abhängig vom Zeitpunkt der Entdeckung der Erkrankung sind. So ermittelten Forschungen am Institut für Medizinische Onkologie in Bern, daß die Fünfjahresüberlebensrate in Abhängigkeit vom Tumorstadium 38-74% je nach Zahl der befallenen Lymphknoten beträgt. Bei mehr als 3 befallenen Lymphknoten fällt die 5-Jahres-Überlebensrate von 60% auf 30%, beim Rektumkarzinomrezidiv mit befallenen Lymphknoten oder im T3/T4-Stadium liegt die 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 20 und 40%, beim Vorliegen beider Risikofaktoren summiert sich dieses Risiko (2).

Der im Mai 2000 in der Zeitschrift „Cancer“ veröffentlichte Jahresbericht über Krebserkrankungen in den USA erfaßte langfristige Trends ab 1950 bis 1997. So betrug beim KRK im Stadium I die Fünfjahresüberlebensrate 96% und fiel im Stadium IV auf nur 5% (7, 27).

Das Land Brandenburg konnte infolge kontinuierlicher Dokumentation seit 1993 folgende Fünfjahresüberlebensraten ermitteln: Im Stadium I liegt die Fünfjahresüberlebensrate beim Kolonkarzinom bei 80%, beim Rektumkarzinom bei 72% und im fortgeschrittenen Stadium IV bei 12% (Kolon) und 18% (Rektum) (3).

Die Radikalität der Operationen sowie Rezidivtumore und Fernmetastasen haben einen Einfluß auf die Überlebenszeit (2, 8, 12, 20, 48).

Allgemein betrachtet, scheint der Chirurg ein entscheidender Prognosefaktor zu sein (6, 15). In einer Analyse der Operationsergebnisse des KRK in der Chirurgischen Klinik des Krankenhauses Altstadt, Magdeburg, in den Jahren 1995-2000 zeigte die nach Operateuren aufgeschlüsselte Untersuchung der Lokalrezidivrate Unterschiede (22). So schwankten die Rezidivraten innerhalb einzelner Operateure zwischen 5,8% und 16,4%. Die Ursachen lagen zum einen in den unterschiedlichen Tumorstadien der Patienten, zum anderen in der Operationshäufigkeit und im prozentualen Anteil der Notfalloperationen.

Krebsfrüherkennung

Das KRK entwickelt sich zu etwa 90% aus benignen Adenomen (sog. Adenom-Karzinom-Sequenz) (23, 38, 41). Damit besteht die Möglichkeit, die z.B. endoskopisch erkennbaren Adenome zu diagnostizieren und zu entfernen und damit die Krebsentwicklung zu verhindern. In diesem Zusammenhang kommt der Krebsfrüherkennung durch die Chance einer rechtzeitigen Entdeckung prognostisch günstigerer Tumorstadien eine große Bedeutung zu.

Eine geeignete Screeningmaßnahme für das KRK ist der Einsatz des fäkalen okkulten Bluttests (z.B. Hämoccult) (28, 40). Bei regelmäßiger Testdurchführung tritt eine Senkung der darmkrebsbedingten Sterblichkeit um 23% auf (41, 10). Bislang nehmen nur ca. 16% der Männer und ca. 34% der Frauen in Deutschland diese Screeningmethode an (7).

1996 wurde ein Modellprojekt zur Erhöhung der Teilnahme an Früherkennungsmaßnahmen in der Bevölkerung unter Mitwirkung der Deutschen Krebshilfe, der Deutschen Krebsgesellschaft, der Landesärztekammern und der Krankenkassen in Bayern durchgeführt. Zur Steigerung der Akzeptanz wurden bei den niedergelassenen Vertragsärzten für Hämoccultteste und für die Koloskopie Sondervergütungen vereinbart. Die Bevölkerung wurde durch die Medien verstärkt aufgeklärt. Insgesamt konnte durch diese Maßnahme eine Steigerung der Teilnahme an

der Darmkrebsfrüherkennung bei den Männern um 50% und bei Frauen um 36% in dieser Region erreicht werden (7).

Durch chirurgische Qualitätssicherung in Form multizentrischer flächendeckender prospektiver Studien mit Einbeziehung aller Krankenhäuser kann die aktuelle Behandlungssituation des KRK überprüft werden. Dies setzt neben einem einheitlichen System der chirurgischen Leistungserfassung die Bereitschaft motivierter Chirurgen zur kritischen freiwilligen Selbstkontrolle voraus (25).

Möglichkeiten einer weiteren Verbesserung der Versorgungsqualität von Tumorpatienten in Sachsen-Anhalt werden im Positionspapier „Chirurgische Onkologie“ durch Lippert und Dralle beschrieben (24). Die chirurgische Onkologie beinhaltet die perioperative Therapie, die Nachbehandlung, Nachsorge und Rehabilitation von Krebspatienten. Voraussetzung für das Erfüllen dieser Aufgaben ist ein kompetenter und motivierter onkologisch tätiger Chirurg.

Zusammenfassend muß die eingangs formulierte Frage wie folgt beantwortet werden:

Das Datenmaterial aus dem Einzugsgebiet des Pathologischen Instituts der MLU Halle ist nur bedingt mit den Angaben aus den anderen deutschen Tumorzentren zu vergleichen. Wesentliche Unterschiede in der pT-Verteilung des KRK konnten nicht nachgewiesen werden.

Infolge fehlender zuverlässiger Angaben zu Mortalitätszahlen (fehlende Obduktionen) ist jedoch die 1997 vom Ministerium für Arbeit, Soziales und Gesundheit des Landes Sachsen-Anhalt getroffene Feststellung, daß das Land im Vergleich der allgemeinen Sterblichkeit bei bösartigen Neubildungen deutlich über dem Bundesdurchschnitt liegt, für das KRK nicht zu beweisen.

6. Zusammenfassung

Das Gesundheitsministerium des Landes Sachsen-Anhalt stellte 1997 eine überdurchschnittliche Krebssterblichkeit in diesem Bundesland fest. Dies gab Veranlassung der Frage nachzugehen, in welchem Tumorstadium die Patienten im Land Sachsen-Anhalt durchschnittlich operiert werden und ob eventuell höhere Tumorstadien bei Therapiebeginn und damit eine schlechtere Prognose eine mögliche Ursache sind.

Am Beispiel des KRK, das 1997 in Sachsen-Anhalt in der Statistik der Krebssterblichkeit an erster Stelle lag, wurden die Untersuchungsergebnisse analysiert und ausgewertet. Das vorliegende Datenmaterial stammt aus dem Pathologischen Institut der Martin-Luther-Universität Halle und umfaßt 830 Tumorfälle aus den Jahren 1995 – 2000. Die pathohistologisch untersuchten kolorektalen Tumorsektate wurden hinsichtlich Geschlecht, Alter, regionalen Lymphknotenbefalls und der pT-Kategorie als wichtigste Aussage dieser Arbeit analysiert. Das eigene Zahlenmaterial wurde zum einen mit den Referenzbereichen nach Hermanek und zum anderen mit dem Datenmaterial zum KRK aus anderen deutschen Tumorzentren verglichen.

Im Land Sachsen-Anhalt treten KRK bei Männern häufiger auf, ab dem 70. Lebensjahr erkranken dann wegen der höheren Lebenserwartung mehr Frauen. Erst nach Abschluß des vierten Lebensjahrzehnts ist ein deutlicher Anstieg der Krebshäufigkeit festzustellen. Der Altersgipfel der Darmkrebserkrankung lag für beide Geschlechter zwischen dem 60. und 79. Lebensjahr.

Bei der Analyse der pT-Kategorien zeigte sich, daß der für die unter 2.1. genannten Krankenhäuser in der Region Halle und auch der für Dresden und Rheinland-Pfalz ermittelte Anteil der Frühkarzinome (pT1) im Referenzbereich zwischen 5 und 15% lag und damit den diagnostischen Standard erreichte. Die meisten KRK waren jedoch in allen drei Regionen pT3-Befunde. Deren Anteil lag in Halle um ein Fünftel höher als in Dresden. Möglicherweise spielen eingeschränkte diagnostische Möglichkeiten oder verspätete Einweisung in die Klinik eine Rolle.

Die eigenen Untersuchungsergebnisse erlauben keine sicheren Aussagen zur TNM-Stadienverteilung. Die multizentrische Studie zur Qualitätserfassung in der Kolonchirurgie (25, 26) wurde hinsichtlich der TNM-Stadienverteilung mit den Ergebnissen aus den Tumorzentren Brandenburg und München verglichen. Es konnten keine wesentlichen Abweichungen festgestellt werden.

Abschließend ist folgendes zusammenfassend festzustellen:

Die meisten diagnostizierten KRK in den untersuchten Regionen Deutschlands sind pT3-Befunde. Dieses Ergebnis weist auf die Problematik der Krebsfrüherkennung hin.

Das vorliegende Datenmaterial kann jedoch keine Aussagen zur erhöhten Krebssterblichkeit in Sachsen-Anhalt liefern. Für eine zuverlässige Todesursachenstatistik ist eine ausreichende Obduktionsfrequenz erforderlich. Ebenso ist der flächendeckende Ausbau des klinisch-epidemiologischen Krebsregisters am Tumorzentrum Halle zur Erfassung der Krebsneuerkrankungen und der tumorbedingten Sterbefälle durch Bearbeitung der Todesbescheinigungen unabdingbar. Ein solches Informationsmanagement bedarf der aktiven Mitwirkung aller Kooperationsträger. Wünschenswert wäre auch eine Unterstützung der Krebsregistrierung durch ein direktes Engagement der Krankenkassen.

Literaturverzeichnis

- 1 Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland: Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends. 2. Aktualisierte Ausgabe, Saarbrücken, 1999
- 2 Borner M, Maurer C: Die adjuvante Therapie des kolorektalen Karzinoms - Stand 1998. Schweiz-Med-Wochenschr. 128(20) (1998) 763-769
- 3 Brandenburgische Tumorzentren: Arbeitsgruppe der Koordinatoren: Gemeinsamer Sachbericht der Brandenburgischen Tumorzentren, Onkologischen Schwerpunkte und Arbeitskreise. 1998
- 4 Cass AW, Million RR, Pfaff WW: Patterns of recurrence following surgery alone for adenocarcinoma of the colon and rectum. Cancer 37 (1976) 2861
- 5 Crucitti F, Sofo L, Doglietto GB, Bellantone R et al: Prognostic factors in colorectal cancer: Current status and new trends. J.Surg. Oncol., Suppl 2 (1991) 76
- 6 De Haas-Kock DF, Baeten CG, Jager JJ, et al: Prognostic significance of radial margins of clearance in rectal cancer. Br.J.Surg. 83 (1996) 781-785
- 7 Eickhoff A, Riemann JF: Das Kolonkarzinom. Aktueller Stand von Früherkennung und endoskopischer Prävention. Internist 41 (2000) 860-867
- 8 Furst H, Arbogast H, Schildberg FW: Das locoregionäre Rezidiv des Colon-Karzinoms: Prognose nach chirurgischer Therapie. Langenbecks-Arch-Chir-Suppl-Kongressbd. 114 (1997) 1093-1095
- 9 GBE des Bundes-Ministeriums für Gesundheit und des Statistischen Bundesamtes: <http://www.gbe-bund.de>
- 10 Graeven U, Schmiegel W: Das Kolonkarzinom. Konsens der therapeutischen Strategien. Internist 41 (2000) 876-885
- 11 Grundmann E: Einführung in die Allgemeine Pathologie. Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart, New York, 1989, S. 48f
- 12 Hermanek P: Aktuelle Aspekte der neuen Stadieneinteilung des colorektalen Carcinoms und ihre klinischen Konsequenzen. Chirurg 60 (1989) 1-7
- 13 Hermanek P: Kommentar zur Arbeit: Zur Relevanz des histopathologischen Gradings beim Colocarcinom. Von Mentges, B. et al. Chirurg 59 (1988) 430-431
- 14 Hermanek P: Qualitätssicherung in der Onkologie. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. München, Bern, Wien (usw.), Band 3.1: Diagnostische Standards

- 15 Hermanek P jr., Wiebelt H, Riedl St, Stammer D, Hermanek P, Studiengruppe
Kolorektales Karzinom (SGKRK): Langzeitergebnisse der chirurgischen Therapie
des Colonicarcinoms. Chirurg 65 (1994) 287
- 16 Hermanek P, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH: UICC TNM Supplement 1993. A
commentary on uniform use. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (usw.), 1993
- 17 Hermanek P, Seib HJ, Wittekind C: TNM-Aktuell, 4. Residualtumor-Klassifikation.
Pathologe 17 (1996) 467-470
- 18 Jass J R: Future role of the pathologist in reporting colorectal cancer. World J.
Surg. 21(1997) 688-693
- 19 Junginger T: Prinzipien der allgemeinchirurgischen Tumorthherapie, Leitlinie der
Deutschen Krebsgesellschaft. 1996
- 20 Knoch M, Hohenberger W: Langzeitüberleben nach nicht kurativer Therapie
colorektaler Karzinome. Langenbecks-Arch-Chir-Suppl-Kongressbd. 113 (1996)
133-135
- 21 Krebsregister Rheinland-Pfalz : Krebsregister Rheinland-Pfalz .Registerstelle
Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation an der Johannes-Gutenberg-
Universität Mainz; <http://info.imsd.uni-mainz.de/Krebsregister/>
- 22 Lehmann M: Operative Therapie des kolorektalen Karzinoms am Krankenhaus
Altstadt. Wissenschaftliche Beilage zum Ärzteblatt Sachsen-Anhalt, 9 (2001) 16-20
- 23 Lindemann-Sperfeld L: Kolorektale Karzinome im Sektionsgut des BKH Halle 1970
bis 1987. Medizinische Dissertation. MLU Halle-Wittenberg, 1995
- 24 Lippert H, Dralle H: Positionspapier "Chirurgische Onkologie". Ärzteblatt Sachsen
Anhalt 12 (2001) 20
- 25 Lippert H, Gastinger I: Die chirurgische Qualitätssicherung am Beispiel der
operativen Therapie des colorektalen Carcinoms. Chirurg 66 (1995) 344-349
- 26 Lippert H, Gastinger I: Ergebnisse einer multizentrischen Studie in der
Kolonchirurgie zur Qualitätserfassung. Zentralblatt für Chirurgie 122 (1997) 18-19
- 27 Maes HJ.: USA: Krebsraten gesunken. Deutsches Ärzteblatt 28-29 (2000)1580
- 28 Mandel JS et al: The effect of fecal occult blood screening on the incidence of
colorectal cancer. N Eng J Med 343 (2000) 1603-1607
- 29 Mentges B u.a.: Zur Relevanz des histopathologischen Gratings beim
Colonicarcinom. Chirurg 59 (1988) 425-431
- 30 Ministerium für Arbeit, Soziales und Gesundheit Sachsen-Anhalt:
Gesundheitsprogramm. Oktober 1997, S.12-15

- 31 Olson RM, Perencevich NP, Malcom AW Chaffey JT, Wilson RE: Patterns of recurrence following curative resection of adenocarcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 45 (1980) 2969
- 32 Otto HF, Wanke M, Zeithofer J: Darm und Peritoneum. In: Doerr W, Seifert G, Wehlinger E: *Spezielle Pathologische Anatomie*. 2.Aufl., Bd.2, Springer, Berlin Heidelberg New York (usw.), 1976, S. 365ff
- 33 Phillips RKS, Hittinger R, Blesovsky L, Fry JS, Fielding LP: Large bowel cancer: Surgical pathology and its relationship to survival. *Br.J.Surg.* 71 (1984) 604
- 34 Phillips RKS, Hittinger R, Blesovsky L, Fry JS, Fielding LP: Local recurrence following "curative" surgery for large bowel cancer: I. The overall picture. *Br.J.Surg.* 71 (1984) 12
- 35 Projektgruppe Magen-Darm-Tumoren: *Kolorektale Karzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 3.überarbeitete Auflage. Regionales Tumorzentrum Weser-Ems e.V., Oldenburg, 1998, S.12
- 36 Reifferscheid M, Weller S: *Chirurgie*. 8.Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1989, Abkürzungsverzeichnis
- 37 Schaible A, Methner M, Lehnert T, Herfarth Ch: Prognostische Faktoren nach multiviszeralen Resektionen. *Langenbecks Arch Chir Suppl II (Kongreßbericht 1998)* 1386-1388
- 38 Scheppach W, Melcher R, Lühns H, Menzel T: Primärprävention des sporadischen kolorektalen Karzinoms durch Ernährungsmodifikation und Medikamente ?; *Internist* 41 (2000) 868-875
- 39 Schlacke W: Vom Ende zum Anfang - Wandel von der "Postmortalen Besserwisserei" zur Frühdiagnostik. Statement auf der Pressekonferenz des Berufsverbandes Deutscher Pathologen e.V. am 16.März 2001 in Berlin. *Berufsverbandes Deutscher Pathologen*, 2001, S.8-10
- 40 Schmiegel W: *Kolorektales Karzinom. Ergebnisse einer interdisziplinären Konsensuskonferenz*, Bochum, 1999. *Internist* 41 (2000) 230-240
- 41 Schmiegel W u.a.: *Kolorektales Karzinom. Prävention und Früherkennung in der asymptomatischen Bevölkerung - Vorsorge bei Risikogruppen*. *Dt Ärztebl* 34-35 (2000) 2234-2240
- 42 Schweiger, Gall FP: *Maligne Tumoren des Kolons*. In: Gall FP, Hermanek P, Tonak J: *Chirurgische Onkologie*. Springer, Berlin Heidelberg New York (usw.), 1986, S.497ff
- 43 Simon H: *Das kolorektales Karzinom aus pathologisch-anatomischer Sicht*. *Zent. bl. Chir.* 105 (1980) 1329-1333

- 44 Strelocke K: pT-Kategorien des Kolorektalen Karzinoms 1995-2000. Arbeitsmaterial, Dresden, 15.02.2001
- 45 Tonus C, Keller O, Kropp R, Nier H: Kolorektales Karzinom. Welche Faktoren sind für das Auftreten postoperativer Komplikationen entscheidend ? Langenbecks-Arch-Chir. 381(5) (1996) 251-257
- 46 Tumorregister München: Jahresbericht 1998 des klinisch-epidemiologischen Krebsregisters am Tumorzentrum München, Schwerpunkt: Kolorektale Karzinome. Zuckschwerdt, Germering/München, 1999
- 47 Wittekind Ch, Wagner G: TNM-Klassifikation maligner Tumore. 5.Auflage, Springer, Berlin Heidelberg New York (usw.), 1997
- 48 Wolters U, Stützer H, Keller HW, Schröder U, Pichlmaier H: Colorectal cancer--a multivariate analysis of prognostic factors; Europ. J. Surg. Onc. 22(6) (1996) 592-597

Das kolorektale Karzinom -
Eine klinisch-pathologische Analyse der Tumorausbreitung zum Zeitpunkt der Operation
am Material des Pathologischen Instituts der Martin-Luther-Universität Halle
(1995 – 2000)

Thesen

1. Das Gesundheitsministerium des Landes Sachsen-Anhalt stellte 1997 eine überdurchschnittliche Krebssterblichkeit in diesem Bundesland fest.
2. Das kolorektale Karzinom ist in Deutschland bei Frauen die zweithäufigste und bei Männern die dritthäufigste Krebserkrankung. KRK treten bei Männern häufiger auf, ab dem 70. Lebensjahr erkranken dann wegen der höheren Lebenserwartung mehr Frauen. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Operation beträgt im eigenen Untersuchungsmaterial bei Männern 66 Jahre und bei Frauen 70 Jahre. Der Altersgipfel der Darmkrebserkrankung liegt für beide Geschlechter zwischen dem 60. und 79. Lebensjahr.
3. Die Referenzbereiche nach Hermanek haben sich für die Qualitätssicherung der pathohistologischen Diagnostik von Tumorsektaten bewährt.
4. Die Analyse von 830 Operationspräparaten zeigte, daß KRK im Einzugsbereich des Pathologischen Instituts der MLU Halle nur bezüglich einer erhöhten pT3-Anzahl wesentlich von den Werten anderer Untersuchungen abweichen.
5. Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes lag 1997 der Anteil der jährlichen Todesfälle an Darmkrebs an der Gesamtzahl der durch Krebs verursachten Todesfälle in Sachsen-Anhalt höher als im Bundesdurchschnitt. Die Aussage dieser Zahlen ist jedoch wegen unzureichender Obduktionszahlen zu hinterfragen.
6. Das Informationsmanagement des Krebsregisters bedarf der aktiven Mitwirkung aller Kooperationsträger, wie ambulanter und stationärer, pathologischer, strahlentherapeutischer Einrichtungen, niedergelassener Ärzte, Gesundheitsämter und Patienten sowie gesetzlicher und privater Krankenkassen.
7. Die erhöhte Darmkrebssterblichkeit in Sachsen-Anhalt ist anhand der zur Verfügung stehenden Daten nicht objektiv zu belegen; für zuverlässige Aussagen zur krebsbedingten Sterblichkeit sind infolge der häufigen Multimorbidität Obduktionen unerlässlich.

Lebenslauf

Name: Katrin Schmitz geb. Genz

Geburtsdatum: 25.10.1968

Geburtsort: Halle/Saale

Familienstand: verheiratet

Schulbildung: 1985 – 1987 Erweiterte Oberschule „Adolf Reichwein“
1987 Abitur

Ausbildung: 09/1987 - 08/1988 Vorpraktikum im Stadt Krankenhaus Halle,
Chirurgische Station

09/1988 – 09/1994 Medizinstudium an der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg

10/1993 – 08/1994 Praktisches Jahr - Teilabschnitte: Innere Medizin im
Kreis Krankenhaus Merseburg, Neurochirurgie und Pädiatrie in der
Universitätsklinik Halle

09/1994 III. Staatsexamen

11/1994 – 04/1995 Ärztin im Praktikum - Allgemeinarztpraxis Frau Dr.
Groß, Halle

05/1995 – 04/1996 Ärztin im Praktikum - Innere Abteilung
Universitätsklinik Halle

05/1996 – 12/1997 Assistenzärztin in der Allgemeinarztpraxis Herr
Scherenberg, Holle (Kreis Hildesheim)

01/1998 – 12/1998 Assistenzärztin in Chirurgischer Klinik der
Berufsgenossenschaftlichen Kliniken „Bergmannstrost“, Halle

01/1999 – 07/1999 Assistenzärztin in der Arztpraxis Frau Dr. Wegener,
Halle

seit 09/1999 Betriebsärztin bei DB AG, Halle

seit 09/1999 Fachärztin für Allgemeinmedizin

seit 10/2001 Fachärztin für Arbeitsmedizin

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, daß ich die vorliegende Promotionsarbeit selbständig und nur unter Zuhilfenahme der angegebenen Quellen angefertigt habe.

Ich versichere, daß ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten in Anspruch genommen habe.

Weiterhin versichere ich, daß ich mich erstmalig einem Promotionsverfahren stelle. Die vorliegende Arbeit wurde weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die Ergebnisse meiner Arbeit wurden bisher noch nicht publiziert.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Rath für die Überlassung des Themas und die fachliche Beratung bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit danken. Er zeigte viel Verständnis und stellte Wissen und Zeit zur Verfügung.

Besonders hervorheben will ich an dieser Stelle Herrn Dr. Schmidt vom Tumorzentrum der MLU Halle, der mir mit seinen wertvollen Anregungen zur Seite stand.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Dr. Strelcke von der Medizinischen Fakultät der TU Dresden für die Bereitstellung seines Datenmaterials.