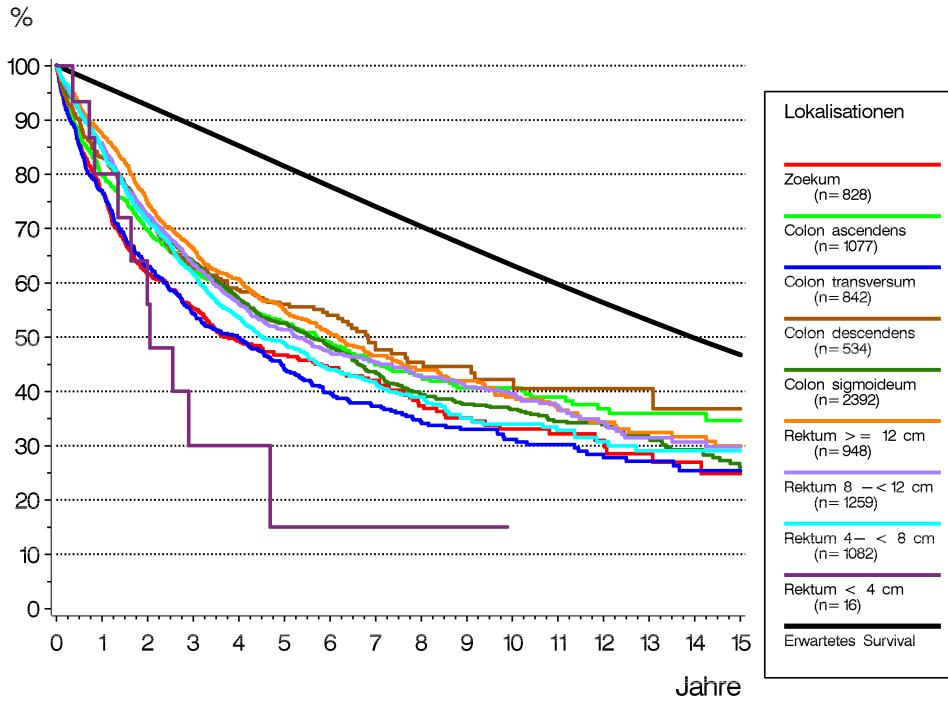


### 3.3 Überlebenswahrscheinlichkeiten

Aufgrund der beispielhaften langjährigen Kooperation kann das TRM Überlebensraten für das Gesamtüberleben (overall survival) vorlegen. Zu beachten ist, daß bei der Zusammenfassung vieler Jahre seit 1980 die 10- bis 15-Jahres-Überlebensraten die Ergebnisse der Therapiestrategien und der Versorgungsqualität in den 80er Jahren widerspiegeln. Die durchschnittliche Überlebensrate in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation beschreibt Abb. 35. Die ca. 10% Differenz ab dem 1. Jahr nach Diagnose ist durch die Stadienabhängigkeit, insbesondere durch den Anteil von M1-Befunden (Tab. 40) bedingt. Die Differenz zur erwarteten Überlebenskurve eines vergleichbaren Kollektivs in der Normalbevölkerung beträgt ca. 30% und beschreibt damit den krankheitsspezifischen Einfluß. Etwa ab dem 6. Jahr nach Diagnosestellung verlaufen Lebenserwartung und beobachtetes Survival nahezu parallel, was der klinischen Erfahrung mit ca. 10% Metastasen nach 4 Jahren entspricht.

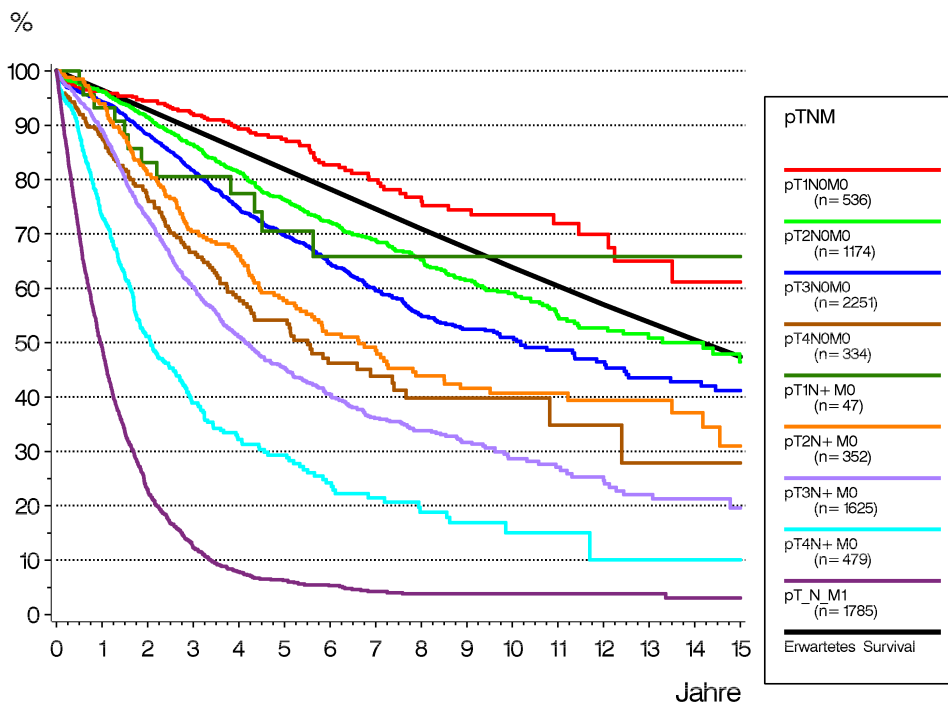
Der wichtigste Prognosefaktor ist das TNM-Stadium (Abb. 36). Daß sich die Prognose bzw. das Risiko mit zunehmendem Alter verbessert, verdeutlicht Abb. 37 für alle Patienten älter als 75 Jahre. Bekannt ist die sprunghafte Verschlechterung der Prognose nach einer Metastasierung oder einem Lokalrezidiv, die die Abbildungen 38 und 39 beschreiben. Es gibt eine geringe Abhängigkeit vom pT-Stadium bzw. von der damit verbundenen unterschiedlich fortgeschrittenen Metastasierung. Ab Metastasierung versterben 50% der Patienten innerhalb von 1,5 Jahren.



Von einem Normalkollektiv mit gleicher Alters- und Geschlechtsverteilung werden nach 15 Jahren ca. 48% noch leben. Diese erwartete Überlebensrate ist in den folgenden Abbildungen jeweils für das Gesamtkollektiv ausgewiesen, berücksichtigt also nicht alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede in den Untergruppen. Abb. 43 zeigt deren Bedeutung.

Zur Verteilung der Prognosefaktoren in Abhängigkeit von der hier dargestellten Lokalisation s. Tab. 40.

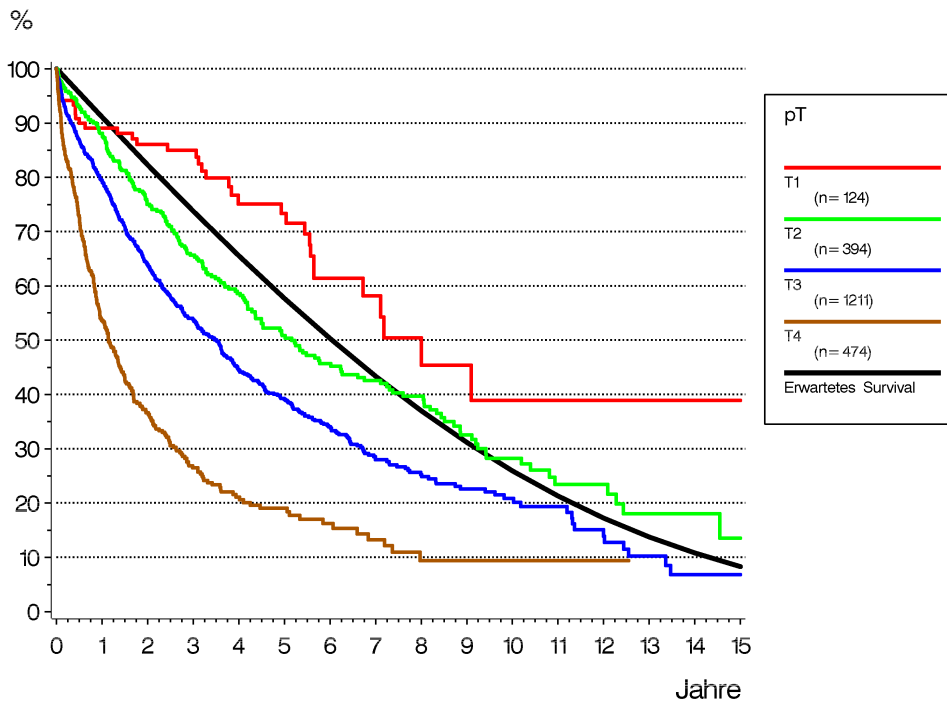
Abb. 35: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation



Zusammengestellt sind die Behandlungsergebnisse von 8.583 Patienten. Die in einer vergleichbaren Kohorte der Normalbevölkerung zu erwartende 15-Jahres-Überlebensrate würde bei 48% liegen. Da Patienten mit pT1-Tumoren etwas jünger als der Durchschnitt aller Patienten mit Darmkrebs sind (s. Tab. 41), ergibt sich eine nur scheinbar bessere Prognose als in der

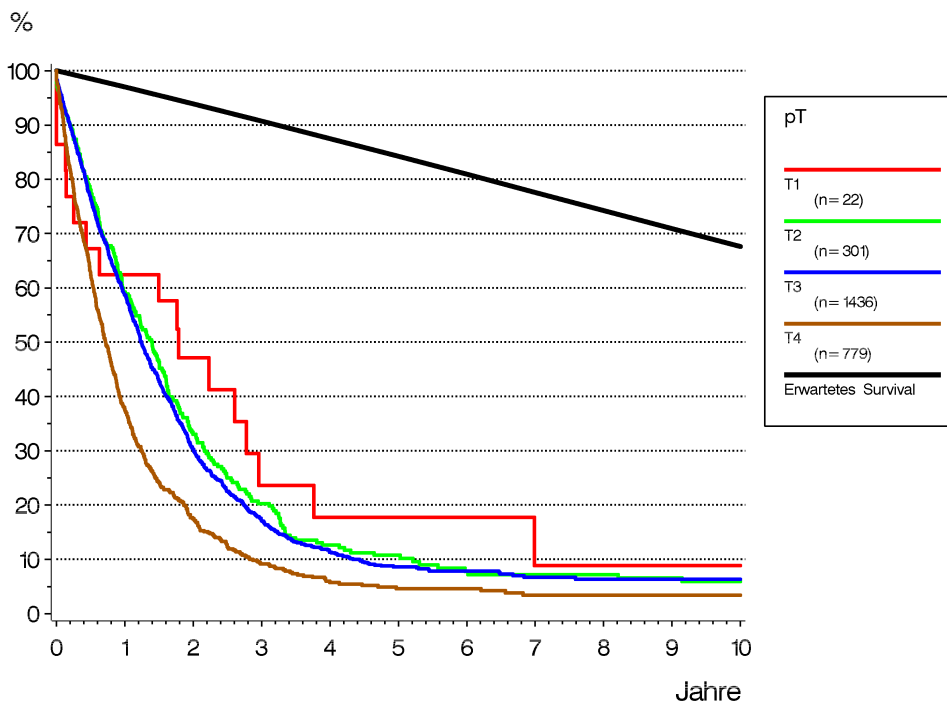
Normalbevölkerung. Bei etwa 100% dürfte das relative Survival für pT1 liegen trotz 5% Progressionen.

Abb. 36: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von pTNM-Kategorien



Im Unterschied zur Abb. 36 sinkt die 15-Jahres-Überlebensrate in dieser Kohorte auf 8%. Patienten mit pT1- oder pT2-Tumoren haben wie in Abb. 36 eine sehr gute Prognose. 75-jährige Männer/ Frauen haben noch eine Lebenserwartung von 9/11,2 Jahren (s. Tab. 19).

Abb. 37: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von den pT-Kategorien für Patienten >75 Jahre



Die Abb. 38 und 39 lassen auf einen weitgehend autonomen Tumorwachstums- und Metastasierungsprozeß schließen. Die Abhängigkeit des mittleren Alters bei Diagnosestellung von pT (s. Tab. 41) und die Variation der Überlebenszeiten nach Progression sprechen dafür, daß leadtime Effekte im Vergleich zu Tumorcharakteristika dominieren. Die Diagnose-

stellung erfolgt im Bezug auf das Tumorwachstum bei pT1-Befunden zwar systematisch früher als bei fortgeschrittenen Erkrankungen. Insbesondere bei lokoregionären Rezidiven mit sehr homogenen Zeitabständen zwischen Diagnose und Rezidiv erscheint dieser Effekt aber als prognostischer Unterschied.

Abb. 38: Überleben nach Metastasierung in Abhängigkeit von der pT-Kategorie des Primärtumors

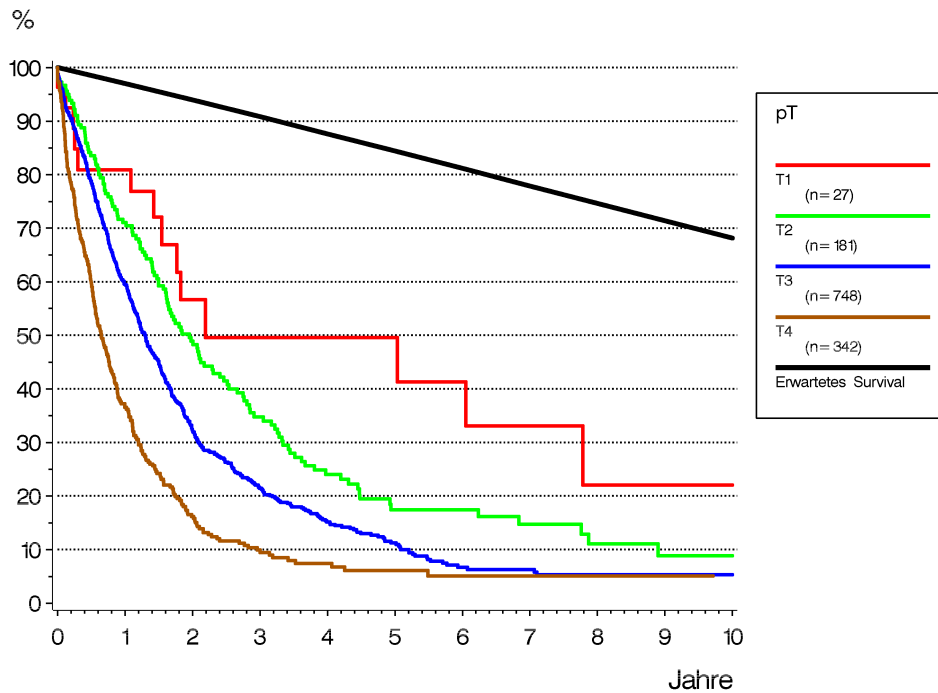


Abb. 39: Überleben nach einem lokoregionären Rezidiv in Abhängigkeit von der pT-Kategorie des Primärtumors (s. Abb. 38)

Klinisch relevant ist die Abhängigkeit der Progressionsform von der Lokalisation. Tab. 40 zeigt die Verteilung der registrierten Progressionen im Krankheitsverlauf zusammen mit der primären Metastasierung. Diese Daten enthalten einen systematischen Fehler, weil das TRM die Primärbefunde und damit die M1-Stadien vollständiger erfaßt, die Progression im Verlauf aber unvollständiger. Deshalb ist der Anteil von M1 überschätzt. Zum anderen besteht eine Abhängigkeit von der Dauer der Nachbeobachtung. Trotzdem sind die bekannten Unterschiede erkennbar. Beim Rektumkarzinom sind ca. 14,2%, beim Kolonkarzinom 21,3% M1-Stadien (Tab. 41). Weitere Unterschiede sind in der Verteilung der pT-Kategorien erkennbar mit einem höheren Anteil prognostisch ungünstiger Befunde und häufigerer Metastasierung beim Kolonkarzinom. Auch die oben erwähnten Altersunterschiede zwischen Kolon und Rektum werden deutlich sowie deren pT-Abhängigkeit. Eine weitere Sicht auf den Krankheitsverlauf liefert die Betrachtung der Progressionsmuster (Tab. 42). Die Verteilungen der Metastasenlokalisation bei M1-Befunden (mit Mehrfachangaben, beim Kolonkarzinom werden bei jedem vierten Patienten zwei Metastasenlokalisationen angegeben) unterscheiden sich von denen, die im Verlauf nach einem M0-Befund auftreten. Eine völlig andere Verteilung ergibt sich notwendigerweise, wenn auch lokoregionäre Rezidive einbezogen werden. Lokale und regionäre Rezidive werden trotz expliziter Vorgaben in der Dokumentation nicht scharf getrennt, häufig muß sich das TRM mit dem unspezifischen Hinweis auf eine Progression begnügen.

| Tumor-<br>lokalisation | %            | Progrediente<br>Verläufe | M1-Stadium | Metastasen<br>im Verlauf | Regionäres<br>Rezidiv | Alter |
|------------------------|--------------|--------------------------|------------|--------------------------|-----------------------|-------|
|                        |              | n                        | %          | %                        | %                     | Jahre |
| Zoekum                 | 8.3          | 384                      | 64.1       | 26.8                     | 40.1                  | 67.9  |
| Colon ascendens        | 10.7         | 438                      | 61.6       | 30.4                     | 39.7                  | 67.5  |
| C. transversum         | 8.6          | 392                      | 58.4       | 28.8                     | 42.6                  | 66.6  |
| C. descendens          | 5.3          | 248                      | 62.1       | 30.7                     | 41.1                  | 66.0  |
| C. sigmoideum          | 24.7         | 1209                     | 57.8       | 31.4                     | 44.1                  | 65.4  |
| Rektum ≥ 12cm          | 11.9         | 550                      | 49.3       | 33.1                     | 47.5                  | 64.7  |
| R. 8 - < 12cm          | 15.8         | 714                      | 44.1       | 35.1                     | 51.8                  | 64.4  |
| R. 4 - < 8cm           | 14.3         | 667                      | 34.0       | 34.5                     | 61.8                  | 64.7  |
| R. < 4cm               | 0.6          | 23                       | 30.4       | 30.4                     | 56.5                  | 69.3  |
| <b>Gesamt</b>          | <b>100.0</b> | <b>4625</b>              |            |                          |                       |       |
| Kolon                  | 57.5         | 2671                     | 61.5       | 30.1                     | 42.3                  |       |
| Rektum                 | 42.5         | 1954                     | 42.0       | 34.2                     | 54.0                  |       |

Tab. 40: Befunde und Prognose in Abhängigkeit von der Lokalisation des Darmtumors

67% aller Darmtumoren treten im Rektum und im Kolon sigmoideum auf. Speziell im Rektum 4 bis 8 cm treten 14,3% auf. Im TRM wurden zu dieser Lokalisation 667 progrediente Verläufe registriert. 34% davon waren schon bei Diagnosestellung metastasiert (M1-Stadium). Bei 34,5% traten nach einem M0-Befund Metastasen erst im Verlauf auf, bei 61,8% ein regionäres Rezidiv. Das Alter dieser Patientengruppe lag im Mittel bei 64,7 Jahren. Der beachtliche Anstieg der Altersmittelwerte um 3 Jahre hin zum Zoekum ist i.w. durch das Geschlechtsverhältnis und die fortgeschrittenen Stadien zu erklären (s. Tab. 41).

| pT-Kategorie               | Häufigkeit % |              | Anteil M1   |             | Anteil N+   |             | Alter       |             |
|----------------------------|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                            | Kolon        | Rektum       | Kolon       | Rektum      | Kolon       | Rektum      | Kolon       | Rektum      |
| pT1                        | 7.1          | 9.2          | 0.8         | 1.0         | 7.6         | 8.8         | 64.8        | 63.1        |
| pT2                        | 15.5         | 28.2         | 9.7         | 5.4         | 25.0        | 26.6        | 65.5        | 64.2        |
| pT3                        | 57.3         | 52.6         | 19.3        | 16.6        | 45.6        | 53.4        | 66.8        | 64.2        |
| pT4                        | 20.1         | 10.0         | 43.3        | 39.0        | 66.8        | 66.1        | 67.3        | 65.5        |
| <b>Gesamt/Durchschnitt</b> | <b>100.0</b> | <b>100.0</b> | <b>21.3</b> | <b>14.2</b> | <b>44.0</b> | <b>43.0</b> | <b>66.1</b> | <b>64.3</b> |

Tab. 41: Unterschiede zwischen Kolon- und Rektumkarzinom in Abhängigkeit von der pT-Kategorie

Im Kolon fallen 15,5% aller Befunde in die pT2-Kategorie, beim Rektum 28,2%. In diesen pT2-Gruppen sind 9,7% beim Kolon und 5,4% beim Rektum primär metastasiert. Der Anteil der N+-Befunde ist nahezu gleich. Im Diagnosealter besteht ein Unterschied von mehr als 1 Jahr.

| Kolonkarzinom    |                       |   |              |
|------------------|-----------------------|---|--------------|
| Lokalisation     | primär M1<br>(n=1360) | 1. Progression nach M0<br>jede Progressionsform |              |
|                  |                       | nur Metastase<br>(n=555)                        | (n=1039)     |
| Lunge/Pleura     | 11.0                  | 18.5  | 10.7         |
| Skelett          | 1.6                   | 5.4   | 3.0          |
| ZNS              | 0.8                   | 2.6   | 1.5          |
| Leber            | 78.6                  | 58.2  | 37.0         |
| Haut             | 0.3                   | 3.9   | 2.1          |
| Peritoneum       | 24.0                  | 8.1   | 8.8          |
| Fern-Lk.         | 5.9                   | 6.3   | 4.7          |
| sonst. Met.      | 7.9                   | 15.7  | 10.5         |
| Lokoreg. Rezidiv |                       |   | 32.0         |
| Progression      |                       |   | 5.0          |
| <b>Gesamt</b>    | <b>130.1</b>          | <b>118.7</b>                                    | <b>115.3</b> |

| Rektumkarzinom   |                      |   |              |
|------------------|----------------------|---|--------------|
| Lokalisation     | primär M1<br>(n=590) | 1. Progression nach M0<br>jede Progressionsform |              |
|                  |                      | nur Metastase<br>(n=384)                        | (n=1203)     |
| Lunge/Pleura     | 16.1                 | 28.8  | 13.0         |
| Skelett          | 1.4                  | 7.2   | 3.0          |
| ZNS              | 0.4                  | 2.9   | 0.9          |
| Leber            | 84.1                 | 54.7  | 24.0         |
| Haut             | 0.2                  | 1.1   | 0.4          |
| Peritoneum       | 11.0                 | 7.2   | 3.4          |
| Fern-Lk.         | 7.6                  | 6.1   | 2.7          |
| sonst. Met.      | 3.9                  | 9.1   | 4.4          |
| Lokoreg. Rezidiv |                      |   | 52.0         |
| Progression      |                      |   | 5.0          |
| <b>Gesamt</b>    | <b>124.7</b>         | <b>117.1</b>                                    | <b>108.8</b> |

Tab. 42: Progressionsmuster primär und im zeitlichen Verlauf

Die erste Frage vor der Beschreibung eines Progressionsmusters lautet: Auf welche Patientengruppe sind die Prozentwerte bezogen? Klinisch relevant ist die Unterscheidung zwischen M1-Patienten und progredienten Patienten nach einem M0-Befund. Der Unterschied zwischen Rektum und Kolon liegt einmal in der Relation von M1-Befunden und Verlaufsprogressionen. Beim Rektum sind im TRM 14% M1-Befunde, 29% Progressionen treten im Verlauf auf. Fürs Kolon lauten die Zahlen: 21% M1 bzw. 16% Verlauf. Die in Tab. 42 angegebenen Patientenzahlen sind nicht epidemiologisch zu interpretieren, da die bisherigen Erfassungswege mit Selektionen verbunden sind und u.a. eine Überrepräsentierung von M1-Befunden und lokoregionären Rezidiven möglich ist. Den Schätzungen der Aufteilungen liegt die Tab. 20 zugrunde. Zum anderen treten beim Kolon primär mehr ins Peritoneum fortgeschrittene Erkrankungen und weniger Lungen- und Lebermetastasen auf als beim Rektumkarzinom. Durch multiple Metastasierung ergeben sich im Bezug auf Patienten mehr als 100%. Deutliche Unterschiede zur M1-Verteilung und zwischen Rektum und Kolon werden bezüg-

lich der Lungenmetastasierung dann erkennbar, wenn im Verlauf noch Metastasen diagnostiziert wurden. Völlig andere prozentuale Verteilungen ergeben sich, wenn lokoregionäre Rezidive mit berücksichtigt werden. Die 555 Patienten sind Teil der 1.039. Die Angabe Progression ist unscharf und umfaßt "echte" Progressionen eines Residualtumors (nicht R0-Befund), lokale und distante Progressionen.

Trotz dieser für das Rektumkarzinom etwas vorteilhafteren Befunde ergibt sich kein Vorteil im Gesamtüberleben. Abb. 43 zeigt für die Lebenserwartung einer bzgl. Alter und Geschlecht identischen Kohorte der Normalbevölkerung nach 10 Jahren einen Unterschied von ca. 5% zugunsten des Rektumkarzinoms. Dies folgt aus dem Altersunterschied von Kolon- und Rektumkarzinom-Patienten von ca. 2 Jahren. Diese Differenz und auch die günstigen Befunde sind im Gesamtüberleben nicht mehr nachweisbar. Der ungünstigere Verlauf beim Kolonkarzinom in den ersten drei Jahren ist auf den höheren Anteil der M1-Befunde zurückzuführen, der beim Rektumkarzinom durch Verzögerung bis zu 5 Jahren nach Diagnose egalisiert wird.

Abb. 38 und 39 zeigen die Vergleichbarkeit der Prognose nach Metastasierung und nach lokoregionärem Rezidiv nach 6 bis 8 Jahren und die Unterschiede nach 1 Jahr. Da der Anteil der lokoregionären Rezidive beim Rektumkarzinom wesentlich höher liegt (Tab. 40), ergibt sich daraus ein verzögertes Sterberisiko beim Rektumkarzinom.

Aufgrund der Stadienverteilung ist es naheliegend, daß die schlechtere Prognose des Rektumkarzinoms i. w. durch die am häufigsten diagnostizierten pT3-Erkrankungen bedingt ist (Abb. 44) und damit die Minimierung der lokoregionären Rezidive den höchsten Effekt auf das Überleben hat.

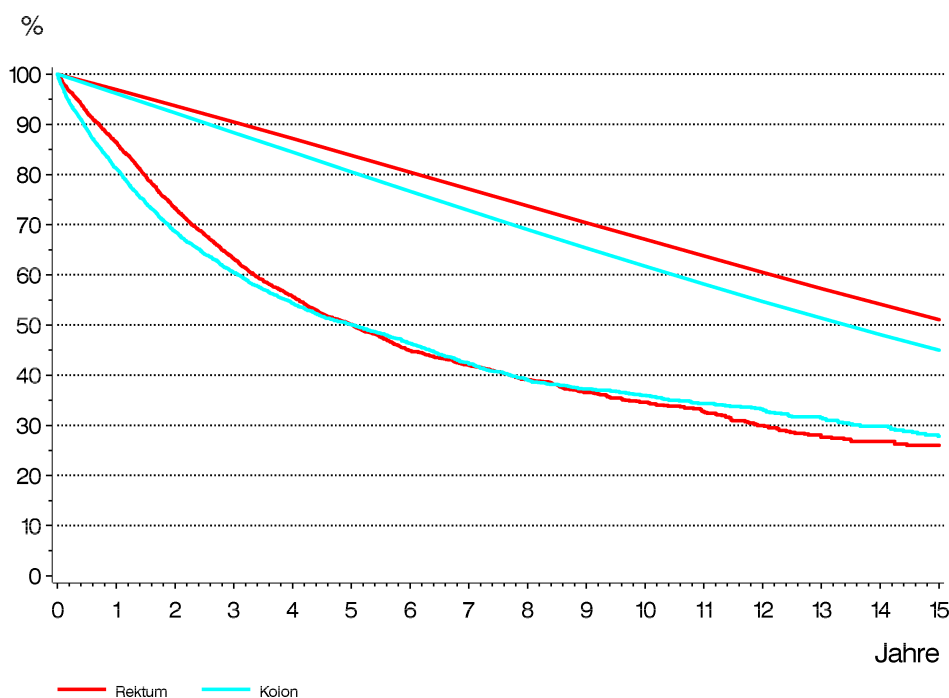


Abb. 43: Gesamtüberleben für Patienten mit Kolon- oder Rektumkarzinom

Die Erwartungswerte für das Überleben belegen den Altersunterschied von ca. 2 Jahren bei der Diagnose eines Rektum- bzw. Kolonkarzinoms. Sie zeigen zugleich die empfindliche Abhängigkeit von Altersmittelwerten. Folglich müßte sich bei gleichen Überlebenschancen auch eine zu diesen Erwartungswerten vergleichbare Differenz belegen lassen. Dies ist nicht der Fall. Der hohe M1-Anteil beim Kolonkarzinom wird durch die häufigeren lokoregionären Progressionen mehr als egalisiert und ergibt insgesamt eine schlechtere Prognose von ca. 6% für Rektumkarzinom-Patienten (s. Abb. 44 und Tab. 20).

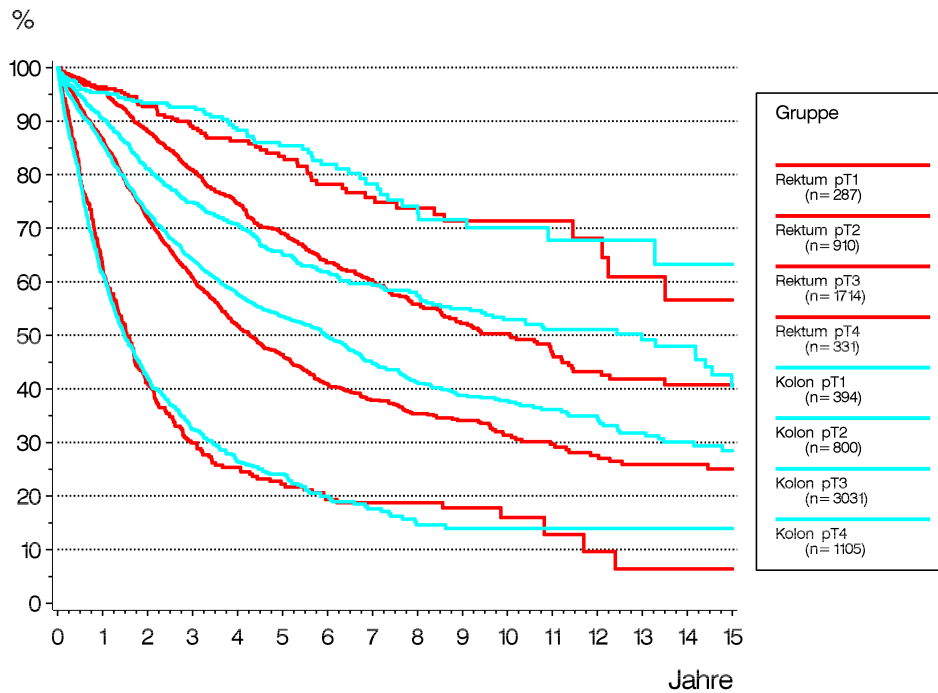


Abb. 44: Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen Rektum- und Kolonkarzinom in Abhängigkeit von der pT-Kategorie

Die ungünstigere Prognose von Rektumkarzinomen (Abb. 43) ist offensichtlich i.w. auf die unterschiedliche Prognose in den sehr stark besetzten pT3-Kategorien zurückzuführen. Dies unterstreicht zugleich die Bedeutung der adjuvanten Radiochemotherapie für diese Gruppe.

### 3.4 Institutionsvergleiche

Die Bedeutung der Qualitätssicherung für die Verbesserung der Versorgung wird sicherlich unterschiedlich beurteilt. Was ein klinisch-epidemiologisches Register als Unterstützung anbieten muß und was seine Existenzberechtigung stärkt, sind Institutionsvergleiche. Jeder Kooperationspartner sollte sich selbst rangieren können und Information aus multivariaten Analysen kommentiert erhalten. Bei den folgenden Tabellen ist zu beachten, daß zum einen auch Einrichtungen mit kleineren Patientenzahlen aufgelistet sind und damit die Konfidenzintervalle sehr groß sind und den Durchschnittswert durchaus einschließen können. Zum anderen werden wiederum mehr als 10 Jahre zusammengefaßt. Deshalb läßt sich nicht vom Durchschnittswert auf den Status quo schließen. Ein zeitlicher Trend wird erst durch Zeitreihenanalysen erkennbar.

Tab. 48 zeigt die Variabilität relevanter Prognosefaktoren auf Klinikebene. Dies führt zu einer natürlichen Variabilität, die von der beobachteten zu trennen ist. Allein der Einfluß von Alter und Geschlecht führt nach 10 Jahren zu einer zu erwartenden Variationsbreite von ca. 15% (Abb. 49). Die dann verbleibende Abweichung wird mangels weiterer Daten der Klinik zugeschrieben. Dahinter stehen aber die Charakteristika der Patienten und ihre Compliance und natürlich die Qualität der Klinik. Abb. 45 zeigt die beobachtete Variabilität bei pT1-2N0M0-Befunden, die bzgl. der Variabilität nach 5 Jahren vergleichbar ist zu der bei pT3N0M0- oder pT3N+M0-Befunden (Abb. 46 und 47). Es lassen sich sicherlich Erwartungswerte für Unterschiede im Outcome vermuten, die aber vom Primärbefund abhängen dürften, also bei prognostisch sehr günstigen Stadien an sich klein sein sollten.