

Gefördert durch

STAATSMINISTERIUM FÜR SOZIALES
UND GESELLSCHAFTLICHEN
ZUSAMMENHALT

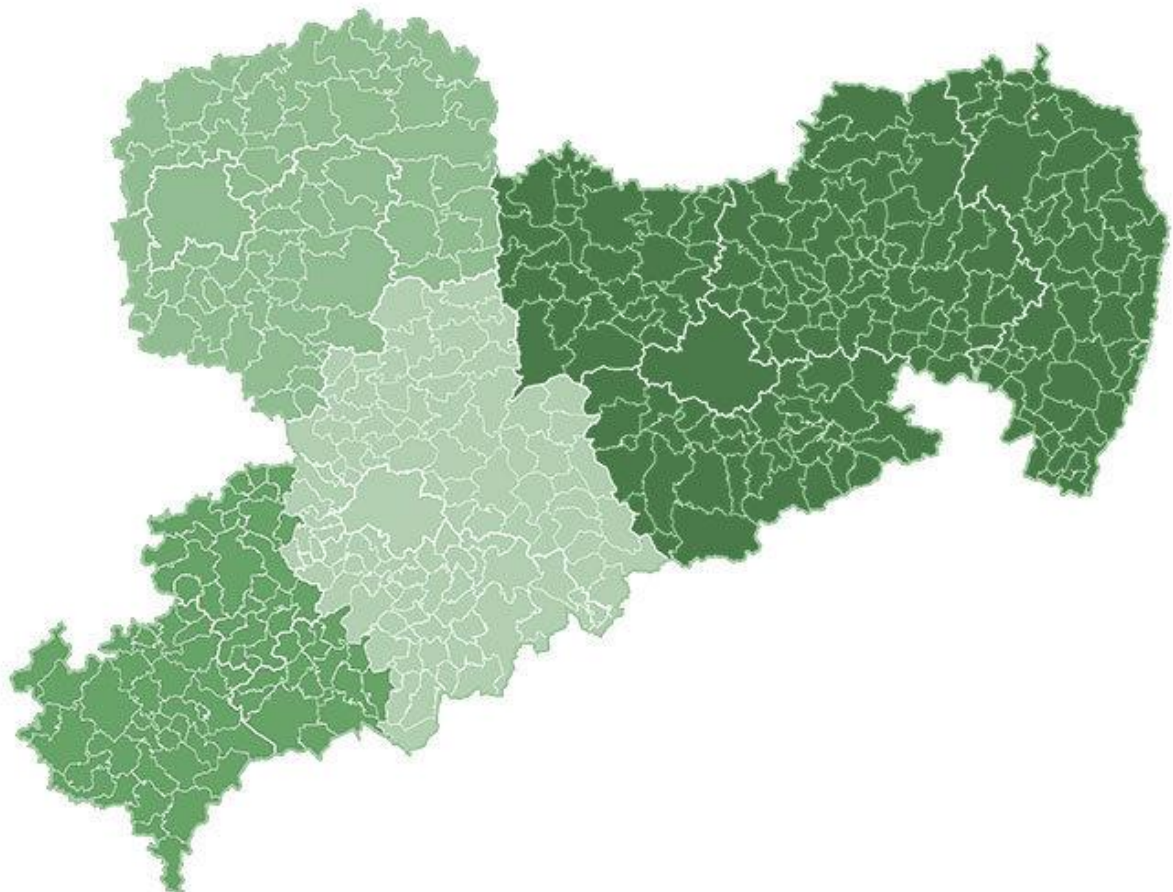


kkr sachsen

KLINISCHE KREBSREGISTER SACHSEN

Aktuelle Ergebnisse zum Magen- und Lungenkarzinom

Landesbericht der klinischen Krebsregister in Sachsen



DRESDEN, OKTOBER 2020

Gemeinsame Geschäftsstelle der klinischen Krebsregister in Sachsen

bei der Sächsischen Landesärztekammer
Körperschaft des öffentlichen Rechts

Besucheradresse
Schützenhöhe 16
01099 Dresden

Postanschrift
Postfach 100465
01074 Dresden

Dr. phil. Daniela Piontek
Leitung
Sandra Lehmann
Koordination

Telefon: (0351) 8267 376
Fax: (0351) 8267 312
E-Mail: geschaeftsstelle@krebsregister-sachsen.de

Sächsische
Landesärztekammer 
Körperschaft des öffentlichen Rechts



Klinisches Krebsregister Chemnitz

am Klinikum Chemnitz gGmbH

Besucheradresse
Bürgerstraße 2
09113 Chemnitz

Postanschrift
Flemmingstraße 2
09116 Chemnitz

Dipl.-Ing. Birgit Schubotz
Leitung

Telefon: (0371) 333 42709
Fax: (0371) 333 42723
E-Mail: kkr.chemnitz@krebsregister-sachsen.de

Klinisches Krebsregister Leipzig

am Universitätsklinikum Leipzig AÖR

Besucheradresse
Josephinenstraße 9/11
04317 Leipzig

Postanschrift
Philipp-Rosenthal-Straße 27b
04103 Leipzig

Dr. rer. nat. Sabine Klagges
Leitung

Telefon: (0341) 97 16140
Fax: (0341) 97 16149
E-Mail: kkr.leipzig@krebsregister-sachsen.de

Klinisches Krebsregister Dresden

am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus

Besucheradresse
Löscherstraße 18
01309 Dresden

Postanschrift
Fetscherstraße 74
01307 Dresden

Dipl.-Med. Carmen Werner
Leitung

Telefon: (0351) 3177 302
Fax: (0351) 3177 208
E-Mail: kkr.dresden@krebsregister-sachsen.de

Klinisches Krebsregister Zwickau

am Südwestsächsischen Tumorzentrum
Zwickau e. V.

Postanschrift
Karl-Keil-Straße 35
08060 Zwickau

Dipl.-Ing. Jörg Wulff
Leitung

Telefon: (0375) 56 99 100
Fax: (0375) 56 99 111
E-Mail: kkr.zwickau@krebsregister-sachsen.de

Die klinischen Krebsregister in Sachsen sind im Internet zu finden unter:

www.krebsregister-sachsen.de

Inhalt

Inhalt	5
Vorwort	7
1. Aktuelle Ergebnisse zum Magenkarzinom	9
1.1. Einleitung und Hintergrund	9
1.1.1. Lokalisation des Magenkarzinoms	9
1.1.2. Anzahl der tumorspezifischen Operationen pro Krankenhaus	10
1.1.3. Perioperative Chemotherapie	11
1.1.4. Therapieprotokoll der perioperativen Chemotherapie	12
1.2. Fragestellungen	13
1.3. Methoden	14
1.3.1. Datenstand	14
1.3.2. Einzugsgebiete der klinischen Krebsregister	14
1.3.3. Tumorlokalisation	15
1.3.4. Histologien	15
1.3.5. TNM-Kategorien und Tumorstadien	15
1.3.6. Therapien	16
1.3.7. Anzahl der tumorspezifischen Operationen pro Krankenhaus	16
1.3.8. Statistische Analysen	17
1.4. Allgemeine Ergebnisse	17
1.5. Lokalisation des Magenkarzinoms	20
1.6. Anzahl der tumorspezifischen Operationen pro Krankenhaus	23
1.7. Perioperative Chemotherapie	27
1.8. Therapieprotokoll der perioperativen Chemotherapie	31
1.9. Diskussion und Schlussfolgerungen	34
2. Aktuelle Ergebnisse zum Lungenkarzinom	39
2.1. Einleitung und Hintergrund	39
2.1.1. Stadienabhängige Prognose	39
2.1.2. Regionale Unterschiede	39
2.1.3. Anzahl der tumorspezifischen Operationen pro Krankenhaus	41
2.1.4. Überleben nach Therapieform	42
2.2. Fragestellungen	44
2.3. Methoden	44
2.3.1. Datenstand	44
2.3.2. Tumorlokalisation	44
2.3.3. Histologien	45
2.3.4. TNM-Kategorien und Tumorstadien	45
2.3.5. Therapien	45
2.3.6. Anzahl der tumorspezifischen Operationen pro Krankenhaus	46
2.3.7. Regionale Auswertungen	46
2.3.8. Statistische Analysen	46

2.4.	Allgemeine Ergebnisse.....	47
2.5.	Stadienabhängige Prognose	49
2.6.	Regionale Unterschiede	53
2.7.	Anzahl der tumorspezifischen Operationen pro Krankenhaus	56
2.8.	Überleben nach Therapieform	63
2.9.	Diskussion und Schlussfolgerungen	72
3.	Zusammenfassung und Ausblick.....	77
	Quellenverzeichnis	79

Vorwort

Liebe Leserinnen, liebe Leser,

die Sicherung und Weiterentwicklung der Qualität der onkologischen Versorgung ist das zentrale gesetzlich definierte Ziel der klinischen Krebsregistrierung. Um dieses Ziel zu erreichen, sehen die bundes- und landesgesetzlichen Regelungen unter anderem die Initiierung und Begleitung von Qualitätskonferenzen als Aufgabe der klinischen Krebsregister vor. Die dokumentierten Daten werden ausgewertet und diskutiert, um Datenlücken zu identifizieren, Behandlungsergebnisse einrichtungsübergreifend zu vergleichen, Qualitätsdefizite aufzudecken und einen kollegialen Diskurs anzustoßen. Dabei sind beispielsweise folgende Fragen von Interesse:

- Wie verlässlich und vollständig sind die Daten, die in den klinischen Krebsregistern vorliegen?
- Wo werden wie viele Patienten behandelt?
- Welche Therapien zeigen den größten Erfolg?
- Werden medizinische Leitlinien beachtet?
- Gibt es Unterschiede in der Qualität zwischen verschiedenen Einrichtungen?

Nachdem in den letzten zwei Jahren bereits regionale Qualitätskonferenzen initiiert wurden, hat die Gemeinsame Geschäftsstelle der klinischen Krebsregister in Sachsen am 29. Februar 2020 die erste Landesqualitätskonferenz durchgeführt. Im Mittelpunkt stand eine detaillierte klinische Betrachtung des Magen- und Lungenkarzinoms, die zu den zehn häufigsten Krebserkrankungen in Sachsen zählen. Aus ärztlicher Perspektive wurden dazu aktuelle klinisch relevante Fragestellungen entwickelt und mit den Daten der klinischen Krebsregister beantwortet.

In der gemeinsamen Diskussion mit Vertretern aus Kliniken und Praxen, Registern sowie Dokumentaren und Wissenschaftlern wurde insbesondere hervorgehoben, dass eine lückenlose und vollständige Erfassung der Daten zu Tumorerkrankungen notwendig ist, um aussagekräftige landesweite Analysen zur onkologischen Versorgung zu ermöglichen. In Sachsen können wir aufgrund langjähriger Erfahrungen in der klinischen Krebsregistrierung bereits heute eine gute Datenqualität gewährleisten. Die Einführung einer gesetzlichen Meldepflicht im Jahr 2018 wird dazu beitragen, hier flächendeckend noch besser zu werden.

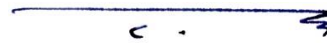
Der vorliegende Bericht fasst die auf der Landesqualitätskonferenz der klinischen Krebsregister vorgestellten Ergebnisse zum Magen- und Lungenkarzinom zusammen und diskutiert sie vor dem Hintergrund der aktuellen wissenschaftlichen Literatur. So bekommen wir einen Eindruck, wie Routinedaten der klinischen Krebsregister zur Versorgungsforschung und Qualitätssicherung genutzt werden können.

Ein herzlicher Dank geht an alle Leistungserbringer, die die Daten ihrer onkologischen Patientinnen und Patienten an die klinischen Krebsregister melden. Nur mit ihren sorgfältig und vollständig dokumentierten Daten können aussagekräftige Ergebnisse erzielt und letztlich auch die Qualität gesichert werden.

Nicht zuletzt möchten wir den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern in den einzelnen Krebsregistern und der Gemeinsamen Geschäftsstelle danken, die mit hoher Professionalität und großem Engagement dazu beitragen, dass die sächsische Krebsregistrierung gut vorangekommen ist.



Petra Köpping
Staatsministerin für Soziales und
Gesellschaftlichen Zusammenhalt



Erik Bodendieck
Präsident der Sächsischen
Landesärztekammer

1. Aktuelle Ergebnisse zum Magenkarzinom

Im Rahmen der Landesqualitätskonferenz der klinischen Krebsregister in Sachsen wurden die Ergebnisse zum Magenkarzinom von Dr. med. Harald Schmalenberg (Städtisches Klinikum Dresden Friedrichstadt) vorgestellt.

1.1. Einleitung und Hintergrund

Magenkarzinome gehören weltweit und in Deutschland sowohl bei Männern als auch bei Frauen zu den zehn häufigsten Krebserkrankungen. Basierend auf dem ersten Jahresbericht der klinischen Krebsregister in Sachsen erkrankten im Jahr 2016 547 Männer und 343 Frauen neu an Magenkrebs (Gemeinsame Geschäftsstelle der klinischen Krebsregister in Sachsen, 2019). Darüber hinaus handelt es sich um eine Lokalisation mit einer vergleichsweise ungünstigen Prognose. Die aktuellen relativen 5-Jahres-Überlebensraten betragen in Sachsen 31,3 % für Männer und 37,1 % für Frauen (Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen, 2018). Die vergleichsweise niedrigen Überlebensraten sind unter anderem darauf zurückzuführen, dass ein großer Teil der Erkrankungen erst in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium diagnostiziert wird.

1.1.1. Lokalisation des Magenkarzinoms

Für den vorliegenden Bericht werden sowohl Karzinome des Magens als auch Adenokarzinome des ösophago-gastralen Übergangs berücksichtigt. Eine differenzierte Betrachtung dieser beiden Gruppen ist aufgrund epidemiologischer, therapeutischer und prognostischer Unterschiede angebracht. So zählen Magenkarzinome seit mehreren Jahrzehnten sowohl in Deutschland als auch vielen anderen Industrieländern zu den wenigen Lokalisationen, die einen rückläufigen Trend in der Inzidenz- und Mortalitätsentwicklung aufweisen (Robert Koch-Institut, 2019). Diese Entwicklung betrifft alle Altersgruppen und beide Geschlechter. Am deutlichsten zeigt sich der Rückgang bei Tumoren des Magenausgangs (Antrum, Pylorus). Im Unterschied dazu ist der Anteil der Adenokarzinome des Ösophagus, die fast ausschließlich am Magenübergang auftreten, in den letzten Jahren deutlich angestiegen (Robert Koch-Institut, 2016). Dieser teils dramatische Anstieg konnte in mehreren zusammenfassenden Auswertungen der Daten internationaler Krebsregister für die meisten Länder Europas und Asiens sowie Amerika und Australien bestätigt werden (Edgren et al., 2013; Steevens et al., 2010) und wird sich prädiagnostischen Analysen zufolge auch in den kommenden Jahren fortsetzen (Arnold et al., 2017).

Obwohl die Überlebensraten sowohl für Magen- als auch Ösophaguskarzinome insgesamt sehr niedrig sind, sprechen nationale und internationale Ergebnisse dafür, dass die Prognose für Karzinome am ösophago-gastralen Übergang und distalen Ösophagus noch schlechter ist als für sonstige Karzinome des Magens (Ferro et al., 2014; Pinheiro et al., 1999; Verdecchia et al., 2012). So berichteten Pinheiro et al. (1999), dass die Lokalisation eine signifikante prognostische Information darstellt und ein Kardiatumor im Vergleich zu einem Tumor des Pylorus ein zusätzliches relatives Sterberisiko von 41 % aufweist. Keinen Unterschied in der Prognose zeigen hingegen Adenokarzinome der Kardia und des distalen Ösophagus. In einer populationsbasierten Analyse dieser Erkrankungen fanden Whitson

und Kollegen (2010), dass Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen des ösophago-gastralen Übergangs vergleichbare Überlebensraten aufweisen. Auch unter Kontrolle potenzieller Einflussfaktoren zeigte sich weder im Gesamtüberleben (Hazard Rate 1,18) noch im tumorspezifischen Überleben (Hazard Rate 1,09) ein signifikanter Unterschied zwischen Adenokarzinomen der Kardia und des distalen Ösophagus. In dieser Studie hatten darüber hinaus sowohl die Durchführung tumorresezierender Operationen als auch von Bestrahlungen einen positiven Einfluss auf die Überlebenszeit.

Hiripi und Kollegen (2012) untersuchten das lokalisationsabhängige Überleben von Ösophagus- und Magenkarzinomen in Deutschland auf der Basis der Daten von elf regionalen epidemiologischen Krebsregistern. Die Autoren schlussfolgerten, dass die relative 5-Jahres-Überlebensrate für Patientinnen und Patienten mit nicht an der Kardia gelegenen Magenkarzinomen bei etwa 40 % lag, wohingegen sie für Patientinnen und Patienten mit Kardia- und Ösophaguskarzinomen auf deutlich niedrigerem Niveau bei ca. 20 % lag. Darüber hinaus zeigten die Daten einen signifikanten Anstieg der Überlebensraten zwischen den Jahren 2002 und 2006 für sonstige Magenkarzinome, der bei Kardia- und Ösophaguskarzinomen nicht zu beobachten war.

1.1.2. Anzahl der tumorspezifischen Operationen pro Krankenhaus

In den letzten Jahren hat die Diskussion über die Bedeutung hoher Fallzahlen für die Qualität der Behandlung in den Krankenhäusern und in Bezug auf einzelne Operateure im Zusammenhang mit vielen Tumorentitäten zugenommen. In einigen Fällen hat dies zur Definition von Mindestmengen geführt, die für die Zertifizierung von onkologischen Zentrum wichtig werden. Für Karzinome des Magens (und Ösophagus) sind die Ergebnisse nicht eindeutig, allerdings zeigt sich auf Basis mehrerer systematischer Reviews und Metaanalysen eine Tendenz, dass hohe Fallzahlen pro Krankenhaus zu niedrigeren Komplikations- und Letalitätsraten sowie verbesserten Langzeitergebnissen führen (Gruen et al., 2009; Killeen et al., 2005; Meyer, 2005; Tol et al., 2012).

Den Einfluss des Fallzahlvolumens des operierenden Krankenhauses auf die Sterblichkeit in Bezug auf verschiedene onkologische Operationsverfahren untersuchten Killeen et al. (2005) in einem systemischen Review. Für Ösophagektomien fanden neun von zehn Primärstudien einen signifikanten Einfluss der Fallzahl pro Krankenhaus auf das kurzfristige Überleben (Krankenhaussterblichkeit bzw. 30-Tage-Mortalität). Die Stärke des Zusammenhangs war bedeutend und lag für die Reduktion der absoluten risikoadjustierten Mortalitätsrate im Bereich von 8 bis 10 Prozentpunkten. Auch die fünf eingeschlossenen Primärstudien zu Gastrektomien zeigten einen signifikanten negativen Zusammenhang zwischen der Fallzahl und kurzfristigen Sterblichkeit. Die Größe des Effekts war sehr unterschiedlich und lag typischerweise bei einer Mortalitätsreduktion von 1 bis 6 Prozentpunkten.

Auch in der Metaanalyse von Gruen und Kollegen (2009) zeigte sich ein signifikanter Fallzahleffekt in Bezug auf die perioperative Sterblichkeit. Die Autoren berechneten, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die von einem Low-Volume-Krankenhaus in ein High-Volume-Krankenhaus verlegt werden müssten, um einen zusätzlichen kurzfristigen Todesfall zu verhindern (number needed to treat, NNT), für Ösophaguskarzinome bei 10 und für Magenkarzinome bei 50 pro Jahr lag. Trotz dieser insgesamt signifikanten Ergebnisse fand etwa ein Drittel der einbezogenen

Primärstudien keinen Effekt der Fallzahl auf die Sterblichkeit, sodass die Autoren die Validität der Fallzahl als Indikator für Behandlungsqualität in Frage stellten.

Auch in Deutschland ging eine aktuelle Studie auf Basis der Entlassdaten aller Krankenhäuser der Frage nach, ob bei komplexer Magen Chirurgie eine Zentralisierung von Vorteil ist (Nimptsch et al., 2019). Eine Subgruppenanalyse berücksichtigte nur Fälle mit der Primärdiagnose Magenkrebs. Basierend auf der Anzahl der Tumorresektionen wurden die Krankenhäuser in Quintile eingeteilt: das unterste Quintil beinhaltete 476 Krankenhäuser mit einem Median von drei Resektionen pro Jahr und das oberste Quintil beinhaltete 41 Krankenhäuser mit einem Median von 34 Tumorresektionen pro Jahr. Die risikoadjustierte Krankenhaussterblichkeit unterschied sich statistisch signifikant zwischen diesen beiden Gruppen (unterstes Quintil: 7,7 %; oberstes Quintil: 6,3 %). Komplikationen traten bei 31,4 % der Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern mit sehr wenigen Fällen und bei 29,8 % der Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern mit sehr vielen Fällen auf. Mit jedem höheren Quintil sank die Mortalität bei Vorliegen von Komplikationen. In der untersten Gruppe lag sie bei 22,1 % und in der obersten Gruppe bei 16,6 %.

Die vorliegenden Ergebnisse zum Einfluss des Fallzahlvolumens veranlassten die zuständige Leitlinienkommission dazu, eine konsensbasierte Empfehlung in die aktuelle S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs“ aufzunehmen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019a). Dort heißt es demnach, dass Kliniken mit einer hohen Fallzahl eine geringere perioperative Letalität aufweisen als Kliniken mit niedriger Fallzahl. „Patienten sollte daher die Überweisung an Kliniken mit hoher Fallzahl angeboten werden.“ (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019a, S. 87).

1.1.3. Perioperative Chemotherapie

Um die Ergebnisse einer tumorresezierenden Operation zu verbessern, kann zusätzlich eine Chemotherapie vor der Operation begonnen und nach der Operation weitergeführt werden. Erste und sog. Landmark-Studie zu dieser perioperativen Chemotherapie war die MAGIC-Studie, die im Jahr 2006 von Cunningham et al. (2006) veröffentlicht wurde. In diese Studie wurden insgesamt 503 operable Patientinnen und Patienten eingeschlossen, von denen 74 % ein Adenokarzinom des Magens, 15 % eines des unteren Ösophagus und 11 % eines der Kardia aufwiesen. Einschlusskriterien waren unter anderem das Vorliegen einer Erkrankung im Stadium II oder höher und das Fehlen von Fernmetastasen. In der perioperativen Gruppe waren vor und nach der tumorresezierenden Operation jeweils drei Zyklen Chemotherapie vorgesehen. Als medikamentöse Therapie wurde eine Kombination aus infusionalem Fluorouracil (5-FU), Cisplatin und Epirubicin (ECF-Protokoll) verwendet. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass Patientinnen und Patienten mit einer perioperativen Chemotherapie eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für ein progressionsfreies Überleben (Hazard Rate 0,66) und das Gesamtüberleben (Hazard Rate 0,75) aufwiesen als Patientinnen und Patienten, die nur operiert wurden. Die 5-Jahres-Überlebensraten lagen bei 36,3 % im Vergleich zu 23,0 %. Die Effekte unterschieden sich nicht zwischen den drei eingeschlossenen Lokalisationen und auch nicht zwischen verschiedenen Altersgruppen und den Geschlechtern.

Einen positiven Effekt der perioperativen Chemotherapie konnte auch eine weitere randomisierte Studie aus Frankreich belegen (Boige et al., 2006; Ychou et al., 2011). Insgesamt wurden 224 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Der Anteil der Kardiakarzinome lag hier mit 64 % deutlich höher als in der MAGIC-Studie. Die Anteile der Adenokarzinome des unteren Ösophagus und des Magens betragen 11 % bzw. 25 %. Die perioperative Chemotherapie bestand aus einer Kombination aus Cisplatin und infusionalem 5-FU. Nach 5 Jahren unterschieden sich die Gruppen mit und ohne Chemotherapie signifikant hinsichtlich des erkrankungsfreien Überlebens (34 % vs. 21 %, Hazard Rate 0,68) und des Gesamtüberlebens (38 % vs. 24 %, Hazard Rate 0,69). Bezogen auf die einzelnen Lokalisationen konnte nur in der Gruppe der Kardiakarzinome ein signifikanter Effekt gezeigt werden, da die beiden anderen Gruppen zu klein waren.

Die Ergebnisse dieser Studien waren so überzeugend, dass die perioperative Chemotherapie seit dem Jahr 2006 den neuen Standard in der Therapie der operablen Karzinome des Magens und ösophago-gastralen Übergangs darstellt. Seit 2012 ist dies in der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs“ festgelegt (Leitlinienprogramm Onkologie, 2012, 2019a). Hier wird allerdings eine Differenzierung nach Ausdehnung der Erkrankung vorgenommen. Für weniger ausgedehnte Tumore der Kategorie T2 gibt es eine „kann“-Empfehlung zur perioperativen Chemotherapie, da die Datenlage für diese Erkrankungen allein nicht ausreichend ist. Für lokal fortgeschrittene Tumore der Kategorie T3 und T4 besagt die Empfehlung dagegen, dass eine Chemotherapie präoperativ begonnen und postoperativ fortgesetzt werden sollte bzw. soll.

1.1.4. Therapieprotokoll der perioperativen Chemotherapie

Standardprotokoll der perioperativen Chemotherapie war seit der Veröffentlichung der MAGIC-Studie das ECF-Protokoll (Fluorouracil, Cisplatin und Epirubicin). Bei einer Variante dieser Substanzkombination wird das infusionale 5-FU durch Capecitabin ausgetauscht, was sich in verschiedenen Studien bei fortgeschrittenen Karzinomen als äquivalent oder sogar verteilhaft herausgestellt hat (Okines et al., 2009). Das resultierende ECX-Protokoll besteht also aus Epirubicin, Cisplatin und Capecitabin.

Eine Alternative zu diesem Protokoll wurde in einer deutschen Studie von Al-Batran und Kollegen (2019) untersucht. In der sog. FLOT4-Studie wurden 716 Patientinnen und Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens (46 %) oder des ösophago-gastralen Übergangs (54 %) untersucht. Einschlusskriterium war unter anderem das Vorliegen eines Tumors der Kategorie \geq cT2 oder cN+ ohne das Auftreten von Fernmetastasen. In beiden Studiengruppen war jeweils eine perioperative Chemotherapie vorgesehen, entweder in Form von 3 + 3 Zyklen ECF/ECX oder in Form von 4 + 4 Zyklen des FLOT-Protokolls bestehend aus Fluorouracil (5-FU), Leucovorin, Oxaliplatin und Docetaxel. Der primäre Endpunkt der Studie, das Gesamtüberleben, lag in der FLOT-Gruppe mit 50 Monaten deutlich höher als in der ECF/ECX-Gruppe mit 35 Monaten (Hazard Rate 0,77). Die geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate betrug 45 % im Vergleich zu 36 %. Damit entsprach das 5-Jahres-Überleben der ECF/ECX-Gruppe dem in der MAGIC-Studie ermittelten Wert. Auch das mittlere erkrankungsfreie Überleben wurde von 18 Monaten mit ECF/ECX auf 30 Monate mit FLOT verbessert (Hazard Rate 0,75). Der relative Behandlungseffekt von FLOT war über verschiedene relevante Subgruppen, einschließlich der Lokalisation des Tumors, stabil. Das Nebenwirkungsprofil der beiden

Gruppen war erwartungsgemäß unterschiedlich (ECF/ECX häufiger Übelkeit und Erbrechen, FLOT häufiger Neutropenie und Infektionen), allerdings unterschied sich der Anteil der schwerwiegenden Komplikationen nicht.

Die Ergebnisse der FLOT4-Studie belegen damit den generellen Stellenwert der perioperativen Chemotherapie beim lokalisierten Adenokarzinom des Magens und ösophago-gastralen Übergangs. Darüber hinaus stellt seit ihrer Veröffentlichung das FLOT-Protokoll den Standard der perioperativen Therapie dar, sofern die Patientinnen und Patienten keine Kontraindikationen aufweisen.

1.2. Fragestellungen

Vor dem Hintergrund der in den vorangegangenen Abschnitten diskutierten Literatur wurden für den vorliegenden Bericht vier Themenbereiche mit unterschiedlichen Fragestellungen definiert:

Lokalisation des Magenkarzinoms

1. Ist die Prognose des Magenkarzinoms von der (ursprünglichen) Lokalisation im Magen abhängig, d. h. unterscheiden sich Adenokarzinome am ösophago-gastralen Übergang von anderen Lokalisationen im Magen?

Anzahl der tumorspezifischen Operationen pro Krankenhaus

2. Ist die Prognose abhängig von der Anzahl der Operationen, die in dem operierenden Krankenhaus pro Jahr durchgeführt werden?

Perioperative Chemotherapie

3. Wie schnell wurde die Empfehlung der MAGIC-Studie von 2006 bzw. der Leitlinie von 2012 in der Versorgung der Patientinnen und Patienten umgesetzt, d. h. wie hoch ist der Anteil der operablen Fälle mit perioperativer Therapie im Vergleich zu Fällen, die nur operiert wurden?
4. Verbessert die perioperative Chemotherapie das Überleben der Patientinnen und Patienten im Vergleich zu denen, die nur operiert wurden?

Therapieprotokoll der perioperativen Chemotherapie

5. Lassen sich die Ergebnisse der FLOT4-Studie in der Versorgung nachempfinden, d. h. zeigt sich ein Überlebensvorteil des FLOT-Protokolls im Vergleich zu dem in der MAGIC-Studie verwendeten ECF-Protokoll?

1.3. Methoden

1.3.1. Datenstand

In den vorliegenden Bericht gingen alle an die vier klinischen Krebsregister in Sachsen gemeldeten Fälle mit den ICD-10-Diagnosen C15.2, C15.5 oder C16.* ein, deren Diagnose in die Jahre 2006 bis 2015 fiel. In den Auswertungen bezeichnen Fälle Tumore, nicht Personen. Berücksichtigt wurden Erkrankungen von Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose mindestens 18 Jahre alt waren und ihren Hauptwohnsitz im Freistaat hatten. Den Analysen liegt der Datenstand der Register vom 30. 11. 2019 zugrunde.

1.3.2. Einzugsgebiete der klinischen Krebsregister

Für einen Teil der Fragestellungen erfolgte eine Aufteilung der Fälle nach dem Einzugsgebiet der vier klinischen Krebsregister. Diese Einzugsgebiete zeigt Abbildung 1.1. Das klinische Krebsregister Chemnitz erfasst Daten aus der Stadt Chemnitz, dem Landkreis Mittelsachsen sowie einzelnen Gemeinden des Erzgebirgskreises und des Landkreises Zwickau. Das klinische Krebsregister Dresden ist zuständig für die Landeshauptstadt Dresden sowie die Landkreise Bautzen, Görlitz, Meißen und Sächsische Schweiz-Osterzgebirge. Das klinische Krebsregister Leipzig betreut die Stadt Leipzig und die Landkreise Leipzig und Nordsachsen. Das klinische Krebsregister Zwickau erhebt Daten für den Vogtlandkreis sowie weitere Gemeinden des Erzgebirgskreises und des Landkreises Zwickau.

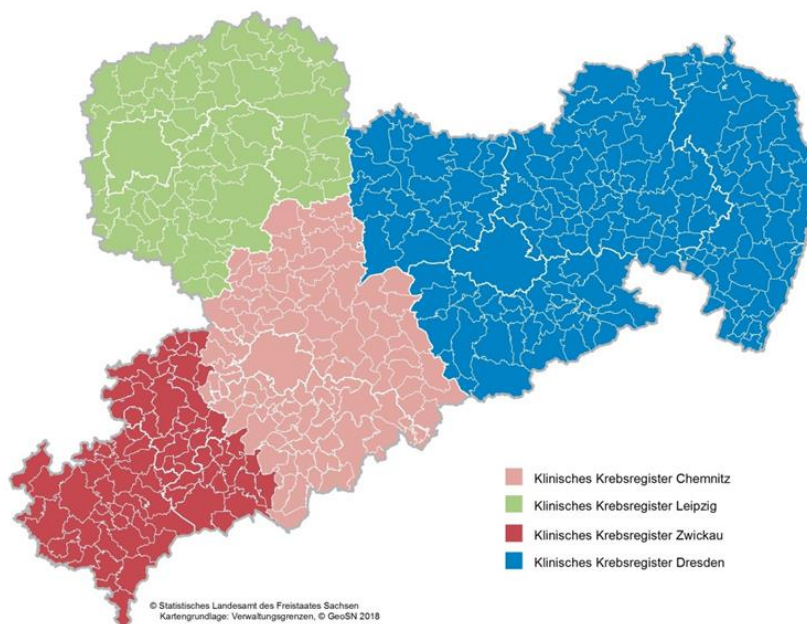


Abbildung 1.1: Einzugsgebiete der vier klinischen Krebsregister in Sachsen

1.3.3. Tumorlokalisation

Mit der Lokalisation wird der Ausgangsort des Tumors gemäß der Internationalen Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie (ICD-O-3, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2014) angegeben. Für einen Teil der Auswertungen wurden die Fälle nach ihrer Lokalisation in zwei Gruppen eingeteilt. Als Adenokarzinome des ösophago-gastralen Übergangs wurden die Lokalisationen C15.2 (Ösophagus, pars abdominalis), C15.5 (Ösophagus, unteres intrathorakales Drittel) und C16.0 (Kardia) gezählt. Andere Lokalisationen im Magen waren C16.1 (Fundus ventriculi), C16.2 (Corpus ventriculi), C16.3 (Antrum ventriculi), C16.4 (Pylorus), C16.5 (Kleine Kurvatur), C16.6 (Große Kurvatur) und C16.8 (Magen, mehrere Teilbereiche überlappend). Fälle ohne genaue Angabe (C16.9) wurden nur für die lokalisationsunabhängigen Fragestellungen berücksichtigt, bei der Frage nach der Lokalisation aber ausgeschlossen.

1.3.4. Histologien

Der mikroskopische Gewebeaufbau und das biologische Verhalten der Neubildung werden mithilfe des Histologie- oder Morphologiecodes der ICD-O-3 dargestellt (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2014). Dieser ist fünfstellig (vier Stellen für die histologische Bezeichnung und eine für das biologische Verhalten). Für den vorliegenden Bericht wurden ausschließlich Adenokarzinome ausgewertet. Hierzu wurden für Adenokarzinome des ösophago-gastralen Übergangs (Lokalisationen C15.2, C15.5 und C16.0) Fälle mit Dignität /3 und folgenden Histologien berücksichtigt: 8140, 8144, 8145, 8211, 8255, 8260, 8480, 8490, 8576, 8201, 8210, 8230, 8261, 8263, 8323, 8481, 8570 und 8574. Für die anderen Lokalisationen im Magen (C16.1 – C16.9) wurden Fälle mit Dignität /3 und folgenden Histologien eingeschlossen: 8140, 8144, 8145, 8211, 8255, 8260, 8480, 8490, 8576, 8201, 8210, 8230, 8263, 8323, 8481, 8570, 8574, 8141, 8441 und 8510.

1.3.5. TNM-Kategorien und Tumorstadien

Zur Beschreibung der anatomischen Ausbreitung maligner Tumoren wird eine international übliche Kategorisierung nach drei Komponenten vorgenommen (Wittekind, 2017). Dabei beschreibt die T-Kategorie (tumor) die Ausbreitung des Primärtumors, die N-Kategorie (node) das Fehlen oder Vorhandensein regionärer Lymphknotenmetastasen und die M-Kategorie (metastasis) das Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen. Die TNM-Kategorien können gemäß den Richtlinien der Union for International Cancer Control (UICC) zu Stadien gruppiert werden, die vornehmlich für die Beurteilung des voraussichtlichen weiteren Verlaufs verwendet werden (Wittekind, 2017). Je nach Ausprägung der einzelnen Kategorien werden zumeist vier UICC-Stadien von I bis IV unterschieden. Es sind zwei Klassifikationen möglich: eine prätherapeutische klinische Klassifikation (cTNM) und eine postoperative histopathologische Klassifikation (pTNM). Wenn nicht explizit anders angegeben, wurde für den Bericht das pTNM berücksichtigt, es sei denn, dieses lag nicht vor, es erfolgte keine Operation oder es erfolgte eine neoadjuvante Therapie.

Für die Fragestellungen, die die Durchführung einer perioperativen Chemotherapie betreffen, erfolgte gemäß der deutschen S3-Leitlinie eine Auswahl der fortgeschrittenen lokalisierten Magenkarzinome. Dies entspricht Fällen mit der Klassifikation cT3/cT4 und M0.

1.3.6. Therapien

Für die Darstellung der Therapien wurden Operationen, systemische Therapien und Bestrahlungen innerhalb von 12 Monaten nach Diagnosestellung, aber nur bis zum Auftreten des ersten Rezidivs, ausgewertet. Tumorspezifische Operationen wurden anhand des Operationen- und Prozedurenschlüssels (OPS) dokumentiert (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2018). Es wurden nur tumorspezifische Resektionen, Exzisionen oder Destruktionen berücksichtigt. Bei Durchführung mehrerer organspezifischer Operationen wurde der radikalere Eingriff eingeschlossen. Als allgemein tumorresezierende Prozeduren wurden folgende OPS-Codes gezählt: 5-432.2, 5-433*, 5-434.0, 5-434.1, 5-434.2, 5-434.x, 5-434.y, 5-435*, 5-436*, 5-437*, 5-438*, 5-439*, 5-424, 5-425 und 5-426. Als kurative Tumorresektionen wurden alle genannten OPS-Codes mit der zusätzlichen Angabe der OP-Intention als „kurativ“ gewertet. War die OP-Intention unbekannt, wurden für Fälle mit der Lokalisation C15.2/C15.5/C16.0 die OPS-Codes 5-424, 5-426 und 5-438 immer als kurativ gewertet. Für die Lokalisationen C16.1 – C16.8 wurden die OPS-Codes 5-436, 5-437 und 5-438 als kurativ gewertet und für Fälle mit der Lokalisation C16.1 – C16.8 und T1N0 die OPS-Codes 5-433, 5-434.0/.1/.2 sowie 5-435.

Für die Fragestellungen zur Durchführung von Chemotherapie wurden perioperative und neoadjuvante Therapien eingeschlossen. Für eine perioperative Chemotherapie musste jeweils eine Chemotherapie mit Stellung zur Operation „neoadjuvant“ und „adjuvant“ dokumentiert sein. Für eine neoadjuvante Therapie musste bei einer Therapie „neoadjuvant“ kodiert sein. Für den Vergleich spezifischer Substanzkombinationen wurden die Protokolle ECF (Fluorouracil, Cisplatin, Epirubicin), ECX (Fluorouracil, Cisplatin, Capecitabin), FLOT (Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, Docetaxel) und FLO (Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin) berücksichtigt.

1.3.7. Anzahl der tumorspezifischen Operationen pro Krankenhaus

Der Einfluss des Fallzahlvolumens des operierenden Krankenhauses wurde für Adenokarzinome des Magens und des ösophago-gastralen Übergangs der Stadien I bis III, die ausschließlich reseziert wurden, untersucht. Für diese Fälle wurde das operierende Krankenhaus identifiziert. Ausgeschlossen wurden Fälle, bei denen die Operation ambulant oder nicht in Sachsen durchgeführt wurde oder bei denen die operierende Einrichtung nicht dokumentiert war. Für jedes Krankenhaus wurde die Anzahl der im Zeitraum 2006 bis 2015 durchgeführten Operationen ermittelt und die durchschnittliche Anzahl der Operationen pro Jahr berechnet. Es wurden zwei Gruppenvergleiche durchgeführt. Zunächst wurden Low-Volume-Krankenhäuser, die weniger als 10 Operationen pro Jahr durchgeführt hatten, von High-Volume-Krankenhäusern mit mindestens 10 Operationen pro Jahr unterschieden. Im zweiten Schritt wurden zwei Extremgruppen miteinander verglichen – Krankenhäuser mit weniger als 5 Tumorresektionen pro Jahr und Krankenhäuser mit mehr als 20 Tumorresektionen pro Jahr.

1.3.8. Statistische Analysen

Für deskriptive Darstellungen werden absolute Fallzahlen, Prozentwerte, Mittelwerte und Mediane angegeben. Bivariate Gruppenunterschiede wurden für nominalskalierte Variablen mithilfe von Chi²-Tests und für intervallskalierte Variablen mithilfe von t-Tests für unabhängige Stichproben auf statistische Signifikanz geprüft.

Überlebenszeitanalysen erfolgten nach der Methode der Kaplan-Meier-Schätzung. Es werden absolute 10-Jahres-Überlebensraten mit entsprechenden 95 %-Konfidenzintervallen dargestellt. Die absolute oder beobachtete Überlebensrate gibt an, welcher Anteil der Krebspatientinnen und -patienten zu einem bestimmten Messzeitpunkt (hier: 10 Jahre nach Diagnose) noch lebt. Berücksichtigt wurde das Gesamtüberleben, d. h. die Zeit von der Diagnose bis zum Tod unabhängig von der Todesursache. Für die Analysen wurden nur Ersterkrankungen (Tumorfolgenummer = 1) und Fälle mit einer Überlebenszeit von mindestens einem Monat berücksichtigt. Bei Erkrankungsfällen, bei denen das Zielereignis (Tod) nicht dokumentiert war, wurde davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten noch leben. In diesen Fällen wurde als Beobachtungsende der 31. 12. 2016 als Stichtag festgelegt.

Die mediane Überlebenszeit beschreibt den Zeitpunkt, zu dem noch 50 % der in die Überlebenszeitanalysen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten leben. Bivariate Unterschiede hinsichtlich dieses Zeitpunkts wurden mithilfe von log-rank-Tests auf Signifikanz geprüft. Darüber hinaus wurden multivariate Cox-Regressionen durchgeführt, die Gruppenunterschiede unter Berücksichtigung von Kovariaten auf statistische Signifikanz prüfen. Als Kovariaten wurden das Alter und Geschlecht der Patientinnen und Patienten, die Lokalisation und das Tumorstadium der Erkrankung sowie das Einzugsgebiet des klinischen Krebsregisters verwendet.

1.4. Allgemeine Ergebnisse

In den Jahren 2006 bis 2015 wurden in den vier klinischen Krebsregistern in Sachsen insgesamt 9.208 Adenokarzinome des Magens und des ösophago-gastralen Übergangs dokumentiert. Die jährliche Fallzahl schwankte zwischen 864 Fällen im Jahr 2010 und 977 Fällen im Jahr 2006 (Abbildung 1.2). Jeweils etwas mehr als 60 % der dokumentierten Fälle betrafen die Lokalisationen C16.1 bis C16.8 und etwa ein Viertel der Fälle betraf den ösophago-gastralen Übergang (C15.2, C15.5, C16.0). Die Anzahl und der Anteil der Fälle ohne genaue Angabe der Lokalisation (C16.9) nahm über die zehn Beobachtungsjahre ab.

1. Aktuelle Ergebnisse zum Magenkarzinom

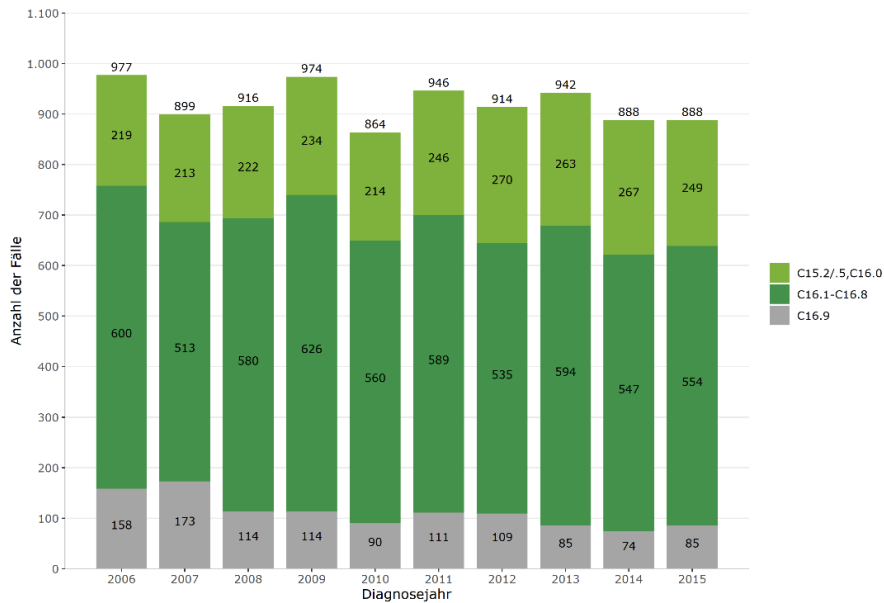


Abbildung 1.2: Absolute Fallzahl der Adenokarzinome des Magens und ösophago-gastralen Übergangs nach Diagnosejahr

Die Verteilung der Tumorstadien nach UICC für die dokumentierten Adenokarzinome zeigt Abbildung 1.3. Zwischen den Jahren 2006 und 2015 ist der Anteil der als Stadium II klassifizierten Fälle von 11,5 % auf 18,6 % angestiegen. Ebenfalls angestiegen ist der Anteil des Stadium III (11,4 % im Jahr 2006 vs. 20,7 % im Jahr 2015). War das Tumorstadium im Jahr 2006 noch in 19,7 % der Fälle nicht verfügbar, sank dieser Anteil bis zum Jahr 2015 auf 11,1 %.

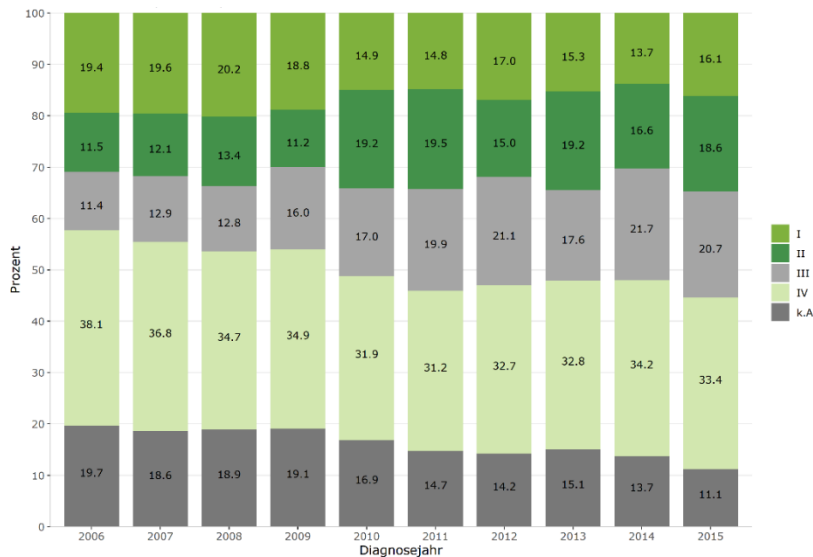


Abbildung 1.3: UICC-Stadien der Adenokarzinome des Magens und ösophago-gastralen Übergangs nach Diagnosejahr

Das absolute 10-Jahres-Überleben der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen des Magens und ösophago-gastralen Übergangs ist in Abbildung 1.4 zusammengefasst. Die mediane Überlebenszeit lag für Männer und Frauen bei 16,1 bzw. 14,7 Monaten. Die Überlebensraten betragen nach 5 Jahren 26,0 % bzw. 28,4 % und nach 10 Jahren 17,1 % bzw. 19,9 %.

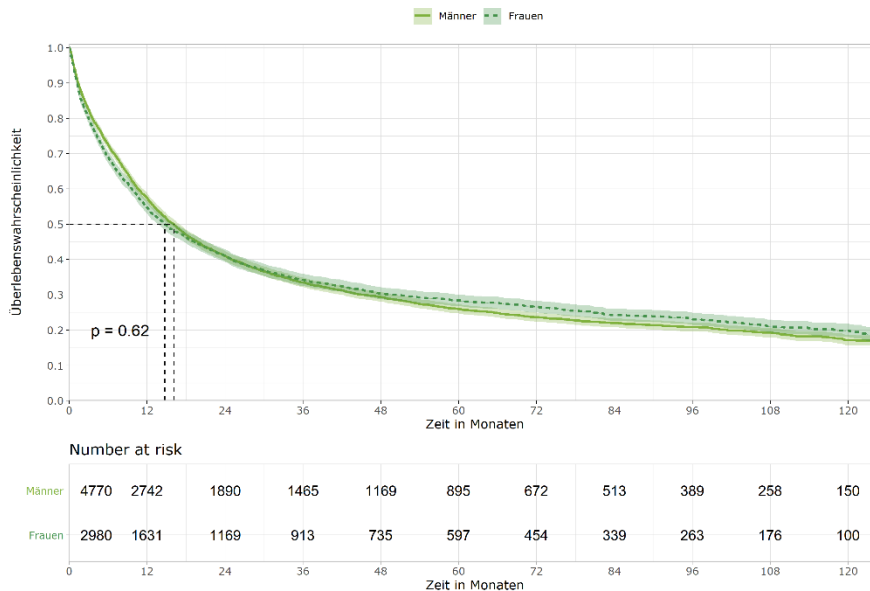


Abbildung 1.4: Absolutes 10-Jahres-Überleben bei Adenokarzinomen des Magens und ösophago-gastralen Übergangs nach Geschlecht

Signifikante Unterschiede in der Überlebenszeit zeigten sich zwischen den Einzugsgebieten der vier Krebsregister (Abbildung 1.5). Patientinnen und Patienten, die in den Bereichen Dresden und Leipzig wohnten, hatten mit 18,2 bzw. 18,0 Monaten eine höhere mediane Überlebenszeit als Patientinnen und Patienten aus dem Bereich Chemnitz (12,9 Monate) und Zwickau (12,6 Monate). Auch in der multivariaten Cox-Regression unter Konstanthaltung der Variablen Geschlecht, Alter, Lokalisation und Tumorstadium blieben die regionalen Unterschiede statistisch signifikant.

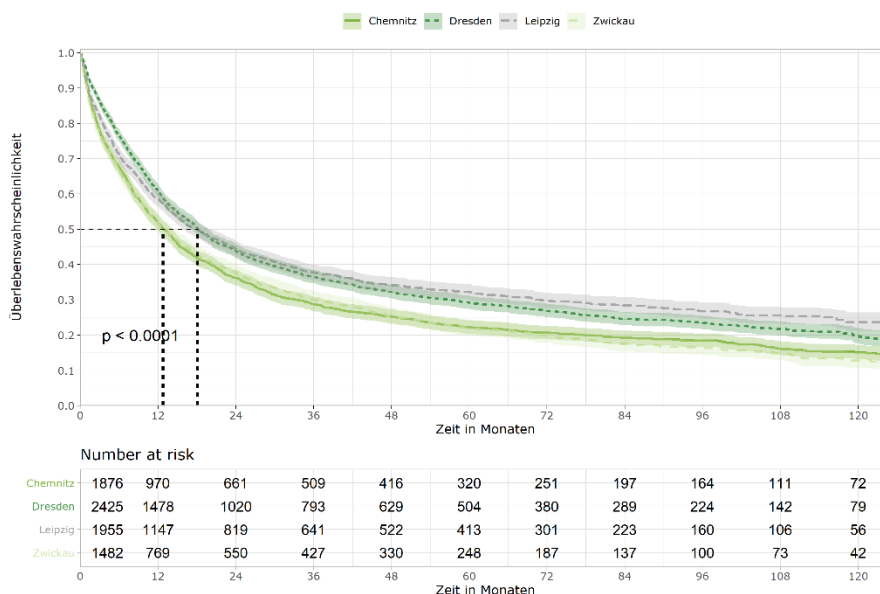


Abbildung 1.5: Absolutes 10-Jahres-Überleben bei Adenokarzinomen des Magens und ösophago-gastralen Übergangs nach Einzugsgebiet der Krebsregister

1.5. Lokalisation des Magenkarzinoms

Die Fragestellung zum Einfluss der Tumorlokalisation auf die Prognose wurde für eine Subgruppe von Fällen untersucht (Abbildung 1.6). Ausgehend von allen 10.906 in den zehn Beobachtungsjahren dokumentierten Fällen mit den ICD-10-Diagnosen C15.2, C15.5 oder C16.* wurden 1.818 Fälle ausgeschlossen, die im ersten Monat nach der Diagnose verstarben bzw. bei denen es sich nicht um die Ersterkrankung handelte. Weiterhin wurde 1.148 Fälle ohne genaue Angabe zur Lokalisation und 1.112 andere Histologien als Adenokarzinome ausgeschlossen. In 955 Fällen war das Tumorstadium nicht bekannt. Eingeschlossen wurden 3.562 grundsätzlich operable Fälle der Stadien I bis III. Von diesen erhielten 2.948 Fälle eine Tumorresektion. In den Analysen verblieben letztlich 1.763 Fälle mit einer alleinigen kurativen Tumorresektion.

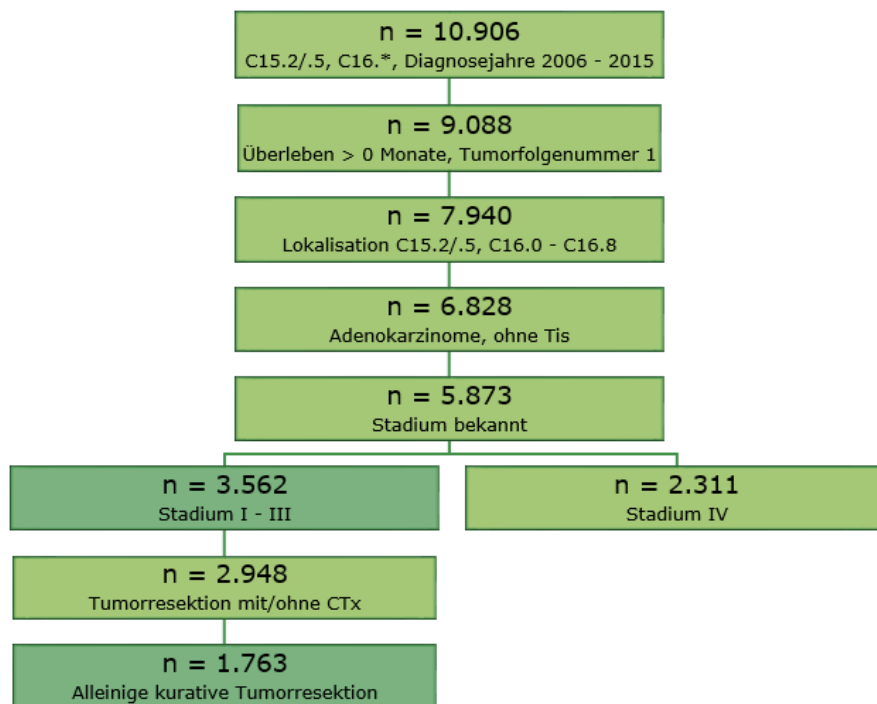


Abbildung 1.6: Flow-Chart der Fälle zur Lokalisation der Karzinome des Magens und ösophago-gastralen Übergangs

Eine Beschreibung des Analysekollektivs, aufgeteilt nach Lokalisation, zeigt Tabelle 1.1. Bei den 1.763 eingeschlossenen Fällen handelte es sich in 291 Fällen um Erkrankungen des ösophago-gastralen Übergangs und in 1.472 Fällen um Erkrankungen anderer Lokalisationen. Patientinnen und Patienten mit Tumoren anderer Lokalisationen waren um etwa 4 Jahre signifikant älter als Patientinnen und Patienten mit Tumoren des ösophago-gastralen Übergangs. Insbesondere der Anteil der über 80-Jährigen war mit 26,2 % im Vergleich zu 14,1 % deutlich erhöht. Wenn der Tumor am ösophago-gastralen Übergang lokalisiert war, war der Anteil der Männer mit 77,7 % höher, als wenn der Tumor eine andere Lokalisation aufwies (53,6 %). Keine Unterschiede gab es in Bezug auf das Tumorstadium. In beiden Gruppen wurde etwas mehr als die Hälfte der Fälle (56,7 % vs. 55,2 %) als Stadium I klassifiziert.

Tabelle 1.1: Patientencharakteristika nach Lokalisation der Karzinome des Magens und ösophago-gastralen Übergangs

	C15.2/.5, C16.0	C16.1 – C16.8	SIGN.	GESAMT
Alter (in Jahren)			p < 0,001	
Mittelwert	68,3	72,2		71,5
Median	70,0	74,0		73,0
Altersgruppen (Prozent)			p < 0,001	
< 60 Jahre	22,7	12,6		14,3
60 – 69 Jahre	26,8	20,7		21,7
70 – 79 Jahre	36,4	40,6		39,9
≥ 80 Jahre	14,1	26,2		24,2
Geschlecht (Prozent)			p < 0,001	
Männer	77,7	53,6		57,6
Frauen	22,3	46,4		42,4
Stadium (Prozent)			n. s.	
Stadium I	56,7	55,2		55,5
Stadium II	18,9	24,3		23,4
Stadium III	24,4	20,4		21,1
GESAMT (FALLZAHL)	291	1.472		1.763

Den Vergleich der Überlebenszeit zwischen den Lokalisationen zeigt Abbildung 1.7. Patientinnen und Patienten mit einem Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs überlebten im Median 78,8 Monate und Patientinnen und Patienten mit einem Adenokarzinom anderer Lokalisation 76,6 Monate. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in den beiden Gruppen lagen bei 53,2 % bzw. 55,3 % und 37,3 % bzw. 38,3 %. Auch in der multivariaten Cox-Regression war der Gruppenunterschied nicht signifikant (p = 0,210).

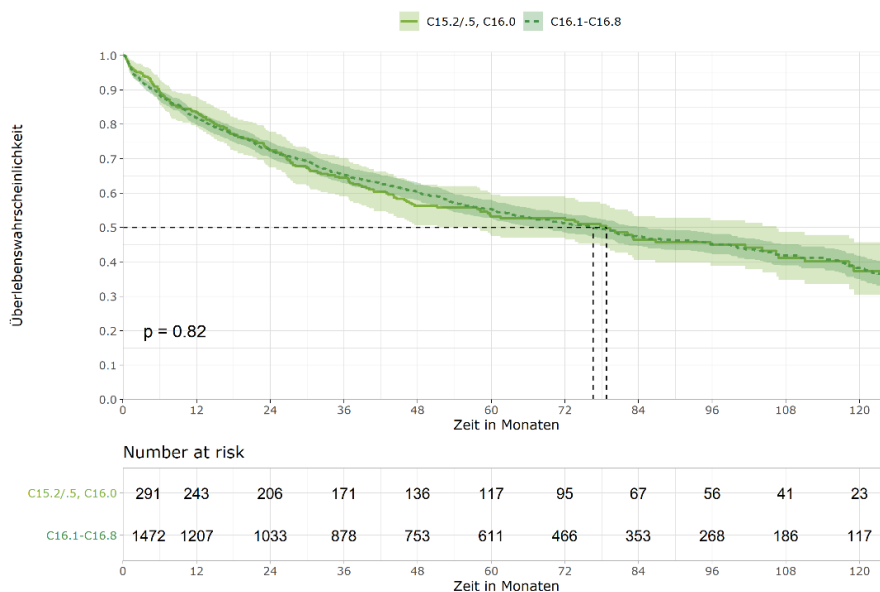


Abbildung 1.7: Absolutes 10-Jahres-Überleben nach Lokalisation der Karzinome des Magens und ösophago-gastralen Übergangs

1. Aktuelle Ergebnisse zum Magenkarzinom

Auch wenn die Überlebenszeitanalysen getrennt für die Einzugsgebiete der vier klinischen Krebsregister durchgeführt wurden, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Tumoren des ösophago-gastralen Übergangs und Tumoren anderer Lokalisationen (Abbildung 1.8). Wie in Abschnitt 1.4 bereits dargestellt, ist auch hier erkennbar, dass die mediane Überlebenszeit in beiden Gruppen bei Patientinnen und Patienten aus Chemnitz (59,8 Monate bzw. 62,9 Monate) und Zwickau (46,2 Monate bzw. 62,9 Monate) niedriger lag als bei Patientinnen und Patienten aus Dresden (86,8 Monate bzw. 92,6 Monate) und Leipzig (78,8 Monate bzw. 85,7 Monate).

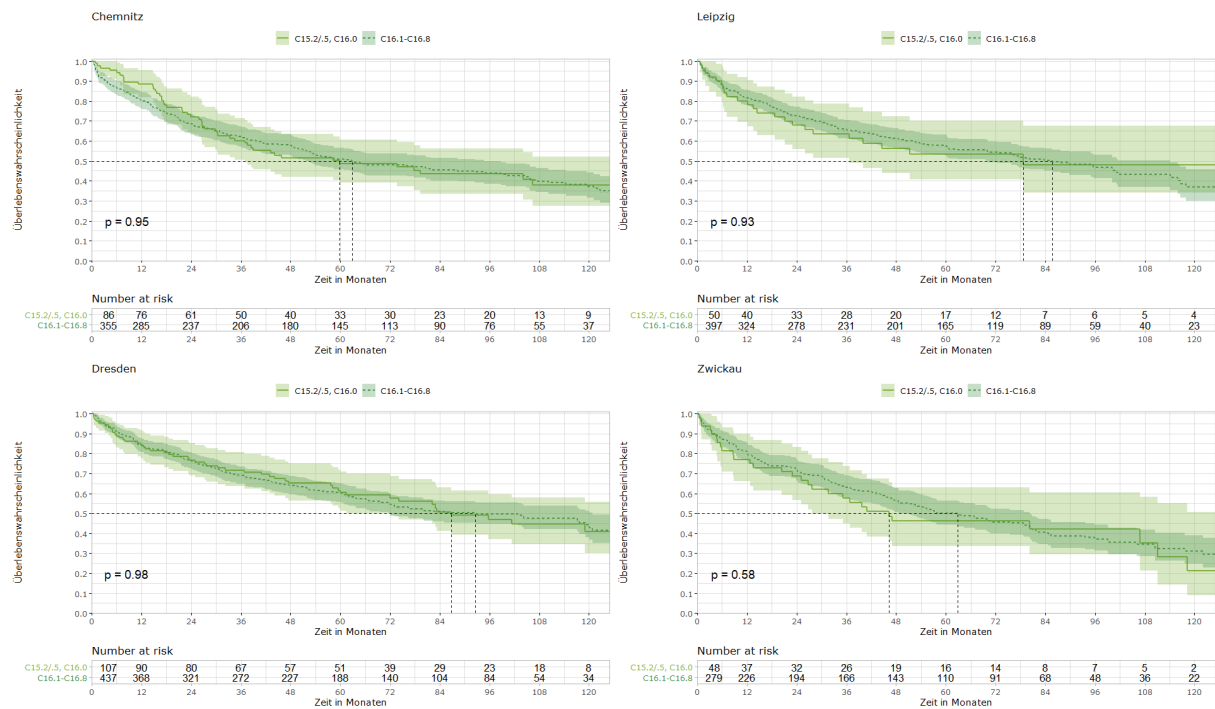


Abbildung 1.8: Absolutes 10-Jahres-Überleben nach Lokalisation der Karzinome des Magens und ösophago-gastralen Übergangs stratifiziert nach Einzugsgebiet der Krebsregister

Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse mit einer Subgruppe von Fällen durchgeführt, die eine Tumorresektion mit oder ohne eine zusätzliche Chemotherapie erhalten hatten ($n = 2.948$). Für diese weniger selektive Gruppe zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit (Abbildung 1.9). Wurden mögliche Kovariaten in einer multivariaten Cox-Regression kontrolliert, war der Gruppenunterschied nicht mehr signifikant ($p = 0,218$). Patientinnen und Patienten mit einem Tumor am ösophago-gastralen Übergang überlebten im Median 46,2 Monate, wohingegen Patientinnen und Patienten mit sonstigen Magenkarzinomen 62,4 Monate überlebten. Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten betragen 44,7 % und 29,7 % bzw. 51,2 % und 34,8 %.

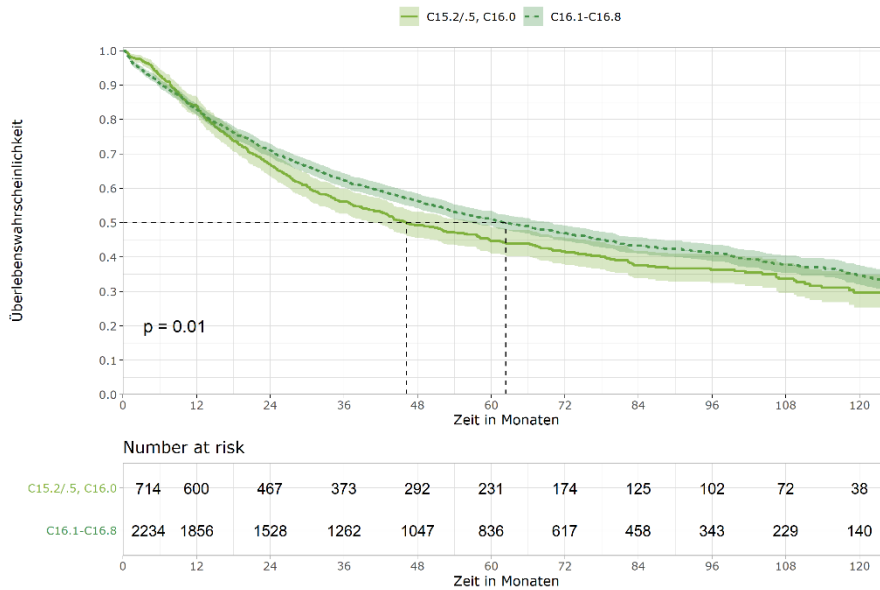


Abbildung 1.9: Absolutes 10-Jahres-Überleben nach Lokalisation der Karzinome des Magens und ösophago-gastralen Übergangs (Tumorresektion mit/ohne CTx)

1.6. Anzahl der tumorspezifischen Operationen pro Krankenhaus

Insgesamt 69 Krankenhäuser in Sachsen führten tumorresezierende Operationen bei den dokumentierten Adenokarzinomen des Magens und ösophago-gastralen Übergangs im Stadium I bis III durch (Abbildung 1.10). Die durchschnittliche Anzahl der entsprechenden Operationen variierte dabei sehr stark zwischen den Häusern. Ein Krankenhaus führte durchschnittlich 49,5 Tumorresektionen pro Jahr durch, wohingegen sechs Krankenhäuser nur eine einzige Tumorresektion in den zehn Beobachtungsjahren (0,1 Operation pro Jahr) durchführten.

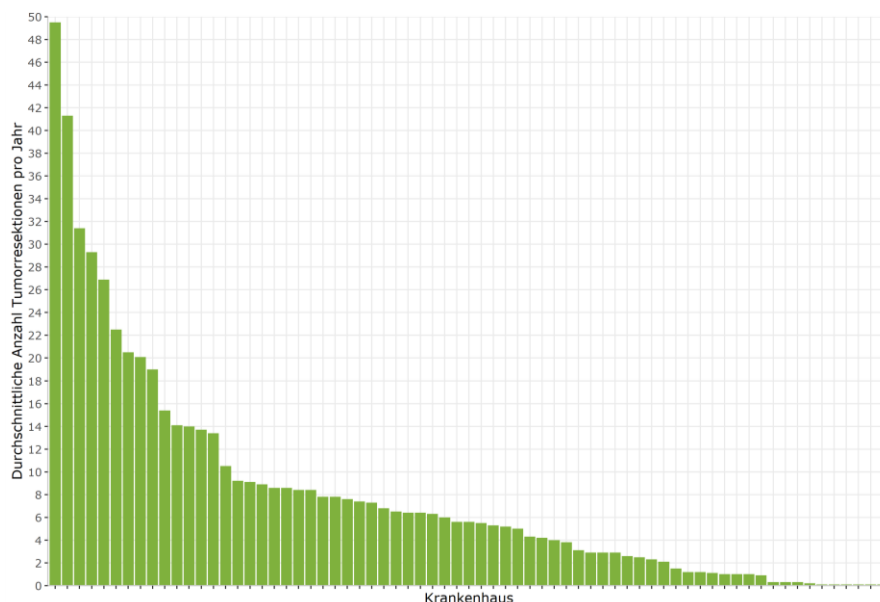


Abbildung 1.10: Durchschnittliche Anzahl der Tumorresektionen pro Jahr pro Krankenhaus

Für den Vergleich von Krankenhäusern mit einem hohen bzw. niedrigen Fallzahlvolumen wurden zwei Varianten berechnet. Zunächst wurden High-Volume-Krankenhäuser, die mindestens 10 Tumorresektionen pro Jahr durchführen, von Low-Volume-Krankenhäusern, die weniger als 10

1. Aktuelle Ergebnisse zum Magenkarzinom

Resektionen pro Jahr durchführen, unterschieden. Von den insgesamt 69 Krankenhäusern gehörten 15 in die Gruppe „high volume“ und 54 in die Gruppe „low volume“. Die Anzahl der jeweils behandelten Fälle belief sich auf 919 und 754. Zusätzlich wurde ein Extremgruppenvergleich angestellt, in dem Krankenhäuser mit weniger als fünf Operationen pro Jahr solchen mit mindestens 20 Operationen pro Jahr gegenübergestellt wurden. In der unteren Gruppe fanden sich 31 Krankenhäuser und 169 Fälle, in der oberen Gruppe waren 8 Krankenhäuser mit 567 Fällen.

Eine Gegenüberstellung der Patientencharakteristika nach Anzahl der Tumorresektionen pro Jahr basierend auf dem Cut-off von 10 Operationen zeigt Tabelle 1.2. In der Gruppe der Low-Volume-Krankenhäuser waren die behandelten Patientinnen und Patienten signifikant älter als in der High-Volume-Gruppe. Der Anteil der Tumore des ösophago-gastralen Übergangs war in den Häusern mit vielen Operationen mit 21,9 % deutlich höher als den Häusern mit wenigen Operationen (7,4 %). Keine Unterschiede gab es in Bezug auf das Geschlecht, das Tumorstadium und die R-Klassifikation.

Tabelle 1.2: Patientencharakteristika nach Anzahl der Tumorresektionen pro Jahr

	< 10 OP/JAHR	10+ OP/JAHR	SIGN.	GESAMT
Alter (in Jahren)			p < 0,001	
Mittelwert	72,7	70,8		71,7
Median	74,0	72,0		73,0
Altersgruppen (Prozent)			p < 0,05	
< 60 Jahre	12,2	15,3		13,9
60 – 69 Jahre	18,6	23,5		21,3
70 – 79 Jahre	41,0	39,2		40,0
≥ 80 Jahre	28,2	22,0		24,8
Geschlecht (Prozent)			n. s.	
Männer	54,9	59,5		57,4
Frauen	45,1	40,5		42,6
Lokalisation (Prozent)			p < 0,001	
C15.2/.5, C16.0	7,4	21,9		15,4
C16.1 – C16.8	92,6	78,1		84,6
Stadium (Prozent)			n. s.	
Stadium I	52,4	56,7		54,8
Stadium II	24,1	23,7		23,9
Stadium III	23,5	19,6		21,3
R-Klassifikation (Prozent)			n. s.	
R0	93,4	93,8		93,6
nicht R0	2,9	3,7		3,3
RX	3,7	2,5		3,0
GESAMT (FALLZAHL)	754	919		1.673

Die mediane Überlebenszeit betrug in den Low-Volume-Krankenhäusern 67,2 Monate und in den High-Volume-Krankenhäusern 84,6 Monate (Abbildung 1.11). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Auch die multivariate Cox-Regression zeigte keine statistische Signifikanz ($p = 0,690$). Nach 5 bzw. 10 Jahren lagen die Überlebensraten in der unteren Gruppe bei 53,1 % bzw. 35,9 % und in der oberen Gruppe bei 56,6 % bzw. 38,9 %.

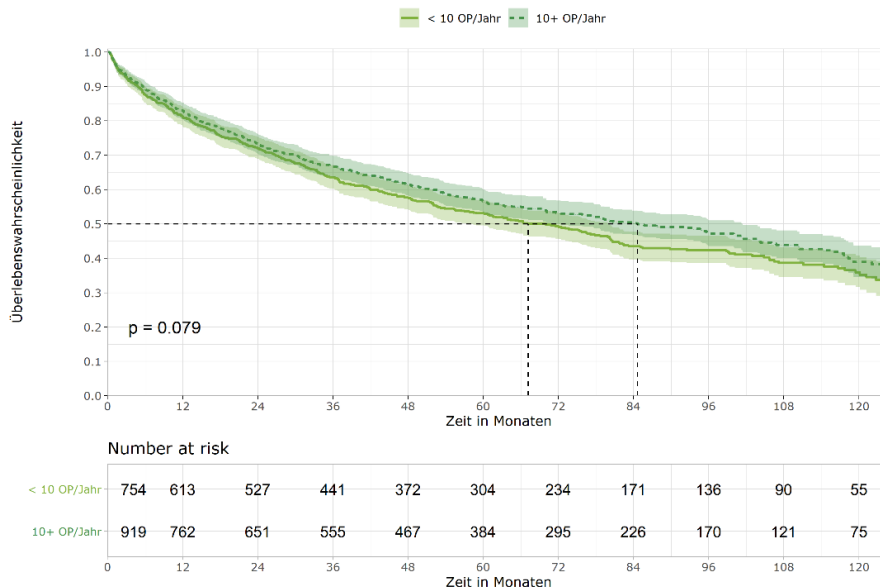


Abbildung 1.11: Absolutes 10-Jahres-Überleben nach Anzahl der Tumorresektionen pro Jahr

Auch wenn nur eine Subgruppe der Fälle im Tumorstadium III betrachtet wurde, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Abbildung 1.12). Betroffene, die in Krankenhäusern mit weniger als 10 Operationen pro Jahr operiert wurden, überlebten im Durchschnitt 17,2 Monate und Patientinnen und Patienten, die in Krankenhäusern mit jährlich mindestens 10 Operationen behandelt wurden, durchschnittlich 20,9 Monate. Die 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensraten lagen bei niedrigen Fallzahlvolumen bei 16,3 % bzw. 7,5 % und bei hohem Fallzahlvolumen bei 26,2 % bzw. 14,1 %.

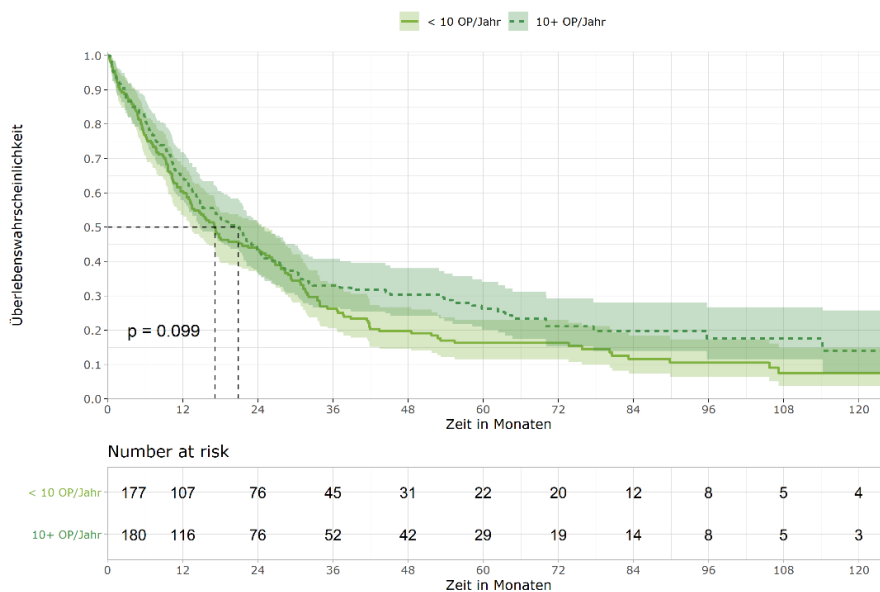


Abbildung 1.12: Absolutes 10-Jahres-Überleben im Stadium III nach Anzahl der Tumorresektionen pro Jahr

1. Aktuelle Ergebnisse zum Magenkarzinom

Beim deskriptiven Vergleich der Extremgruppen mit weniger als 5 und mindestens 20 Operationen pro Jahr zeigten sich zum Teil deutliche Unterschiede in den Patientencharakteristika (Tabelle 1.3). Patientinnen und Patienten, die in Häusern mit sehr wenigen Tumorresektionen operiert wurden, waren durchschnittlich 3 Jahre älter und zu einem größeren Anteil weiblich (52,7 % vs. 37,0 %), hatten seltener einen Tumor des ösophago-gastralen Übergangs (4,7 % vs. 28,6 %) und wurden seltener R0-resiziert (87,6 % vs. 95,8 %) als Patientinnen und Patienten, die in Häusern mit sehr vielen Operationen behandelt wurden. Keinen Unterschied gab es in Bezug auf das Tumorstadium.

Tabelle 1.3: Patientencharakteristika nach Anzahl der Tumorresektionen pro Jahr

	< 5 OP/JAHR	20+ OP/JAHR	SIGN.	GESAMT
Alter (in Jahren)			p < 0,01	
Mittelwert	73,6	70,9		71,5
Median	76,0	73,0		73,0
Altersgruppen (Prozent)			p < 0,01	
< 60 Jahre	12,4	15,0		14,4
60 – 69 Jahre	13,6	25,0		22,4
70 – 79 Jahre	39,1	38,4		38,6
≥ 80 Jahre	34,9	21,5		24,6
Geschlecht (Prozent)			p < 0,001	
Männer	47,3	63,0		59,4
Frauen	52,7	37,0		40,6
Lokalisation (Prozent)			p < 0,001	
C15.2/.5, C16.0	4,7	28,6		23,1
C16.1 – C16.8	95,3	71,4		76,9
Stadium (Prozent)			n. s.	
Stadium I	50,3	59,6		57,5
Stadium II	26,0	22,0		23,0
Stadium III	23,7	18,3		19,6
R-Klassifikation (Prozent)			p < 0,001	
R0	87,6	95,8		93,9
nicht R0	4,1	1,8		2,3
RX	8,3	2,5		3,8
GESAMT (FALLZAHL)	169	567		736

Die Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse für die beiden Extremgruppen sind in Abbildung 1.13 dargestellt. Es zeigte sich eine Tendenz, dass Patientinnen und Patienten aus sehr großen Krankenhäusern mit einem medianen Überleben von 95,7 Monaten länger überlebten als Patientinnen und Patienten aus sehr kleinen Krankenhäusern mit 66,3 Monaten. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Nach 5 bzw. 10 Jahren waren in der unteren Gruppe noch 53,2 % bzw. 33,8 % der Patientinnen und Patienten am Leben, in der oberen Gruppe waren es 57,8 % bzw. 43,0 %.

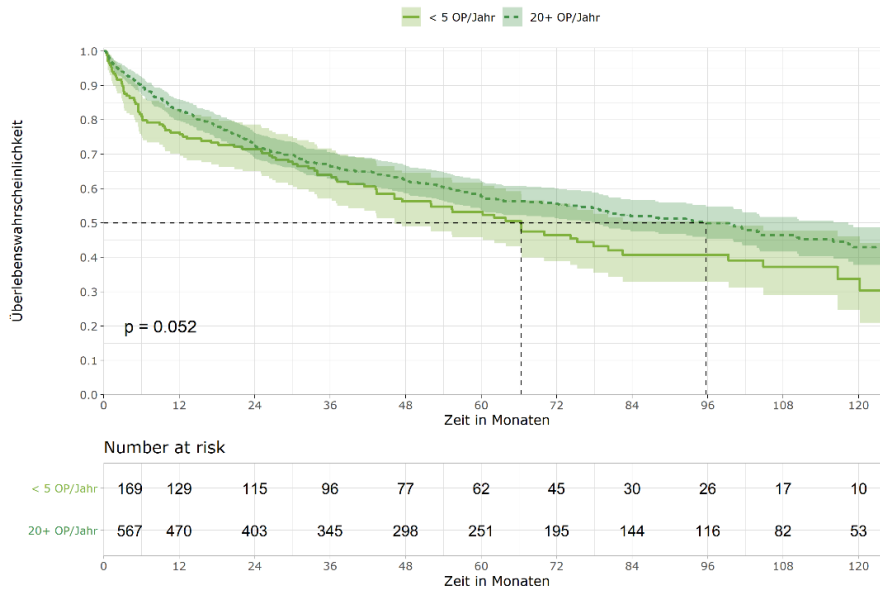


Abbildung 1.13: Absolutes 10-Jahres-Überleben nach Anzahl der Tumorresektionen pro Jahr

1.7. Perioperative Chemotherapie

Für die Analysen zur Durchführung einer perioperativen Chemotherapie wurden alle Fälle von lokalisierten Magenkarzinomen ausgewählt, die eine kurative Tumorresektion erhalten hatten (Abbildung 1.14). Ausgeschlossen wurden demnach 1.698 Fälle, die kein Adenokarzinom waren, 7.404 Fälle, bei denen es sich nicht um ein lokalisiertes Magenkarzinom der Klassifikation cT3/cT4 und M0 handelte, sowie 720 Fälle, die nicht mit kurativer Intention operiert wurden. Von den verbleibenden 1.084 Fällen erhielten 214 Fälle eine alleinige kurative Operation und 782 eine perioperative/neoadjuvante Chemotherapie. In der Chemotherapiegruppe waren 325 Fälle mit einer perioperativen Therapie, d. h. sowohl einer neoadjuvanten als auch einer adjuvanten Therapie, und 457 Fälle, die nur eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten.

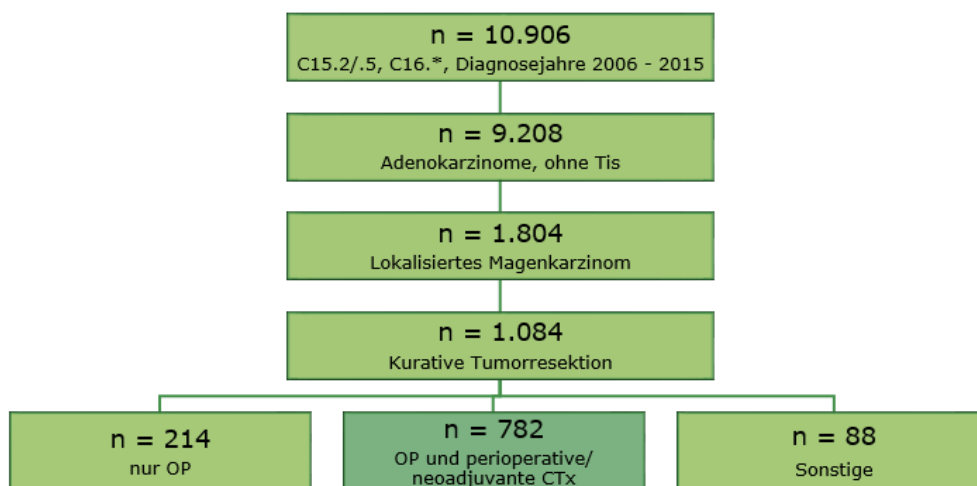


Abbildung 1.14: Flow-Chart der Fälle zur perioperativen Chemotherapie der Karzinome des Magens und ösophago-gastralen Übergangs

1. Aktuelle Ergebnisse zum Magenkarzinom

Den Anteil der Fälle, die in den zehn Beobachtungsjahren zusätzlich zu einer kurativen Tumorresektion eine perioperative/neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten, zeigt Abbildung 1.15. Im ersten Jahr 2006 hatten 42,9 % eine begleitende Chemotherapie erhalten. In den darauffolgenden Jahren stieg dieser Anteil auf 57,9 % im Jahr 2007, 70,9 % im Jahr 2008 und 75,0 % im Jahr 2009. Der höchste Anteil war mit 83,1 % im Jahr 2014 zu verzeichnen. Im letzten Beobachtungsjahr 2015 erhielten 69,8 % eine zusätzliche Chemotherapie.

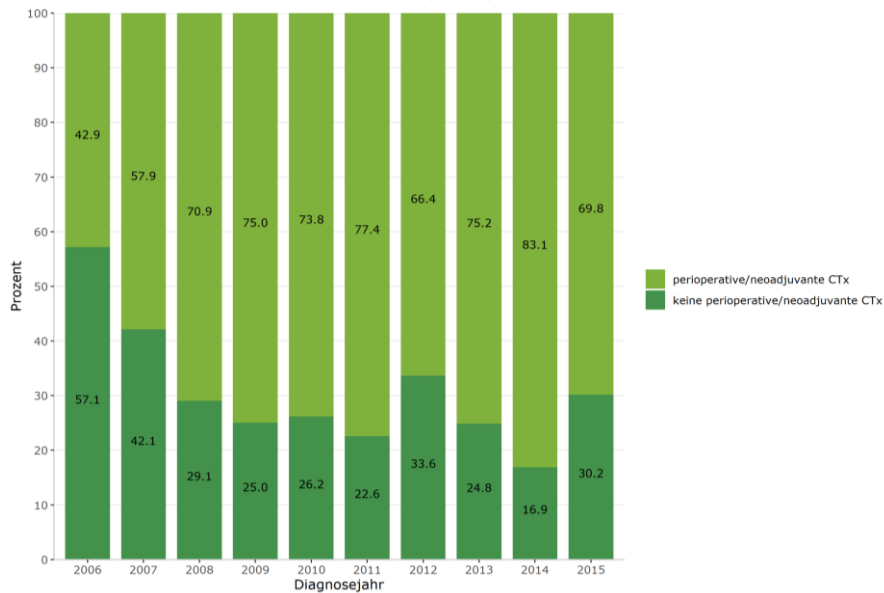


Abbildung 1.15: Anteil perioperativer/neoadjuvanter Chemotherapie nach Diagnosejahr

Die Überlebenszeitanalysen zeigten, dass Betroffene, die eine perioperative/neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten, signifikant länger überlebten als solche, die keine Chemotherapie erhalten hatten (47,6 vs. 31,1 Monate). In der multivariaten Cox-Regression war der Unterschied nicht statistisch signifikant ($p = 0,106$). In der Chemotherapiegruppe betragen die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten 44,4 % und 29,6 % und in der Gruppe ohne Chemotherapie 35,8 % und 26,3 %.

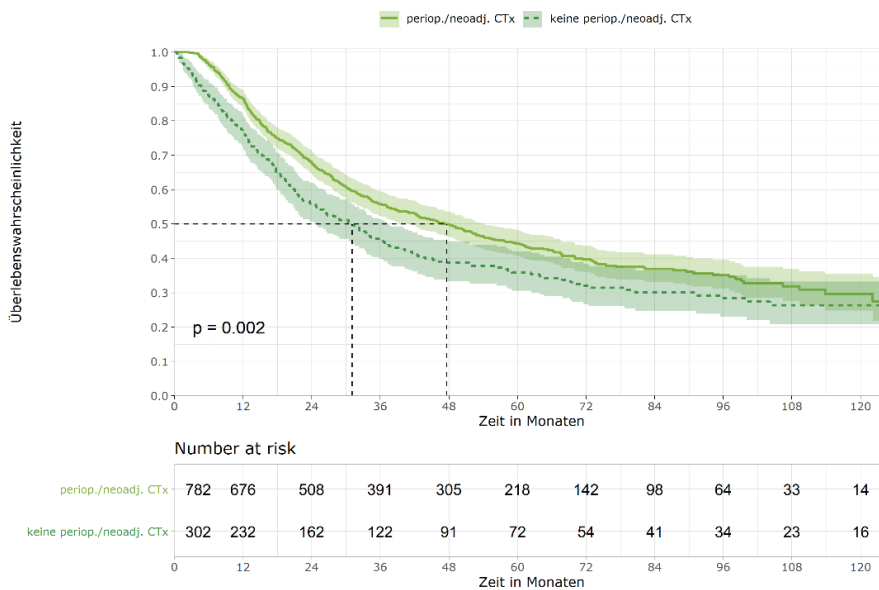


Abbildung 1.16: Absolutes 10-Jahres-Überleben nach Durchführung einer perioperativen/neoadjuvanter Chemotherapie

In einem weiteren Vergleich wurden Patientinnen und Patienten, die eine perioperative/neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten, mit denen verglichen, die nur kurativ operiert wurden. Es zeigten sich zum Teil deutliche deskriptive Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Tabelle 1.4). Patientinnen und Patienten, die nur operiert wurden, waren fast neun Jahre älter (74,4 Jahre vs. 65,0 Jahre), waren zu einem größeren Anteil weiblich (40,7 % vs. 29,2 %), hatten seltener einen Tumor am ösophago-gastralen Übergang (19,2 % vs. 37,1 %) und wiesen häufiger ein klinisches Tumorstadium II (57,0 % vs. 43,2 %) auf oder hatten ein unbekanntes Stadium (12,1 % vs. 4,0 %).

Tabelle 1.4: Patientencharakteristika nach Therapieform

	PERIOPERATIVE/ NEOADJUVANTE CTX	NUR OP	SIGN.	GESAMT
Alter (in Jahren)			p < 0,001	
Mittelwert	65,0	74,4		67,0
Median	67,0	76,0		69,0
Altersgruppen (Prozent)			p < 0,001	
< 60 Jahre	28,0	9,3		24,0
60 – 69 Jahre	31,6	15,0		28,0
70 – 79 Jahre	35,7	43,0		37,2
≥ 80 Jahre	4,7	32,7		10,7
Geschlecht (Prozent)			p < 0,01	
Männer	70,8	59,3		68,4
Frauen	29,2	40,7		31,6
Lokalisation (Prozent)			p < 0,001	
C15.2/.5, C16.0	37,1	19,2		33,2
C16.1 – C16.8	55,8	76,6		60,2
C16.9	7,2	4,2		6,5
Klinisches Stadium (Prozent)			p < 0,001	
Stadium I	-	-		-
Stadium II	43,2	57,0		46,2
Stadium III	50,8	29,9		46,3
Stadium IV	2,0	0,9		1,8
Stadium unbekannt	4,0	12,1		5,7
GESAMT (FALLZAHL)	782	214		996

Das Ergebnis der Überlebenszeitanalysen im Vergleich perioperative/neoadjuvante Chemotherapie und nur Operation zeigt Abbildung 1.17. Das mediane Überleben lag in der Chemotherapiegruppe mit 47,6 Monaten tendenziell höher als in der Operationsgruppe mit 33,2 Monaten. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Auch in der multivariaten Cox-Regression zeigte sich kein bedeutsamer Unterschied (p = 0,859). Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten betragen 44,4 % und 29,6 % im Vergleich zu 41,0 % und 30,4 %.

1. Aktuelle Ergebnisse zum Magenkarzinom

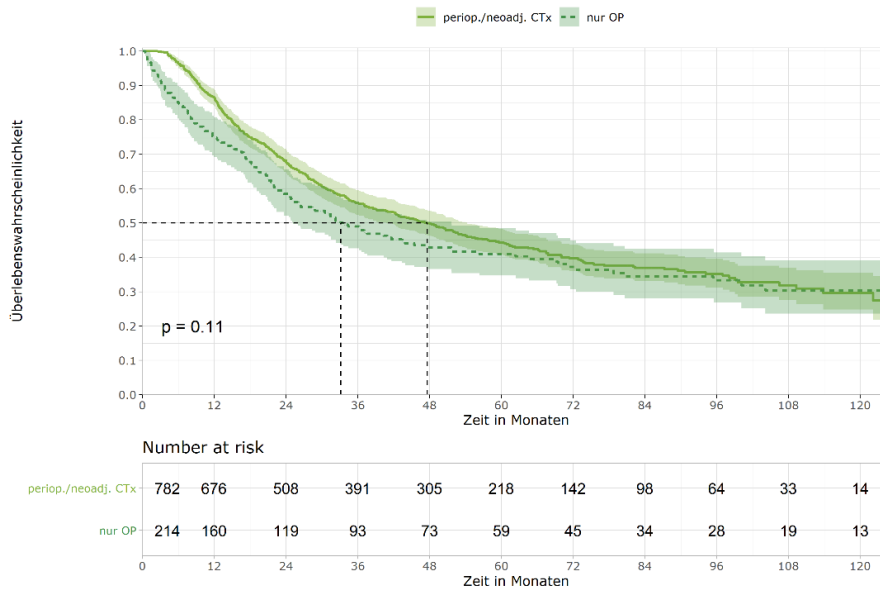


Abbildung 1.17: Absolutes 10-Jahres-Überleben nach Therapieform (perioperative/neoadjuvante Chemotherapie vs. nur OP)

Zusätzlich wurden die Überlebenszeitanalysen im Vergleich zur alleinigen Operation getrennt für perioperative und neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt (Abbildung 1.18). Die mediane Überlebenszeit lag für die perioperative Chemotherapie bei 50,3 Monaten und für die nur neoadjuvante Chemotherapie bei 45,7 Monaten. Der Vergleich zu den 33,2 Monaten für die alleinige Operation war in beiden Fälle nicht statistisch signifikant. Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten betragen für die perioperative Chemotherapie 44,3 % bzw. 27,7 % und für die neoadjuvante Chemotherapie 44,5 % bzw. 30,9 %.

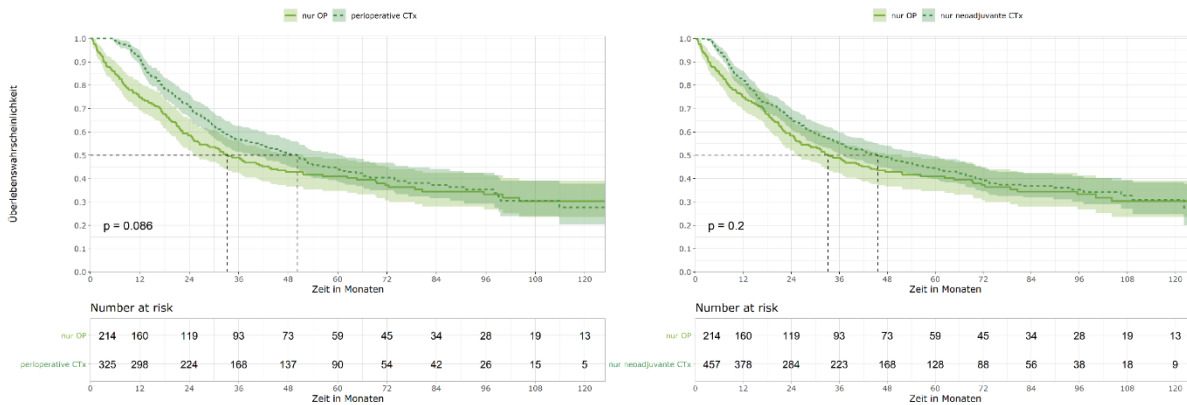


Abbildung 1.18: Absolutes 10-Jahres-Überleben nach Therapieform (perioperative bzw. nur neoadjuvante Chemotherapie vs. nur OP)

1.8. Therapieprotokoll der perioperativen Chemotherapie

Für den Vergleich der verschiedenen Chemotherapieprotokolle wurden die 782 Fälle, bei denen eine perioperative oder nur neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde, je nach erhaltenem Protokoll in Gruppen aufgeteilt (Abbildung 1.19). Insgesamt 188 Fälle wurden mit ECF/ECX behandelt und 237 Fälle erhielten das FLOT-Protokoll. Von den 357 anderen Protokollen waren die häufigsten PLF/PF (n = 132), FLO (n = 42) und EOX (n = 31).

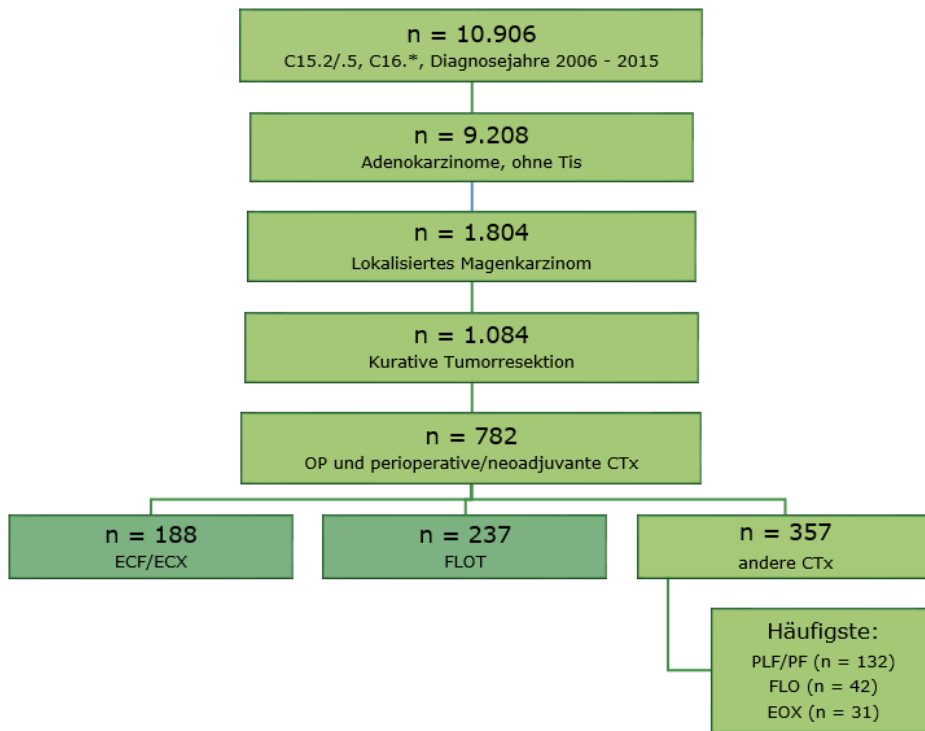


Abbildung 1.19: Flow-Chart der Fälle zum Therapieprotokoll der perioperativen Chemotherapie der Karzinome des Magens und ösophago-gastralen Übergangs

Den deskriptiven Vergleich der Patientencharakteristika zwischen Personen, die als perioperative/neoadjuvante Chemotherapie das ECF/ECX-Protokoll, und denen, die das FLOT-Protokoll erhielten, zeigt Tabelle 1.5. In der FLOT-Gruppe war der Anteil der Männer höher als in der ECF/ECX-Gruppe (75,9 % vs. 64,9 %). Keine statistisch bedeutsamen Unterschiede gab es in Bezug auf das Alter, die Tumorlokalisation und das klinische Tumorstadium.

1. Aktuelle Ergebnisse zum Magenkarzinom

Tabelle 1.5: Patientencharakteristika nach Therapieprotokoll der perioperativen Chemotherapie

	ECF/ECX	FLOT	SIGN.	GESAMT
Alter (in Jahren)			n. s.	
Mittelwert	63,1	64,2		63,7
Median	65,0	65,0		65,0
Altersgruppen (Prozent)			n. s.	
< 60 Jahre	32,4	31,6		32,0
60 – 69 Jahre	35,1	29,5		32,0
70 – 79 Jahre	31,4	31,6		31,5
≥ 80 Jahre	1,1	7,2		4,5
Geschlecht (Prozent)			p < 0,05	
Männer	64,9	75,9		71,1
Frauen	35,1	24,1		28,9
Lokalisation (Prozent)			n. s.	
C15.2/.5, C16.0	28,2	38,8		34,1
C16.1 – C16.8	63,3	54,9		58,6
C16.9	8,5	6,3		7,3
Klinisches Stadium (Prozent)			n. s.	
Stadium I				
Stadium II	47,9	50,6		49,4
Stadium III	45,7	46,8		46,4
Stadium IV	1,1	1,3		1,2
Stadium unbekannt	5,3	1,3		3,1
GESAMT (FALLZAHL)	188	237		425

Die Ergebnisse der 10-Jahres-Überlebenszeitanalyse belegen, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Patientinnen und Patientinnen, die das ECF/ECX-Protokoll erhalten hatten, und denen, die das FLOT-Protokoll erhalten hatten, gab (Abbildung 1.20). Die mediane Überlebenszeit betrug 52,7 Monate bzw. 51,9 Monate und auch die Überlebensrate nach 5 Jahren lag vergleichbar bei 47,2 % bzw. 46,6 %. Für das ECF/ECX-Protokoll betrug die 10-Jahres-Überlebensrate 29,6 %, in der FLOT-Gruppe überlebte keine Person die ersten 10 Jahre nach der Diagnose.

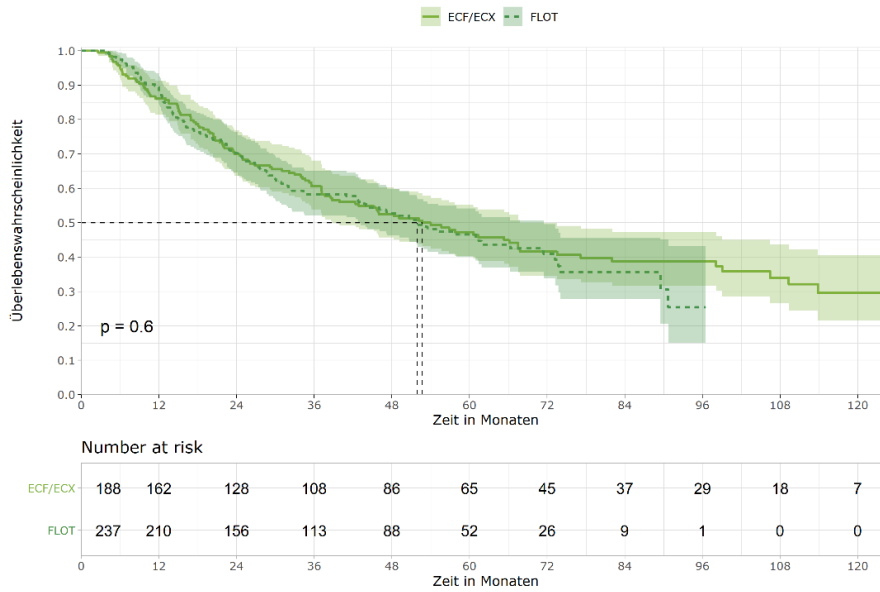


Abbildung 1.20: Absolutes 10-Jahres-Überleben nach Therapieprotokoll der perioperativen/neoadjuvanten Chemotherapie (ECF/ECX vs. FLOT)

Zusätzlich wurde geprüft, ob das FLO/FLOT-Protokoll ein verbessertes Überleben im Vergleich zu allen anderen perioperativen/neoadjuvanten Chemotherapieprotokollen aufwies. Auch in diesem Fall fanden sich keine signifikanten Unterschiede (Abbildung 1.21). In der FLO/FLOT-Gruppe lag die mediane Überlebenszeit bei 54,9 Monaten, in der Gruppe der anderen Therapieprotokolle bei 44,6 Monaten. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 45,8 % bzw. 43,5 %.

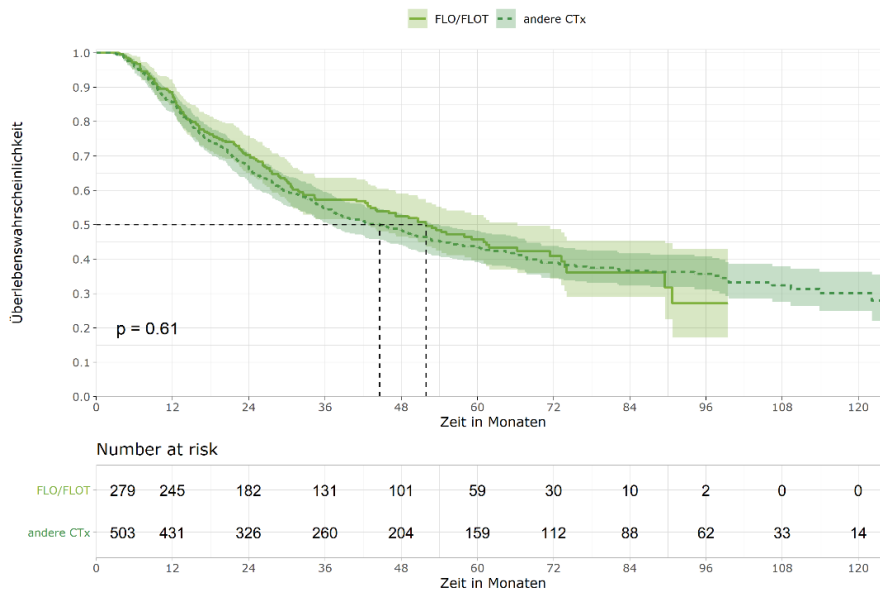


Abbildung 1.21: Absolutes 10-Jahres-Überleben nach Therapieprotokoll der perioperativen/neoadjuvanten Chemotherapie (FLO/FLOT vs. andere Protokolle)

1.9. Diskussion und Schlussfolgerungen

Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse auf Basis der Daten der klinischen Krebsregister in Sachsen, dass Magenkarzinome am ösophago-gastralen Übergang keine schlechtere Prognose hatten als Karzinome anderer Lokalisationen. Patientinnen und Patienten, die in Krankenhäusern mit einer hohen Anzahl an Tumorresektionen operiert wurden, zeigten tendenziell eine bessere Prognose, auch wenn die Unterschiede nicht statistisch signifikant waren. Die Durchführung einer perioperativen/neoadjuvanten Chemotherapie verbesserte das Überleben der Patientinnen und Patienten im Vergleich zu Fällen, die keine entsprechende Therapie erhielten. Im Vergleich zu Patientinnen und Patienten, die ausschließlich operiert wurden, war der Unterschied jedoch nicht signifikant. Der in klinischen Studien belegte deutliche Überlebensvorteil des FLOT-Protokolls im Vergleich zu ECF/ECX konnte nicht gezeigt werden.

Bei den im Freistaat Sachsen dokumentierten Fällen zeigte sich ähnlich wie in der nationalen und internationalen Literatur ein Anstieg des Anteils der Tumore am ösophago-gastralen Übergang. Zwischen den Jahren 2006 und 2015 hatte ihr Anteil an allen für diesen Bericht berücksichtigten Fällen von 22,4 % auf 28,0 % zugenommen. Interessanterweise zeigte sich kein zeitgleicher Rückgang der Lokalisationen C16.1 bis C16.8 sondern ein Rückgang der Fälle ohne genaue Angabe zur Lokalisation (C16.9). Dies spricht für eine verbesserte Erhebung und Dokumentation der Daten über die Zeit.

Entgegen den Erwartungen aufgrund publizierter Ergebnisse unterschied sich die Überlebenszeit nicht signifikant zwischen den Lokalisationen. Ein möglicher Grund könnte in der Selektion des Patientenkollektivs liegen, die sich sehr deutlich von anderen Studien unterschied. In die vorliegenden Auswertungen wurden nur Fälle mit dokumentiertem Tumorstadium I bis III und alleiniger kurativer Tumorresektion eingeschlossen. Diese Auswahl erfolgte, um möglichst homogene Gruppen zu erhalten und konfundierende Einflüsse anderer Variablen, wie z. B. sonstiger Therapien, auf das Überleben zu reduzieren. Gestärkt wird diese Annahme durch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen mit operierten Fällen unabhängig von der Durchführung einer zusätzlichen Chemotherapie. In diesem Fall war das Überleben bei anderen Magenkarzinomen wie erwartet signifikant schlechter als bei Karzinomen des ösophago-gastralen Übergangs, allerdings nur, solange keine Kovariaten in der Cox-Regression berücksichtigt wurden. Im Unterschied dazu erfolgten die Analysen in anderen Studien oft unabhängig von der durchgeführten Behandlung und dem Stadium (Ferro et al., 2014; Hiripi et al., 2012; Pinheiro et al., 1999). Vor allem wurden auch Fälle mit fehlender Information zum Tumorstadium eingeschlossen, ein Anteil, der in einigen Studien auf Basis der Daten epidemiologischer Krebsregister bis zu 48 % aller Fälle betrug (Hiripi et al., 2012). Eine weitere Einschränkung der direkten Vergleichbarkeit mit anderen Studien resultiert aus der unterschiedlichen Berücksichtigung und Zusammenfassung spezifischer Lokalisationen. Während anderenorts häufig Unterschiede zwischen Kardiatumoren (C16.0) und nicht-Kardiatumoren (sonstige C16.* gesamt oder nochmals gruppiert) untersucht wurden (Ferro et al., 2014; Pinheiro et al., 1999), wurden für den aktuellen Bericht auch Fälle, die im distalen Ösophagus lokalisiert waren (C15.2, C15.5), in die Gruppe der ösophago-gastralen Tumore eingeschlossen. Dies scheint gerechtfertigt, da gezeigt werden konnte, dass diese Fälle ein vergleichbares tumorspezifisches und Gesamtüberleben aufweisen (Whitson et al., 2010).

Im Zusammenhang mit der Analyse des Fallzahlvolumens zeigten sich mit den sächsischen Daten keine statistisch signifikanten Unterschiede in den (Extrem-)Gruppenvergleichen. Allerdings können die beobachteten Unterschiede im medianen Überleben durchaus als klinisch relevant angesehen werden: Patientinnen und Patienten, die in Krankenhäusern mit mindestens 10 Operationen pro Jahr operiert wurden, überlebten etwa 18 Monate länger als Patientinnen und Patienten, die in kleineren Krankenhäusern versorgt wurden (medianes Überleben 84,6 vs. 67,2 Monate). In der internationalen Literatur sind die Ergebnisse zum Einfluss des Fallzahlvolumens sehr unterschiedlich. Schlussfolgerungen werden dadurch erschwert, dass die in den Studien verwendeten Cut-offs zur Unterscheidung von Low-Volume- und High-Volume-Krankenhäusern sehr unterschiedlich ausfallen. In den von Killeen und Kollegen (2005) für ihre Metaanalyse berücksichtigten Studien zu Magenkrebs variierten die Definitionen für Low-Volume zwischen < 5 und 9 – 26 Operationen pro Jahr und für High-Volume zwischen > 10 und > 63 Operationen pro Jahr. Insofern ist die Vorgabe einer empirischen Mindestmenge, die zu einer Verbesserung des Überlebens führt, derzeit nicht möglich.

Für deutsche Krankenhäuser wird die Fallzahl besonders dann wichtig, wenn es um die Zertifizierung als Organkrebszentrum geht. So stellt die Erfüllung von Mindestmengen ein Kernkriterium der Anforderungskataloge für die Zertifizierung der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) dar. Für Magenkrebszentren werden mindestens 30 Primärfälle sowie 20 operative Resektionen pro Jahr bei Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinomen oder Adenokarzinomen des ösophago-gastralen Übergangs gefordert (Deutsche Krebsgesellschaft, 2019). Diese Anzahl wurde im vorliegenden Bericht für den Extremgruppenvergleich herangezogen. In den acht sächsischen Krankenhäusern, die diese Fallzahl erfüllten, überlebten die Patientinnen und Patienten durchschnittlich 29 Monate länger als in sehr kleinen Krankenhäusern mit weniger als 5 Operationen pro Jahr, auch wenn dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war.

Schließlich ist die Frage nach dem Einfluss des Fallzahlvolumens des Krankenhauses auch immer eine Frage nach dem Fallzahlvolumen des operierenden Arztes. So wird beispielsweise argumentiert, dass die Erfahrung des Operateurs gerade bei technisch komplexen Operationen wie Ösophagektomien oder Gastrektomien von größerer Bedeutung ist (Killeen et al., 2005). Studien, die beide Aspekte zugleich berücksichtigen, sind vergleichsweise selten. Eine Arbeit aus England (Bachmann et al., 2002) kam zu dem Schluss, dass die Überlebenszeit der Patientinnen und Patienten mit Magenkrebs mit der Fallzahl pro Krankenhaus, nicht aber mit der Fallzahl pro Operateur zusammenhängt. Bei Krebserkrankungen des Ösophagus fand sich im Gegensatz dazu nur ein Effekt der Fallzahl pro Operateur auf die Überlebenszeit. In beiden Fällen war jedoch die Erfahrung des Arztes der stärkste Einflussfaktor in Bezug auf die perioperative Mortalität.

Seit der Veröffentlichung der MAGIC-Studie im Jahr 2006 (Cunningham et al., 2006) stellt die perioperative Chemotherapie das Standardverfahren für die Versorgung von operablen Magenkarzinomen dar. Mit den vorliegenden Auswertungen konnte gezeigt werden, dass es etwa drei Jahre gedauert hat, bis diese Behandlung bei einem substantiellen Anteil der dokumentierten Fälle in Sachsen umgesetzt wurde. Ab dem Jahr 2009 pendelte sich der Anteil bei etwa 75 % ein, auch wenn er in einigen Folgejahren etwas niedriger lag. Eine hundertprozentige Umsetzung ist nicht zu erwarten, da es immer Patientinnen und Patienten gibt, die aus krankheitsspezifischen oder persönlichen Gründen keine Chemotherapie bekommen können oder wollen.

Ein Überlebensvorteil der perioperativen bzw. nur neoadjuvanten Chemotherapie zeigte sich im Vergleich zu den Fällen, die keine entsprechende Chemotherapie erhalten hatten. Wurden für den Vergleich nur Fälle herangezogen, die ausschließlich operiert wurden, war der Unterschied nicht mehr statistisch signifikant. Allerdings konnte auch hier eine Verbesserung der medianen Überlebenszeit von 33,2 auf 47,6 Monate beobachtet werden. Bei beiden Vergleichen zeigte ein Blick auf die Überlebenskurven, dass die Behandlung vor allem einen kurzfristigen Erfolg in den ersten Monaten bis Jahren hatte. Vor dem Hintergrund der tatsächlichen Umsetzungsrate der medikamentösen Therapie in den zugrundeliegenden Studien wurden für die aktuellen Auswertungen Fälle zusammengefasst, die entweder eine perioperative Chemotherapie (neoadjuvant und adjuvant) oder nur eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten. In den beiden eingangs zusammengefassten klinischen Studien hatten weniger als 50 % der Patientinnen und Patienten in der perioperativen Studiengruppe überhaupt eine postoperative Chemotherapie begonnen (Cunningham et al., 2006; Ychou et al., 2011). In der FLOT4-Studie lag der Anteil der Patientinnen und Patienten, die alle vorgesehenen prä- und postoperativen Chemotherapiezyklen erhalten hatten, bei lediglich 37 % in der ECF/ECX-Gruppe und 46 % in der FLOT-Gruppe (Al Batran et al, 2019). Bei der Einordnung der aktuellen Ergebnisse muss auch berücksichtigt werden, dass im Unterschied zu den klinischen Studien keine T1- und T2-Tumore und solche mit fehlenden Informationen eingeschlossen wurden. Die deutsche S3-Leitlinie spricht für cT2 nur eine „kann“-Empfehlung aus und die leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren sehen nur für Tumore der Kategorien cT3 und cT4 die Durchführung einer perioperativen Chemotherapie vor (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019b). In der Studie von Al Batran und Kollegen (2019) wiesen dagegen insgesamt 19 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ein cT1- oder cT2- oder ein unbekanntes cT-Stadium auf.

Entgegen den Erwartungen zeigte sich mit den Daten der klinischen Krebsregister kein Überlebensvorteil des FLOT-Protokolls im Vergleich zu ECF/ECX oder auch allen anderen Protokollen. Ein möglicher Grund könnte darin liegen, dass im Gegensatz zu klinischen Studien, in denen naturgemäß eine starke Selektion der Patientinnen und Patienten stattfindet, keine größere Einschränkung der Fälle vorgenommen wurde. Somit unterscheiden sich die Patientencharakteristika zum Teil deutlich von denen der relevanten FLOT4-Studie (Al Batran et al., 2019). Neben den bereits erwähnten Unterschieden in der cT-Kategorie waren die Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Auswertung deutlich älter – insgesamt 36 % waren mindestens 70 Jahre alt im Vergleich zu 24 % in der FLOT4-Studie. Darüber hinaus wurden in der klinischen Studie nur Betroffene mit einem vergleichsweise guten Allgemeinzustand eingeschlossen (70 % mit ECOG-Status 0). Dies ist eine Information, die in klinischen Krebsregistern nur sehr eingeschränkt zur Verfügung steht und damit nicht zur Beschreibung des Patientenkollektivs herangezogen werden konnte. Insgesamt waren die Patientinnen und Patienten in der klinischen Studie also weniger belastet als es in den versorgungsnahen Daten der Krebsregister der Fall war.

Diese Beobachtungen führen zur Diskussion der Vor- und Nachteile klinischer Studien einerseits und sog. Real-World-Data andererseits (Sherman et al., 2019). Randomisierte klinische Studien sind traditionell der Goldstandard, wenn es um die Evaluation der Wirksamkeit (efficacy) verschiedener Behandlungsoptionen geht, da sie robuste Ergebnisse liefern und konfundierende Einflüsse auf ein Minimum reduzieren. Diese Vorteile führen allerdings in der Regel zur Definition sehr strenger Einschlusskriterien, die nicht nur zu erheblichen Problemen bei der Rekrutierung führen können

(Ledford, 2018), sondern gerade Patientinnen und Patienten im höheren Alter und mit multiplen Komorbiditäten ausschließen – eine Personengruppe, die im Versorgungsalltag besonders häufig vorkommt. Hier können Real-World-Data, zu denen auch die Daten klinischer Krebsregister gezählt werden können, helfen, die Generalisierbarkeit der Ergebnisse klinischer Studien auf den Versorgungsalltag zu überprüfen (effectiveness). Auch können Krebsregisterdaten lange Verläufe einer hohen Anzahl an Patientinnen und Patienten für verschiedene Tumorentitäten darstellen. Auf der anderen Seite ist die Validität der Krebsregisterdaten von der Vollständigkeit und Vollzähligkeit der eingehenden Meldungen abhängig. Fehlende oder unvollständige Informationen können schnell problematisch werden, denn die Frage, ob eine bestimmte Therapie nicht durchgeführt oder nur nicht dokumentiert wurde, lässt sich im Nachhinein nicht mehr beantworten. Die Einführung einer gesetzlichen Meldepflicht an die klinischen Krebsregister (Gesetz zur epidemiologischen und klinischen Krebsregistrierung im Freistaat Sachsen, 2018) wird in diesem Punkt helfen, die bereits heute gute Datenqualität in den Registern weiter zu verbessern.

2. Aktuelle Ergebnisse zum Lungenkarzinom

Im Rahmen der Landesqualitätskonferenz der klinischen Krebsregister in Sachsen wurden die Ergebnisse zum Lungenkarzinom von Dr. med. Steffen Drewes (Fachkrankenhaus Coswig) vorgestellt.

2.1. Einleitung und Hintergrund

Lungenkarzinome gehören deutschlandweit und auch regional in Sachsen zu den häufigsten Krebserkrankungen. Etwa jede zehnte Erkrankung kann dieser Lokalisation zugeordnet werden, d. h. im Jahr 2016 erkrankten im Freistaat 1.673 Männer und 697 Frauen neu an Lungenkrebs (Gemeinsame Geschäftsstelle der klinischen Krebsregister in Sachsen, 2019). Über die Zeit betrachtet entwickelt sich die Inzidenz bei den Geschlechtern gegenläufig. Während die Erkrankungsraten bei Männern seit 1990 kontinuierlich sinken, zeigt sich bei Frauen ein deutlicher Anstieg (Robert Koch-Institut, 2019). Darüber hinaus ist Lungenkrebs nach wie vor eine Lokalisation mit sehr schlechter Prognose: sie ist bei Männern die häufigste und bei Frauen die dritthäufigste Krebstodesursache (Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen, 2018).

2.1.1. Stadienabhängige Prognose

Einer der Hauptgründe für die hohe Sterblichkeit an Lungenkrebs ist, dass die Diagnose sehr häufig erst in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium erfolgt. So berichtete der erste Jahresbericht der klinischen Krebsregister in Sachsen, dass mit 52,1 % die Mehrheit der im Jahr 2016 im Freistaat dokumentierten Fälle in das prognostisch ungünstigste Tumorstadium IV eingruppiert wurde (Geschäftsstelle der klinischen Krebsregister in Sachsen, 2019). Das stadienabhängige Überleben wurde für Deutschland unter anderem auf der Basis der Daten von 12 epidemiologischen Krebsregistern im Diagnosezeitraum 2002 bis 2010 untersucht (Eberle et al., 2015). Lag die relative 5-Jahres-Überlebensrate der Patientinnen und Patienten im Stadium Ia noch bei 62,9 % bei Männern bzw. 75,2 % bei Frauen, sank sie auf 39,7 % bzw. 53,9 % im Stadium IIa, auf 20,3 % bzw. 28,0 % im Stadium IIIa und schließlich auf 4,6 % bzw. 7,0 % im Stadium IV. Obwohl das Tumorstadium der wichtigste Prädiktor für die Überlebenszeit ist und auch die Therapieentscheidung maßgeblich von diesem Aspekt abhängt, fehlte die entsprechende Information in dieser Studie bei 44 % aller dokumentierten Fälle. Aufgrund der großen Bedeutung des Stadiums schlussfolgert auch die aktuelle S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“, dass die Stadieneinteilung „zur prognostischen Abschätzung, zur Therapieplanung und aus Gründen der Qualitätssicherung bei allen Patienten erfolgen“ soll (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018, S. 108).

2.1.2. Regionale Unterschiede

Laut einem systemischen Review zur sozialräumlichen Verteilung des Lungenkrebsrisikos (Kuznetsov & Mielck, 2012) gibt es zwei Gruppen von Primärstudien zu diesem Thema: solche, die mithilfe sozialer Indikatoren den regionalen sozialen Status betrachten (z. B. soziale Ungleichheit), und solche, die rein geographische Unterschiede untersuchen (z. B. Bundesländer). Die Ergebnisse der ersten Studiengruppe legen nahe, dass Inzidenz und Mortalität von Lungenkrebs in sozial

2. Aktuelle Ergebnisse zum Lungenkarzinom

benachteiligten Regionen besonders hoch sind. Bei Männern ist dieser Effekt eher zu finden als bei Frauen. Indikatoren der sozialen Benachteiligung waren zumeist soziale Deprivation, Bildung, Einkommen oder beruflicher Status. In Studien ohne explizite Berücksichtigung des sozialen Status zeigte sich, dass die Lungenkrebsrisiken in urbanen Regionen meist deutlich höher sind als in ruralen Regionen. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass diese Unterschiede hauptsächlich auf regional unterschiedliches Rauchverhalten zurückzuführen sind und Luftverschmutzung, berufliche Exposition gegenüber Kanzerogenen und ähnliches eine untergeordnete Rolle spielen (Pearce & Boyle, 2005).

Eine umfassende Studie aus den USA untersuchte eine retrospektive Kohorte von knapp 350.000 Patientinnen und Patienten, die zwischen 2000 und 2006 die Diagnose Lungenkrebs erhalten hatten (Atkins et al., 2017). Nach ihrem Wohnort wurden die Personen einer von neun regionalen Gruppen auf dem Kontinuum zwischen Metropolregion und ländlichem Raum zugeteilt. Die mediane Überlebenszeit betrug über alle Stadien und Formen von Lungenkrebs hinweg 8 Monate, ohne dass Unterschiede zwischen den Regionen zu beobachten waren. Allerdings überlebten Patientinnen und Patienten im Tumorstadium I im Median 12 Monate kürzer, wenn sie in der ländlichsten Region im Vergleich zur Metropolregion wohnten (38,5 vs. 51,0 Monate). Darüber hinaus wurden in diesem Stadium in ländlichen Regionen weniger Operationen durchgeführt (69,0 % vs. 75,0 %). Keine Unterschiede gab es im Hinblick auf die Durchführung von Bestrahlungen. Die adjustierte Überlebenszeitanalyse zeigte, dass bei nicht kleinzelligen Karzinomen im Stadium I die mediane Überlebenszeit der Patientinnen und Patienten in jeder regionalen Gruppe hin zur ländlichsten Region um 1,63 Monate sank. Bezogen auf die fortgeschrittenen Krankheitsstadien II bis IV fanden sich keine regionalen Unterschiede in den durchgeführten Behandlungen und der Überlebenszeit.

Kein einheitliches Bild im Zusammenhang mit Stadt-Land- oder sonstigen regionalen Unterschieden zeigt sich, wenn man die verfügbaren Zahlen aus Sachsen betrachtet. So liefert das epidemiologische Krebsregister Inzidenzzahlen für die einzelnen Landkreise des Freistaates (Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen, 2018). Im Durchschnitt über die Jahre 2013 bis 2015 betrug die altersstandardisierte Inzidenzrate für Lungenkrebs in Sachsen 53,2 Fälle pro 100.000 Einwohner bei Männern und 16,9 Fälle pro 100.000 Einwohner bei Frauen. In der Stadt Dresden und dem Landkreis Bautzen lag diese Rate bei Männern mit 47,6 bzw. 42,8 Fällen pro 100.000 Einwohner signifikant niedriger (standardisiertes Inzidenzverhältnis 0,85 bzw. 0,82). Im Unterschied dazu fand sich in der Stadt Leipzig eine deutlich erhöhte Inzidenz sowohl bei Männern (67,5 Fälle pro 100.000 Einwohner, standardisiertes Inzidenzverhältnis 1,24) als auch bei Frauen (25,4 Fälle pro 100.000 Einwohner, standardisiertes Inzidenzverhältnis 1,50).

Im Sozialbericht Sachsen werden regionale Unterschiede in der Anzahl von Krankenhausdiagnosen aufgrund von Lungenkrebs dargestellt (Sächsisches Staatsministerium für Soziales und Verbraucherschutz, 2019). Demnach waren im Jahr 2016 vollstationäre Krankenhausfälle aufgrund von Lungenkrebs in Chemnitz (185,9 Fälle pro 100.000 Einwohner), dem Landkreis Zwickau (216,0 Fälle pro 100.000 Einwohner) und dem Vogtlandkreis (217,9 Fälle pro 100.000 Einwohner) besonders häufig. Im Unterschied dazu waren sie in der Stadt Dresden (59,8 Fälle pro 100.000 Einwohner) und dem Landkreis Sächsische Schweiz-Osterzgebirge (52,4 Fälle pro 100.000 Einwohner) am niedrigsten.

2.1.3. Anzahl der tumorspezifischen Operationen pro Krankenhaus

Die Erfüllung von Mindestmengen ist ein Kernkriterium der Anforderungskataloge für die Organkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG). So werden für die Zertifizierung als Lungenkrebszentrum mindestens 200 Primärfälle sowie 75 anatomische Lungenresektionen pro Jahr bei Patientinnen und Patienten mit C-Diagnose gefordert (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin & Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie, 2019).

Trotz dieser Festlegung ist der Zusammenhang zwischen Fallzahlvolumen und kurzfristiger Sterblichkeit sowie Langzeitüberleben bei Lungenkrebs in der internationalen Literatur nicht unumstritten. Einerseits berichten Studien aus verschiedenen Ländern eine signifikant geringere Letalität nach Lungenresektionen in High-Volume-Kliniken bzw. spezialisierten Zentren (Pezzi et al., 2015; Tracey et al., 2015). Auch eine aktuelle Studie aus Deutschland zeigte auf Basis der DRG-Statistik der Jahre 2005 bis 2015 einen Zusammenhang zwischen dem Behandlungsvolumen der Krankenhäuser und der kurzfristigen Letalität von Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom (Hoffmann et al., 2019). Als Low-Volume-Kliniken wurden solche mit maximal 25 anatomischen Lungenresektionen pro Jahr gewertet, als High-Volume-Kliniken solche mit mindestens 75 anatomischen Resektionen. Im ersten Beobachtungsjahr 2005 lag die Krankenhausletalität in der Low-Volume-Gruppe insgesamt bei 6,7 % und damit etwa doppelt so hoch wie in der High-Volume-Gruppe mit 3,2 %. Bis zum Jahr 2015 nahm die Sterblichkeitsrate in allen Krankenhausgruppen ab und lag bei 4,4 % bzw. 2,6 %. Unterschiedliche Entwicklungen zeigten sich für spezifische Operationsverfahren. Im Zusammenhang mit Lobektomien fand sich über den gesamten Studienzeitraum eine etwa doppelt so hohe Krankenhaussterblichkeit bei niedrigem Fallzahlvolumen im Vergleich zu hohem Fallzahlvolumen (z. B. 4,4 % vs. 2,1 % im Jahr 2015). Dagegen war im Zusammenhang mit Pneumonektomien nur in den ersten fünf Jahren ein deutlicher Unterschied zwischen den Gruppen zu erkennen, der sich in den Folgejahren auf einem Niveau von etwa 10 % nivellierte. Gleichzeitig war jedoch zu beobachten, dass Patientinnen und Patienten häufiger von Low-Volume- in High-Volume-Krankenhäuser verlegt wurden.

Andererseits fanden u. a. Studien aus den Niederlanden und Frankreich keinen entsprechenden Zusammenhang (Damhuis et al., 2015; Falcoz et al., 2014). So untersuchten Falcoz und Kollegen (2014) Daten aus der französischen Epithor-Datenbank, die Informationen zu Thoraxoperationen aus 89 privaten und öffentlichen Krankenhäusern enthält. Basierend auf 19.556 Lungenresektionen, die zwischen 2005 und 2010 durchgeführt wurden, berechneten die Autoren Mehrebenenmodelle zum Zusammenhang zwischen 30-Tage-Mortalität und dem Fallzahlvolumen des Operateurs oder des Krankenhauses. Die Volumina wurden hier nicht in Gruppen eingeteilt, sondern als kontinuierliche Variablen berücksichtigt. Zwischen den Jahren 2005 und 2010 sank die Mortalitätsrate der Patientinnen und Patienten von 11,7 % auf 3,8 %. Über die gesamte Zeit lag die mittlere Anzahl durchgeführter Operationen pro Jahr bei 46,1 pro Operateur und 97,9 pro Krankenhaus. Während das Fallzahlvolumen des Operateurs einen signifikanten Einfluss auf die 30-Tage-Mortalität aufwies ($p = 0,03$), fand sich kein Effekt des Fallzahlvolumens der Krankenhäuser ($p = 0,75$).

Eine zusammenfassende Metaanalyse der verfügbaren Ergebnisse zum Thema, die allerdings nur Studien bis zum Jahr 2011 berücksichtigte, veröffentlichten von Meyenfeldt und Kollegen (2012). Die in den Primärstudien genutzten Cut-offs zur Definition von High-Volume- bzw. Low-Volume-Krankenhäusern variierten erheblich und lagen zwischen 20 und 129,4 Fällen pro Jahr bzw. zwischen 3,6 und 60 Fällen pro Jahr. Bezüglich der postoperativen Letalität (Krankenhaus- bzw. 30-Tage-Mortalität) zeigten die gepoolten Daten ein signifikant niedrigeres Risiko bei hohem Fallzahlvolumen im Vergleich zu geringem Fallzahlvolumen der Krankenhäuser (Odds Ratio 0,71). Unterschiede in Bezug auf das längerfristige Überleben waren nicht signifikant (Odds Ratio 0,93). Interessanterweise spielte das Fallzahlvolumen des Operateurs in der zusammenfassenden Analyse keine Rolle, wohl aber das Fachgebiet. So war die Letalität bei Thorax- und Herz-Thorax-Chirurgen signifikant geringer als bei Allgemeinchirurgen.

2.1.4. Überleben nach Therapieform

Die wichtigsten Therapieformen bei Lungenkrebs sind Operation, Chemotherapie und Bestrahlung, allein oder in Kombination. Eine kurative Operation ist bei Patientinnen und Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium I und II sowie im Stadium IIIA (kein mediastinaler Lymphknotenbefall) angezeigt (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Die 5-Jahres-Überlebensraten nach Operation betragen laut Leitlinie bis zu 89 % im Stadium I und bis zu 44 % im Stadium IIIA. Standard-Resektionsverfahren ist die Lobektomie einschließlich systematischer Dissektion ipsilateraler Lymphknoten. Eine Pneumonektomie sollte wann immer möglich vermieden werden. Im Stadium III kommen daher auch häufig erweiterte Resektionen mit bronchoplastischen und/oder angioplastischen Rekonstruktionen zum Einsatz. Eine Metaanalyse belegte, dass die Überlebensraten nach 5 Jahren bei Manschettenresektionen und Pneumonektomien zwar vergleichbar waren (51,4 % vs. 49,1 %), die mediane Überlebenszeit bei Manschettenresektionen aber höher lag (70 Monate vs. 50 Monate; Ferguson & Lehman, 2003). Gerade bei Rekonstruktionsresektionen ist laut Leitlinie auf entsprechende Expertise der behandelnden Institution zu achten.

Die Kombination einer Operation mit einer neoadjuvanten und/oder adjuvanten Chemotherapie und/oder Bestrahlung kann das Überleben weiter verbessern. Bei Patientinnen und Patienten bis Stadium IIIA ist dies für eine adjuvante Chemotherapie gut belegt. So berichten Douillard et al. (2006), dass die 5-Jahres-Überlebensrate in der Interventionsgruppe, die im Anschluss an eine R0-Resektion mit einer Kombination aus Cisplatin und Vinorelbin behandelt wurde, um 8,6 % höher lag als in der Kontrollgruppe. Im Stadium III ist darüber hinaus eine präoperative Kombination aus Chemotherapie und Strahlentherapie durchführbar. Bei primär resektablen Patientinnen und Patienten führte eine Chemoradiotherapie gefolgt von einer Operation im Vergleich zu einer definitiven Chemoradiotherapie ohne Operation zu einer Verlängerung des progressionsfreien, nicht aber des Gesamtüberlebens (Albain et al., 2009).

Eine simultane oder sequentielle Kombination aus Chemotherapie und Bestrahlung empfiehlt die Leitlinie für Patientinnen und Patienten mit nicht kleinzelligem Karzinom im Stadium III oder für solche mit begrenztem kleinzelligem Karzinom (limited disease). Im ersten Fall verbessert eine Chemotherapie simultan zu einer Strahlentherapie sowohl das mediane Überleben als auch das 5-Jahres-Überleben im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie. Auch ein sequentielles Vorgehen

verbessert das Überleben, allerdings belegen Studien, dass im direkten Vergleich die simultane Therapie bei geeigneten Patientinnen und Patienten dem sequentiellen Vorgehen überlegen ist (medianes Überleben 16,6 Monate vs. 12,9 Monate, Zatloukal et al., 2004). Ähnliche Befunde gibt es für kleinzellige Karzinome. Auch hier zeigen simultane Protokolle bessere Ansprech- und Überlebensraten als sequentielle Protokolle (mediane Überlebenszeit 19,7 vs. 27,2 Monate), wenngleich sie mit einer höheren Toxizität verbunden sind (Takada et al., 2002).

Eine alleinige Bestrahlung kommt in der Regel bei Patientinnen und Patienten zum Einsatz, die für ein multimodales Therapiekonzept unter Beteiligung einer Operation oder für eine kombinierte Radiochemotherapie nicht geeignet sind. Insbesondere für Patientinnen und Patienten im Stadium III mit Kontraindikationen gegen eine Chemotherapie, empfiehlt die Leitlinie eine hochdosierte Strahlentherapie des Primärtumors und der befallenen Lymphknoten. Nach 5 Jahren liegt die Überlebensrate dieser Therapie bei etwa 5 %.

In sehr fortgeschrittenen und bereits metastasierten Stadien der Erkrankung sind die Ziele der Therapie vor allem die Reduktion tumorbedingter Symptome und die Verlängerung der Überlebenszeit. Wenn die Patientinnen und Patienten einen ausreichend guten Allgemeinzustand haben, ist eine Chemotherapie geeignet, Überlebenszeit, Krankheitskontrolle und Lebensqualität zu verbessern. So konnte bereits eine 1995 veröffentlichte Metaanalyse zeigen, dass beim fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinom eine cisplatinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu Best Supportive Care eine Verbesserung der Überlebensrate nach einem Jahr von 5 % auf 15 % (Hazard Rate 0,73) und eine Verlängerung des medianen Überlebens von 1 auf 2,5 Monate bewirkte (Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group, 1995). Im Zusammenhang mit fortgeschrittenen kleinzelligen Karzinomen (extensive disease) schlussfolgerten die Autoren eines Cochrane-Reviews, dass es zwar nur sehr wenige qualitativ hochwertige Studien zum Thema gibt, sich aber trotzdem Hinweise darauf ableiten lassen, dass die Erstlinien-Chemotherapie die Überlebenszeit der Patientinnen und Patienten um etwa 80 Tage im Vergleich zu Best Supportive Care verlängern kann (Pelayo Alvarez et al., 2013).

In den letzten Jahren hat sich zusätzlich zu den Standardtherapien mit der Immuntherapie ein weiteres Behandlungsverfahren etabliert, das vor allem für Patientinnen und Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien zur Verfügung steht. Die eingesetzten Medikamente wirken als Checkpoint-Inhibitoren, die das Immunsystem stimulieren, um Tumorzellen zu erkennen und zu vernichten. Zunehmend berichten klinische Studien von positiven Effekten der Immuntherapie auf das Überleben. So konnten Vokes und Kollegen (2018) zeigen, dass Patientinnen und Patienten mit bereits vorbehandelten fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinomen von dem Checkpoint-Inhibitor Nivolumab profitierten. Nach drei Jahren waren noch 17 % der so behandelten Patientinnen und Patienten am Leben, wohingegen das nur auf 8 % der Kontrollgruppe zutraf, die mit einer Chemotherapie behandelt wurde. Auch eine Therapie mit Pembrolizumab konnte in einer aktuellen Studie die mediane Überlebenszeit der Patientinnen und Patienten im Vergleich zu einer Chemotherapie von 14 auf 30 Monate verlängern (Reck et al., 2019).

2.2. Fragestellungen

Vor dem Hintergrund der in den vorangegangenen Abschnitten diskutierten Literatur wurden für den vorliegenden Bericht vier Themenbereiche mit unterschiedlichen Fragestellungen definiert:

Stadienabhängige Prognose

1. Wie sieht die Verteilung der Tumorstadien des Lungenkarzinoms in Sachsen aus?
2. Inwiefern unterscheidet sich die Prognose der Patientinnen und Patienten je nach Tumorstadium?

Regionale Unterschiede

3. Gibt es regionale Unterschiede innerhalb Sachsens hinsichtlich der Verbreitung, Charakteristik, Behandlung und Prognose des Lungenkarzinoms?

Anzahl der tumorspezifischen Operationen pro Krankenhaus

4. Ist die Prognose abhängig von der Anzahl der Operationen, die in dem operierenden Krankenhaus pro Jahr durchgeführt werden?

Überleben nach Therapieform

5. Ist die Prognose abhängig von der durchgeführten Therapie?
6. Verlängert die Durchführung einer Immuntherapie das Überleben in fortgeschrittenen Krankheitsstadien?

2.3. Methoden

2.3.1. Datenstand

In den vorliegenden Bericht gingen alle an die vier klinischen Krebsregister in Sachsen gemeldeten Fälle mit den ICD-10-Diagnosen C34.* ein, deren Diagnose in die Jahre 2009 bis 2018 fiel. In den Auswertungen bezeichnen Fälle Tumore, nicht Personen. Berücksichtigt wurden Erkrankungen von Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose mindestens 18 Jahre alt waren und ihren Hauptwohnsitz im Freistaat hatten. Den Analysen liegt der Datenstand der Register vom 30. 11. 2019 zugrunde.

2.3.2. Tumorlokalisation

Mit der Lokalisation wird der Ausgangsort des Tumors gemäß der Internationalen Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie (ICD-O-3, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2014) angegeben. Karzinome der Lunge wurden hinsichtlich ihrer Lokalisation eingeteilt in: C34.0 (Hauptbronchus), C34.1 (Lungenoberlappen), C34.2 (Lungenmittellappen), C34.3 (Lungenunterlappen), C34.8 (mehrere Teilbereiche überlappend) und C34.9 (ohne nähere Angabe).

2.3.3. Histologien

Der mikroskopische Gewebeaufbau und das biologische Verhalten der Neubildung werden mithilfe des Histologie- oder Morphologiecodes der ICD-O-3 dargestellt (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2014). Dieser ist fünfstellig (vier Stellen für die histologische Bezeichnung und eine für das biologische Verhalten). Für den vorliegenden Bericht wurden ausschließlich Karzinome, d. h. Fälle mit Dignität /3 und den Histologien 8011 bis 8576, ausgewertet. Eine weitere Unterteilung erfolgte in kleinzellige Karzinome (Histologien 8041 bis 8045) und nicht kleinzellige Karzinome. Letztere wurden für einige Darstellungen weiter unterteilt in Adenokarzinome (Histologien 8140 – 8147, 8230, 8250 – 8255, 8260, 8310, 8480, 8481, 8490 und 8550), Plattenepithelkarzinome (Histologien 8070 – 8078, 8052, 8083 und 8084), nicht kleinzellige Karzinome (Histologie 8046) und Karzinoide (Histologien 8240 bis 8249).

2.3.4. TNM-Kategorien und Tumorstadien

Zur Beschreibung der anatomischen Ausbreitung maligner Tumoren wird eine international übliche Kategorisierung nach drei Komponenten vorgenommen (Wittekind, 2017). Dabei beschreibt die T-Kategorie (tumor) die Ausbreitung des Primärtumors, die N-Kategorie (node) das Fehlen oder Vorhandensein regionärer Lymphknotenmetastasen und die M-Kategorie (metastasis) das Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen. Die TNM-Kategorien können gemäß den Richtlinien der Union for International Cancer Control (UICC) zu Stadien gruppiert werden, die vornehmlich für die Beurteilung des voraussichtlichen weiteren Verlaufs verwendet werden (Wittekind, 2017). Je nach Ausprägung der einzelnen Kategorien werden zumeist vier UICC-Stadien von I bis IV unterschieden. Es sind zwei Klassifikationen möglich: eine prätherapeutische klinische Klassifikation (cTNM) und eine postoperative histopathologische Klassifikation (pTNM). Wenn nicht explizit anders angegeben, wurde für den Bericht das pTNM berücksichtigt, es sei denn, dieses lag nicht vor, es erfolgte keine Operation oder es erfolgte eine neoadjuvante Therapie.

2.3.5. Therapien

Für die Darstellung der Therapien wurden Operationen, systemische Therapien und Bestrahlungen innerhalb von 12 Monaten nach Diagnosestellung, aber nur bis zum Auftreten des ersten Rezidivs, ausgewertet. Tumorspezifische Operationen wurden anhand des Operationen- und Prozedurenschlüssels (OPS) dokumentiert (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2018). Es wurden nur tumorspezifische Resektionen, Exzisionen oder Destruktionen berücksichtigt. Bei Durchführung mehrerer organspezifischer Operationen wurde der radikalere Eingriff eingeschlossen. Als allgemein tumorresezierende Prozeduren wurden folgende OPS-Codes gezählt: 5-322*, 5-323*, 5-324*, 5-325*, 5-326*, 5-327* und 5-328*. Als anatomische Tumorresektionen wurden die OPS-Codes 5-323*, 5-324*, 5-325*, 5-326*, 5-327* und 5-328* berücksichtigt. Die folgenden OPS-Codes wurden als Rekonstruktionsresektionen gewertet: 5-324.a2, 5-324.a3, 5-324.a4, 5-324.b2, 5-324.b3, 5-324.b4, 5-324.22, 5-324.23, 5-324.32, 5-324.33, 5-324.34, 5-323, 5-325.1, 5-325.2, 5-325.3, 5-325.6, 5-325.7 und 5-325.8.

Für die zusammenfassende Darstellung der durchgeführten Therapien wurden je nach Durchführung oder Nicht-Durchführung von tumorresezierenden Operationen, Chemotherapie, Radiotherapie, Immuntherapie oder sonstiger systemischer Therapie folgende Gruppen unterschieden: nur Operation (Operation, keine Chemo- und Radiotherapie), nur Chemotherapie (Chemotherapie, keine Operation und Radiotherapie), nur Radiotherapie (Radiotherapie, keine Operation und Chemotherapie), Radiochemotherapie (Radio- und Chemotherapie, Zeitraum zwischen Beginn Radio- und Chemotherapie maximal 10 Wochen, keine Operation), OP+ (Operation, Chemo- und/oder Radiotherapie), Immuntherapie (Immuntherapie), sonstige Therapie (andere systemische Therapie, Chemo- und Radiotherapie, aber nicht im Abstand von 10 Wochen) und keine Therapie gemeldet.

2.3.6. Anzahl der tumorspezifischen Operationen pro Krankenhaus

Um den Einfluss des Fallzahlvolumens des operierenden Krankenhauses zu untersuchen, wurde für alle Fälle das operierende Krankenhaus identifiziert. Ausgeschlossen wurden Fälle, bei denen die Operation ambulant oder nicht in Sachsen durchgeführt wurde oder bei denen die operierende Einrichtung nicht dokumentiert war. Für jedes Krankenhaus wurde die Anzahl der im Zeitraum 2009 bis 2018 durchgeführten Operationen ermittelt und die durchschnittliche Anzahl der Operationen pro Jahr berechnet. Für den Gruppenvergleich wurde die von der DKG definierte Mindestmenge an anatomischen Tumorresektionen (OPS-Codes 5-323 – 5-328) pro Jahr herangezogen. Somit wurden Low-Volume-Krankenhäuser, die weniger als 75 Operationen pro Jahr durchgeführt hatten, von High-Volume-Krankenhäusern mit mindestens 75 Operationen pro Jahr unterschieden.

2.3.7. Regionale Auswertungen

Für die Fragestellung nach regionalen Besonderheiten wurden die Fälle nach dem Wohnort der betroffenen Patientinnen und Patienten den Landkreisen des Freistaates Sachsen zugeordnet. Dies sind die drei kreisfreien Städte Chemnitz, Dresden und Leipzig sowie der Erzgebirgskreis, der Landkreis Mittelsachsen, der Vogtlandkreis sowie die Landkreise Zwickau, Bautzen, Görlitz, Meißen, Sächsische Schweiz/Osterzgebirge, Leipzig und Nordsachsen. Da sich die Größe und Altersstruktur der Bevölkerung in den Landkreisen unterscheidet, können absolute Fallzahlen nicht direkt miteinander verglichen werden. Um dies zu ermöglichen, wurden altersstandardisierte Erkrankungsrate pro 100.000 Einwohner auf Basis des „alten Europastandard“ berechnet.

2.3.8. Statistische Analysen

Für deskriptive Darstellungen werden absolute Fallzahlen, Prozentwerte, Mittelwerte und Mediane angegeben. Bivariate Gruppenunterschiede wurden für nominalskalierte Variablen mithilfe von Chi²-Tests und für intervallskalierte Variablen mithilfe von t-Tests für unabhängige Stichproben auf statistische Signifikanz geprüft.

Überlebenszeitanalysen erfolgten nach der Methode der Kaplan-Meier-Schätzung. Es werden absolute 10-Jahres-Überlebensraten mit 95 %-Konfidenzintervallen dargestellt. Die absolute oder beobachtete Überlebensrate gibt an, welcher Anteil der Patientinnen und Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt (hier: 10 Jahre nach Diagnose) noch lebt. Berücksichtigt wurde das Gesamtüberleben, d. h. die Zeit von der Diagnose bis zum Tod unabhängig von der Todesursache.

Für die Analysen wurden nur Ersterkrankungen (Tumorfolgenummer = 1) und Fälle mit einer Überlebenszeit von mindestens einem Monat berücksichtigt. Bei Erkrankungsfällen, bei denen das Zielereignis (Tod) nicht dokumentiert war, wurde davon ausgegangen, dass die Betroffenen noch leben. In diesen Fällen wurde als Beobachtungsende der 31. 12. 2016 als Stichtag festgelegt.

Die mediane Überlebenszeit beschreibt den Zeitpunkt, zu dem noch 50 % der in die Überlebenszeitanalysen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten leben. Bivariate Unterschiede hinsichtlich dieses Zeitpunkts werden mithilfe von log-rank-Tests auf Signifikanz geprüft. Darüber hinaus wurden multivariate Cox-Regressionen durchgeführt, die Gruppenunterschiede unter Berücksichtigung von Kovariaten auf statistische Signifikanz prüfen. Als Kovariaten wurden das Alter und Geschlecht der Patientinnen und Patienten, die Lokalisation und das Tumorstadium der Erkrankung sowie das Einzugsgebiet des klinischen Krebsregisters verwendet.

2.4. Allgemeine Ergebnisse

Im Zeitraum 2009 bis 2018 wurden insgesamt 20.689 Fälle von Lungenkarzinomen in den vier klinischen Krebsregistern in Sachsen dokumentiert (Abbildung 2.1). Die jährliche Fallzahl variierte dabei zwischen 2.000 Fällen im Jahr 2009 und 2.119 Fällen im Jahr 2012. In allen Jahren war knapp die Hälfte der Fälle im Lungenoberlappen lokalisiert und etwa ein Viertel der Fälle im Lungenunterlappen. Die Anzahl und der Anteil der Fälle ohne genaue Angabe der Lokalisation (C34.9) ist über die Zeit zurückgegangen.

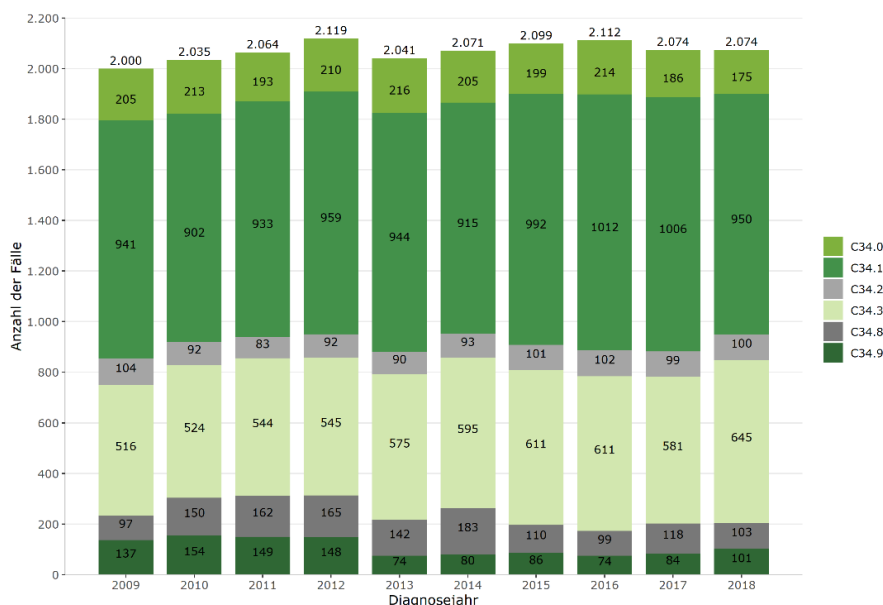


Abbildung 2.1: Absolute Fallzahl der Lungenkarzinome nach Diagnosejahr

Abbildung 2.2 macht deutlich, dass es sich bei etwa 15 % der dokumentierten Erkrankungen um kleinzellige Lungenkarzinome handelte. Unter den nicht kleinzelligen Karzinomen nahm der Anteil der Adenokarzinome über die Zeit von 35,9 % auf 42,0 % aller Fälle zu. Im Gegensatz dazu sanken die Anteile der Plattenepithelkarzinome von 32,4 % auf 28,7 % und der nicht kleinzelligen Karzinome von 7,6 % auf 3,7 %.

2. Aktuelle Ergebnisse zum Lungenkarzinom

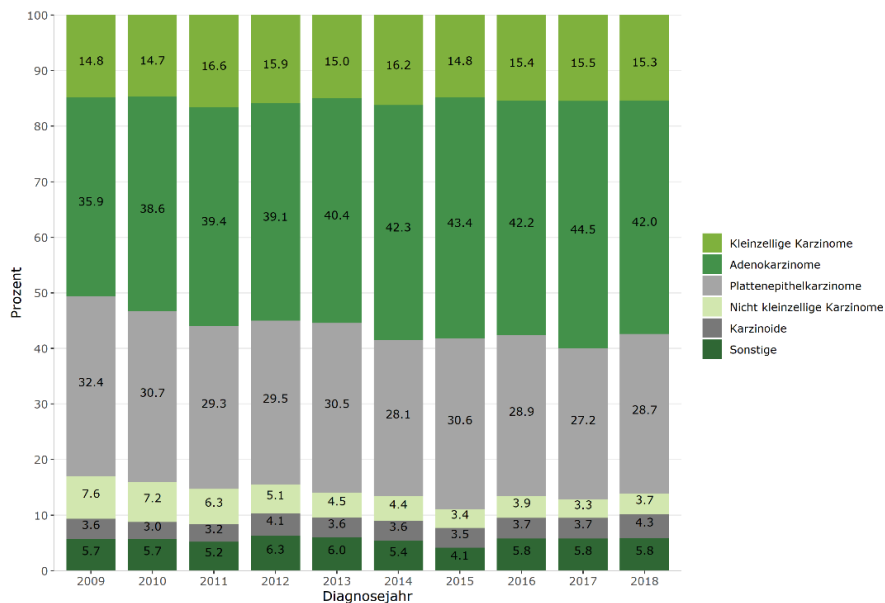


Abbildung 2.2: Histologie der Lungenkarzinome nach Diagnosejahr

Das absolute 10-Jahres-Überleben der Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinomen zeigt Abbildung 2.3. Bei Frauen lag die mediane Überlebenszeit mit 14,9 Monaten signifikant höher als bei Männern mit 10,5 Monaten. Nach 5 bzw. 10 Jahren waren noch 16,4 % bzw. 6,8 % der Männer und 25,0 % bzw. 16,2 % der Frauen am Leben.

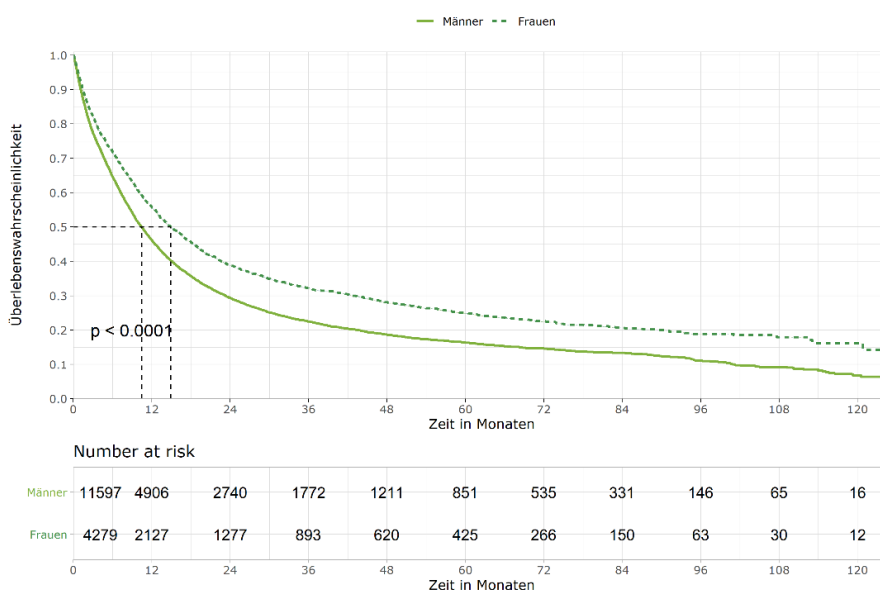


Abbildung 2.3: Absolutes 10-Jahres-Überleben bei Lungenkarzinomen nach Geschlecht

Die Überlebenszeit beim Lungenkarzinom wird maßgeblich durch den histologischen Typ der Erkrankung bestimmt (Abbildung 2.4). So lag das mediane Überleben beim kleinzelligen Karzinom bei 8,2 Monaten bei Männern und 10,1 Monaten bei Frauen, wohingegen beim nicht kleinzelligen Karzinom mediane Überlebenszeiten von 11,6 Monaten bzw. 17,8 Monaten erreicht wurden. Fünf Jahre nach der Diagnose lebten noch 6,5 % der Männer und 8,9 % der Frauen mit einem kleinzelligen Karzinom. Nach 10 Jahren waren es 3,7 % bzw. 6,7 %. Im Unterschied dazu lagen die 5- und 10-

Jahres-Überlebensraten beim nicht kleinzelligen Karzinom bei 18,5 % und 8,2 % bei Männern sowie 28,1 % und 18,1 % bei Frauen.

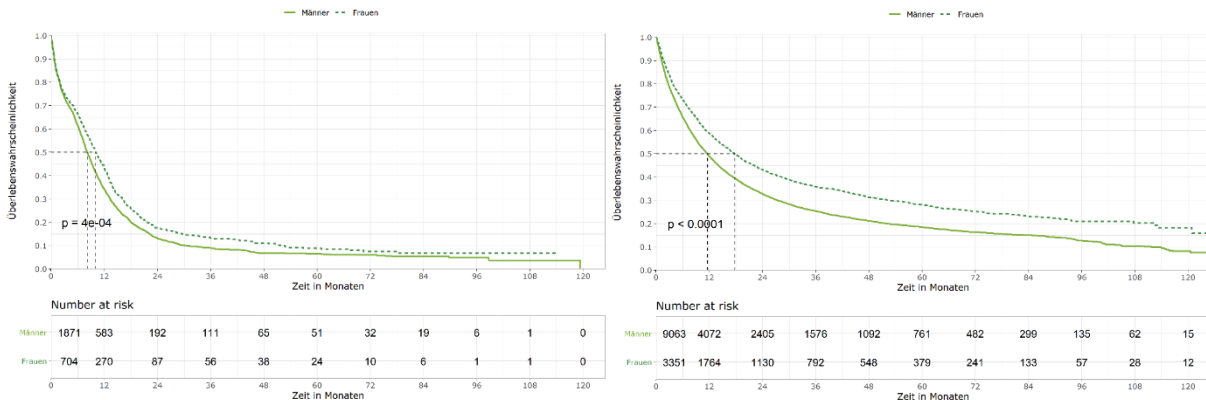


Abbildung 2.4: Absolutes 10-Jahres-Überleben nach Geschlecht für kleinzellige und nicht kleinzellige Karzinome

2.5. Stadienabhängige Prognose

Die Mehrheit der in den zehn Beobachtungsjahren dokumentierten Fälle konnte einem fortgeschrittenen Tumorstadium zugeordnet werden (Abbildung 2.5). So lag der Anteil der in das prognostisch ungünstigste Stadium IV eingruppierten Fälle bei mindestens 41,6 % im Jahr 2009 und maximal 52,7 % im Jahr 2018. Etwa ein weiteres Fünftel der Fälle fiel in Stadium III. Deutlich zurückgegangen ist der Anteil der Fälle ohne gültige Angabe zum Tumorstadium. Lag dieser im ersten Beobachtungsjahr noch bei 17,1 %, ging er bis zum Jahr 2018 auf 2,4 % zurück.

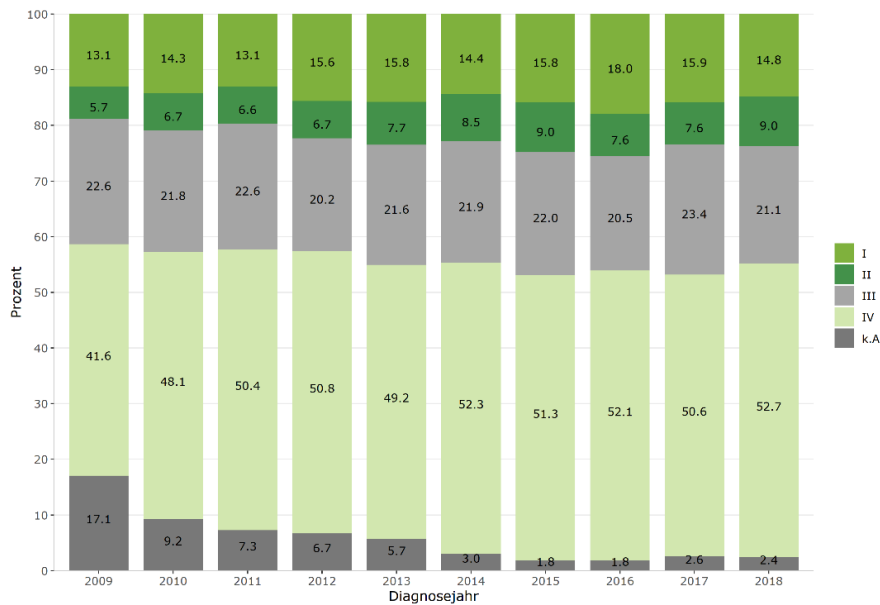


Abbildung 2.5: UICC-Stadien der Lungenkarzinome nach Diagnosejahr

2. Aktuelle Ergebnisse zum Lungenkarzinom

Das Tumorstadium hatte einen starken Einfluss auf die Prognose der Patientinnen und Patienten (Abbildung 2.6). Mit einem Tumor im Stadium I überlebten die Betroffenen im Median 84,1 Monate, im Stadium II 38,6 Monate, im Stadium III 15,9 Monate und im Stadium IV 6,7 Monate. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nach 5 Jahren noch am Leben waren, betrug 60,3 %, 40,0 %, 19,0 % und 5,5 %. Nach zehn Jahren waren es 34,6 %, 16,4 %, 6,8 % und 3,0 %.

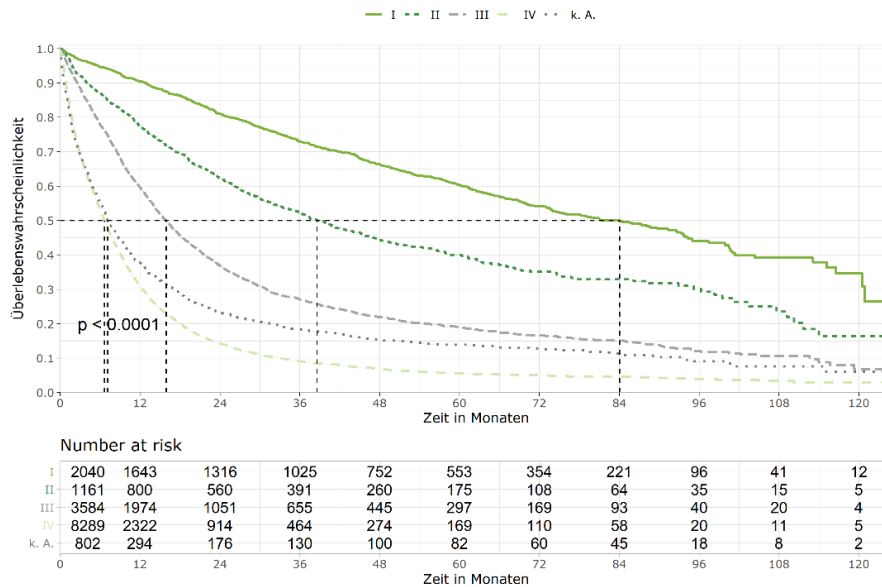


Abbildung 2.6: Absolutes 10-Jahres-Überleben bei Lungenkarzinomen nach UICC-Stadium

Die Verteilung der Tumorstadien unterschied sich deutlich zwischen kleinzelligen und nicht kleinzelligen Karzinomen (Abbildung 2.7). Mit 67,2 % lag der Anteil der in das Stadium IV eingruppierten Fälle bei den kleinzelligen Karzinomen noch einmal deutlich höher als bei den nicht kleinzelligen Karzinomen (46,6 %). Nur etwa 5 % aller kleinzelligen Karzinome ließen sich den Stadien I und II zuordnen, bei den nicht kleinzelligen Karzinomen waren es etwa 26 %.

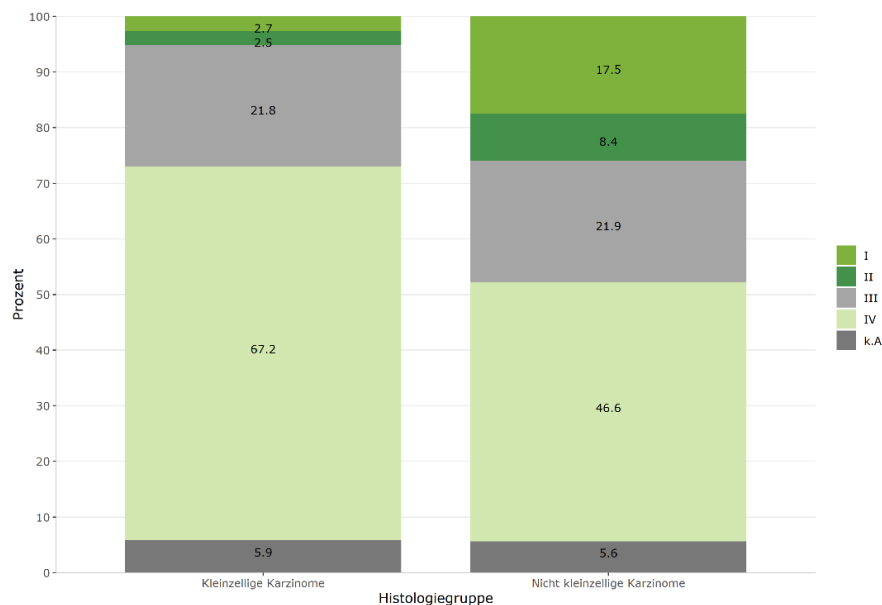


Abbildung 2.7: UICC-Stadien der Lungenkarzinome nach Histologiegruppe

Betrachtet man die Stadienverteilung der kleinzelligen Karzinome über die Zeit, fällt der deutliche Anstieg des Anteils der Fälle im Stadium IV auf (Abbildung 2.8). Lag dieser im Jahr 2009 noch bei 55,1 %, betrug er im Jahr 2018 70,1 %. Zwischen 18,4 % (2012) und 24,0 % (2009) der Fälle betrafen das Stadium III. Deutlich zurückgegangen ist der Anteil der nicht stadiengruppierbaren Fälle, von 16,9 % im Jahr 2009 auf 2,2 % im Jahr 2018.

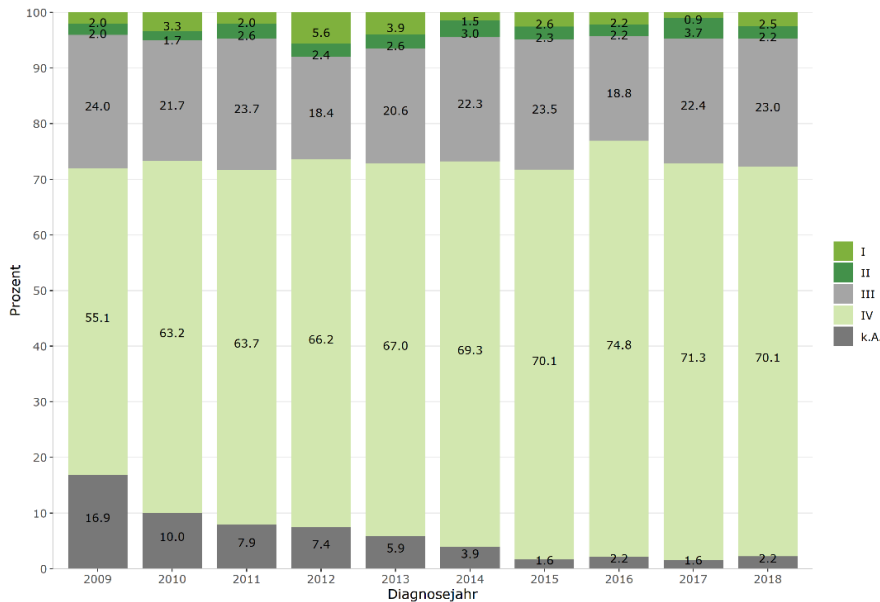


Abbildung 2.8: UICC-Stadien der kleinzelligen Lungenkarzinome nach Diagnosejahr

Die Ergebnisse der nach Tumorstadium stratifizierten Überlebenszeitanalysen für kleinzellige Karzinome zeigt Abbildung 2.9. Das mediane Überleben betrug im Stadium I 34,6 Monate und sank auf 15,4 Monate im Stadium II, auf 15,2 Monate im Stadium III und auf 7,0 Monate im Stadium IV. Fünf Jahre nach der Diagnose lebten noch 42,8 %, 22,0 %, 13,0 % bzw. 3,4 % der Patientinnen und Patienten. Nach zehn Jahren war keiner der Betroffenen mehr am Leben.

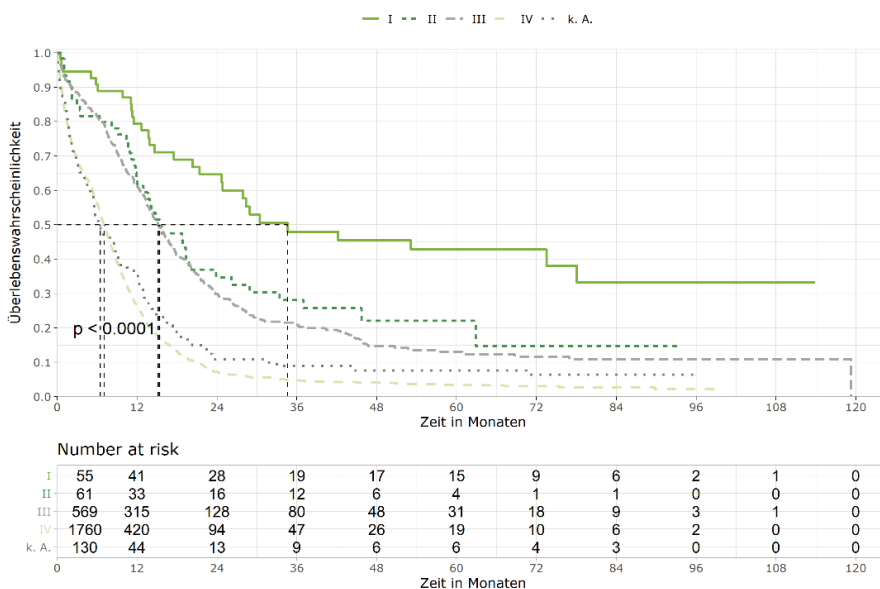


Abbildung 2.9: Absolutes 10-Jahres-Überleben bei kleinzelligen Lungenkarzinomen nach UICC-Stadium

2. Aktuelle Ergebnisse zum Lungenkarzinom

Auch bei den nicht kleinzelligen Karzinomen stieg der Anteil der Fälle im Stadium IV über die Zeit von 38,4 % im Jahr 2009 auf 49,5 % im Jahr 2018 an (Abbildung 2.10). Im Gegensatz dazu nahm der Anteil der Fälle, die keinem Stadium zugeordnet werden konnten, von 17,2 % auf 2,3 % ab.

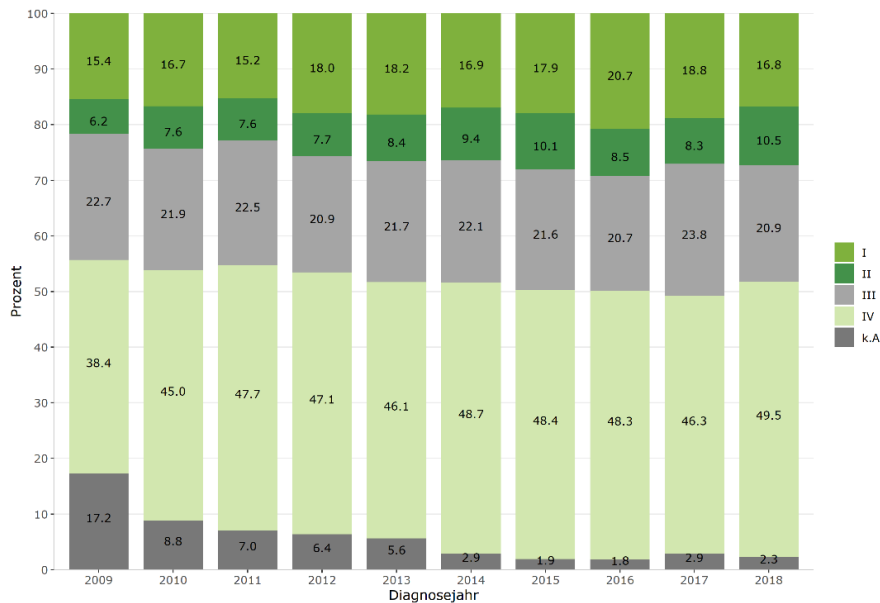


Abbildung 2.10: UICC-Stadien der nicht kleinzelligen Lungenkarzinome nach Diagnosejahr

Das stadienabhängige 10-Jahres-Überleben bei nicht kleinzelligen Lungenkarzinomen zeigt Abbildung 2.11. Patientinnen und Patienten im Stadium I überlebten im Median 87,4 Monate. In den weiteren Stadien waren es 74,7 Monate, 16,3 Monate und 6,6 Monate. Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten betragen im Stadium I 61,6 % und 35,4 %, im Stadium II 41,4 % und 16,9 %, im Stadium III 19,9 % und 7,7 % und im Stadium IV 6,0 % und 3,9 %.

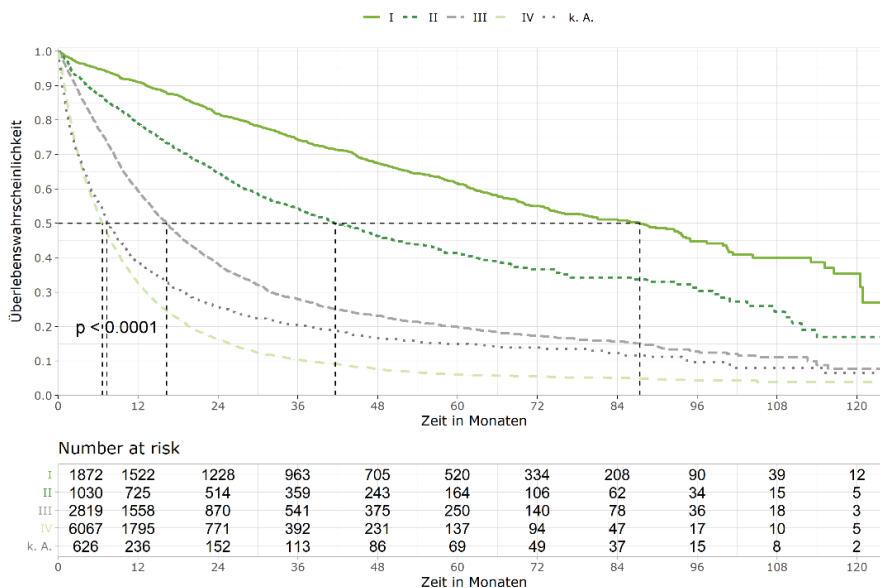


Abbildung 2.11: Absolutes 10-Jahres-Überleben bei nicht kleinzelligen Lungenkarzinomen nach UICC-Stadium

2.6. Regionale Unterschiede

In Abbildung 2.12 ist die absolute Fallzahl der Lungenkarzinome in den Diagnosejahren 2009 bis 2018 getrennt nach den Landkreisen des Freistaates Sachsen dargestellt. Die zahlenmäßig meisten Fälle traten mit 3.076 in der Stadt Leipzig auf. Für die beiden anderen kreisfreien Städte wurden 1.946 Fälle (Dresden) bzw. 1.362 Fälle (Chemnitz) dokumentiert. In den Landkreisen wiesen Zwickau (1.981 Fälle), der Erzgebirgskreis (1.776 Fälle) und Mittelsachsen (1.588 Fälle) die höchsten Fallzahlen auf. Die wenigsten Fälle wurden für Nordsachsen (1.127 Fälle), den Landkreis Sächsische Schweiz/Osterzgebirge (1.156 Fälle) und den Landkreis Meißen (1.191 Fälle) verzeichnet.

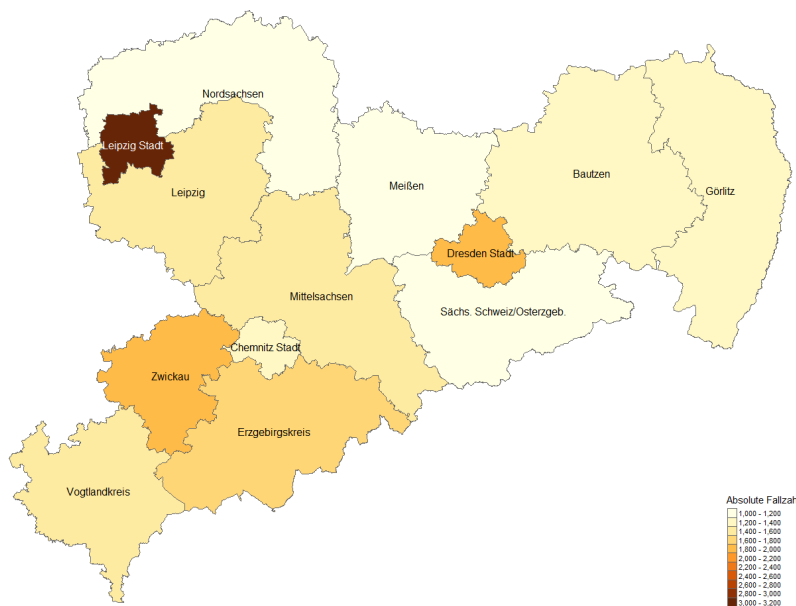


Abbildung 2.12: Absolute Fallzahl der Lungenkarzinome in den Diagnosejahren 2009 – 2018 nach Landkreis (Wohnort)

Um die unterschiedlichen Bevölkerungszahlen und Altersstrukturen in den Landkreisen zu berücksichtigen, wurde die durchschnittliche altersstandardisierte Erkrankungsrate pro 100.000 Einwohner berechnet (Abbildung 2.13). Diese war für die Stadt Leipzig (40,6 Fälle) am höchsten, gefolgt vom Landkreis Zwickau (34,2 Fälle) und den Landkreisen Nordsachsen (33,6 Fälle), Leipzig (33,3 Fälle) und dem Vogtlandkreis (33,1 Fälle). Die niedrigste Rate wies mit 22,8 Fällen pro 100.000 Einwohner der Landkreis Bautzen auf. Vergleichsweise niedrige Werte fanden sich auch für die Stadt Dresden (26,1 Fälle) und den Landkreis Sächsische Schweiz/Osterzgebirge (26,6 Fälle pro).

2. Aktuelle Ergebnisse zum Lungenkarzinom

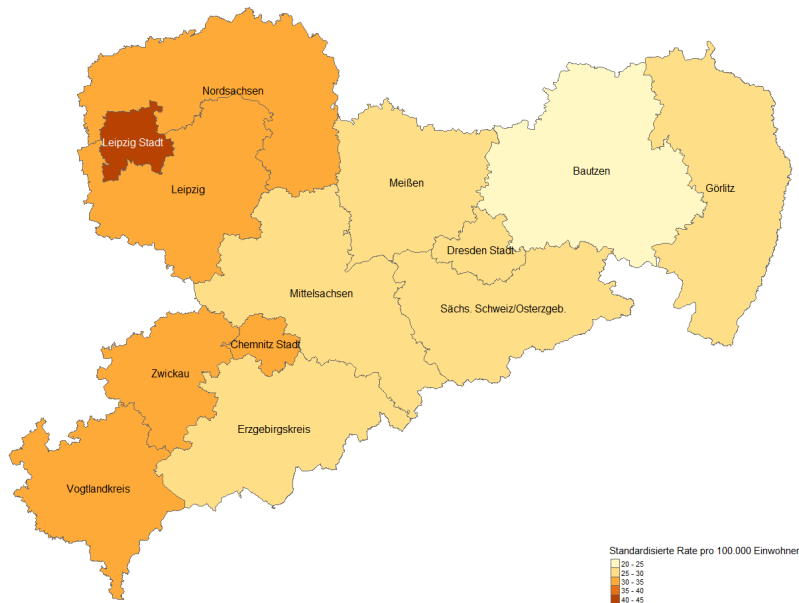


Abbildung 2.13: Durchschnittliche altersstandardisierte Erkrankungsrate pro 100.000 Einwohner der Lungenkarzinome in den Diagnosejahren 2009 – 2018 nach Landkreis (Wohnort)

In allen Landkreisen wurde die Mehrheit der dokumentierten Fälle einem fortgeschrittenen Tumorstadium zugeordnet (Abbildung 2.14). Allerdings variierte der Anteil der Fälle im Stadium IV zwischen 43,9 % in der Stadt Dresden und 55,3 % in der Stadt Chemnitz und im Vogtlandkreis. Der Anteil der Fälle im prognostisch günstigsten Stadium I war im Landkreis Leipzig mit 18,5 % sowie in den Städten Leipzig (17,2 %) und Dresden (17,1 %) am höchsten und im Landkreis Görlitz mit 11,7 % am niedrigsten.

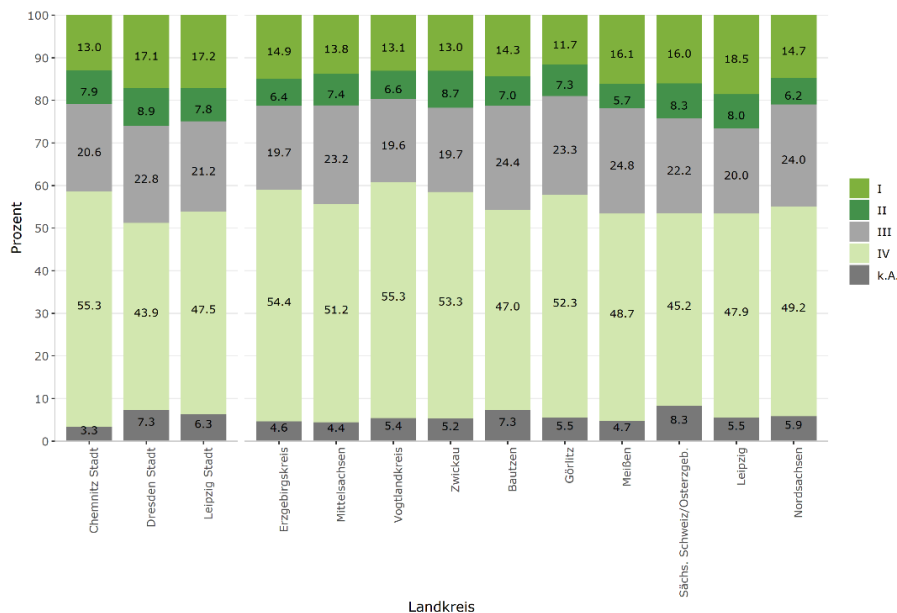


Abbildung 2.14: UICC-Stadien der Lungenkarzinome nach Landkreis (Wohnort)

Insgesamt waren etwa 15 % der Lungenkarzinome in Sachsen kleinzellige Karzinome. Unter diesem Durchschnittswert lagen die entsprechenden Anteile vor allem im Landkreis Mittelsachsen mit 13,0 %, in der Stadt Dresden mit 13,3 % und in der Stadt Chemnitz mit 14,0 % (Abbildung 2.15). Überdurchschnittliche Anteile kleinzelliger Karzinome fanden sich dagegen im Landkreis Görlitz (18,8 %), dem Vogtlandkreis (17,2 %), dem Landkreis Bautzen (17,0 %) und dem Landkreis Sächsische Schweiz/Osterzgebirge (16,9 %).

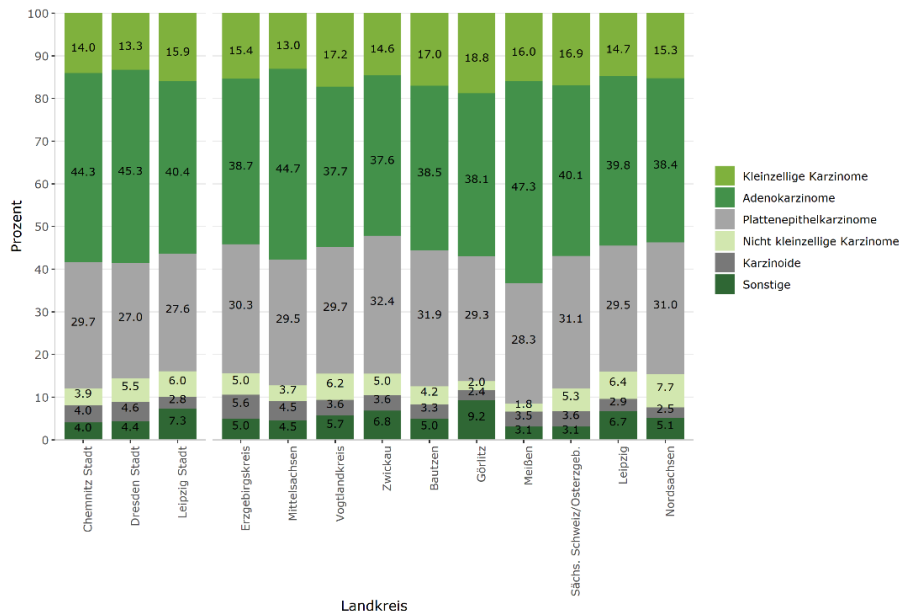


Abbildung 2.15: Histologie der Lungenkarzinome nach Landkreis (Wohnort)

Auffällige regionale Unterschiede sind vor allem im Hinblick auf die Durchführung der Radiotherapie und der Immuntherapie erkennbar (Abbildung 2.16). Bei Patientinnen und Patienten, die im Landkreis Bautzen wohnten, wurde mit 28,2 % ein besonders hoher Anteil nur bestrahlt. Ein vergleichsweise hoher Anteil dieser Therapieform fand sich außerdem in der Stadt Dresden (18,2 %) sowie in den Landkreisen Meißen (17,5 %), Görlitz (16,5 %) und Sächsische Schweiz/Osterzgebirge (16,3 %). Im Unterschied dazu wurden nur 3,0 % der Fälle in der Stadt Chemnitz und 4,2 % bzw. 4,4 % der Fälle im Vogtlandkreis und im Landkreis Zwickau ausschließlich bestrahlt. Der Anteil der Fälle, die mit einer Immuntherapie behandelt wurden, war in den Landkreisen Leipzig (5,0 %) und Bautzen (5,4 %) sowie in der Stadt Leipzig (5,5 %) am geringsten. Die höchsten Anteile gab es im Vogtlandkreis (14,4 %), der Stadt Chemnitz (10,9 %) und dem Landkreis Zwickau (10,8 %).

2. Aktuelle Ergebnisse zum Lungenkarzinom

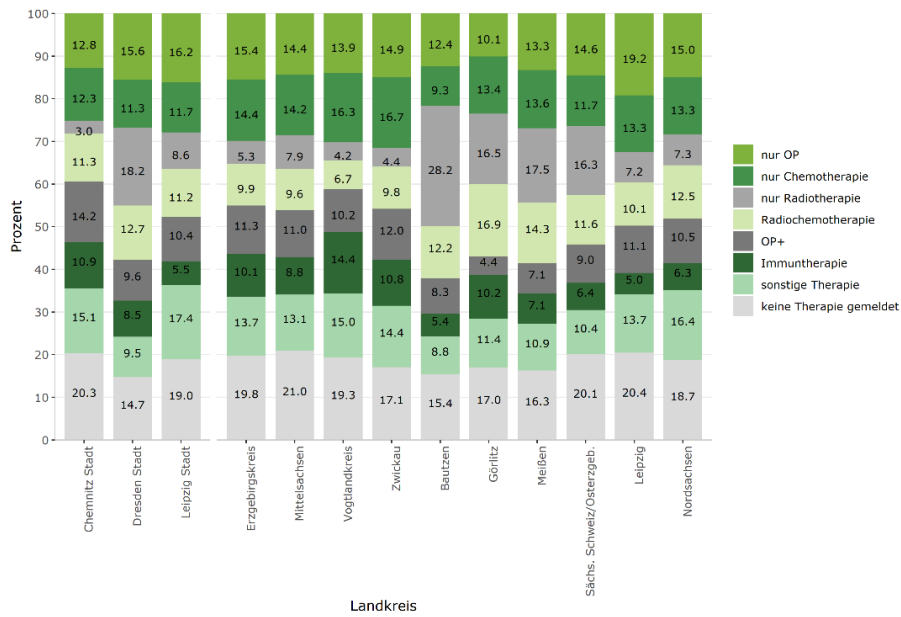


Abbildung 2.16: Therapieformen bei Lungenkarzinomen nach Landkreis (Wohnort)

2.7. Anzahl der tumorspezifischen Operationen pro Krankenhaus

In Sachsen hatten insgesamt 21 Krankenhäuser anatomische Lungenresektionen bei den in den klinischen Krebsregistern dokumentierten Fällen von Lungenkrebs durchgeführt (Abbildung 2.17). Drei dieser Krankenhäuser lagen über der von der DKG geforderten Anzahl von 75 Resektionen pro Jahr (durchschnittlich 98,9 bzw. 81,1 bzw. 77,9 Resektionen pro Jahr), die anderen darunter. Vier Krankenhäuser führten nur eine einzige anatomische Tumorresektion in den zehn Beobachtungsjahren durch.

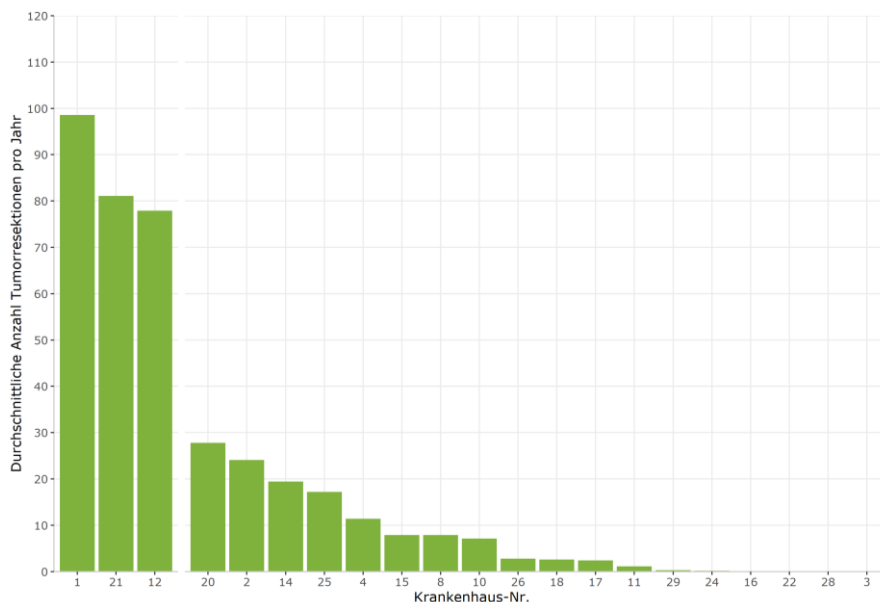


Abbildung 2.17: Durchschnittliche Anzahl der Lungenresektionen pro Jahr pro Krankenhaus

Die genaue Art der durchgeführten tumorspezifischen Operationen, die in den drei Zentren und den anderen Krankenhäusern vorgenommen wurden, ist in Abbildung 2.18 dargestellt. Fast zwei Drittel der Operationen (61,3 % bzw. 62,6 %) waren einfache Lobektomien oder Bilobektomien der Lunge (OPS-Code 5-324). In 16,0 % bzw. 15,0 % der Fälle handelte es sich um atypische Lungenresektionen (OPS-Code 5-322). Es waren keine Unterschiede zwischen den zwei Gruppen von Krankenhäusern erkennbar.

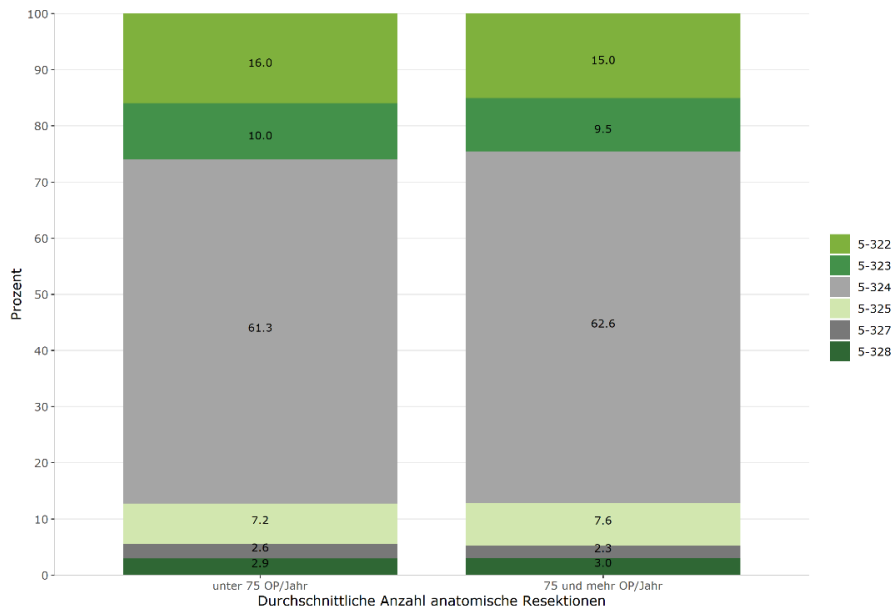


Abbildung 2.18: Durchgeführte Operationen nach Anzahl der Lungenresektionen pro Jahr pro Krankenhaus

In einem weiteren Schritt wurde die Anzahl der in jedem Krankenhaus durchgeführten Operationen in Rekonstruktionsresektionen und sonstige Tumorsektionen aufgeteilt (Abbildung 2.19). Aus der Abbildung wird deutlich, dass die absolute Anzahl und der Anteil der Rekonstruktionsresektionen in den drei Zentren tendenziell höher war als in den Krankenhäusern mit weniger als 75 Operationen pro Jahr. Eine Ausnahme stellte Krankenhaus-Nr. 2 dar, das bei einer vergleichsweise geringen Anzahl tumorspezifischer Operationen den höchsten Anteil an Rekonstruktionsresektionen aufwies (29,8 %).

2. Aktuelle Ergebnisse zum Lungenkarzinom

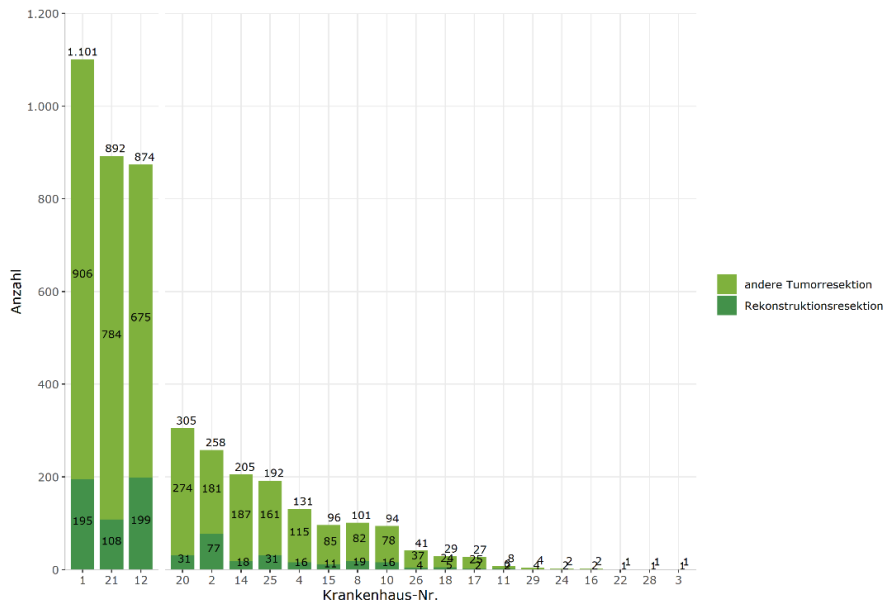


Abbildung 2.19: Anzahl durchgeführter Rekonstruktionsresektionen pro Krankenhaus

Für die weiteren Analysen wurden neben den Krankenhäusern auch die dokumentierten Tumorfälle in zwei Gruppen basierend auf der durchschnittlichen Anzahl tumorresezierender Operationen eingeteilt (Abbildung 2.20). Von den insgesamt 20.689 histologisch gesicherten Lungenkarzinomen aus den Diagnosejahren 2009 bis 2018 wurden 5.133 Fälle operiert. Von diesen wurden 768 Fälle ausgeschlossen, bei denen die Operationen nicht in Sachsen durchgeführt wurde oder das operierende Krankenhaus nicht dokumentiert war. Es verblieben 4.365 Fälle, von denen 2.867 Fälle (65,7 %) in einem High-Volume-Krankenhaus mit mehr als 75 Operationen pro Jahr und 1.498 Fälle (34,3 %) in einem Low-Volume-Krankenhaus mit weniger als 75 Operationen pro Jahr behandelt wurden.

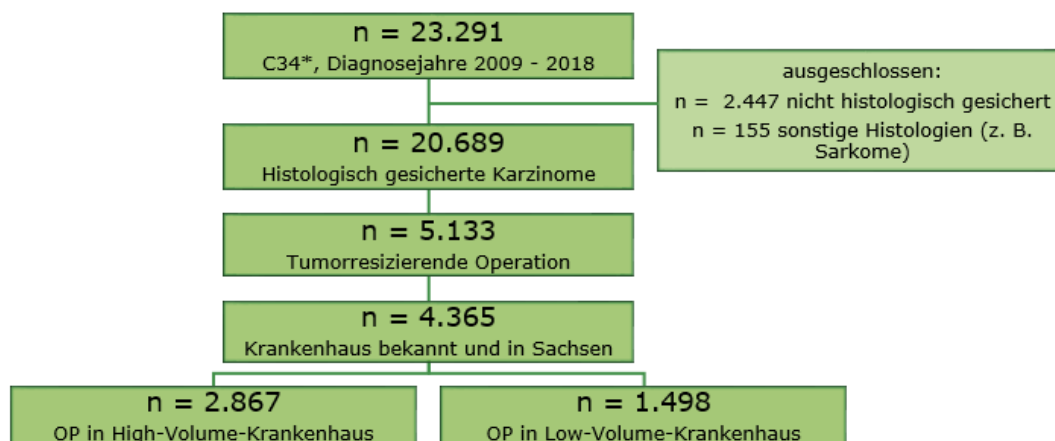


Abbildung 2.20: Flow-Chart der Fälle zur Anzahl der Tumorresektionen pro Krankenhaus beim Lungenkarzinom

Eine Beschreibung der Patientencharakteristika in Zentren und kleineren Krankenhäusern zeigt Tabelle 2.1. Keine Unterschiede fanden sich bezüglich des Durchschnittsalters und des Geschlechts. Die Patientinnen und Patienten waren 67 alt, etwas mehr als zwei Drittel waren männlich. Ein kleiner aber signifikanter Unterschied zeigte sich bei der Tumorlokalisation. In kleineren Krankenhäusern waren Tumore des Hauptbronchus häufiger (1,6 % vs. 0,7 %), Tumore des Lungenoberlappens (53,9 % vs. 54,6 %) und des Lungenmittellappens (5,7 % vs. 6,7 %) dagegen seltener als in Zentren. Auch hinsichtlich des Tumorstadiums zeigte sich ein signifikanter Unterschied. In Zentren wurden häufiger Fälle in den Stadien III (20,8 % vs. 17,6 %) oder IV (8,5 % vs. 7,6 %) behandelt.

Tabelle 2.1: Patientencharakteristika nach Anzahl der Lungenresektionen pro Jahr

	UNTER 75 OP/JAHR	75+ OP/JAHR	SIGN.	GESAMT
Alter (in Jahren)			n. s.	
Mittelwert	67,0	67,0		67,0
Median	68,0	68,0		68,0
Altersgruppen (Prozent)			n. s.	
< 60 Jahre	31,2	31,6		31,5
60 – 69 Jahre	39,9	38,6		39,1
70 – 79 Jahre	6,6	7,6		7,3
≥ 80 Jahre	22,3	22,1		22,2
Geschlecht (Prozent)			n. s.	
Männer	69,4	67,4		68,1
Frauen	30,6	32,6		31,9
Lokalisation (Prozent)			p < 0,05	
C34.0	1,6	0,7		1,0
C34.1	53,9	54,6		54,4
C34.2	5,7	6,7		6,3
C34.3	36,2	35,9		36,0
C34.8	1,9	1,8		1,9
C34.9	0,7	0,4		0,5
Stadium (Prozent)			p < 0,05	
Stadium 0	0,1	-		0,0
Stadium I	49,8	48,8		49,1
Stadium II	22,0	19,9		20,6
Stadium III	17,6	20,8		19,7
Stadium IV	7,6	8,5		8,2
k. A.	2,9	2,1		2,4
GESAMT (FALLZAHL)	1.498	2.867		4.365

2. Aktuelle Ergebnisse zum Lungenkarzinom

Die Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen für die in Zentren bzw. kleineren Krankenhäusern behandelten Patientinnen und Patienten zeigt Abbildung 2.21. Die mediane Überlebenszeit war mit 74,7 Monaten in High-Volume-Krankenhäusern signifikant länger als in Low-Volume-Krankenhäusern mit 61,5 Monaten. Dieser Unterschied blieb auch in der multivariaten Cox-Regression unter Kontrolle von Geschlecht, Alter, Lokalisation, Stadium und Register statistisch signifikant ($p < 0,001$). Auch die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten lagen in den Zentren mit 55,6 % und 30,6 % höher als in den kleineren Häusern mit 51,4 % und 24,2 %.

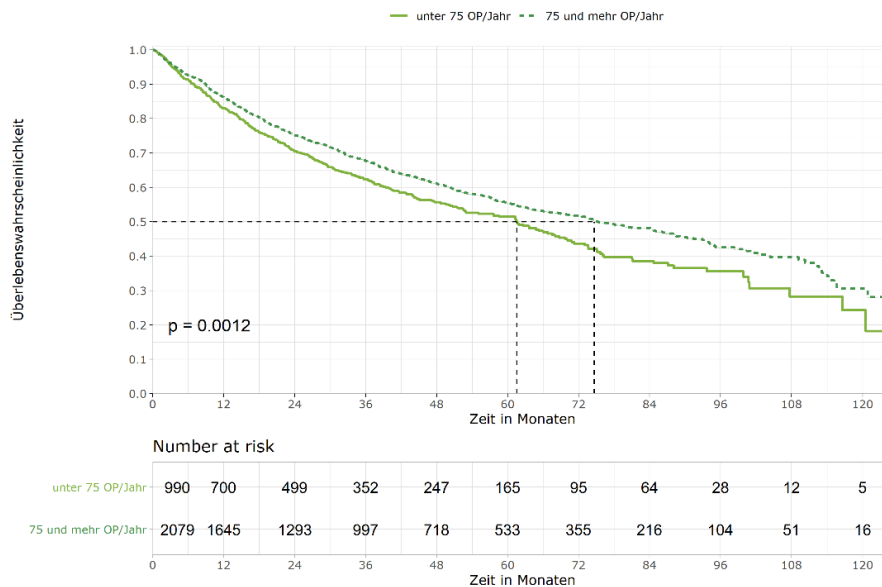


Abbildung 2.21: Absolutes 10-Jahres-Überleben nach Anzahl der Lungenresektionen pro Jahr

Auch bei ausschließlicher Betrachtung von Fällen mit Tumorstadium I war ein signifikanter Unterschied zwischen den Krankenhausgruppen erkennbar (Abbildung 2.22). Patientinnen und Patienten, die in Zentren behandelt wurden, überlebten im Median 115,2 Monate im Vergleich zu 81,1 Monaten bei Behandlung in kleineren Häusern. Die Überlebensraten nach 5 bzw. 10 Jahren betragen 70,6 % bzw. 47,4 % (high volume) im Vergleich zu 66,0 % bzw. 32,6 % (low volume).

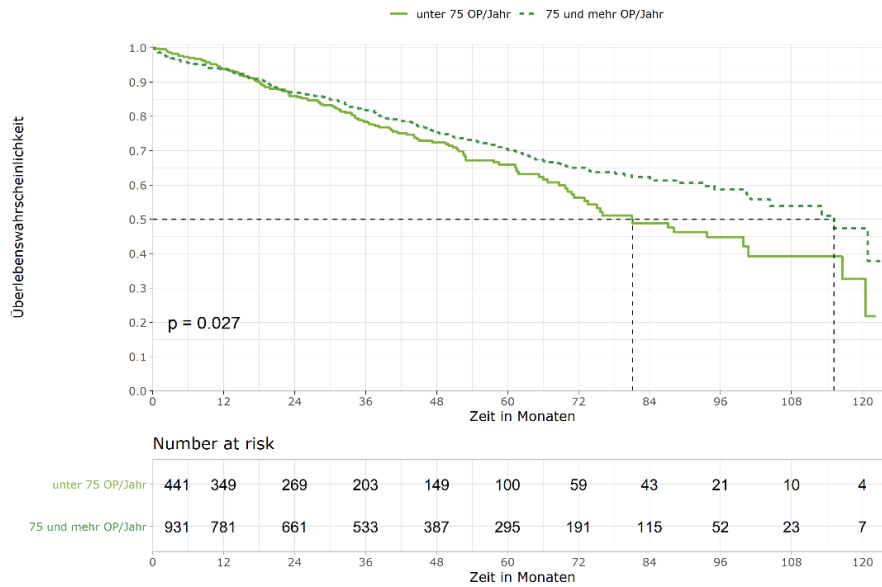


Abbildung 2.22: Absolutes 10-Jahres-Überleben nach Anzahl der Lungenresektionen pro Jahr im Stadium I

Kein signifikanter Unterschied im Überleben zeigte sich bei Patientinnen und Patienten im Tumorstadium II, auch wenn die mediane Überlebenszeit in High-Volume-Krankenhäusern höher lag als in Low-Volume-Krankenhäusern (68,6 vs. 50,3 Monate). Fünf bzw. 10 Jahre nach der Diagnose lebten noch 52,8 % bzw. 22,6 % der in Zentren Behandelten und 49,1 % und 14,6 % der in kleinen Krankenhäusern Behandelten.

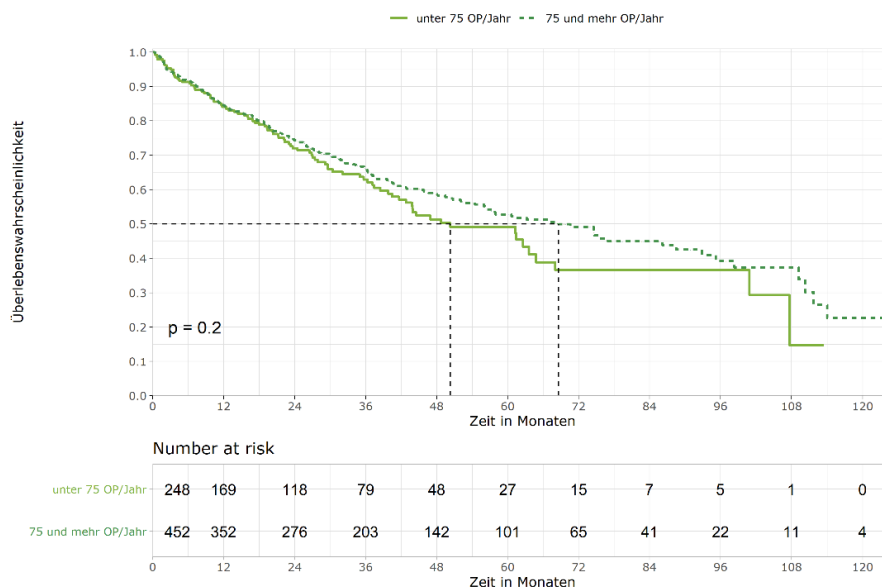


Abbildung 2.23: Absolutes 10-Jahres-Überleben nach Anzahl der Lungenresektionen pro Jahr im Stadium II

2. Aktuelle Ergebnisse zum Lungenkarzinom

Patientinnen und Patienten mit einem Lungenkarzinom im Stadium III überlebten durchschnittlich länger, wenn sie in einem Krankenhaus mit mindestens 75 Resektionen pro Jahr behandelt wurden (mediane Überlebenszeit 40,6 vs. 24,8 Monate). Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten betragen in Zentren 40,3 % und 24,9 %. In kleineren Krankenhäusern lagen sie bei 37,6 % und 27,7 %.

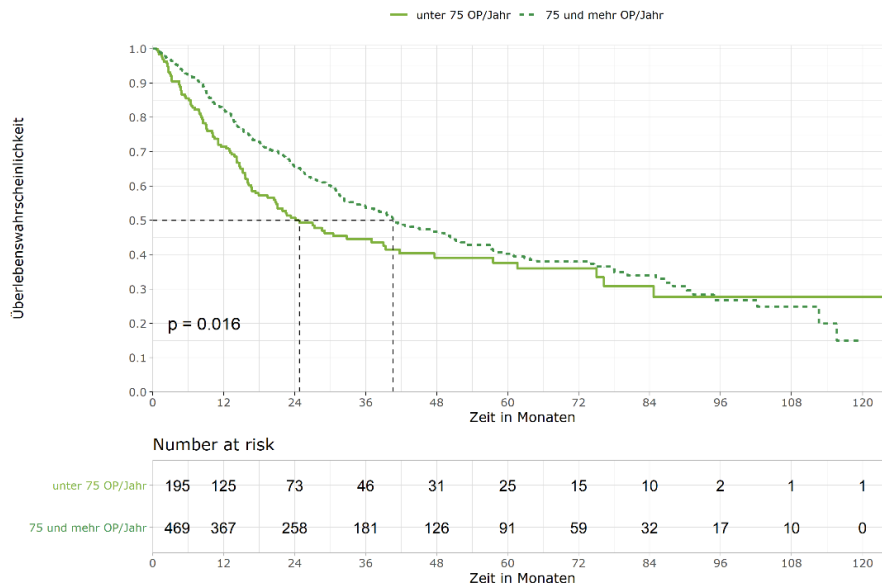


Abbildung 2.24: Absolutes 10-Jahres-Überleben nach Anzahl der Lungenresektionen pro Jahr im Stadium III

Die mediane Überlebenszeit der Patientinnen und Patienten im Stadium IV unterschied sich nicht signifikant zwischen High-Volume-Krankenhäusern und Low-Volume-Krankenhäusern (17,9 vs. 14,2 Monate). Fünf Jahre nach der Diagnose lebten noch 24,2 % bzw. 20,6 % der Betroffenen. Nach 10 Jahren war kein Patient aus kleineren Krankenhäusern mehr am Leben. In Zentren überlebten 20,2 % die ersten 10 Jahre.

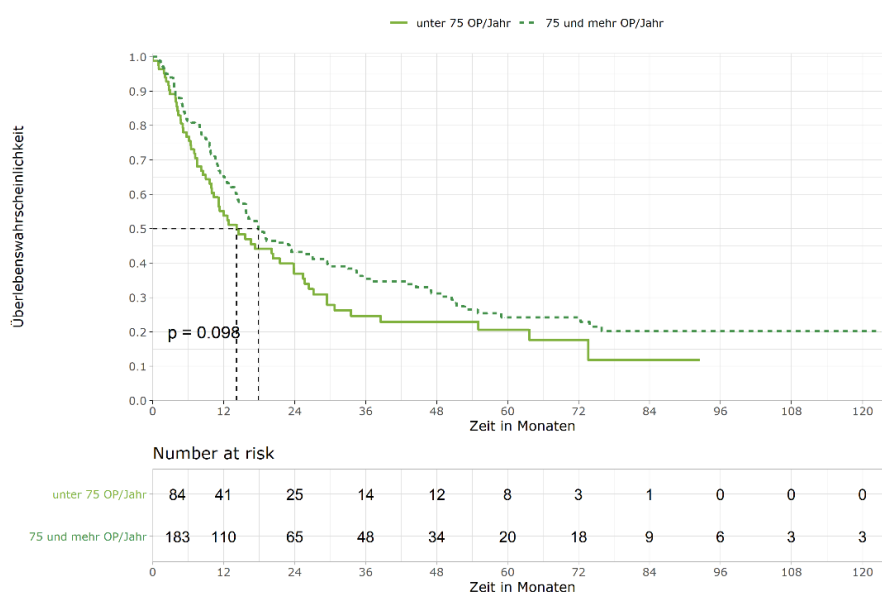


Abbildung 2.25: Absolutes 10-Jahres-Überleben nach Anzahl der Lungenresektionen pro Jahr im Stadium IV

2.8. Überleben nach Therapieform

Für den letzten Themenkomplex wurden die Fälle je nach durchgeführter Primärtherapie (innerhalb von 12 Monaten nach der Diagnose, aber vor dem 1. Rezidiv) in acht Gruppen aufgeteilt (Abbildung 2.26). Von den 20.689 histologisch gesicherten Karzinomen wurden 3.360 Fälle nur operiert, 2.893 Fälle erhielten ausschließlich eine Chemotherapie, 1.980 ausschließlich eine Radiotherapie und 2.337 eine Radiochemotherapie. Insgesamt 1.773 Fälle erhielten zusätzlich zu einer Operation eine Chemo- und/oder Radiotherapie und 1.728 Fälle wurden mit einer Immuntherapie behandelt. Eine sonstige Therapie, die überwiegend aus einer Chemo- und Radiotherapie bestand, die in einem größeren zeitlichen Abstand als 10 Wochen durchgeführt wurden, fand in 2.614 Fällen statt und für 4.004 Fälle war keine Therapie dokumentiert.

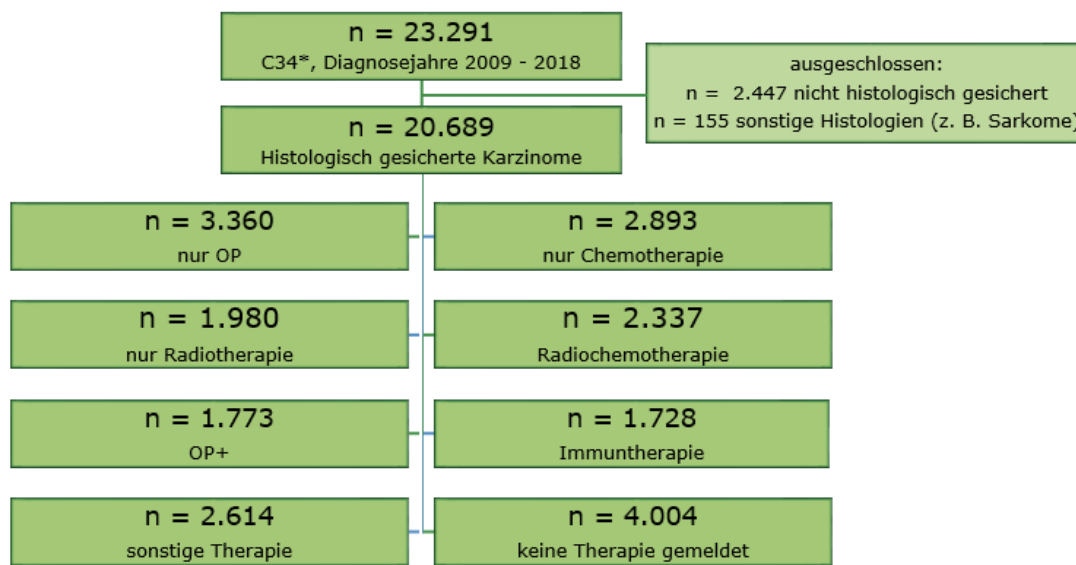


Abbildung 2.26: Flow-Chart der Fälle zur Therapieform beim Lungenkarzinom

Die Art der durchgeführten Therapie unterschied sich deutlich zwischen den Tumorstadien (Abbildung 2.27). Im Stadium I war die ausschließliche Operation die Standardtherapie, die bei knapp drei Viertel der Fälle (73,6 %) zum Einsatz kam. Auch im Stadium II war die Operation die häufigste Therapieform – in 36,3 % der Fälle als alleinige Therapie und in weiteren 31,3 % der Fälle in Kombination mit einer Chemo- und/oder Radiotherapie. Bei Tumoren im Stadium III kamen verschiedene Therapiemöglichkeiten zum Einsatz. Am häufigsten war mit 22,2 % die Radiochemotherapie, gefolgt von einer Operation mit Chemo- und/oder Radiotherapie (16,1 %), einer sonstigen Therapie (12,6 %) und einer alleinigen Radiotherapie (12,1 %). Im fortgeschrittenen Stadium IV erhielten 20,8 % ausschließlich eine Chemotherapie, 18,2 % eine sonstige Therapie und 14,0 % eine Immuntherapie. Der Anteil der Fälle, für die keine Therapie dokumentiert war, nahm von 8,7 % im Stadium I auf 22,9 % im Stadium IV zu.

2. Aktuelle Ergebnisse zum Lungenkarzinom

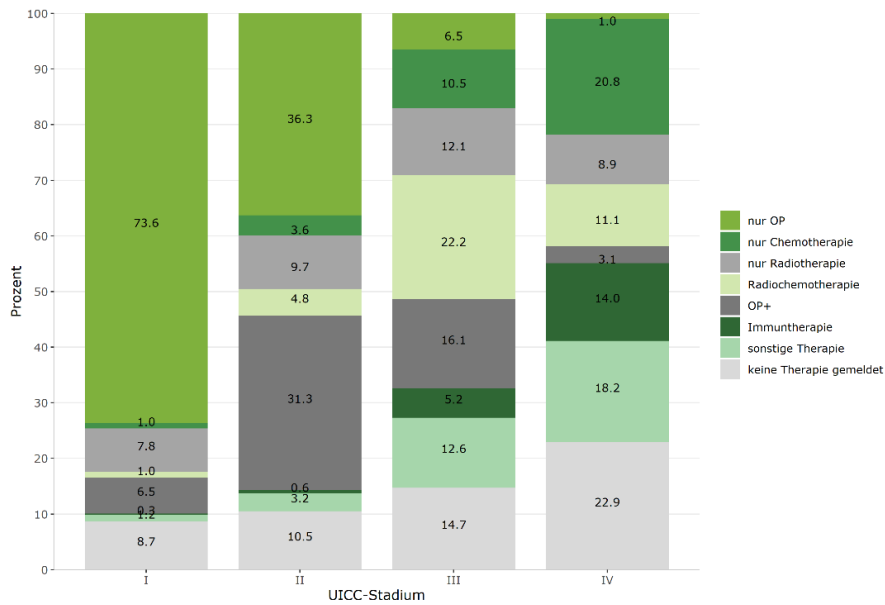


Abbildung 2.27: Therapieformen bei Lungenkarzinomen nach UICC-Stadium

Über alle Stadien hinweg zeigten sich je nach Behandlungsverfahren deutliche Unterschiede in der Überlebenszeit der Patientinnen und Patienten (Abbildung 2.28). Die medianen Überlebenszeiten betrugen 84,7 Monate bei ausschließlicher Operation, 48,2 Monate bei Operation plus Chemo- und/oder Radiotherapie, 14,2 Monate bei Immuntherapie, 11,7 Monate bei Radiochemotherapie, 10,5 Monate bei sonstiger Therapie, 6,8 Monate bei ausschließlicher Chemotherapie, 6,6 Monate bei ausschließlicher Radiotherapie und 2,2 Monate ohne dokumentierte Therapie.

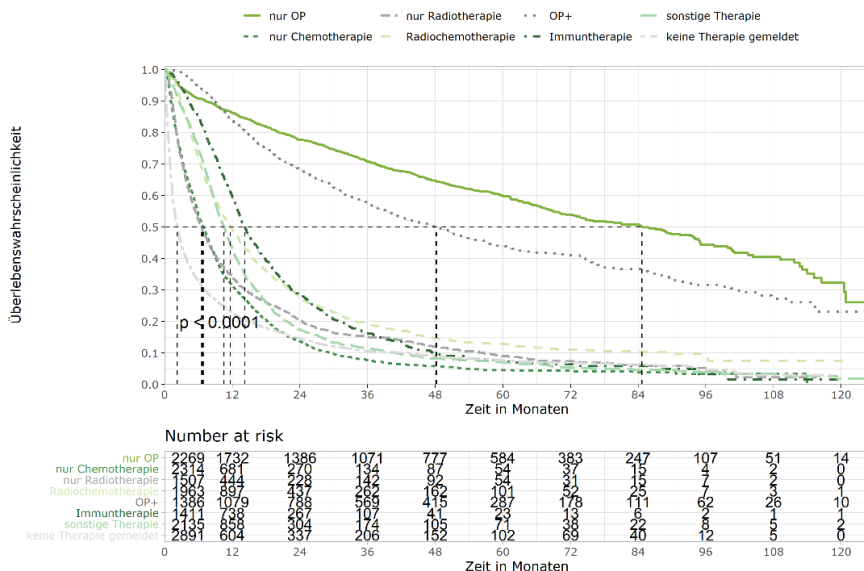


Abbildung 2.28: Absolutes 10-Jahres-Überleben bei Lungenkarzinomen nach Therapieform

Über alle zehn Beobachtungsjahre hinweg war die alleinige Operation die Standardtherapie für Fälle im Tumorstadium I (Abbildung 2.29). Ihr Anteil stieg von 69,1 % im Jahr 2009 auf 77,1 % im Jahr 2018. Gesunken ist der Anteil der Fälle ohne dokumentierte Therapie. Dieser war in den Jahren 2014 (12,4 %) und 2012 (10,4 %) am höchsten und lag im Jahr 2018 nur noch bei 4,6 %.

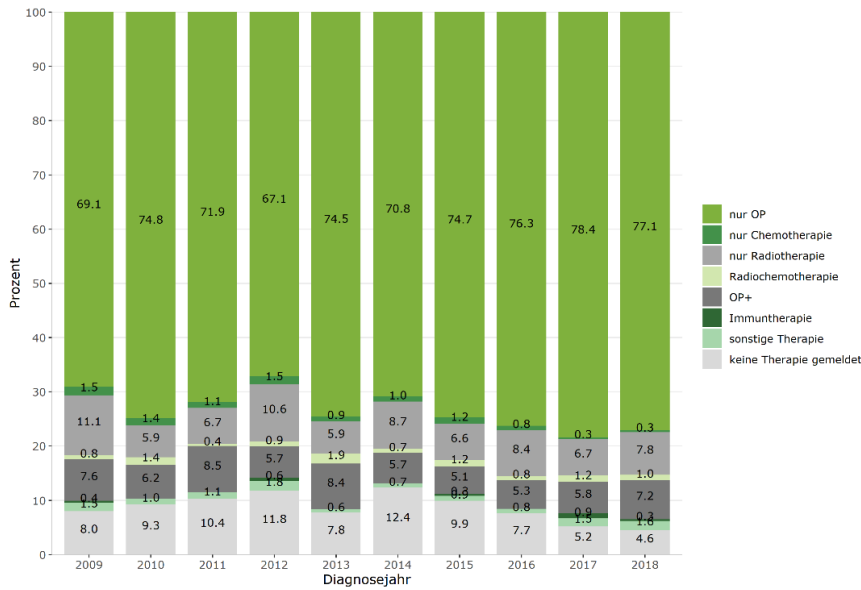


Abbildung 2.29: Therapieformen bei Lungenkarzinomen im Stadium I

Die Überlebenszeit der Patientinnen und Patienten getrennt nach den relevanten Therapieformen im Stadium I zeigt Abbildung 2.30. Das mediane Überleben betrug 100,7 Monate bei alleiniger Operation, 75,1 Monate bei Operation und Chemo- und/oder Radiotherapie, 36,1 Monate ohne dokumentierte Therapie und 28,8 Monate bei alleiniger Radiotherapie. Die entsprechenden 5-Jahres-Überlebensraten lagen bei 68,9 %, 64,5 %, 35,3 % und 26,9 %.

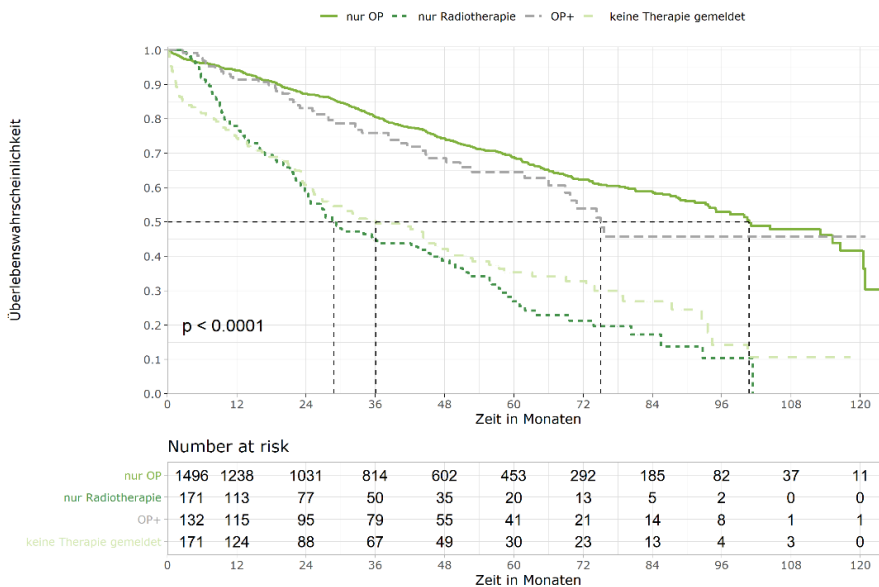


Abbildung 2.30: Absolutes 10-Jahres-Überleben bei Lungenkarzinomen nach Therapieform im Stadium I

Auch im Stadium II war die Operation (mit oder ohne zusätzliche Therapie) über alle Beobachtungsjahre die häufigste Therapieform (Abbildung 2.31). Im Jahr 2009 überwog der Anteil der Fälle mit zusätzlicher Chemo- und/oder Radiotherapie (40,4 %) den Anteil der alleinigen Operation (29,8 %). Im Jahr 2018 wurde mit 38,5 % etwas häufiger nur eine Operation durchgeführt als zusätzlich eine Chemo- und/oder Radiotherapie (33,7 %).

2. Aktuelle Ergebnisse zum Lungenkarzinom

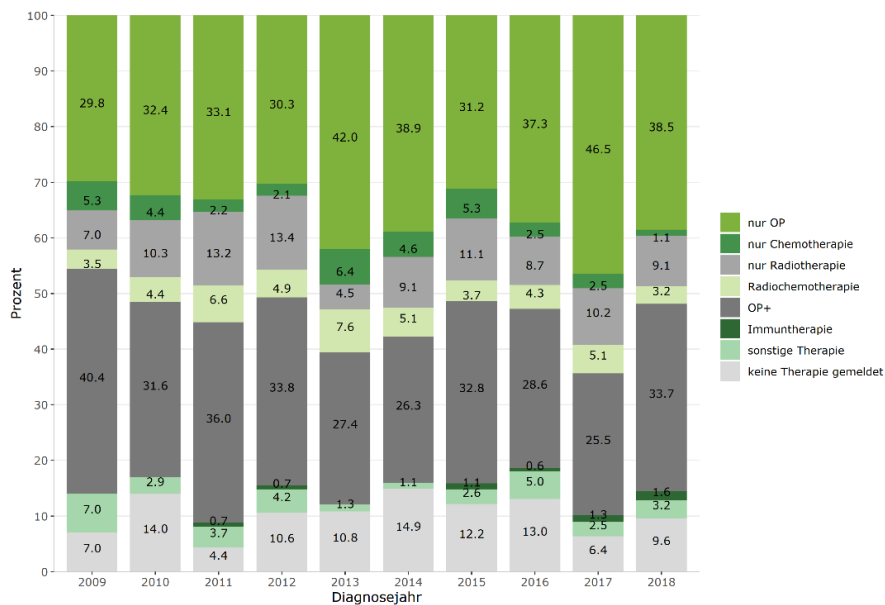


Abbildung 2.31: Therapieformen bei Lungenkarzinomen im Stadium II

Je nach durchgeführter Therapie unterschied sich die Überlebenszeit der Patientinnen und Patienten im Stadium II (Abbildung 2.32). Das mediane Überleben war am längsten, wenn eine Operation mit zusätzlicher Chemo- und/oder Radiotherapie durchgeführt wurde (77,0 Monate). Bei alleiniger Operation betrug es 50,3 Monate, bei Radiochemotherapie 31,9 Monate, bei alleiniger Radiotherapie 18,8 Monate und ohne dokumentierte Therapie 7,9 Monate. Fünf Jahre nach der Diagnose lebten jeweils noch 55,8 %, 46,9 %, 30,1 %, 8,7 % bzw. 7,2 % der Patientinnen und Patienten.

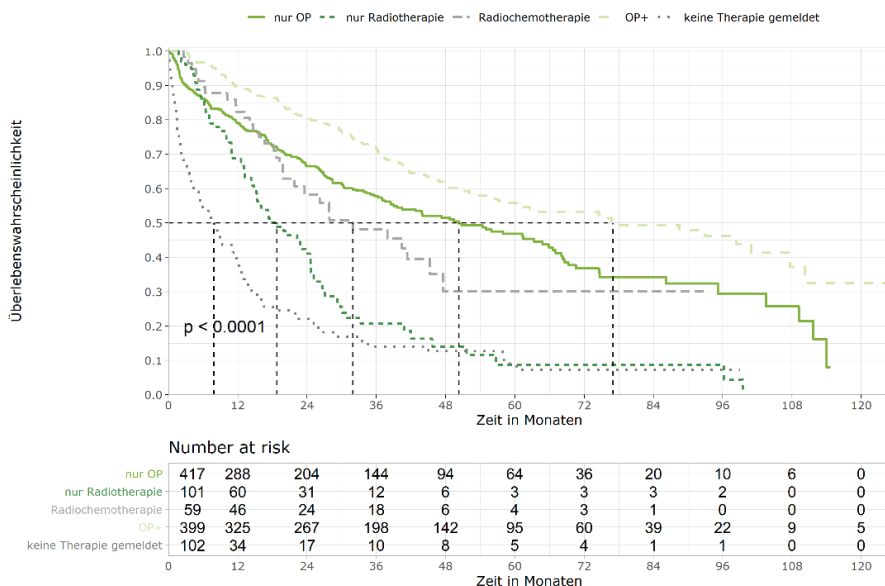


Abbildung 2.32: Absolutes 10-Jahres-Überleben bei Lungenkarzinomen nach Therapieform im Stadium II

Im Stadium III nahm der Anteil der Fälle, die nur operiert wurden, zwischen 2009 und 2018 von 4,7 % auf 8,9 % zu (Abbildung 2.33). Ein deutlicher Anstieg war auch für die Immuntherapie zu verzeichnen, deren Anteil im gleichen Zeitraum von 2,7 % auf 13,0 % anstieg. Rückläufig war der Anteil der alleinigen Chemotherapie (14,0 % vs. 8,0 %), der sonstigen Therapie (17,1 % vs. 14,9 %) und der Fälle ohne dokumentierte Therapie (15,3 % vs. 10,8 %).

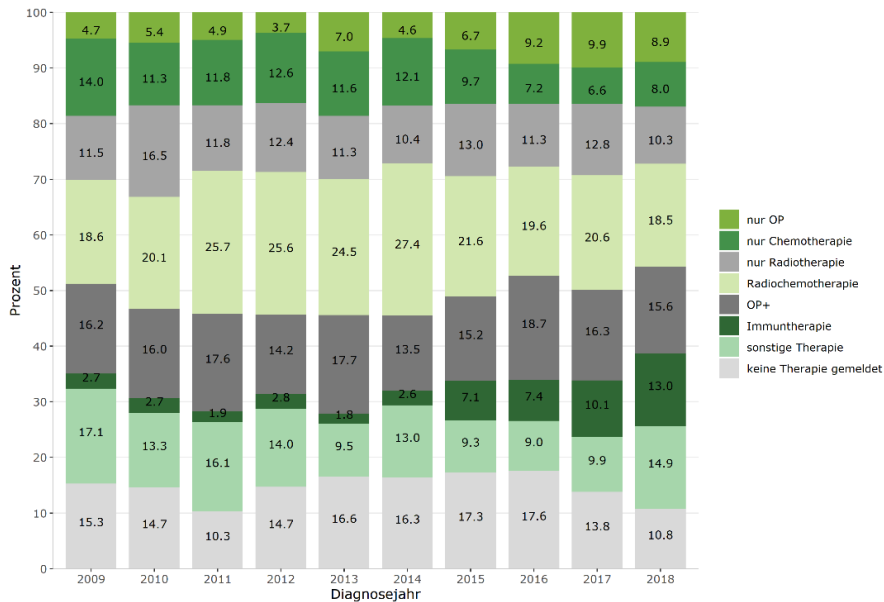


Abbildung 2.33: Therapieformen bei Lungenkarzinomen im Stadium III

In Abbildung 2.34 sind die Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen nach Therapieform im Stadium III zusammengefasst. Das mediane Überleben war bei Operation plus Chemo- und/oder Radiotherapie am längsten (42,6 Monate). Bei alleiniger Operation und Radiochemotherapie betrug es 22,5 und 21,8 Monate, bei Immuntherapie und sonstiger Therapie 17,9 und 15,2 Monate, bei alleiniger Radio- und alleiniger Chemotherapie 9,4 und 9,0 Monate und ohne dokumentierte Therapie 4,6 Monate.

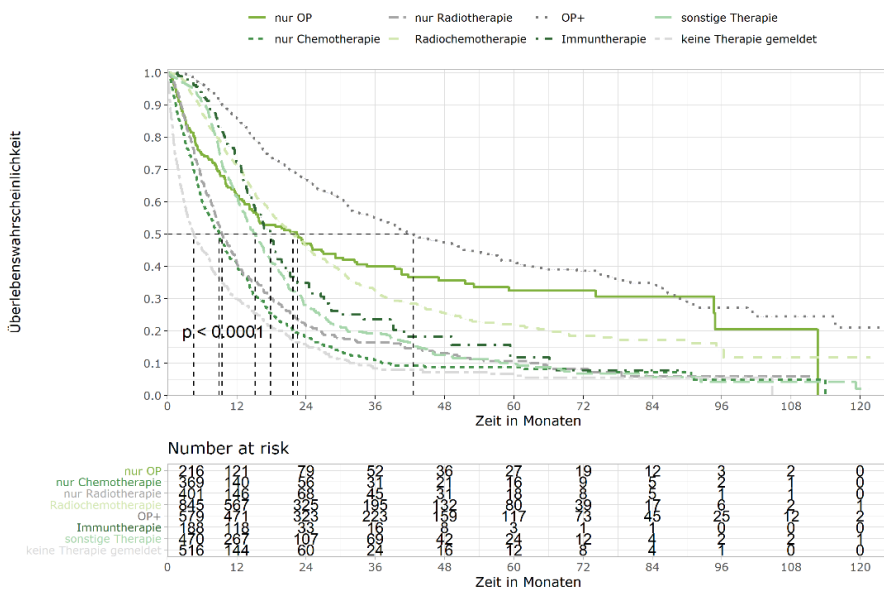


Abbildung 2.34: Absolutes 10-Jahres-Überleben bei Lungenkarzinomen nach Therapieform im Stadium III

2. Aktuelle Ergebnisse zum Lungenkarzinom

Die auffälligste Entwicklung bezüglich der in den zehn Beobachtungsjahren durchgeführten Therapien im Stadium IV war der deutliche Rückgang der alleinigen Chemotherapie bei gleichzeitigem Anstieg der Immuntherapie (Abbildung 2.35). Lag der Anteil der alleinigen Chemotherapie im Jahr 2009 noch bei 26,8 %, betrug er 2018 nur noch 12,3 %. Dagegen nahm der Anteil der Immuntherapie im gleichen Zeitraum vom 5,5 % auf 26,9 % zu, sodass die Immuntherapie im letzten Beobachtungsjahr die häufigste Therapieform darstellte.

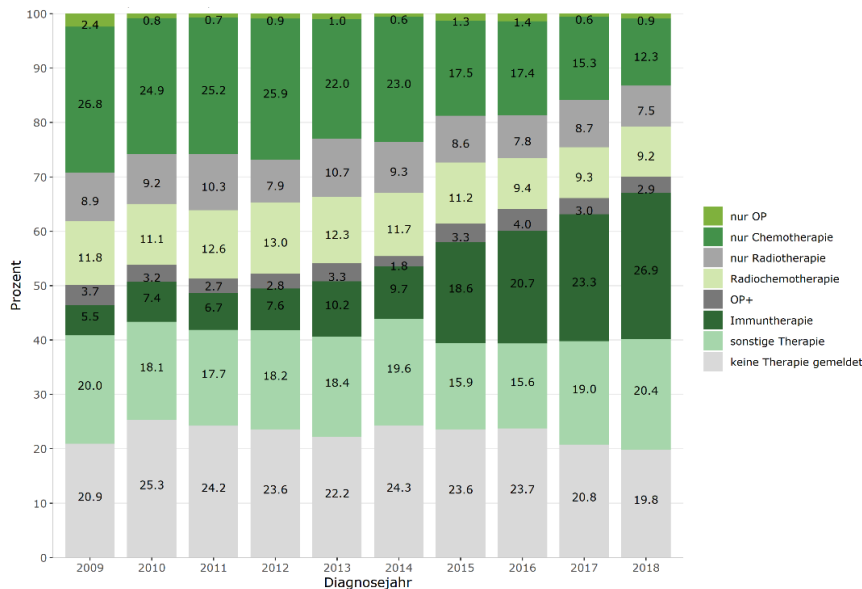


Abbildung 2.35: Therapieformen bei Lungenkarzinomen im Stadium IV

Je nach durchgeführter Therapie unterschied sich die Überlebenszeit im Stadium IV (Abbildung 2.36). Am längsten überlebten Patientinnen und Patienten, die eine Operation mit zusätzlicher Chemo- und/oder Radiotherapie erhielten (17,3 Monate), gefolgt von Patientinnen und Patienten, die eine Immuntherapie bekamen (13,7 Monate), und denen, die nur operiert wurden (12,0 Monate). Bei sonstigen Therapien betrug das mediane Überleben 9,0 Monate, bei Radiochemotherapie 6,8 Monate, bei alleiniger Chemotherapie 6,3 Monate und bei alleiniger Radiotherapie 3,3 Monate. Ohne dokumentierte Therapie überlebten die Betroffenen im Durchschnitt 1,5 Monate. Fünf Jahre nach der Diagnose lebten noch 31,9 % derer, die nur operiert wurden, und 18,1 % derer, die eine Operation mit zusätzlicher Therapie erhielten. Bei anderen Therapien lag die Überlebensrate bei maximal 6 %.

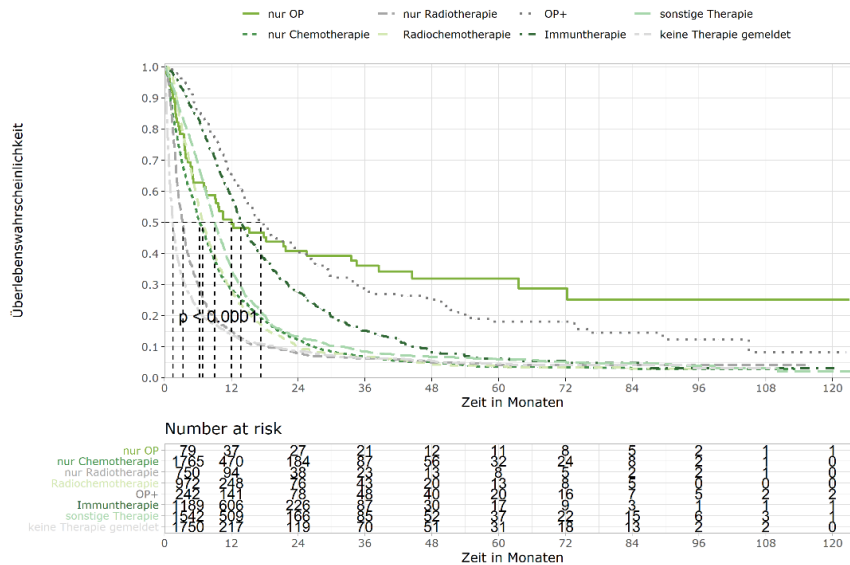


Abbildung 2.36: Absolutes 10-Jahres-Überleben bei Lungenkarzinomen nach Therapieform im Stadium IV

In einem weiteren Schritt wurden die Therapieverfahren getrennt für kleinzellige und nicht kleinzellige Karzinome ausgewertet (Abbildung 2.37). Bei den kleinzelligen Karzinomen waren sonstige Therapien am häufigsten. Dies waren fast ausschließlich Chemo- und Radiotherapien, die in einem Abstand von mehr als 10 Wochen durchgeführt wurden. Etwa ein Viertel (26,6 %) der Fälle erhielt nur eine Chemotherapie und 20,4 % eine Radiochemotherapie. Bei den nicht kleinzelligen Karzinomen wurde mit 19,6 % der größte Anteil der Patientinnen und Patienten nur operiert. Für 18,0 % wurde keine Therapie dokumentiert. Alle anderen Therapieverfahren kamen bei etwa jedem zehnten Betroffenen zum Einsatz.

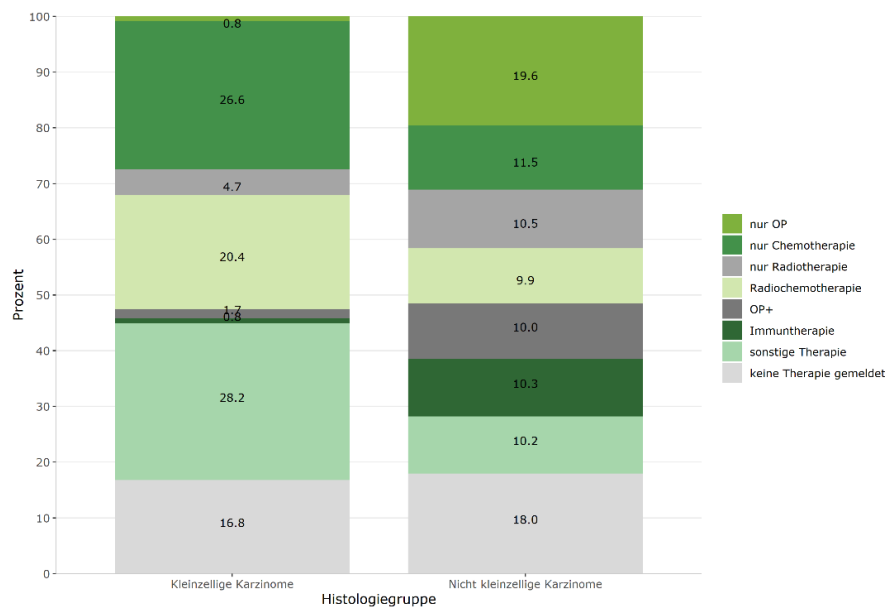


Abbildung 2.37: Therapieformen bei Lungenkarzinomen nach Histologiegruppe

2. Aktuelle Ergebnisse zum Lungenkarzinom

Die Therapieformen beim kleinzelligen Karzinom unterschieden sich je nach Krankheitsstadium deutlich (Abbildung 2.38). Im Stadium I wurde etwa die Hälfte der Fälle operiert – 20,0 % als alleinige Therapie und 29,4 % in Kombination mit einer Chemo- und/oder Radiotherapie. Diese Anteile nahmen mit höherem Stadium ab. In den Stadien III und IV wurden praktisch keine Operationen mehr durchgeführt. Im Gegensatz dazu nahm der Anteil der Fälle mit alleiniger Chemotherapie von Stadium I (10,6 %) zu Stadium IV (30,4 %) deutlich zu, ebenso wie der Anteil der sonstigen Therapie (10,6 % vs. 27,7 %) und der Fälle ohne dokumentierte Therapie (7,1 % vs. 19,2 %).

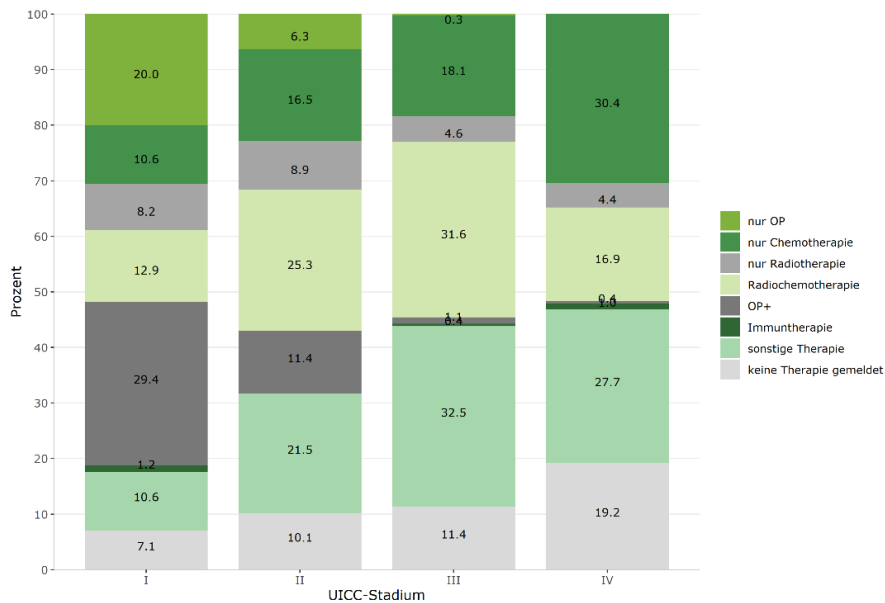


Abbildung 2.38: Therapieformen bei kleinzelligen Lungenkarzinomen nach UICC-Stadium

Auch bei den nicht kleinzelligen Karzinomen kamen in den einzelnen Tumorstadien unterschiedliche Therapieverfahren zum Einsatz (Abbildung 2.39). Drei Viertel der Fälle im Stadium I (75,4 %) wurde ausschließlich operiert, im Stadium II waren es 37,8 %, im Stadium III 7,4 % und im Stadium IV 1,2 %. Eine Operation mit zusätzlicher Chemo- und/oder Radiotherapie war vor allem im Stadium II eine häufige Therapieoption (32,1 %), die Radiochemotherapie im Stadium III (20,7 %). Die alleinige Chemotherapie wurde nur bei 0,7 % der Fälle im Stadium I, aber bei 18,3 % der Fälle im Stadium IV angewendet. Ein ähnliches Bild zeigte sich für die Immuntherapie, die mit 0,2 % im Stadium I keine Rolle spielte, im Stadium IV mit 17,8 % aber häufig durchgeführt wurde. Mit höherem Stadium nahmen die Anteile der sonstigen Therapien und der Fälle ohne dokumentierte Therapie zu.

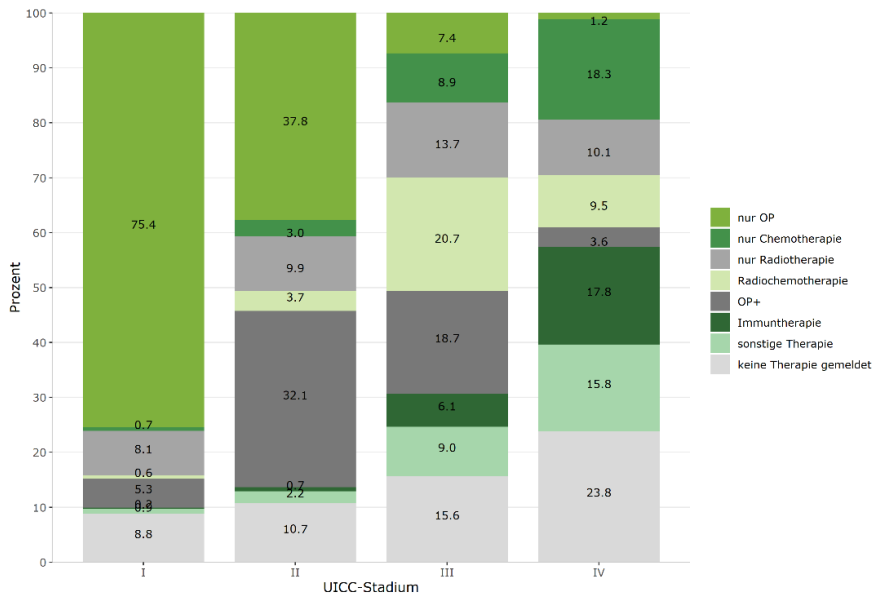


Abbildung 2.39: Therapieformen bei nicht kleinzelligen Lungenkarzinomen nach UICC-Stadium

Das therapiespezifische Überleben der Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Karzinom ist in Abbildung 2.40 dargestellt. Die mediane Überlebenszeit war für die Betroffenen, die eine Radiochemotherapie oder eine sonstige Therapie erhalten hatten, mit 12,2 Monaten und 11,6 Monaten am längsten. Bei alleiniger Chemotherapie betrug sie 6,2 Monate, bei alleiniger Radiotherapie 4,6 Monate und ohne dokumentierte Therapie 1,0 Monate. Fünf Jahre nach der Diagnose lebten noch 10,6 % der Patientinnen und Patienten mit Radiochemotherapie und 7,1 % derer mit einer sonstigen Therapie. Bei alleiniger Chemotherapie und ohne Therapie lag die Überlebensrate bei weniger als 5 %. Keiner der nur bestrahlten Patienten überlebte die ersten fünf Jahre.

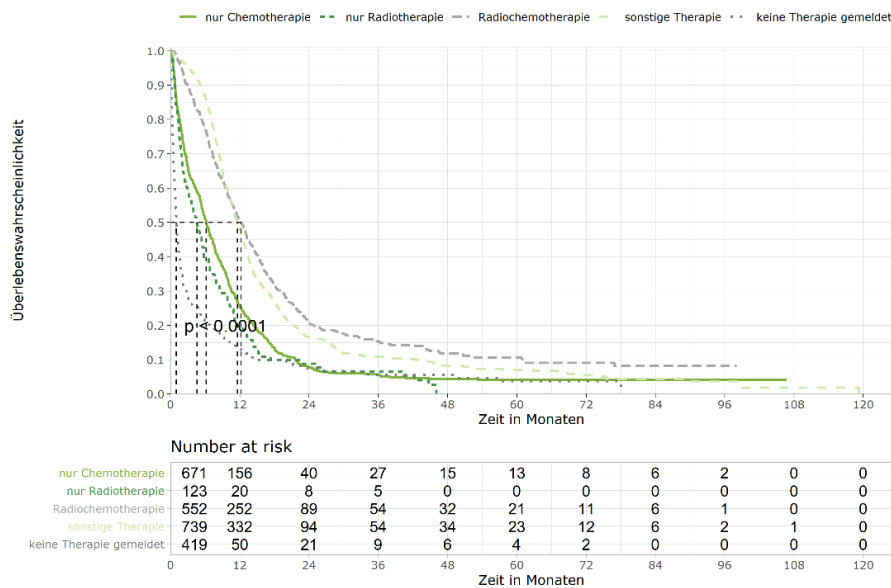


Abbildung 2.40: Absolutes 10-Jahres-Überleben bei kleinzelligen Lungenkarzinomen nach Therapieform

2. Aktuelle Ergebnisse zum Lungenkarzinom

Beim nicht kleinzelligen Karzinom waren die Überlebenszeiten bei allen Therapieformen deutlich länger als beim kleinzelligen Karzinom (Abbildung 2.41). So betrug die mediane Überlebenszeit bei alleiniger Operation 88,1 Monate und bei Operation plus Chemo- und/oder Radiotherapie 50,1 Monate. Deutlich kürzer war die Überlebenszeit bei Immuntherapie (14,3 Monate), Radiochemotherapie (11,9 Monate), sonstiger Therapie (9,6 Monate), alleiniger Chemotherapie (7,3 Monate), alleiniger Radiotherapie (6,9 Monate) und ohne dokumentierte Therapie (2,7 Monate). Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 61,2 % bei Patientinnen und Patienten, die nur operiert wurden, und 44,5 % bei denen, die zusätzlich zur Operation eine Chemo- und/oder Radiotherapie erhielten. Bei durchgeführter Radiochemotherapie waren nach fünf Jahren noch 13,8 % der Betroffenen am Leben. Bei allen anderen Therapieverfahren waren es weniger als 10 %.

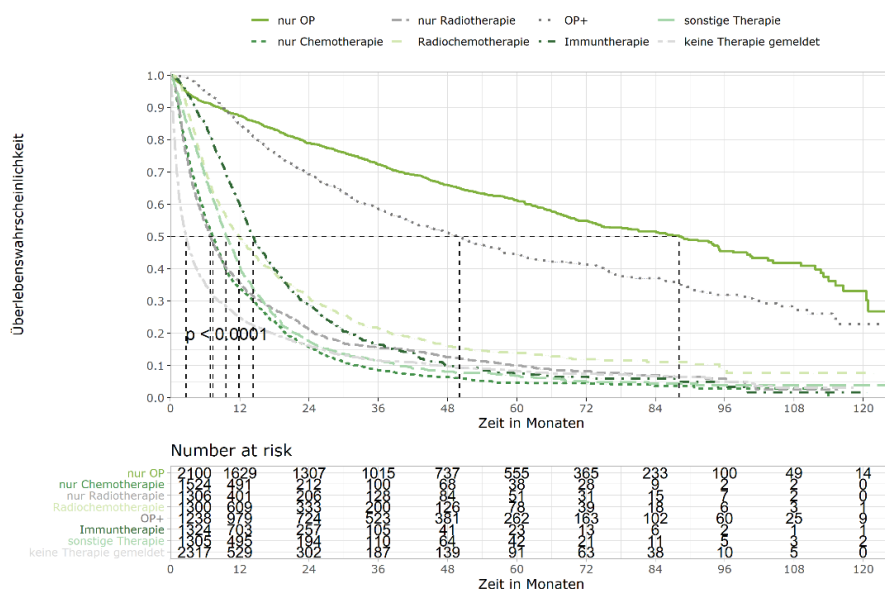


Abbildung 2.41: Absolutes 10-Jahres-Überleben bei nicht kleinzelligen Lungenkarzinomen nach Therapieform

2.9. Diskussion und Schlussfolgerungen

Zusammenfassend zeigten die Auswertungen der Daten der klinischen Krebsregister in Sachsen, dass das Tumorstadium einen starken Einfluss auf die Prognose der Patientinnen und Patienten mit einem Lungenkarzinom hatte. Die durchschnittlichen Erkrankungsraten waren in den nördlichen und westlichen Landkreisen am höchsten und im Landkreis Bautzen und der Stadt Dresden am niedrigsten. Auffällige regionale Unterschiede in der Behandlung gab es vor allem im Hinblick auf die Durchführung der Radiotherapie und der Immuntherapie. Patientinnen und Patienten, die in High-Volume-Krankenhäusern operiert wurden, überlebten signifikant länger als Patientinnen und Patienten, die in Low-Volume-Krankenhäusern versorgt wurden. Über den Beobachtungszeitraum von 2009 bis 2018 nahm der Anteil der Immuntherapie an allen Therapien in fortgeschrittenen Krankheitsstadien deutlich zu. Die Überlebenszeit der Patientinnen und Patienten war länger, wenn sie mit einer Immuntherapie im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie behandelt wurden.

Ein zentraler Grund für die insgesamt sehr schlechte Prognose des Lungenkarzinoms ist die späte Diagnose, wenn die Erkrankung bereits weit fortgeschritten ist. So wurden in den letzten Jahren mehr als die Hälfte der in den klinischen Krebsregistern dokumentierten Fälle in das prognostisch ungünstigste Stadium IV eingruppiert (2018: 52,7 %). In einem frühen Stadium stehen noch kurative Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung und die Überlebenschancen sind deutlich höher. In der aktuellen Auswertung betrug die 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium I 60,3 %, während sie schon im Stadium II nur noch 40,0 % betrug. Vor diesem Hintergrund erscheint die Früherkennung von Lungenkarzinomen von großer Bedeutung zu sein. National und international werden verschiedene Methoden diskutiert; in Deutschland gibt es derzeit aber kein systematisches Screening auf Lungenkrebs. Basierend auf Nutzen-Risiko-Abwägungen können Röntgen-Thorax-Übersicht, Sputumzytologie, Bronchoskopie und Tumormarkerdiagnostik nicht empfohlen werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Eine „kann“-Empfehlung gibt die aktuelle S3-Leitlinie für die Niedrigdosis-Computertomographie (CT) bei ehemals oder aktuell rauchenden Risikogruppen (Alter zwischen 55 und 74 Jahre, mehr als 30 Packungsjahre, weniger als 15 Jahre abstinent oder Alter ab 50 Jahre, mehr als 20 Packungsjahre, zusätzlicher Risikofaktor).

Seit der Veröffentlichung der Leitlinie wurden weitere kontrollierte Studien publiziert, die diese Empfehlung unterstützen. So wurden in der holländisch-belgischen NELSON-Studie insgesamt 15.797 starke Raucherinnen und Raucher im Alter von 50 bis 74 Jahren in zwei Gruppen randomisiert, von denen eine vier Screenings mittels Niedrigdosis-CT angeboten bekam und die andere kein Screening bekam (de Koning et al., 2020). Nach 10 Jahren Beobachtungszeit lag die Lungenkrebsmortalität bei Männern in der Screeninggruppe 26 % niedriger als in der Kontrollgruppe (2,5 vs. 3,3 Todesfälle pro 1.000 Personenjahre, Hazard Rate 0,76). Bei der nur kleinen Gruppe von Frauen in dieser Studie zeigte der Effekt in die gleiche Richtung, war jedoch nicht statistisch signifikant. In Deutschland erhielten für die LUSI-Studie 4.052 langjährige Raucherinnen und Raucher im Alter zwischen 50 und 69 Jahren entweder alle fünf Jahre ein Niedrigdosis-CT oder kein entsprechendes Screening (Becker et al., 2020). Im Anschluss an eine durchschnittliche Beobachtungszeit von 8,8 Jahren wurde für Frauen eine signifikante Reduktion der Lungenkrebssterblichkeit festgestellt (Hazard Rate 0,31), nicht aber für Männer. In beiden Studien bewirkte das Screening, dass Krebsfälle in einem früheren klinischen Stadium entdeckt wurden, während dies in der Kontrollgruppe überwiegend erst in einem späteren Tumorstadium geschah, wenn bereits erste Symptome aufgetreten waren.

Trotz der vielversprechenden Ergebnisse birgt das Screening mittels Niedrigdosis-CT eine recht hohe Gefahr von falsch positiven Befunden, die zu weiteren Untersuchungen und damit verbundenen Komplikationen führen können. So geht eine deutsche Schätzung auf Basis US-amerikanischer Daten davon aus, dass von 1.000 Teilnehmerinnen und Teilnehmern an einem CT-Screeningprogramm 13 eine schwerwiegende Komplikation aufgrund invasiver Diagnostik erleiden würden und eine Person daran sterben würde (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018; Stang et al., 2015). Dem stünden vier Fälle von Lungenkrebs gegenüber, die durch das Screening vermieden werden könnten. Vor diesem Hintergrund ergänzt die S3-Leitlinie ihre vorsichtige „kann“-Empfehlung um den Zusatz, dass die Durchführung eines CT-Screenings mit nachfolgender invasiver Diagnostik nur in spezialisierten Zentren erfolgen sollte.

Innerhalb des Freistaates Sachsen zeigten sich regionale Unterschiede in den Erkrankungsraten. So waren in der Stadt Leipzig mit 40 Fällen pro 100.000 Einwohnern und in Nord- und Westsachsen mit mehr als 30 Fällen pro 100.000 Einwohner deutlich mehr Menschen von Lungenkarzinomen betroffen als im Landkreis Bautzen und in Dresden mit etwa 25 Fällen pro 100.000 Einwohner. Dieses Muster wurde auch vom Gemeinsamen Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen berichtet (2018). Da es sich um rein deskriptive Darstellungen handelt und keine Informationen zu potentiellen Einflussfaktoren vorliegen, bleiben die Gründe für diese regionalen Besonderheiten spekulativ. Der wichtigste Risikofaktor für Lungenkrebs ist das Rauchverhalten (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2004) – leider wird dies in den klinischen Krebsregistern nicht erfasst. Auch epidemiologische Zahlen auf Ebene der Landkreise sind nicht verfügbar. Einen Anhaltspunkt liefern möglicherweise Daten zur sozialen Deprivation in den Regionen, da gezeigt werden konnte, dass Lungenkrebs häufiger in sozial benachteiligten Gegenden auftritt (Kuznetsov & Mielck, 2012). Soziale Deprivation setzt sich aus Indikatoren zum Einkommen, zum Beruf und zur Bildung zusammen und beschreibt den sozioökonomischen Status der Bevölkerung. Regionale Auswertungen kommen zu dem Schluss, dass die Stadt Dresden, die die niedrigsten Erkrankungsraten für Lungenkarzinome zeigte, innerhalb Sachsens die geringste soziale Deprivation aufweist, gefolgt von den angrenzenden Landkreisen Meißen und Sächsische Schweiz-Osterzgebirge (Sächsisches Staatsministerium für Soziales und Verbraucherschutz, 2019). Von den kreisfreien Städten hat Leipzig die höchste Deprivation, was mit der hohen Erkrankungsrate für Lungenkrebs korrespondiert. Besonders betroffene Landkreise sind Nordsachsen und Görlitz.

Einen auffälligen regionalen Unterschied gab es auch in Bezug auf die bei Lungenkarzinomen durchgeführten Therapien. So waren vor allem im Landkreis Bautzen, aber auch in der Stadt Dresden, vergleichsweise hohe Anteile ausschließlicher Bestrahlung dokumentiert. Im Vogtlandkreis fiel der hohe Anteil an Immuntherapien auf. Für diese Unterschiede scheint es keine plausible inhaltliche Erklärung zu geben. Möglicherweise handelt es sich um ein methodisches Artefakt, das eher durch unterschiedliches Meldeverhalten oder Dokumentationsdefizite in den Regionen entsteht. Nur wenn alle Leistungserbringer alle relevanten Daten vollständig und zeitnah an die klinischen Krebsregister melden, sind verlässliche Auswertungen, insbesondere auf regionaler Ebene, möglich. Zwar kann das Meldeverhalten in Sachsen insgesamt als sehr gut eingeschätzt werden, allerdings gibt es nach wie vor Leistungserbringer, die nicht oder nicht vollständig melden. Mit dem Sächsischen Krebsregistergesetz wurde im Jahr 2018 eine gesetzliche Meldepflicht für Tumorerkrankungen eingeführt, sodass anzunehmen ist, dass sich das Meldeverhalten weiter verbessern wird (Gesetz zur epidemiologischen und klinischen Krebsregistrierung im Freistaat Sachsen, 2018).

Die Daten der klinischen Krebsregister in Sachsen bestätigten die Beobachtung, dass Lungenkrebsbehandlungen in Deutschland traditionell in vergleichsweise wenigen Krankenhäusern mit großer Fallzahl konzentriert sind. Im Vergleich zu Magenkarzinomen, die in 69 verschiedenen Krankenhäusern operiert wurden, wurden anatomische Lungenresektionen nur in 21 sächsischen Krankenhäusern durchgeführt. Drei dieser Häuser erfüllten das Fallzahlkriterium der DKG von 75 Operationen pro Jahr. Patientinnen und Patienten, die in diesen High-Volume-Einrichtungen behandelt wurden, überlebten etwa 13 Monate länger als Patientinnen und Patienten, die in Low-Volume-Einrichtungen operiert wurden. Dieser Unterschied blieb auch bei Kontrolle möglicher

Einflussfaktoren statistisch signifikant. Die Ergebnisse bestätigen somit vergleichbare Befunde aus Deutschland, den USA und Australien (Hoffmann et al., 2019; Pezzi et al., 2015; Tracey et al., 2015). Bedeutung gewinnen sie jedoch dadurch, dass Effekte des Fallzahlvolumens auf die langfristige Mortalität untersucht wurden, wohingegen der Fokus bei der Mehrzahl der internationalen Studien auf kurzfristigen Effekten lag. Generell ist die Vergleichbarkeit der Arbeiten eingeschränkt, weil für die Unterscheidung zwischen High-Volume- und Low-Volume-Krankenhäusern sehr unterschiedliche Cut-offs verwendet wurden. So variierte die Definition von low-volume in den für die Metaanalyse von von Meyenfeldt und Kollegen (2012) berücksichtigten Primärstudien zwischen 5 und 60 und die Definition von high-volume variierte zwischen 20 und 129. Vor diesem Hintergrund ist es schwierig, auf empirischer Basis einen Mindestwert festzulegen. Einen statistischen Ansatz zur Identifikation eines Cut-offs nutzten Bernard et al. (2018) auf Basis hierarchischer Regressionen und Receiver Operating Characteristic (ROC) Analysen. In ihrem Modell lag die Fallzahlschwelle, ab der eine weitere Erhöhung der Fallzahl keinen Effekt mehr auf das Mortalitätsrisiko nach 30 Tagen hatte, bei 70 Operationen pro Jahr. Die rohe Mortalitätsrate dieser High-Volume-Gruppe lag bei 3,5 % im Vergleich zu 5,2 % in einer Low-Volume-Gruppe mit weniger als 10 Operationen pro Jahr. Wenn die Fallzahl in der Low-Volume-Gruppe auf 70 jährliche Resektionen erhöht würde, könnte die Mortalitätsrate um 31 % reduziert werden.

Trotz dieser und ähnlicher Ergebnisse ist das Fallzahlvolumen der Krankenhäuser allein kein ausreichender Indikator der Behandlungsqualität. Eine Variable, die sehr eng damit verbunden ist und in Studien konfundierende Einflüsse haben kann, ist das Fallzahlvolumen des Operateurs. Leider gibt es nur wenige Arbeiten, in denen beide Volumina zusammen berücksichtigt werden, und deren Ergebnisse sind nicht eindeutig. So nutzten Lien und Kollegen (2007) Daten von 4,841 Patientinnen und Patienten aus Taiwan, die von 377 Chirurgen in 79 Krankenhäusern einer Lungenresektion aufgrund eines Tumors unterzogen wurden. Bei Adjustierung beider Fallzahlvolumina und Patientencharakteristika zeigte sich, dass die Mortalitätsrate von Low-Volume-Chirurgen signifikant höher lag als von Medium-Volume- und High-Volume-Chirurgen (2,3 % vs. 1,0 % vs. 0,6 %). Die Fallzahlen pro Krankenhaus hatten keinen Einfluss auf das Überleben der Patientinnen und Patienten. Im Unterschied dazu berichteten Hannan und Kollegen (2002) von einer Wechselwirkung der Fallzahlen von Operateur und Krankenhaus in ihrer Stichprobe aus New York. In der Gesamtstichprobe zeigte sich kein signifikanter Effekt des Fallzahlvolumens pro Operateur. Allerdings waren die Ergebnisse sowohl für Chirurgen mit hohen als auch mit geringen Fallzahlen in High-Volume-Krankenhäusern besser als in Low-Volume-Krankenhäusern.

Vieles spricht dafür, dass Patientinnen und Patienten mit Lungenkrebs von einer Operation in spezialisierten Zentren profitieren. Allerdings sollten Mindestmengen nicht alleiniges Kriterium der Behandlung sein (Albers, 2017). So braucht eine optimale Versorgung der Betroffenen vermutlich Netzwerke aus Einrichtungen vor Ort, um eine wohnortnahe Betreuung gewährleisten zu können, und spezialisierten Zentren, die komplexe Fälle operieren.

Die Therapie des Lungenkarzinoms ist sehr stark abhängig von der Histologie der Erkrankung (kleinzelliges vs. nicht kleinzelliges Karzinom) und vom Tumorstadium. Die vorliegenden Auswertungen konnten zeigen, dass operative Eingriffe mit oder ohne zusätzliche Therapie vor allem bei nicht kleinzelligen Karzinomen und in frühen Krankheitsstadien zum Einsatz kommen und dort

die Prognose deutlich verbessern können. Über alle nicht kleinzelligen Lungenkarzinome hinweg war die 5-Jahres-Überlebensrate mit 18,5 % bei Männern und 28,1 % bei Frauen vergleichsweise ungünstig. Betrachtet man aber nur die Patientinnen und Patienten, die ausschließlich operiert wurden, war eine Überlebensrate von 61,2 % zu beobachten. Dies unterstreicht die Empfehlung, dass die Operation bei Betroffenen in einem frühen Krankheitsstadium die Methode der Wahl darstellen sollte (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). In einem fortgeschrittenen Stadium und vor allem bei Vorliegen eines kleinzelligen Karzinoms kamen Chemotherapien und Radiochemotherapien vermehrt zum Einsatz. Bei kleinzelligen Karzinomen war die insgesamt sehr begrenzte Überlebenszeit bei Radiochemotherapie und sonstiger Therapie am längsten (12,2 und 11,6 Monate). Da die sonstige Therapie zum überwiegenden Anteil eine sequentielle Radiochemotherapie darstellte (Chemo- und Radiotherapie, aber nicht im Abstand von 10 Wochen), unterstreicht dies die Bedeutung dieser kombinierten Behandlungsform.

Über den Beobachtungszeitraum von 10 Jahren hat die Bedeutung der Immuntherapie für die Behandlung von fortgeschrittenen Lungenkarzinomen deutlich zugenommen. Ihr Anteil an den durchgeführten Therapien stieg zwischen 2009 und 2018 von 2,7 % auf 13,0 % im Stadium III und von 5,5 % auf 26,9 % im Stadium IV. In den Überlebenszeitanalysen zeigte sich ein klinisch bedeutsamer Vorteil der Immuntherapie im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie. Bezogen auf alle dokumentierten Lungenkarzinome im Stadium IV war die mediane Überlebenszeit bei Patientinnen und Patienten, die eine Immuntherapie erhielten, mehr als doppelt so lang wie bei alleiniger Chemotherapie (13,7 vs. 6,3 Monate). Die Wirksamkeit und Sicherheit der Immuntherapie wird auch in einer zunehmenden Anzahl klinischer Studien untersucht. Auch hier zeigten sich je nach eingesetzter Substanz und Stichprobe deutliche Überlebensvorteile der Immuntherapie (Brahmer et al., 2005; Reck et al., 2019; Vokes et al., 2018). Darüber hinaus wird die Immuntherapie in klinischen Studien allgemein gut toleriert. So berichteten Brahmer und Kollegen, dass unter Behandlung mit dem Checkpoint-Inhibitor Nivolumab deutlich weniger Nebenwirkungen auftraten als unter Behandlung mit Docetaxel (58 % vs. 86 %). Die häufigsten behandlungsbezogenen Begleitsymptome von Nivolumab waren Fatigue (16 %), reduzierter Appetit (11 %) und Asthenie (10 %). Schwere Nebenwirkungen traten nur in 7 % der Fälle auf im Vergleich zu 55 % bei Gabe von Docetaxel.

Zusammenfassend belegen die in diesem Bericht dargestellten Ergebnisse, dass mit den Daten der klinischen Krebsregister klinisch relevante Fragestellungen der Versorgungsforschung beantwortet werden können. Aufgrund der Möglichkeit, Informationen einer großen Anzahl Patientinnen und Patienten über einen langen Zeitraum und in einem versorgungsnahen Kontext zu dokumentieren, sind diese „Real World Data“ eine wertvolle Ergänzung zu hoch kontrollierten klinischen Studien.

3. Zusammenfassung und Ausblick

Die klinische Krebsregistrierung soll helfen, die onkologische Versorgung der Patientinnen und Patienten zu sichern und weiterzuentwickeln. Um das zu erreichen, ist es notwendig, regelmäßig ein Qualitätsmonitoring mit Blick sowohl auf die Datenqualität als auch die Versorgungsqualität durchzuführen. Im vorliegenden Bericht wurden Ergebnisse zum Magen- und Lungenkarzinom dargestellt, die im Rahmen der ersten Landesqualitätskonferenz der klinischen Krebsregister in Sachsen präsentiert und diskutiert wurden. Auf der Veranstaltung waren die Vorträge eingebettet in fünf qualitätsorientierte Fragestellungen, die im Folgenden zusammenfassend beantwortet werden.

Wie verlässlich und vollständig sind die Daten, die in den klinischen Krebsregistern vorliegen?

Bezogen auf die Umsetzung der gesetzlich definierten Meldepflicht hat die Landesqualitätskonferenz gezeigt, dass der überwiegende Teil der Ärztinnen und Ärzte sowie Krankenhäuser in Sachsen Daten an die klinischen Krebsregister meldet. Das ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass die vier regionalen Register seit Jahren einen sehr guten und intensiven Kontakt zu den Leistungserbringern vor Ort haben. Allerdings deutet der Blick auf die Meldestatistik darauf hin, dass es immer noch einige Krankenhausabteilungen, onkologische Schwerpunktpraxen oder niedergelassene Ärztinnen und Ärzte gibt, die ihre Daten nicht oder nicht vollständig übermitteln.

Wo werden wie viele Patienten behandelt?

Insgesamt führten in zehn Beobachtungsjahren 69 Krankenhäuser in Sachsen tumorresezierende Operationen bei Magenkarzinomen durch, wobei die durchschnittliche Anzahl der Eingriffe stark variierte. Acht Krankenhäuser operierten jährlich mindestens 20 Fälle, wohingegen sechs Krankenhäuser nur eine einzige Tumorresektion im gesamten Zeitraum durchführten. Im Vergleich dazu waren Lungenkrebsbehandlungen in vergleichsweise wenigen Krankenhäusern mit großer Fallzahl konzentriert. So wurden anatomische Lungenresektionen in 21 sächsischen Krankenhäusern durchgeführt, von denen drei das Fallzahlkriterium von 75 Operationen pro Jahr erfüllten. Vier Krankenhäuser führten nur eine einzige anatomische Tumorresektion in zehn Jahren durch.

Welche Therapien zeigen den größten Erfolg?

Im Zusammenhang mit dem Magenkarzinom hatten Patientinnen und Patienten eine höhere Überlebenschancen, wenn sie zusätzlich zu einer Operation eine perioperative Chemotherapie erhielten. Beim Lungenkarzinom kamen operative Eingriffe mit oder ohne zusätzliche Therapie vor allem bei nicht kleinzelligen Karzinomen und in frühen Krankheitsstadien zum Einsatz und verbesserten dort die Prognose deutlich. Bei kleinzelligen Karzinomen war die insgesamt sehr begrenzte Überlebenszeit bei Durchführung einer simultanen oder sequentiellen Radiochemotherapie am längsten. Darüber hinaus hat die Bedeutung der Immuntherapie für die Behandlung von fortgeschrittenen Lungenkarzinomen deutlich zugenommen.

Werden medizinische Leitlinien beachtet?

Auswertungen zum Magenkarzinom zeigen, dass medizinische Leitlinien – hier bezogen auf die Durchführung einer perioperativen Chemotherapie – zunehmend von den Krankenhäusern umgesetzt wurden. Es wird aber auch deutlich, dass es etwa drei Jahre gedauert hat, bis diese Form der Behandlung bei einem substantiellen Anteil der dokumentierten Fälle in Sachsen umgesetzt wurde. Ihr Anteil hat sich bei etwa 75 % stabilisiert.

Gibt es Unterschiede in der Qualität zwischen verschiedenen Einrichtungen?

Die präsentierten Ergebnisse sprechen dafür, dass Patientinnen und Patientinnen mit Lungenkrebs von einer Operation in spezialisierten Zentren profitierten, in denen mindestens 75 anatomische Lungenresektionen pro Jahr durchgeführt wurden. Betroffene, die in diesen High-Volume-Einrichtungen behandelt wurden, überlebten etwa 13 Monate länger als Patientinnen und Patienten, die in Low-Volume-Einrichtungen operiert wurden. Die Diskussion beschränkt sich aber nicht auf die Definition von Mindestmengen. Für eine optimale Versorgung sind Netzwerke aus Einrichtungen vor Ort, die eine wohnortnahe Versorgung sicherstellen, und spezialisierten Zentren, die komplexe Fälle operieren, nötig.

Zusammenfassend haben die Auswertungen anhand der Beispiele Magen- und Lungenkarzinom gezeigt, dass mit den Routinedaten der klinischen Krebsregister klinisch relevante Fragestellungen der Qualitätssicherung und Versorgungsforschung beantwortet werden können. Die Daten stellen somit ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung dar, da sie die Versorgungsrealität in der Region zunehmend vollständig abbilden. Dabei ist und bleibt die Datenqualität die wichtigste Voraussetzung für aussagekräftige Auswertungen. Es ist essentiell, dass alle Leistungserbringer die Daten ihrer onkologischen Patientinnen und Patienten an die klinischen Krebsregister melden. Nur mit sorgfältig und vollständig dokumentierten Daten können zukünftig weitere regionale und einrichtungsspezifische Vergleiche der Behandlungssituation und -qualität durchgeführt werden, die letztlich auch den Leistungserbringern selbst bei der Qualitätssicherung helfen.

Quellenverzeichnis

- Albain, K. S., Swann, R. S., Rusch, V. R., Turrisi, A. T., Shepherd, F. A. et al. (2009). Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small cell lung cancer. *The Lancet*, 374, 379 – 386.
- Al-Batran, S.-E., Homann, N., Pauligk, C., Goetze, T. O., Meiler, J. et al. (2019). Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *The Lancet*, 393, 1948 – 1957.
- Albers, P. (2017). Qualität in der Krebsversorgung: Wo stehen wir? *Forum*, 32, 176.
- Arnold, M., Soerjomataram, I., Ferlay, J. & Forman, D. (2017). Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut*, 64, 381 – 387.
- Atkins, G. T., Kim, T. & Munson, J. (2017). Residence in rural areas of the United States and lung cancer mortality. *Annals of the American Thoracic Society*, 14, 403 – 411.
- Bachmann, M. O., Alderson, D., Edwards, D., Wotton, S., Bedford, C. et al. (2002). Cohort study in South and West England of the influence of specialization on the management and outcome of patients with oesophageal and gastric cancers. *British Journal of Surgery*, 89, 914 – 922.
- Becker, N., Motsch, E., Trotter, A., Heussel, C. P., Dienemann, H. et al. (2020). Lung cancer mortality reduction by LDCT screening – results from the randomized German LUSI trial. *International Journal of Cancer*, 146, 1503 – 1513.
- Bernard, A., Cottenet, J., Mariet, A.-S., Quantin, C. & Pagès, P.-B. (2018). Is an activity volume threshold realistic for lung cancer resection? *Journal of Thoracic Disease*, 10, 5685 – 5694.
- Boige, V., Pignon, J., Saint-Aubert, B., Lasser, P., Conroy, T. et al. (2006). Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE). FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. *Journal of Clinical Oncology*, 25, 4510.
- Brahmer, J., Reckamp, K. L., Baas, P., Crinò, L., Eberhardt, W. E. E. et al. (2015). Nivolumab versus Docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *The New England Journal of Medicine*, 373, 123 – 135.
- Cunningham, D., Allum, W. H., Stenning, S. P., Thompson, J. N., van de Velde, C. J. H. et al. (2006). Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *The New England Journal of Medicine*, 355, 11 – 20.
- Damhuis, R. A., Maat, A. P. & Plaisier, P. W. (2015). Performance indicators for lung cancer surgery in the Netherlands. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 47, 987 – 904.

- De Koning, H. J., van der Aalst, C. M., de Jong, P. A., Scholten, E. T., Nackaerts, K. et al. (2020). Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *The New England Journal of Medicine*, 382, 503 – 513.
- Deutsche Krebsgesellschaft (2019). *Erhebungsbogen für Viszeralonkologische Zentren der Deutschen Krebsgesellschaft*. Berlin: Deutsche Krebsgesellschaft.
- Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin & Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (2019). *Erhebungsbogen für Lungenkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft*. Berlin: Deutsche Krebsgesellschaft.
- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) (Hrsg.) (2014). *ICD-O Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie. Dritte Ausgabe. Erste Revision*. Köln: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI).
- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe OPS des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG) (Hrsg.) (2018). *Operationen- und Prozedurenschlüssel. Internationale Klassifikation der Prozeduren in der Medizin (OPS)*. Köln: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI).
- Douillard, J.-Y., Rosell, R., de Lena, M., Carpagnano, F., Ramlau, R. et al. (2006). Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncology*, 7, 719 – 727.
- Eberle, A., Jansen, L, Castro, F., Krilaviciute, A., Luttmann, S. et al. (2015). Lung cancer survival in Germany: a population-based analysis of 132,612 lung cancer patients. *Lung Cancer*, 90, 528 – 533.
- Edgren, G., Adami, H.-O., Weiderpass, E. & Nyrén, O. (2013). A global assessment of the oesophageal adenocarcinoma epidemic. *Gut*, 62, 1406 – 1414.
- Falcoz, P.-E., Puyraveau, M., Rivera, C., Bernard, A., Massard, G. et al. (2014). The impact of hospital and surgeon volume on the 30-day mortality of lung cancer surgery: a nation-based reappraisal. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 148, 841 – 848.
- Ferguson, M. K. & Lehman, A. G. (2003). Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques. *Annals of Thoracic Surgery*, 76, 1782 – 1788.
- Ferro, A., Peleteiro, B., Malvezzi, M., Bosetti, C., Bertuccio, P. et al. (2014). Worldwide trends in gastric cancer mortality (1980-2011), with predictions to 2015, and incidence subtype. *European Journal of Cancer*, 50, 1330 – 1344.

- Gemeinsame Geschäftsstelle der klinischen Krebsregister in Sachsen (2019). *Jahresbericht der klinischen Krebsregister in Sachsen 2007 – 2019*. Dresden: Gemeinsame Geschäftsstelle der klinischen Krebsregister in Sachsen.
- Gemeinsames Krebsregisters der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (Hrsg.) (2018). *Krebs in Sachsen. Inzidenz und Mortalität 2014-2015* (Schriftenreihe des GKR 4/2018). Berlin: Gemeinsames Krebsregisters der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen.
- Gesetz zur epidemiologischen und klinischen Krebsregistrierung im Freistaat Sachsen in der Fassung vom 17. Mai 2018 (Sächsisches Gesetz- und Verordnungsblatt, 8, 277).
- Gruen, R. L., Pitt, V., Green, S., Parkhill, A., Campbell, D. et al. (2009). The effect of provider case volume on cancer mortality. Systematic review and meta-analysis. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 59, 192 – 211.
- Hannan, E. L., Radzyner, M., Rubin, D., Dougherty, J. & Brennan, M. F. (2002). The influence of hospital and surgeon volume on in-hospital mortality for colectomy, gastrectomy, and lung lobectomy in patients with cancer. *Surgery*, 131, 6 – 15.
- Hiripi, E., Jansen, L., Gondos, A., Emrich, K., Holleczeck, B. et al. (2012). Survival of stomach and esophagus cancer patients in Germany in the early 21st century. *Acta Oncologica*, 51, 906 – 914.
- Hoffmann, H., Passlick, B., Ukena, D. & Wesselmann, S. (2019). Chirurgische Therapie des Lungenkarzinoms: Argumente für die Behandlung in großen Zentren. *Zentralblatt für Chirurgie*, 144, 62 – 70.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (2004). *Tobacco smoke and involuntary smoking*. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Volume 83. Lyon: IARC.
- Killeen, S. D., O'Sullivan, M. J., Coffey, J. C., Kirwan, W. O. & Redmond, H. P. (2005). Provider volume and outcomes for oncological procedures. *British Journal of Surgery*, 92, 389 – 402.
- Kuznetsov, L. & Mielck, A. (2012). Regionale Konzentration von sozialer Benachteiligung und von Risiken für Lungen- und Darmkrebs: Systematischer Review und Ableitung von Empfehlungen. *Gesundheitswesen*, 74, e42 – e51.
- Ledford, H. (2018). Cancer researchers push to relax rules for clinical trials. *Nature*, 556, 12 – 13.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (Hrsg.) (2012). *S3-Leitlinie Magenkarzinom „Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs“*, Langversion 2.0, AWMF Registernummer 032/009OL. Online verfügbar unter: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/>.

- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (Hrsg.) (2018). *S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“*, Langversion 1.0, AWMF-Registernummer 020/007OL. Online verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/index.php?id=98&type=0>.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (Hrsg.) (2019a). *S3-Leitlinie Magenkarzinom „Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophago-gastralen Übergangs“*, Langversion 2.0, AWMF Registernummer 032/009OL. Online verfügbar unter: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/>.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (Hrsg.) (2019b). *Onkologische Qualitätsindikatoren. Leitlinienbasierte Qualitätsindikatoren im Leitlinienprogramm Onkologie (OL)*. Online verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/qualitaetsindikatoren/>
- Lien, Y.-C., Huang, M.-T. & Lin, H.-C. (2007). Association between surgeon and hospital volume and in-hospital fatalities after lung cancer resections: the experience of an Asian country. *Annals of Thoracic Surgery*, 83, 1837 – 1843.
- Meyer, H.-J. (2005). The influence of case load and the extent of resection on the quality of treatment outcome in gastric cancer. *European Journal of Surgical Oncology*, 31, 595 – 604.
- Nimptsch, U., Haist, T., Gockel, I., Mansky, T. & Lorenz, D. (2019). Complex gastric surgery in Germany – is centralization beneficial? Observational study using national hospital discharge data. *Lenggenbeck's Archives of Surgery*, 404, 93 – 101.
- Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group (1995). Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *British Medical Journal*, 311, 899 – 909.
- Okines, A. F. C., Norman, A. R., McCloud, P., Kang, Y.-K. & Cunningham, D. (2009). Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Annals of Oncology*, 20, 1529 – 1534.
- Pearce, J. & Boyle, P. (2005). Is the urban excess in lung cancer in Scotland explained by patterns of smoking? *Social Science & Medicine*, 60, 2833 – 2843.
- Pelayo Alvarez, M., Westeel, V., Cortés-Jofré, M. & Bonfill Cosp, X. (2013). Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 11, Art. No.: CD001990.
- Pezzi, C. M., Mallin, K., Samayoa Mendez, A., Greer Gay, E. & Putnam, J. B. (2015). Ninety-day mortality after resection for lung cancer is nearly double 30-day mortality. *General Thoracic Surgery*, 148, 2269 – 2278.

- Pinheiro, P., S., van der Heijden, L. H. & Coebergh, J. W. (1999). Unchanged survival of gastric cancer in the southeastern Netherlands since 1982: results of differential trends in incidence according to Laurén type and subsite. *International Journal of Cancer*, 84, 28 – 32.
- Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A. G., Hui, R., Csoszi, T. et al. (2019). Updated analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *Journal of Clinical Oncology*, 37, 537 – 546.
- Robert Koch-Institut (2016). *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. Berlin: Robert Koch-Institut.
- Robert Koch-Institut (2019). *Krebs in Deutschland für 2015/2016*. Berlin: Robert Koch-Institut.
- Sächsisches Staatsministerium für Soziales und Verbraucherschutz (2019). *Sozialberichterstattung für den Freistaat Sachsen*. Online verfügbar unter: <https://www.sozialbericht.sachsen.de/index.html>.
- Sherman, R. E., Anderson, S. A., Dal Pan, G. J., Gray, G. W., Gross, T. et al. (2016). Real-World evidence – what is it and what can it tell us? *The New England Journal of Medicine*, 375, 2293 – 2297.
- Stang, A., Schuler, M., Kowall, B., Darwiche, K., Köhl, H. & Jöckel, K.-H. (2015). Lungenkrebscreening mit Low-Dose-Computertomographie in Deutschland. *Deutsches Ärzteblatt*, 112, 637 – 644.
- Steevens, J., Botterweck, A. A. M., Dirx, M. J. M., van den Brandt, P. A. & Schouten, L. J. (2010). Trends in incidence of oesophageal and stomach cancer subtypes in Europe. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 22, 669 – 678.
- Takada, M., Fukuoka, M., Kawahara, M., Sugiura, T., Yokoyama, A. et al. (2002). Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan clinical oncology group study 9107. *Journal of Clinical Oncology*, 20, 3054 – 3060.
- Tol, J. A. M. G., van Gulik, T. M., Busch, O. R. C. & Gouma, D. J. (2012). Centralization of highly complex low-volume procedures in upper gastrointestinal surgery. A summary of systematic reviews and meta-analyses. *Digestive Surgery*, 29, 374 – 383.
- Tracey, E., McCaughan, B., Badgery-Parker, T., Young, J. & Armstrong, B. (2015). Survival of Australian lung cancer patients and the impact of distance from and attendance at a thoracic specialist centre: a data linkage study. *Thorax*, 70, 152 – 160.
- Verdecchia, A., Corazzari, I., Gatta, I., Lisi, D., Faivre, J. et al. (2012). Explaining gastric cancer survival differences among European countries. *International Journal of Cancer*, 109, 737 – 741.

- Vokes, E. E., Ready, N., Felip, E., Horn, L., Burgio, M. A. et al. (2018). Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases. *Annals of Oncology*, 29, 959 – 965.
- Von Meyenfeldt, E. M., Gooiker, G. A., van Gijn, W., Post, P. N., van de Velde, C. J. H. et al. (2012). The relationship between volume or surgeon speciality and outcome in the surgical treatment of lung cancer. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Thoracic Oncology*, 7, 1170 – 1178.
- Whitson, B. A., Groth, S. S., Li, Z., Kratzke, R. A. & Maddaus, M. A. (2010). Survival of patients with distal esophageal and gastric cardia tumors: a population-based analysis of gastroesophageal junction carcinomas. *General Thoracic Surgery*, 139, 43 – 48.
- Wittekind, C. (Hrsg.) (2017, 8. Auflage). *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co KGaA.
- Ychou, M., Boige, V., Pignon, J.-P., Conroy, T., Bouché, O. et al. (2011). Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*, 29, 1715 – 1721.
- Zatloukal, P., Petruzalka, L., Zemanova, M., Havel, L., Janku, F. et al. (2004). Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer*, 46, 87 – 98.

Diese Maßnahme wird mitfinanziert durch Steuermittel auf der Grundlage des vom Sächsischen Landtag beschlossenen Haushaltes.



