

Leben die Krebspatienten heute länger als früher? Eine Überlebenszeitanalyse der Krebspatienten im Saarland der Jahre 1972 bis 1986

H. Wiebelt¹, T. Hakulinen², H. Ziegler³, C. Stegmaier³

¹ Institut für Epidemiologie und Biometrie, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

² Finnisches Krebsregister, Helsinki, und Abteilung für Krebs Epidemiologie, Karolinska Institut, Stockholm

³ Krebsregister des Saarlandes, Statistisches Amt des Saarlandes, Saarbrücken

Ein gut funktionierendes bevölkerungsbezogenes Krebsregister erfasst in einer definierten geographischen Region alle Patienten in der Wohnbevölkerung, bei denen eine bösartige Neubildung diagnostiziert worden ist. Als Basisinformation wird dabei das Geburtsdatum dieser Patienten, das Diagnosedatum und im weiteren Verlauf auch das Sterbedatum und die Todesursache registriert. Allein mit diesen Informationen lassen sich – was mit klinischen Daten nicht möglich ist – Trends in den Überlebensraten bevölkerungsbezogen schätzen und damit Entwicklungen aufzeigen, die für Krebsbekämpfung wichtig sein können.

In der Bundesrepublik Deutschland (wie vor Oktober 1990 definiert) konnte eine bevölkerungsbezogene Überlebenszeitanalyse, die einen Zeitraum von 15 Jahren oder mehr umfasst, nur im Saarland durchgeführt werden. Die vorliegende Untersuchung beschränkt sich auf den Zeitraum von 1972 bis 1986, obwohl das Saarländische Krebsregister auswertbare Daten schon seit 1968 gesammelt hat. Um Einwänden zu begegnen, dass die Vollständigkeit und Validität der Daten in der Anfangszeit eines Krebsregisters zu wünschen übrig liesse, wird auf die Einbeziehung der ersten Erfassungsjahre verzichtet.

Es wurden Überlebensraten bei neun Tumorlokalisationen analysiert. Vergleichbare Untersuchungen mit Krebsregisterdaten aus der Bundesrepublik Deutschland liegen bislang nicht vor. Entsprechende Untersuchungen gibt es nur in einigen wenigen anderen Ländern wie Norwegen¹, Finnland², Grossbritannien³ und Südaustralien^{4,5}. Zu den amerikanischen Ergebnissen, die auf dem SEER System⁶ basieren, haben sowohl Daten aus bevölkerungsbezogenen als auch aus klinischen Registern beigetragen.

Patienten und Methode

Das saarländische Krebsregister hat seine Arbeit im Jahre 1966 aufgenommen⁷. Seit 1979 ist die Erfassung und Registrierung von Krebserkrankungen im Saarland gesetzlich geregelt. Das Register ist ein integrierter Bestandteil der amtlichen Statistik des Saarlandes. Die Hauptinformations-

quellen sind die „Ärztlichen Mitteilungen über Geschwulsterkrankungen“, wobei hier die Meldungen der pathologischen Institute den Grundstock der Erfassung darstellen, sowie die Sterbefallzählkarten der amtlichen Todesursachenstatistik. Die Sterbefallzählkarten eines jeden Jahres werden mit allen Meldungen im Krebsregister abgeglichen, um bei den Verstorbenen die Todesursache und das Sterbedatum ergänzen zu können. Hierbei können auch an Krebs verstorbene Personen entdeckt werden, die bislang dem Register nicht bekannt waren. In diesem Fall wird versucht, ergänzende Informationen zum Krankheitsverlauf wie z. B. den Diagnosezeitpunkt zu bekommen.

Analysiert wurden fast 40 000 Neuerkrankungsfälle der Jahre 1972 bis 1986 bei neun Tumorlokalisationen, davon drei des Verdauungstraktes (Magen, Kolon und Rektum), drei Tumorlokalisationen der weiblichen Geschlechtsorgane (Brust, Cervix und Corpus uteri) sowie Prostata, Lunge und das Melanom (Tabelle 1). Die Angaben aller bis zum 31. 12. 1987 registrierten Sterbefälle wurden für die Analyse genutzt. Auch die Fälle, bei denen erst zum Zeitpunkt des Todes die Krebserkrankung diagnostiziert worden war, die sogenannten DCO-Fälle, sind in die Analyse miteinbezogen.

Der Einfluss mehrerer Prognosevariablen wie Geschlecht und Alter der Patienten, Diagnosezeitraum und zeitlicher Abstand zur Diagnose wurden geschätzt. Beim Alter wurden drei Klassen gebildet: 64 Jahre und jünger, 65 bis 74 Jahre und 75

Tab. 1. Krebsfälle des Krebsregisters Saarland im Zeitraum 1972–1986 nach Geschlecht und ausgewählter Lokalisation.

ICD-9	Lokalisation	Männer	Frauen
151	Magen	2705	2287
153	Kolon	2231	3084
154	Rektum	2067	1930
162	Lunge	7716	1012
172	Melanom	329	469
174	Brust	.	7505
180	Cervix uteri	.	2040
182	Corpus uteri	.	2388
185	Prostata	3373	.
Insgesamt		18421	20715

Jahre und älter. Die Diagnosezeiträume umfassen die Jahre 1972–1976, 1977–1981 und 1982–1986. Die Analyse ist auf die ersten 5 Jahre nach Diagnose mit jährlicher Klasseneinteilung beschränkt. Somit resultierten die Datensätze für die Regressionsanalyse aus 45 bzw. 90 Klassenkombinationen für jede Lokalisation, je nachdem ob nur ein oder beide Geschlechter in Frage kamen.

Zur Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten wurden sowohl die jährlichen als auch die kumulierten fünfjährigen Überlebensraten berechnet⁸, wobei neben den beobachteten auch die relativen Überlebensraten bestimmt wurden⁹. Eine beobachtete Überlebensrate ist das Verhältnis der Anzahl der lebenden Patienten am Ende eines Beobachtungsintervalls zu der Anzahl lebender Patienten zu Beginn des Intervalls. Eine relative Überlebensrate ist definiert als Verhältnis einer beobachteten Überlebensrate in einer Patientengruppe zu einer Überlebensrate, die man in einer Personengruppe erwarten würde, die vergleichbar ist in allen das Überleben beeinflussenden Faktoren, ausgenommen die betrachtete Erkrankung. Als gute Approximation dieser Vergleichsgruppe, was das Überleben bzw. die Mortalität betrifft, wird die Allgemeinbevölkerung betrachtet. Verglichen wurden die Überlebensraten bezüglich Geschlecht, Alter und Kalenderperiode. Die den Berechnungen zugrundegelegten Mortalitätsraten der Allgemeinbevölkerung wurden berechnet aus dem vom Statistischen Landesamt des Saarlandes herausgegebenen Sterbefalldaten und den vom Statistischen Bundesamt veröffentlichten Daten der Wohnbevölkerung des Saarlandes der Jahre 1972 bis 1986.

Die in einer Gruppe von an Krebs erkrankten Personen in einem Zeitraum beobachtete Sterblichkeit m (Anzahl Sterbefälle/Summe der individuellen Überlebenszeiten der Patienten) unterscheidet sich in der Regel von der Sterblichkeit m^* einer im Altersaufbau vergleichbaren Gruppe aus der Allgemeinbevölkerung mit gleichem Geschlecht und in derselben Kalenderperiode und ist meist höher als diese. Dieser Unterschied wird als Zusatzmortalität (oder zusätzliches Sterberisiko) n mit

$$n = m - m^*$$

interpretiert und wird allein auf die Tumorerkrankung der Patienten zurückgeführt. Von der Zusatzmortalitätsrate n ist eine Überlebensrate r , die schon erwähnte relative Überlebensrate, abgeleitet:

$$r(t) = \exp\left(-\int_0^t n(s) ds\right)$$

wo $r(t)$ die Überlebensrate nach t Jahren und $n(s)$ die Zusatzmortalitätsrate in einem Zeitpunkt s zwischen 0 und t bedeutet. Diese relative Überlebensrate würde eine beobachtete Überlebens-

rate in der hypothetischen Situation sein, wo die betrachtete Krebsform die alleinige Todesursache wäre. Mit der Annahme $t = 1$ für den beobachteten Zeitraum und $n(s) = n$ (eine konstante Zusatzmortalität während dieser Zeit) und der Bezeichnung $r(1) = r$ wird

$$r = \exp(-n).$$

Wenn r nicht zu klein ist, d. h. nicht kleiner als 0,7, gilt approximativ

$$r = 1 - n$$

mit der Umkehrung

$$n = 1 - r$$

bzw. wenn r kleiner 0,7 ist

$$n = -\ln r.$$

Eine relative Überlebensrate von 100% bedeutet, dass die an Krebs Erkrankten kein zusätzliches Sterberisiko aufgrund ihrer Krebserkrankung haben. Eine relative Überlebensrate kleiner als 100% zeigt an, dass ein auf der Krebserkrankung beruhendes zusätzliches Sterberisiko existiert. Die relative Überlebensrate kann auch wegen weniger Todesfälle grösser als 100% sein. Dann haben die Patienten eine geringere Mortalität als die vergleichbare Allgemeinbevölkerung.

Man kann relative Überlebensraten für verschiedene Folgezeitperioden nach der Diagnose berechnen. Hier sind diese Raten für einzelne Folgejahre und kumulativ für eine 5-Jahresperiode nach der Diagnose gerechnet worden.

Um den gleichzeitigen Einfluss der Prognosevariablen auf die Zusatzmortalität bzw. die relativen Überlebensraten zu schätzen, wurden Regressionsanalysen durchgeführt. Eine Regressionsanalyse relativer Überlebensraten (eigentlich der Zusatzmortalitätsraten) hat den analogen Effekt wie eine Altersjustierung mit loglinearen Modellen für die Berechnung von Krebsinzidenzraten¹⁰. Die beiden Techniken sind Verallgemeinerungen mehr elementarer Methoden, bei denen eine bequeme simultane Justierung von vielen Variablen nicht möglich ist. Die hier benutzte Regressionsanalyse relativer Überlebensraten ist auch eine Verallgemeinerung¹¹ des bekannten Regressionsmodells von Cox¹² für proportionale Mortalitätsrisiken, wobei in den hier benutzten Modellen jedoch auch nicht-proportionale Risiken durch Wechselwirkungen zwischen der Zeit nach Diagnose und den anderen Variablen zugelassen waren. Für die Berechnungen wurde ein spezielles Programmpaket^{13,14} und GLIM¹⁵ benutzt.

Hierarchische Modelle wurden durch die Differenz in der Devianz und in der Zahl der Freiheits-

grade verglichen. Die absolute Anpassung eines Modells wurde durch Pearsons χ^2 -Test geschätzt. In den Wechselwirkungen wurde die Zeit nach der Diagnose als eine numerische Variable betrachtet. Beim Prostatakrebs war jedoch eine Kategorisierung dieser Variablen nötig. Die 3.–5. Jahre nach der Diagnose gehörten dabei zu derselben Klasse.

Ergebnisse

Jährliche relative Überlebensraten

Im ersten Jahr nach Erkrankung hatten die Patienten mit Lungen- und Magenkrebs eine besonders hohe Zusatzmortalität (geringe relative Überlebensrate), während Patienten mit Darmkrebs (Kolon, Rektum) eine mittlere Zusatzmortalität aufwiesen (Tabelle 2). Unter Verwendung der zuvor angeführten Relationen zwischen Zusatzmortalität n und relativer Überlebensrate r ergibt sich z. B. für Lungenkrebs bei Männern eine Zusatzmortalitätsrate $n = 1,36$ mit der Dimension Fälle pro ein Personenjahr. Dies lässt sich besser verstehen, wenn man z. B. 100 Personenjahre zugrundelegt. Dann bedeutet dies, dass beim Lungenkrebs zusätzlich, d. h. allein aufgrund der Krebserkrankung, 136 Todesfälle pro 100 Personenjahre (= Summe der individuellen Überlebenszeiten der Fälle) auftreten. Aus der Perspektive Überlebenszeit aus gesehen haben Patienten mit Lungenkrebs während des ersten Folgejahres nur eine mittlere Überlebenszeit von 9 Monaten.

Weil die relative Überlebensrate bei Frauen, die an Brust- oder Gebärmutterkrebs erkrankt waren, grösser als 0,8 war, war das zusätzliche Sterberisiko im ersten Jahr kleiner als 20 Todesfälle pro 100 Personenjahre, d. h. 20% während eines Jahres. Bei Männern mit Prostatakrebs lag dieses Risiko bei ca. 20%. Auch bei Patienten, die an einem malignen Melanom erkrankt waren, lag das zusätzliche Sterberisiko unter 20%, jedoch hatten Frauen hier ein deutlich geringeres zusätzliches

Sterberisiko. Bei diesen Krebsformen ist das zusätzliche Sterberisiko direkt aus Tabelle 2 zu entnehmen, da die relativen Überlebensraten grösser als 0,7 sind. Bei allen Lokalisationen lagen die relativen Überlebensraten, unabhängig davon wie hoch sie im ersten Jahr nach Erkrankung waren, im fünften Jahr danach deutlich höher als 90% und zeigten damit an, dass das zusätzliche Sterberisiko aufgrund der Krebserkrankung nicht mehr hoch war (Tabelle 2).

5-Jahres-Überlebensraten

Die Veränderungen der 5-Jahres-Überlebensraten – der beobachteten wie der relativen – waren über den 15jährigen Beobachtungszeitraum hinweg bei den neun Tumorlokalisationen nicht einheitlich (Abbildung 1). Während beim Magen-, Kolon- und Rektumkrebs eine deutliche Verbesserung zu erkennen war, zeigte sich beim Krebs der weiblichen Geschlechtsorgane nur beim Brustkrebs eine schwach ausgeprägte Erhöhung der Überlebensrate, bei Befall des Gebärmutterkörpers blieben die Raten konstant, und beim Gebärmutterhalskrebs waren die Überlebensraten nach 1976 geringer als im Zeitraum 1972–1976. Beim Lungen- und Prostatakrebs stand einer Verbesserung von 1972–1976 zu 1977–1981 eine Verschlechterung in der letzten Zeitperiode 1982–1986 gegenüber. Der stärkste Anstieg der relativen 5-Jahres-Überlebensraten war bei Patienten mit malignem Melanom zu beobachten, wobei hier bei Männern und Frauen ein unterschiedlicher Verlauf sichtbar war (Abbildung 2).

Regressionsanalyse

In einer Regressionsanalyse der relativen Überlebensraten wurden die Variablen Alter, Geschlecht, Zeit nach Diagnose und die Zeitperiode der Diagnose simultan auf ihre prognostische Bedeutung hin untersucht. In Tabelle 3 ist eine Übersicht über die Signifikanz dieser Variablen sowie Pearsons χ^2 -Test und die Zahl der Frei-

Tab. 2. Die jährlichen relativen Überlebensraten mit Standardfehlern (SE) im 1. und im 5. Jahr nach Diagnose der Krebsfälle des Krebsregisters Saarland im Zeitraum 1972–1986 nach Geschlecht und Lokalisation.

ICD-9	Lokalisation	1. Jahr		5. Jahr	
		Männer (SE)	Frauen (SE)	Männer (SE)	Frauen (SE)
151	Magen	0,356(0,009)	0,356(0,011)	0,996(0,014)	0,974(0,015)
153	Kolon	0,577(0,011)	0,576(0,009)	1,003(0,012)	0,976(0,010)
154	Rektum	0,668(0,012)	0,645(0,012)	0,981(0,013)	0,970(0,012)
162	Lunge	0,256(0,005)	0,257(0,014)	0,998(0,010)	0,951(0,027)
172	Melanom	0,827(0,023)	0,879(0,017)	0,940(0,027)	0,983(0,014)
174	Brust	.	0,881(0,004)	.	0,962(0,004)
180	Cervix uteri	.	0,842(0,009)	.	0,984(0,006)
182	Corpus uteri	.	0,849(0,008)	.	0,992(0,006)
185	Prostata	0,796(0,008)	.	0,996(0,009)	.

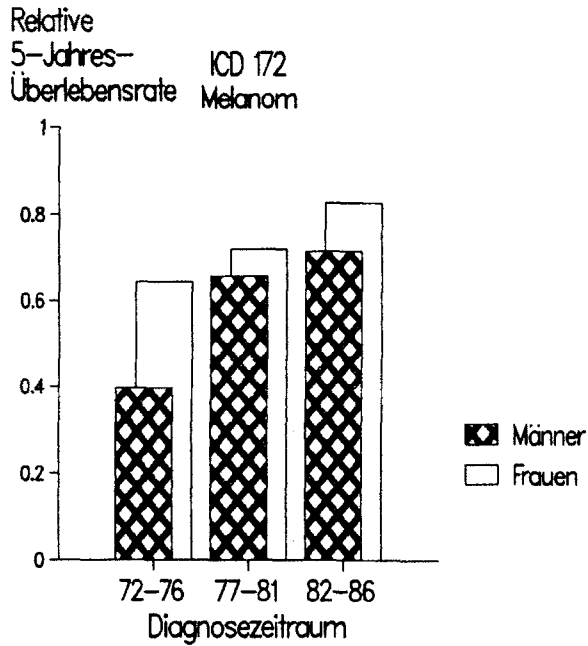


Abb. 2. Die kumulativen relativen 5-Jahres-Überlebensraten der Melanompatienten im Saarland der Jahre 1972 bis 1986 für drei Diagnoseperioden getrennt nach Männern und Frauen.

heitsgrade im finalen Modell für alle neun betrachteten Tumorlokalisationen gegeben. Die Zeit nach Diagnose war bei allen Lokalisationen eine signifikante Prognosevariable. Die Zeitperiode der Diagnose zeigte keinen Effekt beim Brustkrebs und beim Gebärmutterkörperkrebs, und das Geschlecht war beim Magen- und Kolonkrebs und beim Melanom eine signifikante Variable. Das Melanom war die einzige Krebsform, bei der das Alter keinen signifikanten Effekt zeigte und auch keine signifikante Wechselwirkung zwischen Alter und Zeit nach Diagnose bestand. Eine signifikante Wechselwirkung bestand für Zeitperiode der Diagnose und zeitlichen Verlauf nach Diagnose nur beim Prostatakrebs. Das re-

lative zusätzliche Sterberisiko konnte durch die Regressionsanalyse in Abhängigkeit von den Variablen Zeit nach Diagnose, Zeitperiode der Diagnose, Geschlecht und Alter simultan ermittelt werden, d.h. es war eine Justierung durch die jeweils anderen Variablen gegeben.

Mit zunehmendem zeitlichen Abstand zur Diagnose wurde die Zusatzmortalität immer geringer (Abbildung 3). Beim Kolonkrebs bestand im 5. Jahr nach Diagnose nur noch eine geringe Zusatzmortalität aufgrund der Tumorerkrankung. Beim Melanom war die Abnahme der Zusatzmortalität am geringsten. Die Unterschiede zwischen den Zusatzmortalitäten bei Männern und Frauen waren ca. 10% oder weniger mit Ausnahme des Melanoms, wo die Frauen ungefähr die Hälfte der Zusatzmortalität der Männer hatten. Beim Magen- und Kolonkrebs ergaben sich signifikante Geschlechtsunterschiede in der Zusatzmortalität. Die Männer hatten hier eine 11%ige bzw. 7%ige Erhöhung im Vergleich zu den Frauen.

Der Einfluss des Diagnosezeitraums auf die Zusatzmortalität stellte sich nicht ganz einheitlich dar (Abbildung 4). Beim Gebärmutterhalskrebs (Cervix uteri) war ein mehr als 20%iger Anstieg der Zusatzmortalität vom Zeitraum 1972-1976 zum Zeitraum 1977-1981 zu erkennen mit dann gleichbleibender Höhe für den Zeitraum 1982-1986. Beim Lungenkrebs war zunächst ein leichtes Absinken, dann jedoch ein Anstieg der Zusatzmortalität zu beobachten. Die Schwankungen waren jedoch nicht signifikant. Beim Prostatakrebs zeigte sich eine ähnliche aber ausgeprägtere und signifikante Veränderung. Beim Endometriumkrebs (Corpus uteri) war keine signifikante Veränderung der Zusatzmortalität in den betrachteten 15 Jahren zu sehen. Bei allen anderen Lokalisationen hat die Zusatzmortalität mit der Zeit abgenommen, am ausgeprägtesten war die Abnahme beim

Tab. 3. Die signifikanten ($p < 0,05$) Prognosevariablen (\times) einer Regressionsanalyse der relativen Überlebensraten der Patienten des Krebsregisters Saarland 1972-1986 nach Tumorlokalisation mit dem Wert von Pearsons Chi²-Test und Zahl der Freiheitsgrade im finalen Modell.

Modell		JD ^a	GS ^b	ZD ^c	AL ^d	JD.AL ^e	JD.ZD ^f	PT ^g	FG ^h
ICD-9	Lokalisation								
151	Magen	×	×	×	×	×		74,7	78
153	Kolon	×	×	×	×	×		85,5	78
154	Rektum	×		×	×	×		110,9	77
162	Lunge	×		×	×	×		95,8	79
172	Melanom	×	×	×				92,4	82
174	Brust	×			×	×		58,6	36
180	Cervix uteri	×		×	×	×		38,1	34
182	Corpus uteri	×			×	×		41,0	36
185	Prostata	×		×	×	×	×	24,9	28

^a Zeit nach Diagnose.

^b Geschlecht.

^c Zeitperiode der Diagnose.

^d Alter.

^e Wechselwirkung zwischen Zeit nach Diagnose und Alter.

^f Wechselwirkung zwischen Zeit nach Diagnose und Zeitperiode der Diagnose.

^g Pearsons Chi²-Test.

^h Zahl der Freiheitsgrade.

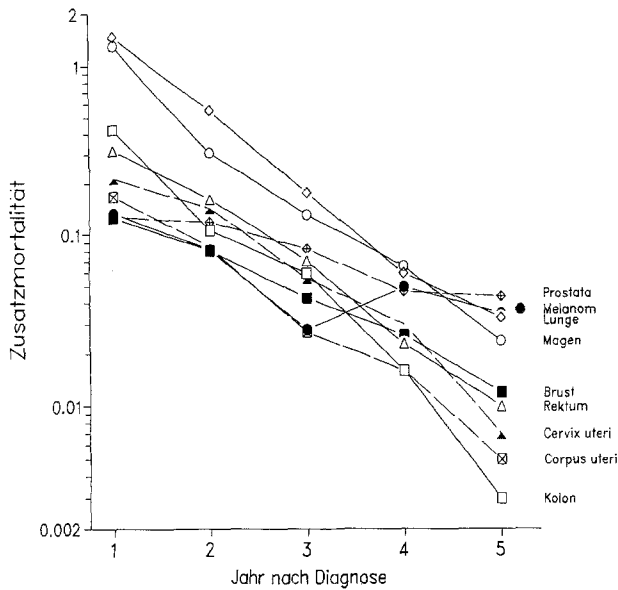


Abb. 3. Die aufgrund der Krebserkrankung zusätzliche Sterblichkeit der Krebspatienten im Saarland für die ersten 5 Jahre nach Diagnose während der Periode 1982–1986 für die Altersgruppe 65–74 Jahre für verschiedene Tumorlokalisationen. Die Ergebnisse basieren auf den Modellen der Tabelle 3. Bei den Lokalisationen, die beide Geschlechter betreffen, beziehen sich die Ergebnisse auf die Zusatzmortalität der Männer.

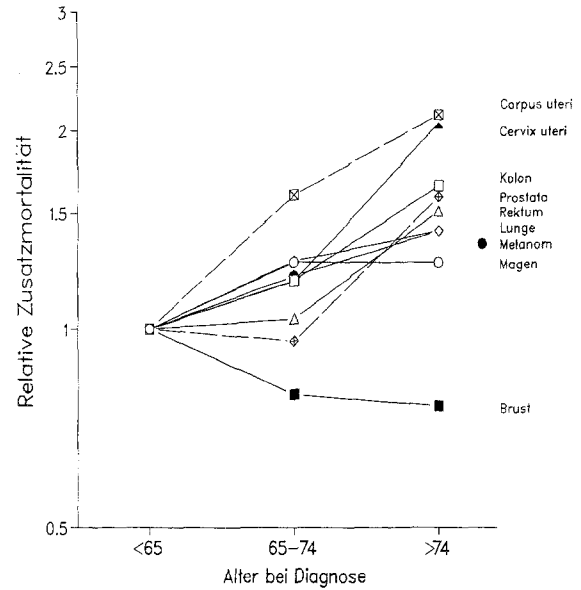


Abb. 5. Die relative durchschnittliche aufgrund der Krebserkrankung zusätzliche Sterblichkeit der Krebspatienten im Saarland für drei Altersgruppen mit Referenzgruppe < 65 Jahre für verschiedene Tumorlokalisationen. Die Ergebnisse basieren auf den Modellen der Tabelle 3. Bei den Lokalisationen, die beide Geschlechter betreffen, beziehen sich die Ergebnisse auf die Zusatzmortalität der Männer. Die nicht-signifikanten Unterschiede für das Melanom sind ebenfalls dargestellt.

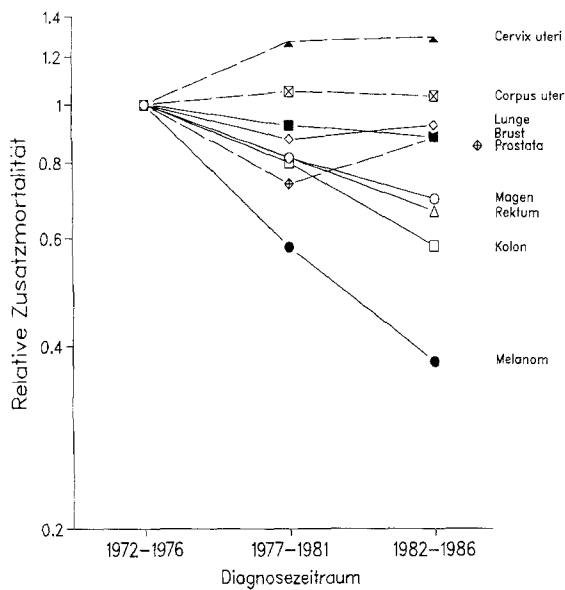


Abb. 4. Die relative durchschnittliche aufgrund der Krebserkrankung zusätzliche Sterblichkeit der Krebspatienten im Saarland für drei Diagnoseperioden mit Referenzperiode 1972–1976 für verschiedene Tumorlokalisationen. Die Ergebnisse basieren auf den Modellen der Tabelle 3. Bei den Lokalisationen, die beide Geschlechter betreffen, beziehen sich die Ergebnisse auf die Zusatzmortalität der Männer. Die nicht-signifikanten Unterschiede für Krebse des Gebärmutterkörpers, der Lunge und der Brust sind auch dargestellt.

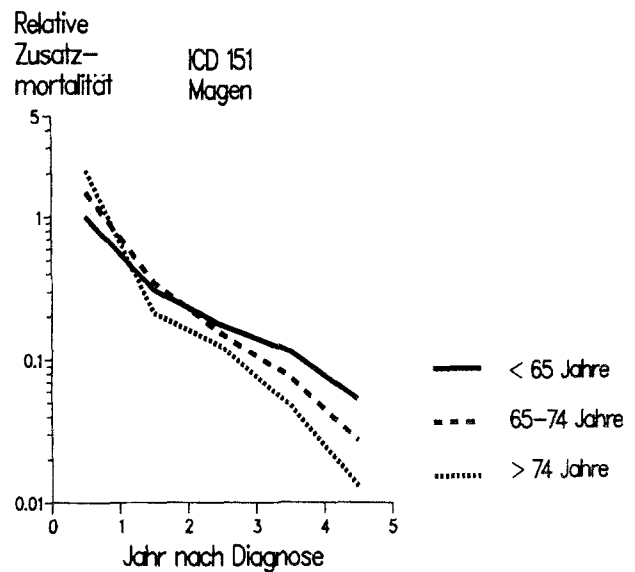


Abb. 6. Die relative aufgrund der Krebserkrankung zusätzliche Sterblichkeit der Magenkrebspatienten im Saarland in Abhängigkeit von der Zeit nach Diagnose für drei Altersgruppen. Die Referenzgruppe ist die Altersgruppe < 65 Jahre im ersten Jahr nach Diagnose. Dem Ergebnis liegt das Modell der Tabelle 3 zugrunde.

Melanom. Am geringsten und nicht signifikant war die Abnahme beim Brustkrebs.

Bei allen Tumorlokalisationen ausser bei Brustkrebs war die Zusatzmortalität der älteren Patienten grösser als die der jüngeren (Abbildung 5). Am ausgeprägtesten war dies beim Krebs des Endometriums, am geringsten beim Melanom. Beim Rektum- und Prostatakrebs zeigte sich zwischen den beiden jüngeren Altersgruppen fast kein Unterschied.

Eine signifikante Wechselwirkung zwischen Zeit nach Diagnose und Alter bei Diagnose war bei allen Krebsformen, ausgenommen beim Melanom, zu finden (Tabelle 3), und zwar in gleicher Weise: In der ersten Zeit nach Diagnose hatten die ältesten Patienten die höchste Zusatzmortalität, die jüngsten die geringste, später war es genau umgekehrt. Dies ist beispielhaft beim Magenkrebs aufgezeigt (Abbildung 6).

Diskussion

Durch die vorliegende Untersuchung sollte die Frage beantwortet werden, inwieweit Veränderungen im Überleben von Krebspatienten auf die Erkrankung selbst oder auf andere Todesursachen zurückzuführen sind und ob diese Veränderungen zusätzlich noch durch die Verteilung von Hintergrundvariablen erklärt werden könnten. Die Beantwortung dieser Frage hängt zunächst von der Qualität der Registerdaten ab. Die internationale Krebsinzidenzsammlung¹⁶ weist für die saarländischen Krebsmortalitätsdaten eine hohe Zuverlässigkeit aus. In den Jahren 1978 bis 1982 waren die Diagnosen in 76% bei den Männern und in 81% bei den Frauen histologisch gesichert (1986 waren es nahezu 90% bei beiden Geschlechtern¹⁷). Das Verhältnis der Sterbefälle zu den Neuerkrankungen war in diesem Zeitraum für alle Krebsformen zusammen 58% bei den Männern und 47% bei den Frauen, was dem internationalen Bild entspricht.

Der Anteil der Doppelerfassungen, d. h. der nicht zugeordneten Zweitmeldungen, konnte in der Vergangenheit nur durch nachträgliche manuelle Kontrollen abgeschätzt werden. Für die Jahre 1967 bis 1983 wurden hierbei ca. 0,7% Doppelregistrierungen entdeckt. Die inzwischen eingeführte Anwendung automatisierter Suchverfahren mit phonetischem Abgleich der Namen und Ausweitung der Vergleiche über das Erfassungsjahr hinaus wird die Fehlerquote weiter verringern.

Der Anteil der DCO-Fälle, d. h. der Fälle im Register, deren Erfassung über den Leichenschauschein erfolgte, ist ein weiteres Mass für die Güte eines Krebsregisters. Es ist evident, dass die DCO-Fälle unmittelbar die Überlebensraten beeinflussen. Eine hohe DCO-Rate bedeutet eine hohe Anfangssterblichkeit, wenn die DCO-Fälle in die

Analyse miteinbezogen werden. Bei vergleichenden Untersuchungen sollte man den Einfluss der DCO-Raten der Vergleichsgruppen auf die Überlebensraten abschätzen können.

In vorliegender Untersuchung waren die DCO-Raten bei allen betrachteten Tumorlokalisationen im Zeitraum 1977–1981 am höchsten und im Zeitraum 1982–1986 meist geringer als 1972–1976. Beim Kolonkrebs z. B. betrug die DCO-Raten in den 3 Diagnosezeiträumen 10,3%, 14,3% und 7,4%, bei Brustkrebs 3,6%, 6,2% und 3,0% und bei Prostatakrebs 9,7%, 11,9% und 7,7%. Der durch die Schwankungen der DCO-Raten zu erwartende Effekt sollte demnach zu schlechteren Überlebensraten im Zeitraum von 1977–1981 führen. Bei der Analyse wurde jedoch bei keiner Tumorlokalisation ein derartiges Muster im zeitlichen Verlauf beobachtet, so dass die Änderungen in den Überlebensraten von 1972 bis 1986 – wenn auch nicht unbeeinflusst von den DCO-Raten – von anderen Faktoren abhängig sein dürften.

Die vorliegende Untersuchung belegt, dass zumindest für Patienten, die an einem Melanom oder an einem Tumor des Verdauungstraktes, d. h. an Magen-, Dickdarm- und Mastdarmkrebs, erkrankt waren, die 5-Jahres-Überlebensraten im Zeitraum von 1972 bis 1986 besser geworden sind. Betrachtet man die Krebserkrankungen der weiblichen Geschlechtsorgane, so ist beim Brustkrebs ein leichter Anstieg, beim Gebärmutterhalskrebs ein Abfall und beim Gebärmutterkörperkrebs keine Veränderung der relativen Überlebensrate in diesen 15 Jahren zu erkennen. Beim Lungen- und Prostatakrebs war nach einem Anstieg der Überlebensrate in der Zeit 1977–1981 ein Abfall in der darauffolgenden Zeit 1982–1986 zu sehen (Abbildung 1). Beim malignen Melanom war der Zuwachs in den 5-Jahres-Überlebensraten am ausgeprägtesten mit deutlichen Unterschieden für Männer und Frauen (Abbildung 2). Die Betrachtungsweise des Überlebens von Krebspatienten aufgrund von 5-Jahres-Überlebensraten – sowohl beobachtet als auch relativ – ergibt ein erstes anschauliches Bild über die zeitlichen Veränderungen, wobei in den relativen Überlebensraten der allein auf die Tumorerkrankung zurückzuführende Anteil der beobachteten Sterblichkeit zum Ausdruck kommt.

In einer Regressionsanalyse der relativen Überlebensraten bzw. der Zusatzmortalität mit simultaner Justierung der Variablen Alter, Geschlecht, Zeit nach Diagnose und Zeitperiode der Diagnose war versucht worden, die Abhängigkeit der Überlebensraten von diesen Variablen zu erfassen. In anderen Analysen relativer Überlebensraten, die auch eine Reihe von Tumorlokalisationen umfassen, ist – mit Ausnahme der Arbeit von Südaustralien⁵ – keine simultane Justierung mehrerer Variablen vorgenommen worden^{1, 2, 3, 4, 6}. Die

durch die Regressionsanalyse gewonnenen Ergebnisse der zeitlichen Änderung der Überlebensraten (Abbildung 4) bestätigen die bei den 5-Jahres-Überlebensraten (Abbildungen 1 und 2) gefundenen Entwicklungen.

Prinzipiell können die zeitlichen Veränderungen in den Überlebensraten aus vorliegenden Daten nicht erklärt werden. Jedoch können Befunde aus anderen Untersuchungen helfen, vorliegende Ergebnisse zu interpretieren. So könnte der Anstieg der Überlebensraten beim Prostatakrebs von Anfang der siebziger Jahre zum Ende des Jahrzehnts damit zusammenhängen, dass Mitte der siebziger Jahre ein sprunghafter Anstieg der Prostatakrebsfälle im Saarland zu beobachten war¹⁷. Z. T. könnte der Anstieg einerseits dem Krebsvorsorgeprogramm zugeschrieben werden, andererseits aber auch einer veränderten Haltung der Urologen in der Diagnostik des Prostatakarzinoms. Denn der starke Anstieg der Inzidenz korrespondierte nicht mit einer Erhöhung der Mortalitätsrate¹⁶.

Beim Gebärmutterhalskrebs ist eine Verschlechterung der Überlebensraten vom Zeitraum 1972–1976 zum Zeitraum 1977–1981 mit dann konstanter Rate zu beobachten (Abbildungen 1 und 4). Hier steht einer drastischen Verringerung der Inzidenz eine Verschlechterung der Überlebensrate gegenüber. Das Absinken der relativen Überlebensrate bzw. das Ansteigen der Zusatzmortalität beim Zervixkrebs kann möglicherweise – zusammen mit einer fallenden Inzidenz – einem erfolgreichen Früherkennungsprogramm zugeschrieben werden¹⁹. In der Bundesrepublik Deutschland gibt es seit 1971 ein solches Programm. Im Krebsregister des Saarlandes werden neben den invasiven Tumoren auch die Carcinoma in situ Fälle beim Gebärmutterhals registriert. In den Jahren 1968–1970 erreichte die Zahl der in situ Fälle ca. 21 % der invasiven Zervixkarzinome und ist nach einem sprunghaften Anstieg nach 1971 (1971–1973 waren es 50 %) bis zu den Jahren 1968–1987 auf über 70 % gestiegen²⁰. Man kann vermuten, dass eine Reihe dieser in situ Fälle – zu einem späteren Zeitpunkt diagnostiziert – dann als invasive Tumorfälle registriert worden wären. Weiterhin ist zu vermuten, dass durch das Vorsorgeprogramm neben den in situ Fällen auch Fälle, die eine günstigere Prognose haben, herausgefiltert werden. Ob es sich dabei um eine Verschiebung in der Stadienverteilung handelt, oder ob andere bislang unbekannte Faktoren dafür verantwortlich sind, muss bis jetzt noch offen bleiben, jedoch legen die Ergebnisse einer differenzierteren Untersuchung der Zervixkarzinomdaten des Saarländischen Krebsregisters die Vermutung nahe, dass die Veränderungen nicht mit der Stadienverteilung zusammenhängen, da von Beginn bis Mitte der 80iger Jahre zunehmend günstigere Stadien bei den registrierten Zervixkarzinomen gefunden wurden²⁰.

Die starke Verbesserung der Überlebensraten beim malignen Melanom ist hingegen leichter zu erklären. Aus klinisch orientierten Datensammlungen ist bekannt, dass die Verteilung der vertikalen Tumordicke nach Breslow – des wichtigsten prognostischen Merkmals beim malignen Melanom – sich in den letzten 25 Jahren deutlich zu immer dünneren Tumoren verändert hat²¹, was gleichbedeutend ist mit einer höheren Überlebenschance.

Wie am Beispiel Zervixkarzinom gezeigt, können weitergehende Analysen, die z. B. das Stadium der Erkrankung miteinbeziehen, sehr hilfreich sein. So wird in vorliegender Untersuchung der Einfluss des Alters auf die Prognose sehr deutlich belegt (Abbildung 5). In eben der schon erwähnten Untersuchung zum Zervixkarzinom, bei der neben den hier zur Verfügung stehenden Variablen auch noch Stadium und Histologie in die Analyse eingebracht werden konnten, zeigte es sich, dass bei Hinzunahme des Stadiums in die Regression der Effekt des Alters auf die Prognose völlig verschwunden war²⁰.

Es wäre daher von Nutzen, weitere Variablen in solche Analysen miteinzubeziehen, wie diagnostische Methoden und Kriterien oder die Praxis der medizinischen Untersuchungen, die genaue Lokalisation in dem Organ, das Stadium und der histologische Typ des Tumors, Therapie und Wirtsfaktoren im Patienten, d. h. exo- wie endogene Faktoren. Sie alle können Auswirkungen auf das Überleben von Patienten haben². Viele dieser Variablen sind schwer zu quantifizieren oder hängen vom verwendeten Klassifikationssystem ab, so dass insbesondere Vergleiche, bei denen solche Variablen einbezogen sind, zwischen verschiedenen Ländern sehr problematisch sind²². Obwohl das saarländische Krebsregister in den Originalmeldebögen über Angaben zu vielen der hier angeführten Variablen verfügt, waren zum Zeitpunkt der Untersuchung diese Informationen nur für einige Lokalisationen bzw. nur für kurze Zeitperioden einer direkten EDV-gestützten Analyse zugänglich, so dass sie in vorliegender Untersuchung nicht berücksichtigt werden konnten.

Wie Tabelle 3 zu entnehmen ist, waren im Regressionsmodell noch Wechselwirkungen gefunden worden. Die beobachtete Wechselwirkung zwischen der Zeit nach Diagnose und dem Alter z. B. könnte dahingehend interpretiert werden, dass es möglich gewesen ist, bei den jüngeren Patienten den Todeszeitpunkt hinauszuzögern. Eine geringere Zusatzmortalität zu Beginn der Zeit nach Erkrankung zeigt sich später dann in einer vergrößerten Zusatzmortalität (Abbildung 6). Jedoch sind solche Interpretationsversuche sehr kritisch zu sehen. Sollte sich z. B. in weiteren Untersuchungen herausstellen, dass das Alter bei Hinzunahme weiterer Merkmale in die Analyse als Prognosefaktor ausscheidet, so verschwinden

auch die Wechselwirkungsterme. Aufgrund der Ergebnisse beim Zervixkarzinom liegt daher die Vermutung nahe, dass das Alter möglicherweise hier nur eine Stellvertreterfunktion besitzt.

In die Ergebnisse dieser Analyse sind alle Patienten eingegangen, die im Saarland zwischen 1972 und 1986 mit der Diagnose Krebs an den neun betrachteten Lokalisationen vom Krebsregister erfasst worden sind, auch solche, die z. B. inoperabel gewesen sind oder überhaupt keine Therapie erhalten haben. Somit dürften die Überlebensraten dieser Patienten niedriger sein als die eines vergleichbaren Krankenhauspatientenkollektivs, wo anzunehmen ist, dass die Krebsdiagnose histologisch verifiziert wurde.

Inwieweit die Resultate der Überlebensanalysen der saarländischen Registerdaten auf die Bundesrepublik übertragbar sind, ist nicht schlüssig zu beantworten. Die einzige Vergleichsbasis bilden hier die Mortalitätsraten, welche in der saarländischen Bevölkerung recht gut mit denen in der Bundesrepublik übereinstimmen²³. Auf der anderen Seite zeigt das Beispiel Lungenkrebs, dass trotz grosser Unterschiede bei den Inzidenz- und Mortalitätsraten von Männern und Frauen im Saarland¹⁷ die relativen Überlebensraten keinen geschlechtsspezifischen Unterschied zeigen.

Die Übereinstimmung zwischen den saarländischen relativen 5-Jahres-Überlebensraten und den entsprechenden Raten von Finnland 1967–1974² und Südaustralien 1977–1986⁵ war bemerkenswert gut. Ausnahmen bildeten die Raten beim Magen- und Prostatakrebs. Bei Magenkrebs lagen die saarländischen Überlebensraten knapp 50% höher als die australischen. Beim Prostatakrebs waren die Raten gegenüber den finnischen ca. 10%, gegenüber den australischen ungefähr 20% höher.

In vorliegenden Ergebnissen wird das Überleben einer Reihe von Krebspatientengruppen in einer definierten geografischen Region bevölkerungsbezogen dargestellt. Die Ergebnisse können daher als solide Bewertungsbasis betrachtet werden, um wichtige Hinweise für die Krebsbekämpfung auch in der Bundesrepublik zu geben. Entsprechende Analysen können auch in anderen Teilen Europas durchgeführt werden, wo die bevölkerungsbezogene Krebsregistrierung gut funktioniert und die Sterbedaten der Patienten zur Verfügung stehen. Solche Analysen könnten wichtige Elemente in der Schätzung des Erfolges des Programmes Europa gegen den Krebs sein.

Zusammenfassung

Das Krebsregister im Saarland ist ein bevölkerungsbezogenes Register, das über einen längeren Zeitraum kontinuierlich Krebsfälle erfasst hat. Eine wichtige Aufgabe bevölkerungsbezogener 1972–76 avec 1982–86, on constate que les taux de

Krebsregister ist die angemessene Auswertung der Daten hinsichtlich Inzidenz, Mortalität und Überleben von Krebspatienten. Nicht alle Personen, die an einer bestimmten Krebsform erkrankt sind, versterben auch ursächlich daran. Um die Überlebenschancen von Krebspatienten bezüglich ihrer Erkrankung abzuschätzen, wurden Überlebensraten berechnet, die vom Einfluss anderer Todesursachen bereinigt sind. Diese sogenannten relativen Überlebensraten (hier berechnet für die ersten fünf Jahre nach Diagnose) wurden ausserdem benutzt, um simultan die prognostische Bedeutung von Variablen wie Geschlecht, Alter und Zeitperiode der Diagnose zu schätzen. Die hier durchgeführte Analyse mit Daten des Saarländischen Krebsregisters umfasst neun Tumorlokalisationen; drei des Verdauungstraktes (Magen, Kolon und Rektum), drei Tumorlokalisationen der weiblichen Geschlechtsorgane (Brust, Cervix und Corpus uteri), sowie die Prostata, die Lunge und das Melanom.

Insgesamt sind die relativen 5-Jahres-Überlebensraten besser geworden, vergleicht man den Zeitraum von 1972–1976 mit dem von 1982–1986. Ausnahmen bilden der Gebärmutterkörperkrebs, bei dem die Überlebensrate konstant über die Zeit geblieben ist, und der Gebärmutterhalskrebs, bei dem ein Absinken der relativen Überlebensraten von 1972–1976 bis 1982–1986 zu beobachten war, was zusammen mit einer fallenden Inzidenz einem erfolgreichen Vorsorgeprogramm zugeschrieben werden könnte. Beim Lungenkrebs war keine Verbesserung zu beobachten und auch beim Brustkrebs war die Veränderung nicht signifikant.

Résumé

Les cancéreux vivent-ils aujourd'hui plus longtemps qu'autrefois?

Le Registre du cancer de la Sarre est un registre de population fonctionnant depuis plusieurs années. Une fonction importante d'un tel registre est l'exploitation des données d'incidence, de mortalité et de létalité concernant les cancers. Tous les cancéreux ne meurent pas de leur tumeur. C'est pourquoi, pour estimer la survie des cancéreux selon la localisation, on a calculé la survie en contrôlant l'influence d'autres causes de décès. Cette survie est dite relative et est calculée pour cinq années après le diagnostic. La survie relative est aussi utilisée pour estimer la signification pronostique de variables tels que le sexe, l'âge et la période de diagnostic. L'analyse des données du Registre de la Sarre concerne neuf localisations tumorales: trois concernent l'appareil digestif (estomac, colon et rectum), trois concernent le système génital féminin (sein, col utérin, corps utérin), ainsi que la prostate, le poumon et le mélanome. En comparant la période de

1972–76 avec 1982–86, on constate que les taux de survie à 5 ans se sont en général améliorés. Les exceptions sont le cancer du corps utérin, pour lequel le taux de survie n'a pas varié, et le cancer du col utérin pour lequel les taux de survie ont décliné entre la période de 1972–76 et la période 1982–86; cette diminution est peut-être attribuable aux programmes de dépistage. Il n'y avait pas d'amélioration significative de la survie relative pour les cancers du poumon et du sein.

Summary

Did the survival-time of cancer patients increase between 1972 and 1986?

In the Saarland there is a population-based cancer registry, which has collected information about cancer cases over a long period. An important task of population-based cancer registries is the analysis of its data in respect to incidence, mortality and survival of cancer patients. Not all patients who have been diagnosed with cancer die of that disease. In order to evaluate the survival of cancer patients in respect of their particular disease, survival rates are calculated after the determination of the influence of other causes of death. The so-called relative survival rates (calculated for the first five years after diagnosis) are also used in order to evaluate simultaneously the prognostic importance of variables such as sex, age and year of diagnosis. This analysis with data from the cancer registry of the Saarland deals with 9 tumor localizations: stomach, colon, rectum; breast, cervix uteri and corpus uteri; prostate, lung, malignant skin melanoma. In general the 5-year relative survival rates slightly increased when the time period 1972–1976 was compared with 1982–1986. Cancer of the corpus uteri was one exception, in that the relative survival rate was constant over time, and cancer of the cervix uteri was another, in that a decrease of relative survival rate was found, which together with the decreasing incidence might be ascribed to a successful early detection program. There was no significant improvement in the relative survival time for lung or breast cancer patients.

Literaturverzeichnis

- 1 Cancer Registry of Norway, Survival of cancer patients, cases diagnosed in Norway 1953–1967, 1968–1975. Oslo: Norwegian Cancer Society, 1975, 1980: 383 pp.
- 2 Hakulinen T, Pukkala E, Hakama M, Lehtonen M, Saxén E, Teppo L. Survival of cancer patients in Finland in 1953–1974. *Ann Clin Res* 1981; 13: Suppl 31.
- 3 Toms JR, ed. Trends in cancer survival in Great Britain. Cases registered between 1960 and 1974. London: Cancer Research Campaign, 1982: 214 pp.
- 4 Bonnett A, Roder D. Epidemiology of cancer in South Australia. Incidence, mortality and survival 1977 to 1986, incidence and mortality 1986, analysed by type, country of birth and geographical location. Adelaide: South Australian Health Commission, 1988: 408 pp.
- 5 Gibberd RW, Beath K, Bonett A, Roder D, Esterman A, Hakulinen T. Survival of cancer patients in South Australia during 1977–1986. Newcastle, Australia: University of Newcastle, 1989: 125 pp.
- 6 Axtell LM, Asire AJ, Myers MH, eds. Cancer patient survival. Report No 5. Bethesda, Maryland: US Department of Health, Education and Welfare, National Cancer Institute, 1976; DHEW publication (NIH) no 77–992.
- 7 Ziegler H. Krebsregister Saarland. In: Hoffmeister H, ed. Bevölkerungsbezogene Krebsregister in der Bundesrepublik Deutschland. München: MMV Medizin Verlag, 1987: 13–29.
- 8 Cutler SJ, Ederer F. Maximum utilization of the life table method in analyzing survival. *J Chron Dis* 1958; 8: 699–712.
- 9 Ederer F, Axtell LM, Cutler SJ. The relative survival rate: a statistical methodology. *Nat Cancer Inst Monogr* 1961; 6: 101–121.
- 10 Jensen OM, Carstensen B, Glattre E, Malke B, Pukkala E, Tulinus H. Atlas of cancer incidence in the Nordic countries. A collaborative study of the five Nordic cancer registries. Helsinki: Nordic Cancer Union, 1988: 205 pp.
- 11 Hakulinen T, Tenkanen L. Regression analysis of relative survival rates. *Appl Stat* 1987; 36: 309–317.
- 12 Cox DR. Regression models and life-tables. *J Roy Stat Soc* 1972; B34: 187–220.
- 13 Gibberd RW, Hakulinen T. A relative survival analysis package. *Amer Stat* 1988; 42: 230.
- 14 Hakulinen T, Abeywickrama KH. A computer program package for relative survival analysis. *Comp Progr Biomed* 1985; 19: 197–207.
- 15 Payne CD, ed. The GLIM system release 3.77. Generalized linear interactive modelling manual. Oxford: Numerical Algorithms Group, 1986: 305 pp.
- 16 Muir C, Waterhouse J, Mack T, et al, eds. Cancer incidence in five continents Volume V. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1987; IARC Scientific Publications no 88.
- 17 Statistisches Amt des Saarlandes. Morbidität und Mortalität an bösartigen Neubildungen im Saarland 1986, Jahresbericht des Saarländischen Krebsregisters. Saarbrücken: Statistisches Amt des Saarlandes, 1988; Saarland in Zahlen, Sonderhefte, Statistisches Amt des Saarlandes 143/1988.
- 18 Dhom G. Epidemiologic aspects of latent and clinically manifest carcinoma of the prostate. *J Cancer Res Clin Oncol* 1983; 106: 210–218.
- 19 Saxén E, Hakama M. Cancer illness in Finland with the note on the effects of age adjustment and early diagnosis. *Ann Med Exp Fenn* 1964; 42: Suppl 2.
- 20 Brenner H, Wiebelt H, Ziegler H. Fortschritte in der Früherkennung des Zervixkarzinoms aus der Sicht des Saarländischen Krebsregisters. *Z Geburtsh u Frauenheilk* 1990; 50: 304–309.
- 21 Garbe C, Wiebelt H, Orfanos CE. Change of epidemiological characteristics of malignant melanoma during the years 1962–1972 and 1983–1986 in the Federal Republic of Germany. *Dermatologica* 1989; 178: 131–135.
- 22 Hakulinen T. A comparison of nationwide cancer survival statistics in Finland and Norway. *World Health Stat Quart* 1983; 36: 35–46.
- 23 Becker N, Frentzel-Beyme R, Wagner G. Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland. Berlin: Springer, 1984: 383 pp.

Diese Arbeit entstand während eines Aufenthaltes von Prof. T. Hakulinen als Gastwissenschaftler am Deutschen Krebsforschungszentrum.

Korrespondenzadresse:

Dr. H. Wiebelt
Institut für Epidemiologie und Biometrie,
Deutsches Krebsforschungszentrum,
Im Neuenheimer Feld 280
D-6900 Heidelberg