

ORIGINALARBEIT

## Defizite in der Behandlung von Patienten mit kolorektalem Karzinom in Deutschland

### Ergebnisse einer multizentrischen Dokumentation von Therapiealgorithmen

Axel Grothey<sup>1</sup>, Lenka Kellermann<sup>2</sup>, Hans-Joachim Schmoll<sup>1</sup>

#### ZUSAMMENFASSUNG

□ *Hintergrund:* Seit etwa 10 Jahren existieren Konsensusempfehlungen zur adjuvanten Therapie des lokal fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms (amerikanisches National Institute of Health 1990, Deutsche Krebsgesellschaft 1994). Auch der Gewinn an Überlebenszeit und Lebensqualität durch eine palliative Chemotherapie des metastasierenden kolorektalen Karzinoms ist seit langem belegt. Bislang existierten jedoch keine repräsentativen Untersuchungen darüber, ob sich diese Therapiestandards in der Praxis in Deutschland etabliert haben.

□ *Patienten und Methoden:* Wir führten bei 74 Institutionen (Kliniken und niedergelassene Ärzte verschiedener Fachrichtungen), die Patienten mit kolorektalem Karzinom behandeln, eine Dokumentation kompletter Behandlungsalgorithmen der Patienten mit kolorektalem Karzinom durch, die im dritten Quartal 1998 vorstellig wurden. Behandlungsverläufe von insgesamt 1 001 Patienten (Männer/Frauen 465/536, mittleres Alter 62,9 Jahre [28–93]; Kolon 596, Rektum 405; UICC I 117, II 206, III 407, IV 218) wurden dokumentiert.

□ *Ergebnisse:* Nur 63,4% der Patienten mit einem kolorektalen Karzinom UICC III erhielten eine adjuvante Therapie mit einer signifikanten Differenz zwischen Krankenhäusern mit (67,1%) und ohne (42,6%) onkologische Fachabteilungen ( $p < 0,01$ ). Ein höheres Alter war der wichtigste Einzelfaktor, Patienten eine adjuvante Therapie vorzuenthalten, da zwar 196 von 286 Patienten (68,5%) unter 70 Jahren, jedoch nur 57 von 121 Patienten (47,1%) über 70 Jahren eine adjuvante Behandlung erhielten. Nur 78,4% aller Patienten mit primär metastasierter Erkrankung (91,8% Unikliniken, 76,8% Krankenhäuser mit, 50% ohne onkologische Abteilung, 66,7% Rehabilitationskliniken, 82,4% niedergelassene Fachärzte) erfuhren eine palliative Chemotherapie (Erstlinientherapie: 5-FU/FS-Bolus 57%, 5-FU/FS-Infusion 20%, 5-FU-Monotherapie 15%).

□ *Schlussfolgerung:* Bei einer jährlichen Inzidenz des kolorektalen Karzinoms in Deutschland von 52 000, davon 30% im primären Stadium III, ergeben sich 15 600 Patienten, die in die Gruppe der adjuvanten Chemotherapieindikation der Konsensusempfehlungen fallen. Schließt man Patienten mit einem Alter über 80 Jahren sowie mit einem schlechten Allgemeinzustand (ECOG > 2) aus und nimmt lediglich einen Überlebensvorteil von 10% für die verbleibenden Patienten an, so versterben nach unserer Erhebung jährlich etwa 530 Patienten mit kolorektalem Karzinom allein daran, dass eine adjuvante Therapie im Stadium III nicht durchgeführt wurde. – Die vorliegende Dokumentation von Therapieabläufen offenbart schwerwiegende Mängel in der onkologischen

Die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms in Deutschland beträgt etwa 52 000 pro Jahr, was einem allgemeinen Lebenszeitrisko für diese Erkrankung von 5–6% entspricht. Mit einer jährlichen Mortalität von 33 000 Fällen ist das kolorektale Karzinom jeweils die zweithäufigste maligne Todesursache bei Männern und Frauen in Deutschland; dies bedeutet, dass 2,5–3% der Bevölkerung an dieser Erkrankung versterben. Während frühe Tumorstadien durch eine alleinige chirurgische Therapie mit großer Wahrscheinlichkeit kurativ behandelt werden können, ist eine Ausbreitung in regionale Lymphknoten (Stadium III, Dukes C) oder das Auftreten einer Fernmetastasierung (Stadium IV, Dukes D) mit einer deutlichen Verschlechterung der Überlebensprognose verbunden (Tabelle 1). Bei etwa 30% aller Patienten liegt zum Zeitpunkt der Primäroperation ein Stadium III, bei weiteren 25% ein Stadium IV vor. Insgesamt entwickeln über 60% aller Patienten mit kolorektalem Karzinom im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen, was in der Regel eine palliative Zielsetzung der onkologischen Therapieführung zur Folge hat.

Die hohe Rezidivrate insbesondere bei Patienten mit initial zwar lymphatisch metastasierter, aber noch lokalisierter Erkrankung (Stadium III) hat schon in den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts zur Entwicklung von adjuvanten chemotherapeutischen Therapieansätzen geführt. Allerdings konnte vor allem aufgrund methodischer Mängel der durchgeführten Studien erst in den frühen 80er Jahren der Effekt einer adjuvanten Chemotherapie auf Rezidivrate und Gesamtüberleben bei Patienten mit kolorektalem Karzinom im Stadium III überzeugend belegt werden. Insgesamt ließ sich in mehreren klinischen Studien mit zusammen über 3 000 Patienten eine relative Reduktion der krankheitsbedingten Mortalität um bis zu 33% nachweisen, was einer Verminderung der absoluten Sterberate um 10–15% und dem

<sup>1</sup>Innere Klinik IV, Hämatologie/Onkologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,

<sup>2</sup>Oncology Information Service, Freiburg.

Erhalt von über 1500 Menschenleben pro Jahr in Deutschland entspricht [21]. Auf dem Boden dieser Daten wurden in den 90er Jahren Konsensempfehlungen zur adjuvanten Therapie des kolorektalen Karzinoms sowohl vom amerikanischen NIH (1990, [18]) als auch von der Deutschen Krebsgesellschaft (1994, [5]) ausgesprochen und in Deutschland zuletzt 1999 aktualisiert [4]. Im aktuellen Konsensus der CAO/AIO/ARO wird außerhalb von klinischen Studien bei Kolonkarzinomen im Stadium III eine adjuvante Chemotherapie in Form einer 6-monatigen 5-FU/FS-Therapie oder einer 12-monatigen Behandlung nach dem Moertel-Protokoll mit 5-FU/LEV empfohlen [17]. Für Rektumkarzinome ergeben sich aufgrund der problematischeren lokal-operativen Gegebenheiten etwas andere Empfehlungen im Sinne einer kombinierten, u.U. auch neoadjuvant eingesetzten Radiochemotherapie mit 5-FU schon ab Tumorstadium II. Die Tatsache, dass auch ältere Patienten über 70 Jahre in gutem Allgemeinzustand signifikant von der Durchführung einer adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms profitieren, wurde vor kurzem in einer Metaanalyse von insgesamt sieben Einzelstudien demonstriert, die Sargent et al. auf dem Kongress der American Society of Clinical Oncology 2000 vorstellten [20].

Auch in der palliativen Situation beim fortgeschrittenen, fernmetastasierten kolorektalen Karzinom ist der Wert einer Chemotherapie für das Gesamtüberleben sowie die Lebensqualität der betroffenen Patienten zweifelsfrei gesichert. Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit kolorektalem Karzinom im Stadium IV beträgt unbehandelt etwa 6 Monate, unter Ausnutzung moderner Chemotherapieprotokolle inklusive Second-Line-Therapien aber in jüngsten Phase-III-Studien bis zu 21 Monate (Übersichten bei [2, 10]). Vor dem Hintergrund dieser Daten muss allen Patienten mit kolorektalem Karzinom eine palliative Chemotherapie als Behandlungsoption angeboten werden.

Obwohl Konsensempfehlungen der onkologischen Fachgesellschaften durch entsprechende Publikation alle onkologisch tätigen Ärzte erreichen sollten, ist unklar, inwieweit diese Empfehlungen auch eine praktische Umsetzung erfahren. Darüber hinaus ist eine

Versorgung von Patienten mit kolorektalem Karzinom in Deutschland. Zudem wird demonstriert, dass die systematische und möglichst flächendeckende Erfassung von tatsächlichen Therapiealgorithmen einen wichtigen Beitrag zur Qualitätssicherung in der Onkologie liefern kann.

**Schlüsselwörter:** Kolorektales Karzinom · Adjuvante Therapie · Qualitätssicherung

*Med Klin 2002;97:270-7.*  
DOI 10.1007/s00063-002-1153-9

#### ABSTRACT

#### Survey-Based Analysis of Treatment Algorithms in Colorectal Cancer Discloses Deficits in Patient Care in Germany. Results of a Multicentric Documentation of Treatment Algorithms

□ **Background:** Adjuvant chemotherapy for patients with UICC III (Dukes C) colorectal cancer (consensus statements NIH 1990, German Cancer Society 1994) and palliative chemotherapy for metastatic disease have long been recognized to provide a survival benefit in colorectal cancer. However, it remains unclear if these concepts have made inroads into clinical practice.

□ **Patients and Methods:** Therefore, we asked 74 institutions treating colorectal cancer patients in Germany to document the treatment algorithms of all patients with colorectal cancer seen in the third quarter of 1998. Clinical careers of 1,001 patients (m/f 465/536; median age 62.9 years [28-93]; colon 596, rectum 405; UICC I 117, II 206, III 407, IV 218) were documented.

□ **Results:** Only 63.4% of patients with UICC III colorectal cancer received adjuvant therapy with a significant difference between hospitals with (67.1%) and without (42.6%) oncological departments ( $p < 0.01$ ). Higher age appeared to be the most important factor for withholding treatment since 196 of 286 (68.5%) patients  $< 70$  years, but only 57 of 121 (47.1%)  $> 70$  years underwent adjuvant therapy. 78.4% of patients with UICC IV colorectal cancer (91.8% university hospitals, 76.8% hospital with, 50% without oncological departments, 66.7% rehabilitation clinics, 82.4% private practices) received palliative chemotherapy (first line: 5-FU/FA bolus 57%, 5-FU/FA infusion 20%, 5-FU mono 15%).

□ **Conclusion:** Considering an annual incidence of colorectal cancer in Germany of 52,000 with 30% UICC III, discounting patients  $> 80$  years or ECOG status  $> 2$ , and estimating a survival benefit of 10% after adjuvant chemotherapy, approximately 530 lives are lost annually in Germany due to insufficient treatment of UICC III colorectal cancer based on our survey. In addition, substantial financial demand is generated by the subsequent palliative treatment of potentially curable patients. – In conclusion, survey-based analysis of treatment algorithms can provide valuable insights into clinical practice in oncology and can disclose deficits in patient care as demonstrated here in colorectal cancer.

**Key Words:** Colorectal cancer · Adjuvant therapy · Quality control

*Med Klin 2002;97:270-7.*  
DOI 10.1007/s00063-002-1153-9

flächendeckende Qualitätssicherung der onkologischen Versorgung in Deutschland noch nicht ausreichend verwirklicht, so dass zumeist nur Analogschlüsse aus anderen Fachbereichen oder die Übertragung der Ergebnisse internationaler Untersuchungen zu diesem Thema möglich sind.

Aussagekräftige Analysen zur Bedeutung eines onkologischen Qualitätsstandards für die Überlebenschance von Patienten existieren vor allem für das Hodenkarzinom. Hier hat sich in nationalen und internationalen Untersuchungen eindeutig gezeigt, dass die Prognose dieser in der Regel selbst in fort-

## ORIGINALARBEIT

Tabelle 1. Stadiengruppierung nach AJC/UICC im Vergleich mit anderen Klassifikationen, Stadienverteilung bei Primärdiagnose sowie Erkrankungsprognose.

UICC	Dukes	Astler-Coller	T	N	M	Häufigkeit (Kolonkarzinom) [22]	5-Jahres-Überleben [6]
0	A	A	Tis	N0	M0		
I	A	A	T1			12%	90%
II	B	B1	T2			30%	60–80%
		B2	T3				
		B3	T4				
III	C	C1	T1, T2	N1, N2		25%	30–60%
		C2	T3				
		C3	T4				
IV	D	D	Jedes T	Jedes N	M1	33%	5%

Tabelle 2. Regionale Verteilung der dokumentierten Patienten (nach Bundesstaaten).

	Institutionen n = 74	Anzahl Patienten (%) n = 1 001
Hamburg, Bremen, Schleswig-Holstein	5	45 (4)
Niedersachsen	8	81 (8)
Nordrhein-Westfalen	14	234 (23)
Hessen	4	48 (5)
Rheinland-Pfalz, Saarland	3	36 (4)
Baden-Württemberg	6	82 (8)
Bayern	10	176 (18)
Berlin	3	28 (3)
Mecklenburg-Vorpommern	4	68 (7)
Brandenburg	2	25 (2)
Sachsen-Anhalt	3	47 (5)
Sachsen	10	106 (11)
Thüringen	2	25 (2)

Tabelle 3. Verteilung der Patienten auf die dokumentierenden Institutionen und Fachbereiche.

	Institutionen (%) n = 74	Anzahl Patienten (%) n = 1 001
Universitätskliniken	23 (31)	Onkologie 193 (19,3) Gastroent. 22 (2,2) Chirurgie 69 (6,9) Radiologie 63 (6,3) <b>Gesamt 347 (34,7)</b>
Krankenhaus mit onkologischer Abteilung	23 (31)	Onkologie 181 (18,1) Gastroent. 50 (5,0) Innere Med. 11 (1,1) Chirurgie 39 (3,9) Radiologie 84 (8,4) <b>Gesamt 365 (36,5)</b>
Krankenhaus ohne onkologische Abteilung	19 (26)	Gastroent. 18 (1,8) Innere Med. 66 (6,6) Chirurgie 50 (5,0) Radiologie 25 (2,5) <b>Gesamt 159 (15,9)</b>
Rehabilitationskliniken	2 (3)	42 (4,2)
Niedergelassene Internisten/Onkologen	7 (9)	88 (8,8)

geschrittenen Stadien noch mit großer Wahrscheinlichkeit heilbaren malignen Erkrankung ganz wesentlich von der Erfahrung des behandelnden Zentrums und der Wahrung eines hohen therapeutischen Standards abhängt [3]. Dies hat zur Forderung geführt, Patienten mit Hodenkarzinomen möglichst immer einem Zentrum mit großer Erfahrung in der Therapie dieser Erkrankung zuzuführen [11].

Analoge Untersuchungen für das kolorektale Karzinom existieren vor allem für die Qualität der chirurgischen Primärversorgung, die insbesondere im angloamerikanischen Raum sowie in Deutschland von der Bayerischen Arbeitsgruppe zur Qualitätssicherung um Hermanek untersucht wurde. Hierbei offenbarten sich erhebliche Behandlungsvariationen zwischen den in die Primärversorgung des kolorektalen Karzinoms eingebundenen chirurgischen Kliniken mit deutlichen Auswirkungen auf den weiteren Verlauf der Tumorerkrankung und die Gesamtprognose der Patienten, vor allem beim Rektumkarzinom, so dass der Begriff vom „Chirurgen als prognostischer Faktor“ beim kolorektalen Karzinom geschaffen wurde [12, 13]. Diese Daten belegen die Notwendigkeit eines hohen operativen Qualitätsstandards in der Primärtherapie, um die Grundlage für eine optimale Patientenversorgung mit Ausschöpfung aller kurativen Optionen beim kolorektalen Karzinom zu schaffen.

Vor diesem Hintergrund führten wir eine Analyse des medizinischen Versorgungsstandards in der Therapie des kolorektalen Karzinoms in Deutschland mit Hilfe einer multizentrischen Dokumentation von Behandlungsalgorithmen durch.

### Patienten und Methoden

Mitte 1998 wurden ca. 1 300 Ärzte aus allen in der Therapie des kolorektalen Karzinoms beteiligten Fachrichtungen (internistische Onkologen, Internisten, Radioonkologen, Radiologen, Gastroenterologen, Chirurgen) angeschrieben und zur Teilnahme an der Falldokumentation aufgefordert, wobei eine Aufwandsentschädigung von DM 100,- pro dokumentiertem Fall offeriert wurde. Zugleich wurde allen teilnehmenden Zentren die Bereitstel-

lung einer einrichtungstypbezogenen Auswertung der Therapieerhebung zugesagt. Aus den 92 positiven Rückmeldungen wurden 74 verschiedene Therapieeinrichtungen in Deutschland (23 Universitätskliniken, 23 Krankenhäuser mit und 19 ohne onkologische Fachabteilung, zwei Rehabilitationskliniken, sieben Fachpraxen) ausgewählt, die Therapiealgorithmen von insgesamt 1001 Patienten mit Hilfe eines standardisierten Erhebungsbogens anonymisiert dokumentierten (Männer 465, Frauen 536; mittleres Alter 62,9 Jahre [28-93 Jahre], Kolonkarzinom 596, Rektumkarzinom 405; Primärstadium: UICC I 117, II 206, III 407, IV 218) (Tabellen 2-4). Grundlagen der Auswahl der 74 dokumentierenden Institutionen aus den 92 positiven Rückmeldungen waren zum einen eine fachspezifische und regionale Quotierung, die eine möglichst realitätsnahe Verteilung der Patienten auf verschiedene medizinische Fachgruppen und Therapieeinrichtungen über das gesamte Bundesgebiet erlauben sollte, zum anderen das erwartete Patientenaufkommen der verschiedenen Institutionen, welches in einer Vorabbefragung erhoben worden war. Der Erhebungsbogen für jeden Patienten bestand aus den Modulen: „Erstdiagnose“, „Primärtherapie“, „weitere Therapie“, „Nebenwirkungen/Therapieabschluss“ und „geplante Therapie“. Diese Module beschrieben diejenigen Therapiemaßnahmen, die nach einer Therapieentscheidung gleich welcher Art (operativ oder konservativ) durchgeführt worden waren. Damit konnten auch multimodale Therapieansätze nachvollzogen werden. In jedem Modul wurden die wichtigsten diagnostischen und therapeutischen Parameter dokumentiert, für eine Chemotherapie z.B. Dosis, Applikationsmodus und zeitliche Verteilung der eingesetzten Substanzen. Die Dokumentation wurde mit der Vorlage von Auswahlmöglichkeiten erleichtert, die vor Beginn der Studienphase erarbeitet worden waren. Für jeden Patienten wurde eine retrospektive Dokumentation des Therapieverlaufs angelegt, deren Umfang je nach der Anzahl der erfolgten Therapieschritte variierte.

Die Daten wurden im vierten Quartal 1998 erhoben und bezogen sich auf Patienten, bei denen im dritten Quartal 1998 eine Therapieentscheidung vor-

Tabelle 4. Verteilung der Tumorstadien bei Diagnosestellung der 1001 dokumentierten Patienten (k.A.: keine Angabe).

Lokalisation (Zahl d. Pat.)	Tumorstadium bei Diagnose				
	I (117)	II (206)	III (407)	IV (218)	k.A. (53)
Kolon (315)	35	57	130	75	18
Sigmoid (281)	30	52	110	69	20
Rektum (405)	52	97	167	74	15

Tabelle 5. Anteil der adjuvant behandelten Patienten mit Rektumkarzinom im Stadium II (RT: Radiotherapie; CT: Chemotherapie).

Tumorlokalisation	Adjuvant behandelt (%)	Zeitpunkt der Therapie	
		Präoperativ (%)	Postoperativ (%)
Rektum	60/97 (61,9)	RT + CT	5 (8,3)
		CT allein	0 (0)
		RT allein	2 (3,3)
			34 (56,7)
			8 (13,3)
			11 (18,3)

Tabelle 6. Anteil der adjuvant behandelten Patienten mit kolorektalem Karzinom im Stadium III (\*p = 0,0034, Fishers Exakttest; RT: Radiotherapie; CT: Chemotherapie).

Tumorlokalisation	Adjuvant behandelt (%)	Zeitpunkt der Therapie	
		Präoperativ (%)	Postoperativ (%)
Kolon	138/240 (57,5)*		
Rektum	120/167 (71,8)*	RT + CT	7 (5,8)
		CT allein	0 (0)
		RT allein	1 (0,8)
			80 (66,7)
			22 (18,3)
			10 (8,3)
Gesamt	258/407 (63,4)		

genommen wurde. Um die Exaktheit der Dokumentation zu verifizieren, wurde in den dokumentierenden Zentren eine stichprobenartige Überprüfung der erfassten Daten mit Originalquellen vorgenommen, die etwa 10% aller Dokumentationen umfasste. Die Datenanalyse erfolgte mit Espriwin 2.6.1 und StatView 5.0.1 mit einer statistischen Auswertung mittels  $\chi^2$ -Test – sofern nicht anders bezeichnet –, wobei ein p-Wert vom  $< 0,05$  als signifikant gewertet wurde.

## Ergebnisse

### Stichprobenprüfung

Bei 100 zufällig ausgewählten dokumentierten Fällen (Stadium I zwölf, II 21, III 39, IV 28 Patienten) in acht Therapieeinrichtungen wurde eine Verifizierung der Erhebungsbögen anhand anonymisierter

Originaldaten vorgenommen. Alle dokumentierten Fälle der Stichprobenprüfung hatten ein real existierendes Patientenkorrelat. Der klinische Verlauf, insbesondere die Dokumentation der Durchführung einer adjuvanten Therapie, war in 37 von 39 Fällen (94,9%) korrekt erfasst worden, in einem Fall war eine anamnestisch erhobene adjuvante Chemotherapie nicht dokumentiert worden, bei einem anderen Patienten fand sich für eine im Erhebungsbogen aufgeführte adjuvante Chemotherapie in den Originalunterlagen kein Korrelat. In Hinblick auf die Durchführung einer palliativen Therapie fanden sich keine Diskordanzen zwischen dokumentierten und verifizierten Daten. Allerdings offenbarten sich sowohl in der adjuvanten als auch in der palliativen Behandlung Probleme in der Definition der angewandten Chemotherapieprotokolle, da offenbar vielfältige Variationen der publizierten Standardproto-



## ORIGINALARBEIT

kolle zum Einsatz kamen, die entsprechend variabel dokumentiert wurden. Durch eine Datenfilterung nach verschiedenen Kriterien (Infusionsdauer, gewählte Dosis, Sequenz der Therapietage) wurde versucht, die dokumentierten Therapieschemata soweit möglich entsprechenden Standardtherapien zuzuordnen, wie weiter unten aufgeführt.

### Adjuvante Therapie

#### □ Rektumkarzinom im Stadium II

Gemäß den genannten Konsensusempfehlungen sollte bei Patienten mit Rektumkarzinom im Stadium II eine postoperative adjuvante Chemo- bzw. Radiochemotherapie durchgeführt werden, um das Risiko für ein Lokal- und Fernrezidiv zu minimieren. Allerdings erhielten in unserer Erhebung nur 34 von 97 Patienten (35%) in diesem Stadium eine dem Konsensus entsprechende adjuvante Therapie. Darüber hinaus wurden fünf Patienten mit Rektumkarzinom im Stadium II einer präoperativen Radiochemotherapie unterzogen, die bei lokal fortgeschrittenen Tumoren indiziert sein kann. Weitere 21 Patienten wurden mit einer alleinigen präoperativen Radiotherapie oder einer alleinigen postoperativen Radio- oder Chemotherapie behandelt (Tabelle 5). Insgesamt erhielten so 61,9% aller Patienten mit Rektumkarzinom im Stadium II eine perioperative, nicht chirurgische Therapie, allerdings nur ein Teil

von ihnen entsprechend etablierten Therapiestrategien. Auch wenn die geringe Zahl der Patienten mit Rektumkarzinom im Stadium II, die innerhalb der Studie erfasst wurden, eine Generalisierung der Ergebnisse primär nicht erlaubt, so zeigen diese Resultate eine wesentliche Übereinstimmung mit den Ergebnissen im Stadium III.

#### □ Kolon- und Rektumkarzinom im Stadium III

Nur 63,4% aller Patienten mit kolorektalem Karzinom im Stadium III erhielten eine adjuvante Chemotherapie mit einem signifikanten Unterschied zwischen behandelnden Krankenhäusern mit (67,1%) oder ohne (42,6%) onkologische Fachabteilung ( $p < 0,01$ ). Patienten im Stadium III, die postoperativ in chirurgischen Fachabteilungen betreut wurden, erfuhren nur in 56,7% eine adjuvante Therapie im Gegensatz zu  $> 80\%$  der Patienten in nicht chirurgischen Abteilungen ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 1). Interessanterweise lag der Anteil der adjuvant therapierten Patienten in onkologischen Fachabteilungen von Universitätskliniken unter dem Durchschnitt der internistischen und onkologischen Abteilungen anderer Institutionen, ohne dass sich hierfür aus den im Rahmen der Studie erhobenen Parametern medizinische Begründungen ableiten ließen. Insgesamt schien ein höheres Alter der wichtigste Einzelfaktor zu sein,

Patienten eine adjuvante Behandlung vorzuenthalten, da zwar 196 von 286 Patienten unter 70 Jahren (68,5%), aber nur 57 von 121 Patienten über 70 Jahren (47,1%) eine adjuvante Therapie erhielten ( $p < 0,05$ ). Patienten mit Rektumkarzinom im Stadium III wurden signifikant häufiger adjuvant therapiert (71,8%) als Patienten mit Kolonkarzinom im selben Stadium (57,5%;  $p = 0,0034$ , Fishers Exakttest) (Abbildung 2). Allerdings wurde die adjuvante Therapie beim Rektumkarzinom nur in 52,1% entsprechend den Konsensusempfehlungen als Radiochemotherapie durchgeführt, in 13,2% wurde allein eine Chemotherapie und in 6,6% eine Radiotherapie eingesetzt (Tabelle 6).

Wenn eine adjuvante Therapie durchgeführt wurde, erfolgte sie nur selten mit den Protokollen (Mayo-Clinic-, Roswell-Park- oder 5-FU/Levamisol-Protokoll), die in den Konsensusempfehlungen genannt wurden (31,2% bzw. 4%) (Abbildung 3). 55% der Patienten wurden nicht konsensusgerecht behandelt (15% Machover-Protokoll, 2% sog. Münchner Protokoll, 5% Hochdosis-5-FU/FS [AIO/Ardalan], 23% nicht zuordenbare Protokolle). Darüber hinaus wurde das am häufigsten verwendete Mayo-Clinic-Protokoll nur bei einer Minderheit der Patienten sachgerecht als Bolusapplikation, d.h. einer i.v. Applikation unter 5 Minuten, der wirksamsten Form dieser Therapie [7], angewandt. Diesbezüg-

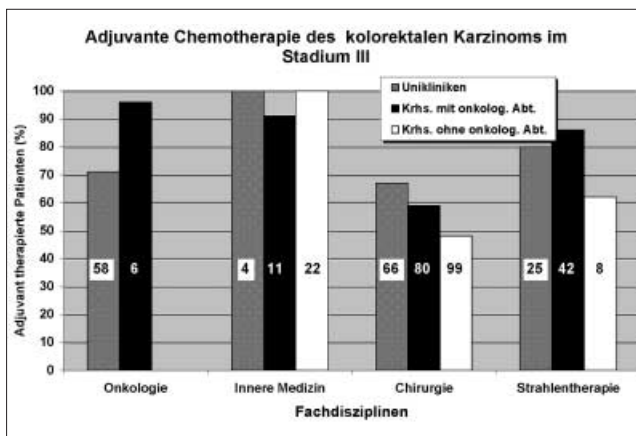


Abbildung 1. Prozentualer Anteil der adjuvant therapierten Patienten mit kolorektalem Karzinom im Stadium III in Abhängigkeit von der behandelnden Fachdisziplin. Die Zahlen in den Balken entsprechen den Absolutzahlen der von den jeweiligen Fachdisziplinen behandelten Patienten.  $p < 0,001$  für Chirurgie vs. alle anderen Fachbereiche.

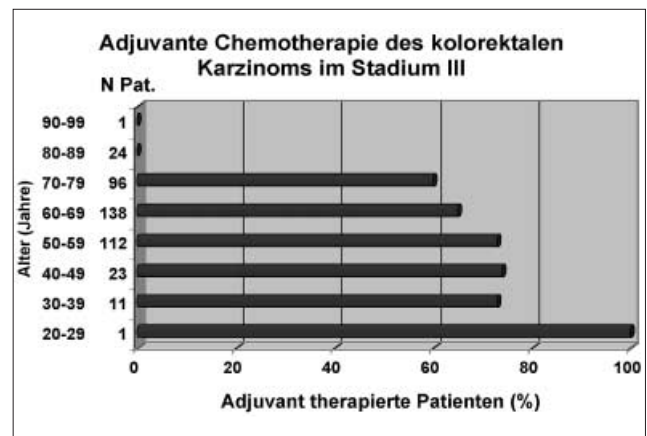


Abbildung 2. Durchgeführte adjuvante Chemotherapien bei Patienten mit kolorektalem Karzinom im Stadium III in Abhängigkeit vom Alter der Patienten.  $p < 0,05$  für Alter  $<$  oder  $\geq 70$  Jahre.

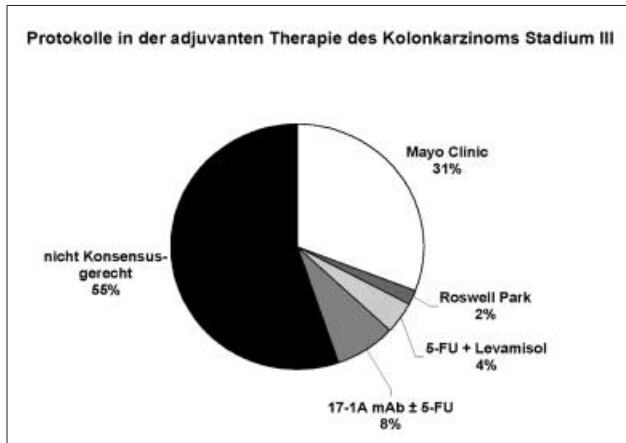


Abbildung 3. Prozentuale Verteilung der Chemotherapieprotokolle, die in der adjuvanten Therapie der Kolonkarzinome im Stadium III eingesetzt wurden. Nur 37% der Patienten wurden entsprechend Konsensrichtlinien behandelt, bei weiteren 8% kam der ebenfalls in den Konsensempfehlungen genannte monoklonale Antikörper (mAb) 17-1A zum Einsatz.

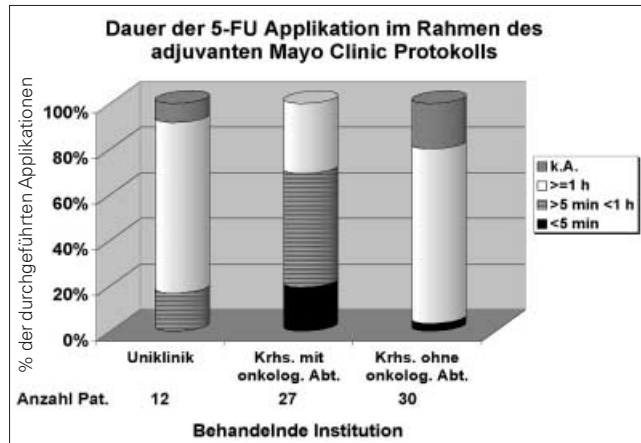


Abbildung 4. Effektive Dauer der 5-FU-Applikation im Rahmen des Mayo-Clinic-Protokolls in adjuvanter Indikation. Nur bei einer Applikationsdauer von unter 5 Minuten ist die maximale therapeutische Aktivität dieses Chemotherapieprotokolls zu erwarten.

lich ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen akademischen Instituten und Krankenhäusern mit oder ohne onkologische Fachabteilungen ausmachen (Abbildung 4). Insgesamt wurden bei 532 Patienten Chemotherapieprotokolle, die eine Bolusgabe von 5-FU vorsehen, in der adjuvanten oder palliativen Erstlinientherapie eingesetzt, von denen nur 50, d.h. unter 10%, tatsächlich innerhalb von 5 Minuten appliziert wurden.

### Palliative Therapie

Etwa 22% der in unserer Erhebung dokumentierten Patienten (218/1001 Patienten; 74 Rektum, 144 Kolon/Sigmoid) präsentierten sich im primären Tumorstadium IV. Im dritten Quartal 1998 erhielten insgesamt nur 78,4% dieser Patienten eine palliative Chemotherapie, ebenfalls wieder mit deutlichen Unterschieden zwischen Universitätskliniken (91,8%), Krankenhäusern mit (76,8%) und ohne (50%) onkologische Fachabteilungen sowie niedergelassenen Onkologen (82,4%) (Abbildung 5). Die gewählte Therapie basierte in aller Regel auf 5-FU, welches zumeist zusammen mit Folsäure im Rahmen eines Bolus- (57%) oder Infusionsprotokolls (20%) appliziert wurde. Nur in 15% wurde eine 5-FU-Monotherapie ohne biochemische Modulation durchgeführt. Wie bei der Durchführung adjuvanter Behand-

lungen wurde auch in der palliativen Therapie nur ein geringer Teil der 5-FU-Bolus-Protokolle sachgerecht als Bolus appliziert. Bei jeweils 40% der adjuvanten und palliativ behandelten Patienten wurde die zumeist 5-FU-basierte Chemotherapie unter stationären Bedingungen durchgeführt, unabhängig von der Applikationsdauer der Zytostatika und ohne Vorliegen von therapiebedingten Komplikationen oder therapieassoziierten Risikofaktoren.

### DISKUSSION

Die vorliegende Untersuchung stellt die erste Analyse ihrer Art in Bezug auf das reale Therapieverhalten bei einer zuvor definierten malignen Erkrankung in Deutschland dar. Zwar könnte der Auswahlmodus der dokumentierenden Therapiezentren dazu geführt haben, dass die erfassten Patienten nicht eine exakte Repräsentation des Gesamtkollektivs aller Patienten mit kolorektalem Karzinom in Deutschland darstellen. Allerdings erschien nur durch das gewählte Verfahren eine detaillierte Dokumentation einer großen Zahl von Patienten auf freiwilliger Basis möglich, was in der vorliegenden Untersuchung auch erreicht wurde. So konnte mit 1001 Patientenalgorithmen ein substantielle Erhebungsgröße erreicht werden, wodurch generalisierte Aussagen zum Stand der konservativen Therapie

des kolorektalen Karzinoms in Deutschland im Jahr 1998 möglich erscheinen.

Insgesamt wird nach den von uns erhobenen Daten nur eine geringe Zahl der Patienten mit kolorektalem Karzinom im Stadium III entsprechend den langjährig bekannten Konsensempfehlungen der onkologischen Fachgesellschaften behandelt, was erhebliche Auswirkungen auf die Mortalität dieser Erkrankung hat. Eine einfache Kalkulation auf der Basis der vor uns erhobenen Daten sowie vorsichtiger Schätzungen zur Effektivität und Durchführbarkeit einer adjuvanten Therapie soll dies verdeutlichen. Patienten mit Rektumkarzinom im Stadium II, die wie erwähnt ebenfalls prinzipiell einer adjuvanten Radiochemotherapie zugeführt werden sollten, sind in dieser Berechnung ausgeklammert.

Bei einer jährlichen Inzidenz des kolorektalen Karzinoms in Deutschland von 52000, davon 30% im primären Stadium III, ergeben sich 15600 Patienten, die in die Gruppe der adjuvanten Chemotherapieindikation der Konsensempfehlungen fallen. Schließt man nun Patienten mit einem Alter über 80 Jahren sowie mit einem Performance-Status > 2 (nach ECOG) aus und nimmt lediglich einen Überlebensvorteil von 10% für die verbleibenden Patienten an, so versterben nach unserer Erhebung jährlich etwa 530 Patienten mit kolo-

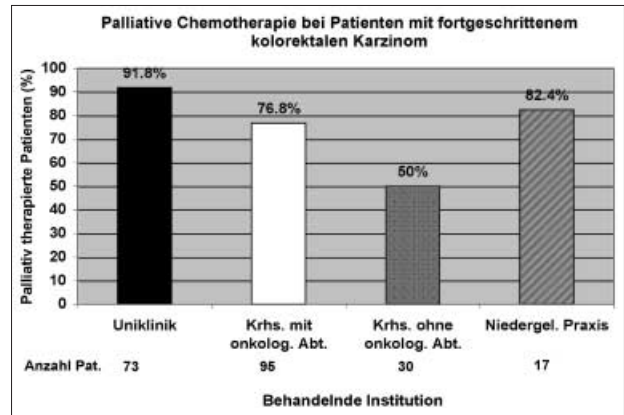
## ORIGINALARBEIT

rektalem Karzinom daran, dass eine adjuvante Therapie im Stadium III nicht durchgeführt wurde. Diese Berechnung berücksichtigt dabei noch nicht die aufgezeigten qualitativen Mängel bei der praktischen Durchführung der adjuvanten Therapie, sondern bezieht sich nur auf Defizite in der Indikationsstellung. Neben dem Verlust an Menschenleben ergeben sich hieraus weitere gesundheitspolitische Konsequenzen, da die nicht primär kurativ-adjuvant behandelten Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung häufig einer palliativen Chemotherapie bedürfen, die in der Regel erheblich höhere finanzielle Belastungen für das Gesundheitssystem bedeutet.

Auffällig ist, dass die beschriebenen Therapie-defizite sowohl in der adjuvanten als auch in der palliativen Situation vor allem bei den Patienten beobachtet wurden, bei denen die Therapieentscheidung von nicht internistischen Abteilungen getroffen wurde. Dabei wurde vor allem älteren Patienten eine Chemotherapie vorenthalten, obwohl die Wertigkeit einer adjuvanten und palliativen Therapie auch für diese Patientengruppe eindeutig belegt ist [1, 14-16, 19, 20]. Da unsere Ergebnisse auf einer Dokumentation tatsächlich behandelter Patienten basieren, spiegeln sie die Realität der Versorgung von Patienten mit kolorektalem Karzinom in Deutschland besser wider als Resultate von Umfragen zur Therapie hypothetischer Patienten in einem bestimmten Krankheitsstadium. So berichteten Wein et al. [24], dass 99% aller im Jahre 1999 per Fragebogen konsultierten Ärzte verschiedener onkologisch tätiger Fachrichtungen in Deutschland bei Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium UICC III prinzipiell eine adjuvante Chemotherapie empfehlen würden.

Die Tatsache, dass ca. 40% der adjuvanten und palliativen Chemotherapien ohne zwingende medizinische Notwendigkeit unter stationären Bedingungen durchgeführt wurden, ist nur vor dem Hintergrund der finanziellen Sachzwänge des deutschen Gesundheitssystems zu verstehen. Die von uns erhobenen Daten korrelieren dabei sehr gut mit den Ergebnissen einer multinationalen Studie zur pharmakoökonomischen Evaluation der Therapie des kolorektalen Karzinoms, die vor kurzem vorgestellt wurde [23]. Während in

Abbildung 5. Prozentualer Anteil der Patienten mit kolorektalem Karzinom im Stadium IV bei Diagnosestellung, bei denen eine palliative Chemotherapie in den entsprechenden Institutionen durchgeführt wurde.



anderen europäischen Ländern lediglich etwa 3% aller Patienten mit kolorektalem Karzinom eine Chemotherapie unter stationären Bedingungen erfahren, lag dieser Anteil bei der Subgruppe der deutschen Patienten in dieser Untersuchung bei 42%. Auch wenn vergleichende Untersuchungen zur Lebensqualität von stationär und ambulant behandelten Patienten mit kolorektalem Karzinom fehlen, so weist doch die hohe Rate stationärer Behandlungen auf prinzipielle Defizite in der Therapie dieser Patienten hin, von denen sich ein großer Teil in einer palliativen Situation befindet.

Bezüglich der dokumentierten palliativen Therapie ist zu beachten, dass die mittlerweile in Deutschland zur Behandlung des kolorektalen Karzinoms zugelassenen Zytostatika Oxaliplatin und Irinotecan zum Zeitpunkt der Therapieerhebung nur innerhalb klinischer Studien verfügbar waren. Vor dem Hintergrund der 1998 dadurch noch deutlich eingeschränkten Therapieoptionen beim kolorektalen Karzinom wurde auf eine genauere Analyse des Therapieerhaltens in Bezug auf Second-Line-Chemotherapien verzichtet.

Seit der Zulassung dieser innovativen Substanzen mit gut dokumentiertem therapeutischen Effekt beim kolorektalen Karzinom sind eine deutlich gesteigerte publikatorische Aktivität in Form von Übersichts- und Originalartikeln in deutschsprachigen Zeitschriften [2, 8] sowie eine Zunahme von Fortbildungsveranstaltungen zur Therapie des kolorektalen Karzinoms zu verzeichnen, so dass anzunehmen ist, dass das Bewusstsein für die vorhandenen chemothera-

peutischen Optionen beim kolorektalen Karzinom mittlerweile substantiell erweitert worden ist. Die Frage, inwieweit diese Fortbildungsangebote sowie die Verfügbarkeit der neuen Behandlungsoptionen zu einer Änderung des therapeutischen Verhaltens beim kolorektalen Karzinom geführt haben, ist Gegenstand einer im zweiten Quartal 2001 in gleicher Weise durchgeführten Therapieerhebung, die z.Z. evaluiert wird.

#### SCHLUSSFOLGERUNG UND KONSEQUENZEN

Die vorliegende Untersuchung offenbart gravierende Versorgungsdefizite in der adjuvanten und palliativen Therapie kolorektaler Karzinome in Deutschland sowohl in Bezug auf die Indikationsstellung als auch die praktische Durchführung der konservativen Therapie.

Hieraus resultiert ein substantieller Verlust an

- Heilungschancen (adjuvante Therapie),
- Überlebenszeit (palliative Therapie) und
- Lebensqualität (stationäre vs. ambulante Behandlung) der betroffenen Patienten.

Langjährig bekannte Konsensempfehlungen zur adjuvanten Therapie werden quantitativ und qualitativ nicht adäquat umgesetzt, anerkannte Prinzipien der onkologischen Therapie des kolorektalen Karzinoms werden in unzureichendem Maß beachtet. Als Ursachen hierfür müssen folgende Punkte in Betracht gezogen werden:

- mangelnder medizinisch-onkologischer Kenntnis- und Ausbildungsstand

der in der Therapie des kolorektalen Karzinoms onkologisch tätigen Ärzte mit einer

- medizinischen Fehleinschätzung der Wertigkeit und Indikationsstellung chemotherapeutischer Maßnahmen, insbesondere bei älteren Patienten, verbunden mit
- finanziellen Sachzwängen des deutschen Gesundheitssystems.

Als Konsequenz hieraus ist – nicht zuletzt vor dem Hintergrund einer zunehmenden Komplexität der sich entwickelnden Therapiestrategien beim kolorektalen Karzinom, z.B. im Sinne multimodaler, neoadjuvanter, aber auch molekularbiologisch orientierter Behandlungsansätze – zu fordern, dass die Therapie des kolorektalen Karzinoms möglichst in enger Kooperation mit onkologischen Spezialisten erfolgen sollte, um die Ausschöpfung aller kurativen und palliativen Optionen zu gewährleisten [9]. Interdisziplinäre Konferenzen oder Konsultationen unter Beteiligung aller am multimodalen Therapiekonzept beteiligten Fachdisziplinen schon bei Diagnosestellung, d.h. vor definitiver chirurgischer Therapie, sind in diesem Zusammenhang anzustreben.

### Danksagung

Die Durchführung der Studie wurde unterstützt durch die Firmen AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Hoffmann-La Roche, Wyeth-Lederle und Aventis.

### Literatur

1. Brook RH, McGlynn EA, Cleary PD. Quality of health care. Part 2: measuring quality of care. *N Engl J Med* 1996;335:966–70.
2. Buechele T, Grothey A, Schmoll HJ. Neue Perspektiven mit neuen Zytostatika in der Behandlung des kolorektalen Karzinoms. *Onkologie* 2000;6:410–9.
3. Collette L, Sylvester RJ, Stenning SP, et al. Impact of the treating institution on survival of patients with "poor-prognosis" metastatic nonseminoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:839–46.
4. Deutsche Krebsgesellschaft. Kolonkarzinom und Rektumkarzinom. Interdisziplinäre Leitlinien. *Onkologie* 1999;5:348–58.
5. Deutsche Krebsgesellschaft. Konsensus der CAO, AIO und ARO zur adjuvanten Therapie bei Kolon- und Rektumkarzinom vom 11.3.1994. *Onkologie* 1994;17:291–3.
6. Fisher ER, Sasser R, Palekar A, Fisher B, Wolmark N. Duke's classification revisited. Findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects (protocol R-01). *Cancer* 1989;64:2354–60.
7. Glimelius B, Jakobsen A, Graf W, et al. Bolus injection (2–4 min) versus short-term (10–20 min) infusion of 5-fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: a prospective randomised trial. *Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group. Eur J Cancer* 1998;34:674–8.
8. Graeven U, Schmiegel W. Das Kolonkarzinom – Konsensus der therapeutischen Strategien. *Internist (Berl)* 2000;41:876–85.
9. Grilli R, Minozzi S, Tinazzi A, Labianca R, Sheldon TA, Liberati A. Do specialists do it better? The impact of specialization on the processes and outcomes of care for cancer patients. *Ann Oncol* 1998;9:365–74.
10. Grothey A, Schmoll HJ. New chemotherapy approaches in colorectal cancer. *Curr Opin Oncol* 2001;13:275–86.
11. Harding MJ, Paul J, Gillis CR, Kaye SB. Management of malignant teratoma: does referral to a specialist unit matter? *Lancet* 1993;341:999–1002.
12. Harmon JW, Tang DG, Gordon TA, et al. Hospital volume can serve as a surrogate for surgeon volume for achieving excellent outcomes in colorectal resection. *Ann Surg* 1999;230:404–11;discussion 11–3.
13. Kockerling F, Reymond MA, Schneider C, et al. Prospective multicenter study of the quality of oncologic resections in patients undergoing laparoscopic colorectal surgery for cancer. The Laparoscopic Colorectal Surgery Study Group. *Dis Colon Rectum* 1998;41:963–70.
14. Köhne CH, Grothey A, Bokemeyer C, Bontke N, Aapro M. Chemotherapy in elderly patients with colorectal cancer. *Ann Oncol* 2001;12:435–42.
15. Mahoney T, Kuo YH, Topilow A, Davis JM. Stage III colon cancers: why adjuvant chemotherapy is not offered to elderly patients. *Arch Surg* 2000;135:182–5.
16. McKenna RJ, Sr. Clinical aspects of cancer in the elderly. Treatment decisions, treatment choices, and follow-up. *Cancer* 1994;74:2107–17.
17. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990;322:352–8.
18. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;264:1444–50.
19. Popescu RA, Norman A, Ross PJ, Parikh B, Cunningham D. Adjuvant or palliative chemotherapy for colorectal cancer in patients 70 years or older. *J Clin Oncol* 1999;17:2412–8.
20. Sargent D, Goldberg R, MacDonald J, et al. Adjuvant chemotherapy for colon cancer (CC) is beneficial without significantly increased toxicity in elderly patients (pts): results from a 3351 pt meta-analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:241a.abstract 933.
21. Schmoll HJ, Buechele T, Grothey A, Dempke W. Where do we stand with 5-fluorouracil? *Semin Oncol* 1999;26:589–605.
22. Tumormregister München. Zweidimensionale Verteilung klinischer Kenngrößen (1): Kolonkarzinom. <http://www.med.uni-muenchen.de/trm> ([http://www.krebsinfo.de/ki/kolon/kol\\_tt6.1.html](http://www.krebsinfo.de/ki/kolon/kol_tt6.1.html)), 1997.
23. Twelves C, Van Cutsem E, Hieke K, et al. Medical resources use in a phase III trial (SO 14796) of Xeloda™ (capecitabine) in previously untreated advanced/metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1999;35:Suppl 4:S68–9.abstract 207.
24. Wein A, Riedel C, Schaber S, Hohenberger W, Hahn E. The state of adjuvant therapy of colon cancer in Germany 1999. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:317a.abstract 1253.

**Korrespondenzanschrift**  
*Prof. Dr. Hans-Joachim Schmoll*  
*Klinik für Innere Medizin IV –*  
*Hämatologie/Onkologie*  
*Universität Halle-Wittenberg*  
*Ernst-Grube-Straße 40*  
*06120 Halle*  
*Telefon (+49/345) 557-2924*  
*Fax -2950*  
*E-Mail: hans-joachim.schmoll@*  
*medizin.uni-halle.de*