

# **Möglichkeiten und Grenzen der Datenauswertung in epidemiologischen Krebsregistern**

**Dissertation**

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Naturwissenschaften

- Dr. rer. nat. -

**Andrea Eberle-Bartholdt**

Januar 2016

Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS GmbH

Universität Bremen, Fachbereich 3: Mathematik und Informatik

Erstgutachterin: Prof. Dr. rer. nat. Iris Pigeot-Kübler

Zweitgutachterin: Prof. Dr. sc. hum. Ulrike Haug

*Was wir wissen, ist ein Tropfen;  
was wir nicht wissen, ein Ozean.*  
(Isaac Newton)

*Wer den Regentropfen erklären kann,  
der kann auch das Meer erklären.*  
(Selma Lagerlöf)



## Danksagung

Auf diesem Wege möchte ich allen danken, die am Zustandekommen dieser Arbeit beteiligt waren.

Mein ganz besonderer Dank geht an meine Doktormutter und Erstgutachterin Iris Pigeot. Sie hat sich stets die Zeit genommen, mir die gewünschte fachliche Unterstützung zu geben. Speziell das blitzschnelle Korrekturlesen der vorgelegten Entwürfe dieser Arbeit war bemerkenswert. Ebenso haben die von ihr betreuten monatlichen Treffen der „Selbsthilfegruppe“ entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. So wurde mir immer wieder verdeutlicht, wie schnell vier Wochen doch vergehen können. Die Treffen sorgten zudem immer für das Quäntchen Druck und den notwendigen Motivationsschub, um die Dissertation voranzutreiben. Vielen Dank!

Ein großes Dankeschön geht an Ulrike Haug für ihre Bereitschaft, diese Arbeit als zweite Gutachterin zu lesen und zu bewerten.

Weiterhin möchte ich mich bei Sabine Luttmann und Carola Lehmann bedanken, die mir immer mit wertvollen Ratschlägen zur Seite standen und mir im Krebsregister auch immer den nötigen Freiraum zur Erstellung dieser Arbeit ermöglichten.

Ein Dankeschön geht auch an alle Freunde, die Verständnis hatten für meine mangelnde Zeit und die durch ihr ständiges Fragen nach meiner Dissertation auch immer Antrieb waren, diese Arbeit auch zu vollenden.

Abschließend möchte ich mich noch ganz herzlich bei Michael für seine Unterstützung bedanken. Hätte er mir zuhause nicht den Rücken freigehalten, wäre meine Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen.

Herzlichen Dank!

Hinweis:

Zur besseren Lesbarkeit wurde in dieser Arbeit stets die männliche Sprachform verwendet - sie bezieht sich jedoch grundsätzlich auf beide Geschlechter.

## Zusammenfassung

Die Bekämpfung von Krebserkrankungen spielt weltweit bereits seit Jahrzehnten eine wichtige Rolle in der Gesundheitspolitik der Länder. Unterstützt werden die nationalen Aktivitäten noch durch Programme von übergeordneten Institutionen, wie zum Beispiel in Europa von der Europäischen Kommission, die unter anderem seit dem Jahr 2014 den „European Guide on Quality Improvement in Comprehensive Cancer Control“ (CANCON) fördert. Alle Maßnahmen verfolgen dabei die gleichen Ziele: Senkung der Krebsinzidenz und -mortalität, verbesserte Krebsfrüherkennung und Optimierung der Gesundheitsversorgung einschließlich Verbesserung der Lebensqualität von Krebserkrankten. Speziell vor dem Hintergrund des zu erwartenden Anstiegs von Krebserkrankungen aufgrund des demografischen Wandels, des vorausgesagten Bevölkerungswachstums und der steigenden Lebenserwartung der Bevölkerung wird dieses Handlungsfeld im Gesundheitswesen zukünftig noch an Bedeutung gewinnen. Nach dem World Cancer Report (IARC 2014) erkrankten im Jahr 2012 weltweit etwa 14 Millionen Menschen neu an einer Krebserkrankung. Es wird geschätzt, dass sich die Erkrankungszahl bis zum Jahr 2025 auf jährlich 20 Millionen Menschen erhöhen wird. Im gleichen Zeitraum werde die Zahl der Krebssterbefälle von 8,2 auf 13 Millionen steigen.

Die Maßnahmen zur Verringerung der Krebslast lassen sich in allen Ländern fast ausschließlich dem präventiven Bereich zuordnen. Dieser umfasst dabei sowohl die primäre und sekundäre Prävention als auch die tertiäre Prävention. Für die Entwicklung und Planung von zielgerichteten Aktivitäten zur Krebsbekämpfung sind im Vorfeld konkrete Angaben zum Erkrankungs geschehen im jeweiligen Land oder in einer spezifischen Teilregion erforderlich. Zentraler Ansprechpartner für diese Informationen sind dabei die ansässigen bevölkerungsbezogenen Krebsregister. Diese können statistisch aufbereitete Daten zur Inzidenz, Mortalität, Prävalenz von Krebserkrankungen, zur Verteilung von Tumorstadien und zum Überleben von Krebspatienten zur Verfügung stellen. Die Datenbasis von epidemiologischen Krebsregistern wird jedoch nicht nur zur Beschreibung der aktuellen Erkrankungssituation der Bevölkerung verwendet, sondern gibt durch das kontinuierliche Monitoring auch Auskunft über zeitliche Entwicklungen von einzelnen Krebserkrankungsformen. Diese Angaben sind speziell im Zusammenhang mit der aus wissenschaftlicher und gesundheitspolitischer Sicht erforderlichen Evaluation von be-

reits laufenden Präventionsprogrammen von entscheidender Bedeutung, da diese Daten Hinweise auf die Effektivität der implementierten Maßnahmen geben. Beispiele für Präventionsprogramme sind Maßnahmen zur Senkung des Tabakkonsums, das Mammographie- und das Koloskopie-Screening oder die im Jahr 2007 eingeführte Impfung gegen humane Papillomviren.

Bevölkerungsbezogene Krebsregister sind nicht nur eine Einrichtung von westlichen Industrienationen, sondern werden weltweit auch in vielen Ländern mit niedrigem Bruttosozialprodukt und in Entwicklungsländern betrieben. In der weltweit tätigen International Association of Cancer Registries (IACR) sind derzeit 517 Krebsregister vertreten, von denen jedoch allein 175 in Europa ansässig sind.

Neben einer allgemeinen Übersicht zu den Arbeitsprozessen in der bevölkerungsbezogenen Krebsregistrierung werden in der vorliegenden Arbeit schwerpunktmäßig die verschiedenen Ansätze zur statistischen Auswertung epidemiologischer Krebsregisterdaten vorgestellt und ihre Vor- und Nachteile diskutiert. Im Anschluss erfolgt jeweils eine Beschreibung von Faktoren, die sich verzerrend auf die Analyseergebnisse auswirken und dadurch eine Interpretation der Daten erschweren können. Entsprechende Beispiele aus der epidemiologischen Krebsregistrierung unterstreichen die angesprochenen Probleme.

Die Analysen in dieser Arbeit zeigen, dass in Krebsregistern die Qualität der Daten der entscheidende Faktor für die Möglichkeiten der Datenauswertung ist. Hierzu zählt in erster Linie der Anteil der „Death-certificate-only“-Fälle – also der Anteil der Fälle, die nicht zu Lebzeiten im Register erfasst werden konnte. Dieses eng mit der Vollzähligkeit der Registrierung verknüpfte Kriterium verdeutlicht, dass der Grad der Erfassung das entscheidende Merkmal für valide Aussagen zum Krebsgeschehen in einer Region ist und dieses nicht gelockert werden sollte, um „jüngeren“ Registern eventuell schneller eine Teilnahme an Forschungsprojekten zu ermöglichen oder um zeitnäher Auswertungen auf Bundesebene präsentieren zu können.

Abschließend erfolgt vor dem Hintergrund der aktuellen Entwicklungen der Krebsbekämpfung in Deutschland mit der flächendeckenden Einrichtung von klinischen Krebsregistern eine kritische Betrachtung der weiteren Perspektive von epidemiologischen Krebsregistern und der Möglichkeiten einer Datenauswertung in klinischen Krebsregistern.

## Inhaltsverzeichnis

<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>iii</b>
<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>vii</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>x</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>xii</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Epidemiologische Krebsregistrierung in Deutschland .....</b>	<b>7</b>
2.1 Aufgaben und Ziele .....	7
2.2 Historische Entwicklung der Krebsregistrierung.....	9
2.3 Rechtsgrundlagen .....	11
2.4 Struktur der Krebsregister .....	13
2.5 Arbeitsprozesse in der Krebsregistrierung.....	15
2.5.1 Datenflüsse im Krebsregister .....	15
2.5.2 Erhebungsumfang der Krebsregister .....	20
2.6 Aktueller Stand der Krebsregistrierung.....	21
<b>3 Qualität der Registrierung.....</b>	<b>24</b>
3.1 Validität der Daten .....	26
3.2 Vergleichbarkeit der Daten .....	27
3.3 Vollständigkeit der Daten.....	31
3.4 Vollzähligkeit der Daten .....	32
3.5 Erfassungszeit der Daten.....	37
<b>4 Datenauswertungen in epidemiologischen Krebsregistern .....</b>	<b>39</b>
4.1 Inzidenzraten.....	40
4.1.1 Berechnungsgrundlagen der Krebsinzidenz.....	40
4.1.2 Einflussfaktoren auf die Krebsinzidenz .....	47
4.1.2.1 Berechnungsmethode.....	48
4.1.2.2 Registerinterne Faktoren .....	50

4.1.2.3	Externe Faktoren.....	61
4.2	Mortalitätsraten.....	63
4.2.1	Berechnungsgrundlagen der Krebsmortalität.....	66
4.2.2	Einflussfaktoren auf die Krebsmortalität.....	69
4.2.2.1	Ausfüllen der Todesbescheinigung.....	69
4.2.2.2	Kodierung des Grundleidens.....	70
4.3	Krebsprävalenz.....	74
4.3.1	Berechnungsgrundlagen der Krebsprävalenz.....	74
4.3.2	Einflussfaktoren auf die Krebsprävalenz.....	75
4.4	Überlebenszeiten.....	76
4.4.1	Methoden der Überlebenszeitanalyse.....	77
4.4.2	Methodische Einflüsse auf die Schätzung von Überlebenszeiten.....	86
4.4.2.1	Methodische Unterschiede.....	87
4.4.2.2	Einschlusskriterien und Datenqualität.....	90
4.5	Kleinräumige Analysen.....	97
4.5.1	Berechnungsgrundlagen für kleinräumige Analysen.....	99
4.5.2	Einflussfaktoren auf kleinräumige Analysen.....	102
4.6	Tumorstadienverteilung.....	105
4.6.1	Darstellung von Tumorstadien.....	107
4.6.2	Einflussfaktoren auf die Verteilung der Tumorstadien.....	110
<b>5</b>	<b>Diskussion und Ausblick.....</b>	<b>114</b>
<b>6</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>127</b>
	<b>Anhang: Ausgewählte Publikationen.....</b>	<b>137</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schätzung der altersstandardisierten Inzidenz- und Mortalitätsraten [Europastandard] für die Gesamtheit der Krebserkrankungen (ohne nicht-melanotische Hauttumoren) in Europa, dargestellt auf Länderebene für das Jahr 2012. ....	2
Abb. 2: Stand der Krebsregistrierung mit gesetzlicher Grundlage in Deutschland: Vor Einführung des Bundesgesetzes über Krebsregister (1995) und nach Ablauf des Gesetzes (2000). ....	10
Abb. 3: Meldequellen und Datenflüsse in einem epidemiologischen Krebsregister, abgebildet am Beispiel des Bremer Krebsregisters. ....	19
Abb. 4: Entwicklung der geschätzten Vollzähligkeit der Erfassung in den epidemiologischen Krebsregistern in Deutschland, 2000-2002 und 2012.....	23
Abb. 5: Exemplarischer Auszug aus der ICD-10 zur Verschlüsselung von Diagnosen.....	27
Abb. 6: Übersicht über die Klassifikationsstandards für die Kodierung von Tumorerkrankungen, dargestellt mit dem jeweiligen Erscheinungsjahr. ....	28
Abb. 7: Exemplarischer Auszug aus der Betaversion der ICD-11.....	29
Abb. 8: Altersspezifische Inzidenzraten für Krebsneuerkrankungen des Gebärmutterhalses in der weiblichen Bevölkerung im Land Bremen 2009-2011, in Deutschland 2010 und in Finnland 2008-2012.....	42
Abb. 9: Altersstandardisierte und rohe Inzidenzrate für die Gesamtheit der Krebserkrankungen (ICD-10: C00-C97, ohne sonstige Hauttumoren) für Männer in Deutschland im Zeitraum 2007-2011. ....	45
Abb. 10: Altersstandardisierte Inzidenzraten [Europastandard] der zehn häufigsten Krebsneuerkrankungen in Deutschland, dargestellt für Männer und Frauen, basierend auf den Schätzungen des Zentrums für Krebsregisterdaten für das Jahr 2011. ....	47
Abb. 11: Vergleich der Altersverteilung in drei verschiedenen Standardbevölkerungen. ....	48
Abb. 12: Beispiel einer Verteilung altersspezifischer Inzidenzraten in zwei Zeiträumen mit einer zehnpromtigen Fallzahlerhöhung in jungen Altersklassen im Zeitraum B. ....	49

Abb. 13: Prozentualer DCO- und DCN-Anteil im Bremer Krebsregister für die Gesamtheit der Krebserkrankungen (ICD-10: C00-C97 ohne sonstige Hauttumoren) im Diagnosezeitraum 1998-2011, für Männer und Frauen getrennt dargestellt. ....	51
Abb. 14: Korrelation zwischen DCO-Anteil und Vollzähligkeit der Erfassung (RKI-Methode) am Beispiel von ausgewählten Tumorentitäten aus den Daten des Bremer Krebsregisters für den Diagnosezeitraum 2006-2007. ....	52
Abb. 15: Darstellung der Differenz zwischen Sterbejahr und Inzidenzjahr bei DCN-Fällen des Bremer Krebsregisters für ausgewählte Diagnosen im Inzidenzzeitraum 2001-2011. ....	54
Abb. 16: Darstellung von beobachteten und modellierten Fällen nach der Schätzmethode des ZfKD für Daten aus dem Bremer Krebsregister für die Gesamtheit der Krebserkrankungen bei Männern. ....	56
Abb. 17: Darstellung der erfassten Fallzahlen im Bremer Krebsregister für die Gesamtheit der Krebserkrankungen im Zeitverlauf bis zu sieben Jahre nach Ende des jeweiligen Diagnosejahres (2001 und 2002). ....	59
Abb. 18: Altersstandardisierte Inzidenzraten [Europastandard] beim weiblichen Brustkrebs dargestellt für den Diagnosezeitraum 1999-2011 auf Datenbasis des Bremer Krebsregisters und der geschätzten Inzidenz für Deutschland. ....	62
Abb. 19: Datenwege der Todesbescheinigungen (TB): Vom Sterbefall bis zur Archivierung in den Gesundheitsämtern. ....	65
Abb. 20: Beispiel einer schlecht lesbaren Todesbescheinigung aus dem Bremer Mortalitätsindex. ....	70
Abb. 21: Darstellung von Schätzungen des absoluten Überlebens nach der Kaplan-Meier-Methode und der Sterbetafelmethode am Beispiel von 40 Leberkrebspatienten des Diagnosejahres 2006, erfasst im Bremer Krebsregister. ....	79
Abb. 22: Darstellung von Schätzungen des absoluten Überlebens nach der Kaplan-Meier-Methode und der Sterbetafelmethode am Beispiel von 532 Lungenkrebspatienten des Diagnosejahres 2006, erfasst im Bremer Krebsregister. ....	81
Abb. 23: Darstellung des absoluten, erwarteten und relativen Survivals am Beispiel des 5-Jahresüberlebens von 1635 Bremer Brustkrebspatienten des Diagnosezeitraums 2006-2008, ausgewertet aus dem Datenbestand des Bremer Krebsregisters. ....	84
Abb. 24: Relatives 5-Jahresüberleben für die Gesamtheit der Krebserkrankungen bei Männern und Frauen jeweils unter Ein- und Ausschluss der DCN-Fälle und unter Angabe des 95%-Konfidenzintervalls, berechnet auf Datenbasis des Bremer Krebsregister für den Diagnosezeitraum 2004-2011. ....	94
Abb. 25: Zusammenfassende Skizze der Phasen einer Clusterabklärung. ....	98

Abb. 26: Kartografische Darstellung der regionalen Krebsinzidenz in Bremen auf Ebene von Stadtteilen bei Männern und Frauen, gemittelt über die Jahre 2009-2011, dargestellt für Krebs gesamt (ohne C44) als altersstandardisierte Raten.....	100
Abb. 27: Prozentualer Anteil fehlender Werte bei der TNM-Klassifikation und beim UICC-Tumorstadium für solide Tumoren bei Männern und Frauen am Beispiel der Daten aus dem Bremer Krebsregister für den Diagnosezeitraum 2003-2010.....	108
Abb. 28: Prozentualer Anteil fehlender Werte bei der TNM-Klassifikation und beim UICC-Tumorstadium für solide Tumoren in Abhängigkeit vom Alter der Patienten, dargestellt am Beispiel der Daten aus dem Bremer Krebsregister für den Diagnosezeitraum 2003-2010.....	109
Abb. 29: Stadienspezifisches relatives 5-Jahres-Überleben bei Magenkrebs am Beispiel der Daten des Bremer Krebsregisters, Auswertung der Diagnosejahre 2002-2011.....	111
Abb. 30: Meldequellen der im Bremer Krebsregister erfassten Erkrankungsfälle unter Ausschluss der DCO-Fälle und unter Angabe des Erfassungsgrades, gemittelt über den Diagnosezeitraum 2009-2011. ....	117
Abb. 31: Darstellung der Datengrundlage in epidemiologischen und klinischen Krebsregistern.....	121
Abb. 32: Aktuelle Übersicht der klinischen Krebsregistrierung in Deutschland.....	122

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Überblick über die epidemiologischen Krebsregister in Deutschland vor dem Inkrafttreten des Krebsfrüherkennungs- und-registergesetzes im Jahr 2013.....	14
Tab. 2:	Zusammensetzung der 22 Kontrollnummern.....	17
Tab. 3:	Erhebungsmerkmale im Bremer epidemiologischen Krebsregister mit Kennzeichnung der Variablen, die für den Mindestdatensatz der GEKID erforderlich sind. ....	21
Tab. 4:	Ansatzpunkte der Krebsbekämpfung mit den Möglichkeiten zur Messung des Outcomes.....	39
Tab. 5:	Ausgewählte Standardbevölkerungen zur Altersstandardisierung. ....	44
Tab. 6:	Inzidenzraten und ihre durch Altersstandardisierung bedingten Unterschiede. ....	50
Tab. 7:	Vergleich der Vollzähligkeitsschätzung für die Gesamtheit der Krebserkrankungen ohne sonstige Hauttumoren nach der RKI- und DCN-Methode anhand von Daten des Bremer Krebsregisters für die Diagnosejahre 2008-2010.....	56
Tab. 8:	Auflistung der von der IACR erwarteten prozentualen Anteile von histologisch gesicherten Diagnosen in Westeuropa und im Bremer Krebsregister beobachtete HV-Anteile für ausgewählte Tumorentitäten. ....	58
Tab. 9:	Vertraulicher medizinischer Teil der Todesbescheinigung nach Vorgabe der WHO...	64
Tab. 10:	Definition der „vermeidbaren Sterbefälle“ nach dem Konzept des Sachverständigenrates für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen.....	68
Tab. 11:	Vergleich der ICD-10-Kodierung zwischen Todesursachenstatistik des Statistischen Landesamts (StaLA) und dem Bremer Krebsregister (BKR) für verstorbene Krebspatienten im Sterbezeitraum 2000-2011. ....	71
Tab. 12:	Ausgewählte Krebstodesursachen des Sterbezeitraums 2000-2011 mit Anzahl Sterbefälle und Angabe der prozentualen Abweichung von der Kodierung des Grundleidens im Bremer Krebsregister. ....	72
Tab. 13:	Exemplarische Darstellung einer Sterbetafel des Zeitraums 2006-08 für Männer im Land Bremen, zur Verfügung gestellt vom Statistischen Landesamt Bremen.....	83
Tab. 14:	Darstellung der möglichen Auswahl eines Patientenkollektivs im Diagnosezeitraum 2004-2014 mit Nachverfolgung bis Ende 2014 für die Schätzung des relativen 5-Jahresüberlebens nach der Kohortenanalyse und nach der Periodenanalyse.....	85

Tab. 15: Übersicht über das relative 5-Jahresüberleben von Krebspatienten auf Datenbasis des Bremer Krebsregisters für verschiedene Krebsentitäten und Zeitabschnitte. ....	88
Tab. 16: Übersicht über den DCO-Anteil bei ausgewählten Krebsentitäten auf Datenbasis des Bremer Krebsregisters im Diagnosezeitraum 2004-2011. ....	91
Tab. 17: Übersicht über die Altersverteilung von Krebspatienten auf Datenbasis des Bremer Krebsregisters für ausgewählte Krebsentitäten im Diagnosezeitraum 2004-2011. ....	92
Tab. 18: Übersicht über das relative 5-Jahresüberleben bei ausgewählten Krebsentitäten auf Datenbasis des Bremer Krebsregisters im Diagnosezeitraum 2004-2011 und der Auswertungsperiode 2008-2011. ....	93
Tab. 19: Übersicht über das relative 5-Jahresüberleben von Krebspatienten auf Datenbasis des Bremer Krebsregisters für verschiedene Krebsentitäten im Diagnosezeitraum 2004-2011, jeweils unter Ein- und Ausschluss der DCN-Fälle und unter Angabe des prozentualen DCN-Anteils. ....	95
Tab. 20: Ursachen für Krebserkrankungen mit anteiliger prozentualer Zuordnung der Krebstodesfälle zu den Risikofaktoren. ....	104
Tab. 21: Prozentualer Anteil fehlender Werte bei der TNM-Klassifikation und beim UICC-Tumorstadium dargestellt für ausgewählte Tumorentitäten am Beispiel der Daten aus dem Bremer Krebsregister für den Diagnosezeitraum 2003-2010. ....	107
Tab. 22: Stand der Umsetzung der klinischen Krebsregistrierung in Deutschland. ....	124

## Abkürzungsverzeichnis

BKRG	Bundeskrebsregisterdatengesetz
BremKRG	Gesetz über das Krebsregister der Freien Hansestadt Bremen
CUP	Unbekannter Primärtumor (Cancer Unknown Primary)
DCN	Death Certificate Notified
DCO	Death Certificate Only
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
ENCR	European Network of Cancer Registries
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKR	Gemeinsame Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen
HV	Histologisch verifiziert
IACR	International Association of Cancer Registries
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death, 10. Revision
ICD-O	International Classification of Diseases for Oncology
IDEA	International Data Encryption Algorithm
KFRG	Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz
KN	Kontrollnummern
KRG	Bundesgesetz über Krebsregister
M : I	Quotient aus Mortalität und Inzidenz
MV	mikroskopisch verifiziert
RKI	Robert Koch-Institut
TNM	Classification of Malignant Tumours: Primary tumour (T), regional lymph nodes (N) distant metastasis (M)
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UNICON	Uniform Control Number Generator
WHO	World Health Organization
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

## 1 Einleitung

Krebserkrankungen zählen heutzutage zu den bedeutsamsten Erkrankungen des Menschen. Insbesondere in den westlichen Industrienationen ist dies begründet durch die relativ hohe Inzidenz in Verbindung mit einem erwarteten stetigen Anstieg der Erkrankungszahlen im nächsten Jahrzehnt und durch die ungünstige Prognose einzelner Krebsformen, die sich in hohe Mortalitätsraten niederschlägt. Krebserkrankungen sind jedoch keine Erkrankung der Neuzeit. Das Erkrankungsbild wurde bereits in vorchristlichen medizinischen Schriften beschrieben und von griechischen Ärzten wurde damals schon der Begriff „Krebs“ geprägt, da das äußere Erscheinungsbild eines Brusttumors mit sichtbar aufgestauten Venen an ein laufendes Schalentier erinnerte (Hiddemann & Bartram 2009).

Erst im Verlauf des letzten Jahrhunderts haben Tumorerkrankungen zunehmend an Bedeutsamkeit gewonnen. In diesem Zeitraum fanden in Europa entscheidende epidemiologische Verschiebungen im Erkrankungsspektrum des Menschen statt. Bis zu Beginn des 20. Jahrhunderts waren vor allem Infektionserkrankungen, wie z.B. Cholera, Typhus und Pocken, für den Großteil der Erkrankungs- und Sterbefälle verantwortlich. Durch die Entwicklung von Impfstoffen und Desinfektionsmitteln sowie durch Verbesserungen der allgemeinen Hygiene konnten übertragbare Erkrankungen jedoch entscheidend eingedämmt werden. Durch diesen Rückgang kam es unter dem gleichzeitigen Einfluss der zunehmenden Industrialisierung, Technisierung, Urbanisation und dem damit einhergehenden sozialen Wandel in der Gesellschaft neben einer Erhöhung der allgemeinen Lebenserwartung der Bevölkerung jedoch auch zu einem vermehrten Auftreten anderer Erkrankungen, den sogenannten Zivilisationserkrankungen. Insbesondere Herz-Kreislaufkrankungen sind mit einem prozentualen Anteil von 40 % gefolgt von Krebserkrankungen mit einem Anteil von 26 % an die Spitze der Todesursachen getreten und zählen bis heute neben Diabetes und Depressionen in den westlichen Industrienationen zu den großen Volkskrankheiten. Hierunter versteht man Erkrankungen, die aufgrund ihrer starken Verbreitung in Verbindung mit einer hohen Krankheitslast und wirtschaftlichen Auswirkungen eine hohe gesellschaftspolitische Bedeutung aufweisen.

Schätzungen gehen davon aus, dass in Europa im Jahr 2012 bei 3,42 Millionen Personen eine Krebserkrankung neu diagnostiziert wurde; im gleichen Zeitraum verstarben 1,76 Millionen Personen in Europa an einer Krebserkrankung (Ferlay et al. 2013). Nach Angaben der International Agency for Research on Cancer (IARC) sind dabei zwischen den einzelnen europäischen Ländern erhebliche Unterschiede in der Krebsinzidenz und -mortalität zu beobachten. Insbesondere für östlich gelegene Länder wird eine verhältnismäßig niedrige Erkrankungshäufigkeit geschätzt. Bosnien-Herzegowina weist hier mit 220 Erkrankungsfällen pro 100.000 Einwohner die niedrigste altersstandardisierte Krebsinzidenzrate auf, während in Dänemark und Norwegen mit 478 bzw. 451 Fällen die höchsten Neuerkrankungsraten vorliegen (Abb. 1). Bei der Krebsmortalität zeigt sich ein verändertes Länderranking: Hier weist zum Beispiel Norwegen mit 154 Sterbefälle pro 100.000 Einwohner eine im Verhältnis zur Inzidenz relativ niedrige Sterberate auf, während hingegen in Polen bei niedriger Neuerkrankungsrate eine hohe Krebssterblichkeit erkennbar ist.

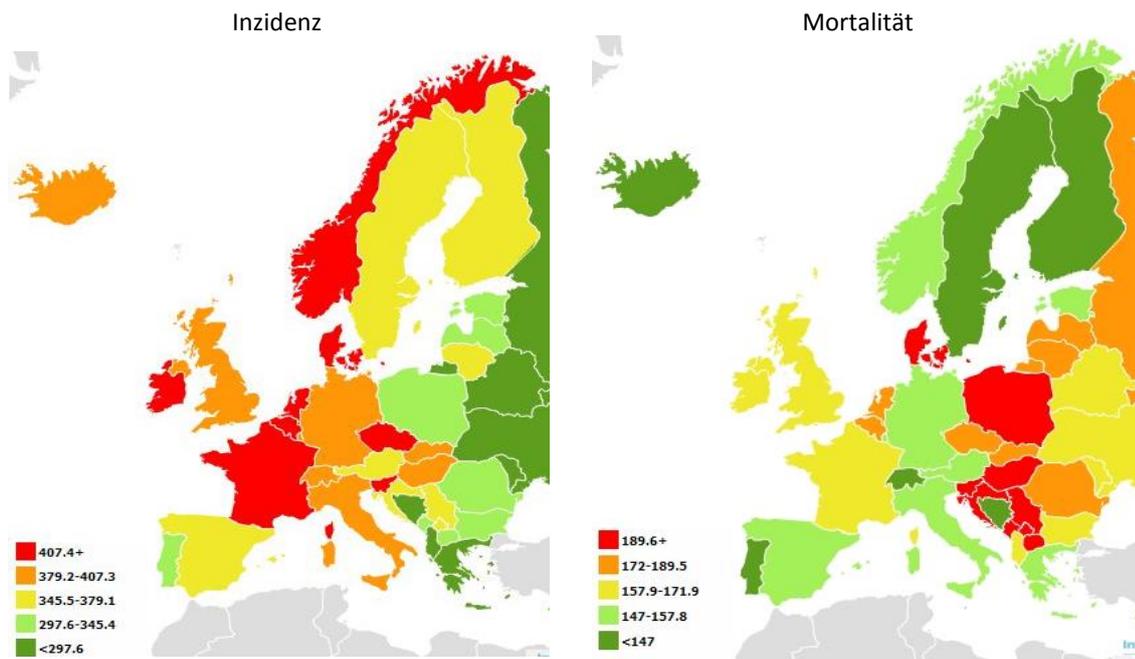


Abb. 1: Schätzung der altersstandardisierten Inzidenz- und Mortalitätsraten [Europastandard] für die Gesamtheit der Krebserkrankungen (ohne nicht-melanotische Hauttumoren) in Europa, dargestellt auf Länderebene für das Jahr 2012 [Datenquelle: <http://eco.iarc.fr/EUCAN>; letzter Zugriff: 07.11.2015].

In Deutschland sind nach Schätzungen des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut in Berlin im Jahr 2014 etwa 500.000 Krebsneuerkrankungsfälle aufgetreten (RKI & GEKID 2013). Dies entspricht einer altersstandardisierten Inzidenzrate von 437 Erkrankungsfällen bei Männern und 356 bei Frauen jeweils pro 100.000 Einwohner. Die Krebssterblichkeit lag im Jahr 2013 in Deutschland mit knapp 224.000 Todesfällen bei einer altersstandardisierten Mortalitätsrate von 157 Sterbefällen pro 100.000 Einwohner (Statistisches Bundesamt 2014). Im Vergleich der 40 europäischen Länder liegt Deutschland damit bei der Krebsinzidenz im oberen Drittel und bei der Krebsmortalität im unteren Mittelfeld.

Zwischen den europäischen Ländern sind jedoch nicht nur Unterschiede in der Morbidität und Mortalität erkennbar. Auch bezüglich der durch Krebs verursachten volkswirtschaftlichen Kosten unterscheiden sich die Länder. Eine Studie der Universität Oxford schätzte die Gesamtkosten, die durch Krebserkrankungen entstehen, in den 27 EU-Ländern im Jahr 2009 auf 126 Milliarden Euro (Luengo-Fernandez et al. 2013). Eingerechnet wurden hier neben den direkten Gesundheitskosten für die Klinik, Pflege und Therapie auch die Kosten durch Arbeitsausfälle. Zwischen den EU-Ländern schwanken die jährlichen Pro-Kopf-Ausgaben für Krebs zwischen 16 Euro in Bulgarien und 184 Euro in Luxemburg. Deutschland liegt mit jährlichen Ausgaben von 35 Milliarden Euro und einer Pro-Kopf-Ausgabe von 182 Euro auf Platz 2 direkt hinter Luxemburg. Ein Zusammenhang zwischen höheren Ausgaben und einer geringeren Krebssterblichkeit konnte in der Studie zwar gefunden werden, jedoch nicht als statistisch signifikantes Ergebnis.

Vor dem Hintergrund der hohen durch Krebs verursachten Kosten im Gesundheitssystem und dem noch zu erwartenden weiteren Anstieg der Krebsneuerkrankungszahlen, aufgrund des demografischen Wandels der Bevölkerung, hat die Bekämpfung von Krebserkrankungen in Deutschland einen hohen Stellenwert in der Gesundheitspolitik.

Für die Entwicklung von weiteren effektiven strukturellen Maßnahmen zur Verbesserung der Krebsfrüherkennung und der Qualität in der onkologischen Versorgung wurde in Deutschland im Juni 2008 vom Bundesministerium für Gesundheit in Zusammenarbeit mit der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Krebshilfe und der Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Tumorzentren der sogenannte „Nationale Krebsplan“ ins Leben gerufen. Der Plan enthält mehr als 100 Empfehlungen, die die Krebsfrüherkennung und die Versorgung von Krebspatienten verbessern sollen (Bundesministerium für Gesundheit 2012). Wesentliche Empfehlungen wurden von der Bundesregierung in einem eigenen Gesetz, dem Krebsfrüherkennungs- und

-registergesetz (KFRG), das im April 2013 in Kraft trat, umgesetzt. Ein wichtiger Bestandteil des KFRG ist die Verpflichtung der Bundesländer zur Einrichtung klinischer Krebsregister.

Die systematische Erfassung von Patienten mit ihren Erkrankungsdaten in einem medizinischen Register hat im letzten Jahrzehnt in Deutschland in den verschiedenen Bereichen des Gesundheitswesens bereits insgesamt stark zugenommen. Während das erste, in den 1920er Jahren in Deutschland eingerichtete Krankheitsregister mit der Erfassung von Tuberkuloseerkrankten ausschließlich der Eingrenzung dieser Infektionskrankheit diente, die zum damaligen Zeitpunkt die zweithäufigste Todesursache in Deutschland darstellte (Ferlinz 1996), liegt aktuell das vorrangige Interesse bei der Einrichtung eines Registers, neben den gewonnenen Informationen zur Inzidenz, Mortalität und Prävalenz der Erkrankung, eher in einer Darstellung der Versorgungssituation mit Beurteilung des Nutzens und der Effizienz von Behandlungsverfahren und insbesondere bei seltenen Erkrankungen in der Möglichkeit zur weiteren Erforschung dieser Erkrankung.

Das Spektrum der in den verschiedenen Registern erfassten Erkrankungen reicht heutzutage von Krebserkrankungen, Myokardinfarkten, Multipler Sklerose bis hin zu seltenen Erkrankungen, wie z.B. Hämophilie, Cushing-Syndrom, Echinokokkose und Mukoviszidose. Daneben werden zusätzlich noch sogenannte Produktregister geführt, die Patienten nach bestimmten Behandlungen, wie z.B. der Implantation von künstlichen Herzklappen oder Gelenkprothesen, erfassen. Insgesamt unterscheiden sich Erkrankungsregister jedoch nicht nur in der erfassten Erkrankung, sondern auch in der Art, dem Umfang und dem Zweck der Erfassung. Eine Unterteilung in klinische und epidemiologische Register ist hier zusätzlich möglich. Zu den bekanntesten und häufigsten medizinischen Register weltweit zählen Register zur Erfassung von Krebserkrankungen; diese können sowohl klinisch als auch epidemiologisch ausgerichtet sein. In der weltweit tätigen International Association of Cancer Registries (IACR) sind derzeit 517 Krebsregister vertreten, von denen allein 175 in Europa ansässig sind. Insbesondere Italien weist hierbei mit 34 Mitgliedern eine Vielzahl von kleineren regional tätigen Registern auf.

Speziell klinische Register zeichnen sich häufig dadurch aus, dass sich die Erhebung der Patienten nur auf eine oder wenige Versorgungseinrichtungen konzentriert. Es erfolgt eine komplette Dokumentation der Krankheitsverläufe einschließlich der angewandten Therapien. Das Hauptziel der Erfassung liegt hier in der Qualitätssicherung der Behandlung der Patienten.

In epidemiologischen Registern wird hingegen durch eine möglichst vollzählige Erfassung des gesamten Patientenkollektivs einer bestimmten Region (zumeist ein Bundesland oder ein Regierungsbezirk) eine bevölkerungsbezogene Datenerhebung durchgeführt. Im Vordergrund steht hier die Gewinnung von Erkenntnissen zur Inzidenz, Prävalenz und Mortalität einer Erkrankung. Die Registrierung konzentriert sich dabei auf die Erhebung des Erkrankungsstatus zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Es erfolgt keine Erfassung des weiteren Krankheitsverlaufs; nur das Versterben der Patienten wird als Endpunkt dokumentiert.

In Deutschland gibt es derzeit 11 epidemiologische Krebsregister, die auf Bundeslandebene arbeiten. Die Einrichtung dieser Register geht auf das Bundesgesetz über Krebsregister (KRG) zurück, das am 1. Januar 1995 in Kraft trat und alle Bundesländer verpflichtete, bis zum Ende des Jahres 1999 verbindlich ein bevölkerungsbezogenes Krebsregister aufzubauen. Die gewonnenen Daten zur Krebsinzidenz und -mortalität werden insbesondere für die Gesundheitsberichterstattung der Länder verwendet. Durch die jährliche Weiterleitung der Daten aus den Landesregistern an das Zentrum für Krebsregisterdaten in Berlin dienen sie jedoch auch der nationalen Berichterstattung und bilden damit einen wichtigen Bestandteil im Gesundheitsmonitoringsystem in Deutschland.

Das Gesundheitsmonitoring gewinnt zunehmend an Bedeutung, da die Gesundheitspolitik vermehrt auf eine Erhöhung der Effizienz und Effektivität des Gesundheitswesens ausgerichtet ist (Kurth et al. 2009). Für die hierfür geforderte Qualitätssicherung, Gesundheitsförderung und Prävention sind genaue Kenntnisse über die gesundheitliche Situation der Bevölkerung erforderlich.

Inwieweit die Daten aus epidemiologischen Krebsregistern zur Beurteilung der gesundheitlichen Lage eines Landes verwendet werden können, wird in der vorliegenden Arbeit dargelegt. Des Weiteren werden die Grenzen einer Auswertung der in epidemiologischen Krebsregistern erfassten Datensätze erläutert und in diesem Rahmen mögliche Faktoren beschrieben, die sich verzerrend auf die Daten auswirken können.

Die Arbeit ist in fünf Kapitel untergliedert. Dieser Einleitung folgt in Kapitel 2 zunächst eine genaue Beschreibung der bevölkerungsbezogenen Krebsregister in Deutschland mit detaillierter Darstellung der Rechtsgrundlagen, der Arbeitsprozesse und der Datenflüsse. Kapitel 3 legt den Schwerpunkt auf Kriterien zur Beurteilung der Datenqualität in einem Register. Diese hat einen hohen Stellenwert, da die wissenschaftliche Nutzung der erfassten Daten entscheidend

von der Qualität der Daten abhängt und bei nicht hinreichender Qualität stark eingeschränkt ist. In diesem Rahmen werden die Vollzähligkeit der Erfassung, die Vollständigkeit der Datensätze und die Validität der Daten betrachtet. Im nachfolgenden Kapitel werden die verschiedenen Möglichkeiten einer Datenauswertung im Einzelnen näher beschrieben und die jeweiligen Berechnungsgrundlagen dargestellt. Im Anschluss erfolgt jeweils eine Beschreibung von potentiellen Einflussfaktoren, die sich verzerrend auf die Analyseergebnisse auswirken. Diese Abschnitte werden anhand entsprechender Beispiele aus der Datenauswertung epidemiologischer Krebsregister illustriert. In der abschließenden Diskussion erfolgt vor dem Hintergrund der aktuellen Entwicklungen in der Krebsbekämpfung und der gesundheitspolitischen Entscheidung zur flächendeckenden Einrichtung von klinischen Krebsregistern eine Aussicht auf die weitere Perspektive von epidemiologischen Krebsregistern und eine kritische Betrachtung der Möglichkeiten von klinischen Krebsregistern.

## **2 Epidemiologische Krebsregistrierung in Deutschland**

Epidemiologische Krebsregister sind Einrichtungen zur Erfassung, Speicherung und Analyse von Daten zu Krebsneuerkrankungen, die in der Bevölkerung eines definierten Erfassungsgebietes aufgetreten sind. In Deutschland erfolgt die Registrierung auf Ebene der 16 Bundesländer. Mit der Einrichtung des Krebsregisters in Baden-Württemberg im Jahr 2009 konnte der Aufbau der Register in den einzelnen Bundesländern komplettiert werden – Krebsneuerkrankungen werden seitdem im gesamten Bundesgebiet flächendeckend erfasst.

### **2.1 Aufgaben und Ziele**

Die Hauptaufgaben der epidemiologischen Krebsregistrierung liegen in der Beobachtung des Auftretens von Krebsneuerkrankungen und der statistisch-epidemiologischen Auswertung dieser Daten. Ein wichtiger Aspekt der Analysen ist hierbei die Darstellung der Krebsinzidenz, d.h. die Häufigkeit von Krebsneuerkrankungen pro Jahr in einer bestimmten Bevölkerungsgruppe differenziert nach Alter, Geschlecht und Krebsform. Durch die kontinuierliche Erfassung der Daten in den Registern können zeitliche Verläufe dargestellt und Veränderungen im Erkrankungsgeschehen erkannt werden. So können Inzidenzerhöhungen z.B. Hinweise auf ein verändertes Risikofaktorenprofil der Bevölkerung geben und rückläufige Zeittrends können erfolgreiche Präventionsmaßnahmen widerspiegeln. Die Krebsregister erfüllen hier eine wichtige Rolle in der Gesundheitsberichterstattung der Länder und im Zusammenschluss auch für die des Bundes.

Der Datenbestand epidemiologischer Krebsregister ermöglicht ferner eine Evaluation von Krebsfrüherkennungsprogrammen. Aktuell sind die Krebsregister in Deutschland an der Beurteilung des im Jahr 2005 flächendeckend eingeführten Mammographie-Screenings beteiligt. Einen Schwerpunkt bildet hier die Erkennung eines eventuellen Rückgangs an fortgeschrittenen Krebserkrankungen durch die frühere Diagnosestellung bei durchgeführter Mammographie. Des Weiteren kann durch ein Abgleich der Teilnehmerdaten des Früherkennungsprogramms mit dem Datenbestand der Krebsregister eine Identifikation der aufgetretenen so-

nannten Intervallkarzinome erfolgen. Hierunter werden Tumore verstanden, die bei Screening-Teilnehmern im Zeitintervall zwischen zwei Untersuchungen diagnostiziert worden sind. Sie stellen einen Indikator für die Qualität der Untersuchungsmethode dar. Die Effektivität einer Früherkennungsuntersuchung kann zusätzlich noch durch die Bestimmung der durch das Screening angestrebten Reduktion der Sterblichkeit beurteilt werden.

Screeninguntersuchungen können jedoch auch zu einer gewissen Überdiagnostik von Krebserkrankungen führen – dieser Effekt tritt insbesondere bei prognostisch günstig verlaufenden Tumorentitäten auf, hierzu gehören nicht-melanotische Hauttumoren oder Krebserkrankungen der Prostata und der Schilddrüse. Die so diagnostizierten Tumoren haben keine weiteren Auswirkungen auf die Gesundheit der asymptomatischen Personen. Der Anteil überdiagnostizierter Erkrankungsfälle kann ebenfalls über den Datenbestand der Krebsregister zur Inzidenz und Mortalität der jeweiligen Krebserkrankung abgeschätzt werden.

Neben dem Mammographie-Screening können zukünftig noch die Koloskopie als Früherkennungsuntersuchung für Krebserkrankungen des Darms und das im Jahr 2008 von der gesetzlichen Krankenversicherung eingeführte Hautkrebs-Screening mit Hilfe der Daten der epidemiologischen Krebsregister evaluiert werden.

Eine weitere, wichtige Aufgabe stellt in den epidemiologischen Krebsregistern die Durchführung von kleinräumigen Analysen dar. In diesen Untersuchungen wird die Krebsinzidenz in den Flächenbundesländern auf Gemeindeebene und in den Stadtstaaten auf Ebene der Stadtgebiete, -teile oder Ortsteile räumlich abgebildet. Diese Methode ermöglicht die Erkennung von regionalen Häufungen von Krebserkrankungen, sogenannten Krebsclustern. Des Weiteren werden in den Krebsregistern noch spezielle, kleinräumige Untersuchungen gesondert durchgeführt. Diese entstehen zumeist auf Grundlage eines gemeldeten Verdachts einer Häufung von Krebserkrankungsfällen in bestimmten Gegenden, wie z.B. im Umkreis von Industrieanlagen, kerntechnischen Anlagen oder Sondermülldeponien. Diese Analysen sind häufig von besonders großem öffentlichen Interesse, wodurch die Resultate eine sorgfältige Risikokommunikation erfordern.

Da in epidemiologischen Krebsregistern neben den Meldungen zu Krebsneuerkrankungen auch die Sterblichkeit der betroffenen Personen erfasst wird, sind die Register in der Lage, die Überlebenszeit von an Krebs erkrankten Personen zu bestimmen. Mit der bevölkerungsbezogenen

Analyse des relativen und absoluten Überlebens von Krebspatienten wird eine wichtige Kenngröße für die Beurteilung der onkologischen Versorgungssituation der Patienten generiert.

Darüber hinaus stehen die Daten aus den epidemiologischen Krebsregistern auch der wissenschaftlichen Forschung für weiterführende Untersuchungen zur Verfügung. Insbesondere für epidemiologische Studien, wie z.B. Fall-Kontroll- und Kohortenstudien, bietet der Datenbestand eine gute Nutzungsmöglichkeit. So können in Fall-Kontroll-Studien zur Krebsepidemiologie die Fälle über die Krebsregister rekrutiert werden und in Kohortenstudien kann ein Abgleich von exponierten Fällen mit geringem Aufwand ebenfalls über den Datenbestand der Register erfolgen.

## 2.2 Historische Entwicklung der Krebsregistrierung

In Deutschland wurde das erste Krebsregister bereits 1926 in der Freien und Hansestadt Hamburg gegründet – es stellt eines der ersten flächendeckenden und bevölkerungsbezogenen Krebsregister weltweit dar. Erst nach Ende des zweiten Weltkriegs gewann das Interesse an der Verbreitung von Krebserkrankungen zunehmend an Bedeutung und der Aufbau von Krebsregistern wurde in verschiedenen Ländern vorangetrieben. Führend waren hier insbesondere die skandinavischen Länder; in Dänemark wurde ein landesweites Register bereits 1942 eingerichtet, es folgten Norwegen, Finnland und Island (1952-54) und Schweden 1958 (Møller et al. 2002). Auch in der damaligen DDR wurde bereits 1953 ein nationales Krebsregister gegründet, das seit der Wiedervereinigung von Ost- und Westdeutschland als Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen weitergeführt wird. In den westlichen Bundesländern wurde erst 1967 zusätzlich zu Hamburg ein Krebsregister im Flächenstaat Saarland eingerichtet und fast 20 Jahre später folgte die Gründung eines weiteren Registers im Regierungsbezirk Münster (1986). Bis Mitte der 1990 Jahre fand in den acht übrigen westlichen Bundesländern keine bevölkerungsbezogene Krebsregistrierung statt.

Ein wichtiger Meilenstein im Hinblick auf eine flächendeckende Krebsregistrierung in Deutschland wurde mit dem Bundesgesetz über Krebsregister (KRG) gesetzt, das am 1. Januar 1995 in Kraft trat. Dieses Gesetz der Bundesregierung verpflichtete alle Bundesländer, verbindlich bis zum Ende des Jahres 1999 ein epidemiologisches Krebsregister aufzubauen. Dieses Ziel wurde

vom Bundesgesetz innerhalb seiner Laufzeit von 1995 bis 1999 erreicht (Abb. 2). Da das KRG jedoch bzgl. einer flächendeckenden Registrierung Ausnahmeregelungen zuließ, wurden vor allem in den Flächenländern Baden-Württemberg, Bayern, Hessen, Niedersachsen und Nordrhein-Westfalen als erste Aufbaustufe nur in einigen Regionen der Länder Krebsregister gegründet.

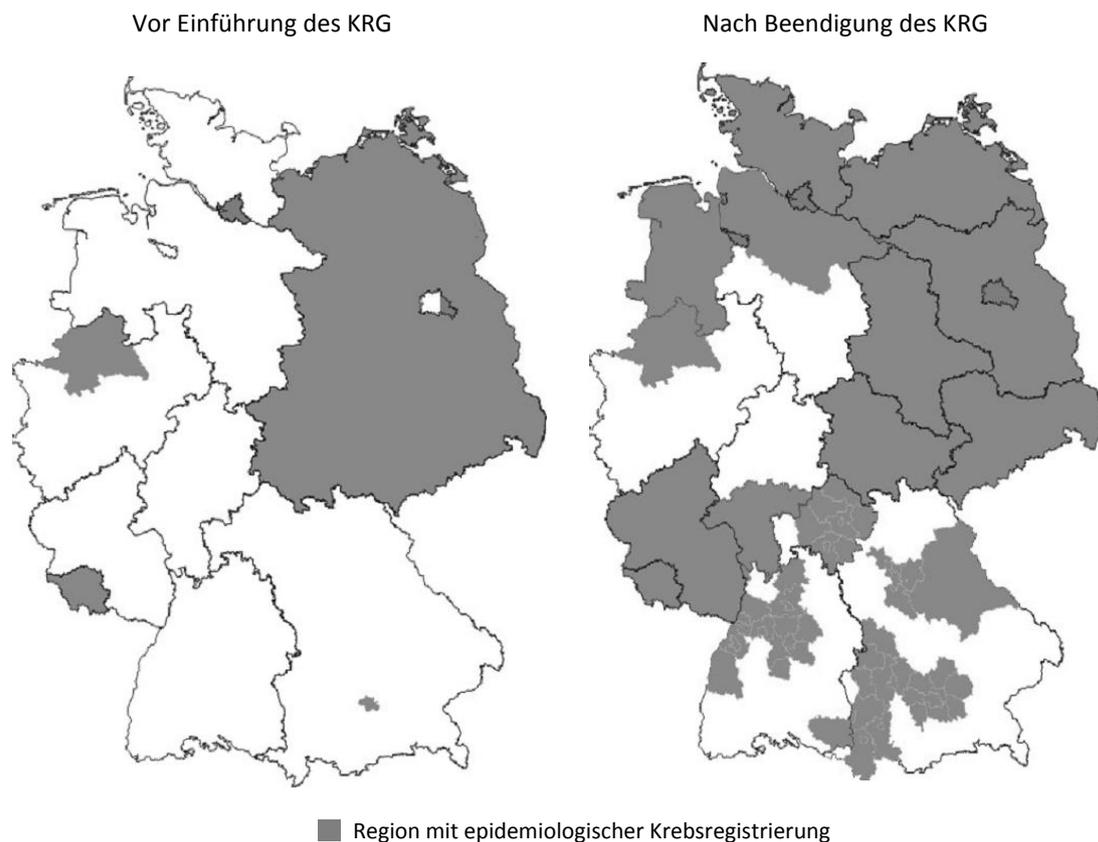


Abb. 2: Stand der Krebsregistrierung mit gesetzlicher Grundlage in Deutschland: Vor Einführung des Bundesgesetzes über Krebsregister (1995) und nach Ablauf des Gesetzes (2000), [Quelle: [www.gekid.de](http://www.gekid.de)].

Parallel zum Aufbau der Krebsregister in den einzelnen Bundesländern wurde 1996 die „Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland“ gegründet, der alle epidemiologischen Krebsregister angehörten. Das vorrangige Ziel dieser Arbeitsgemeinschaft war es, aufgrund der unterschiedlichen Landesregister, bundesweit möglichst einheitliche Standards in den Arbeitsprozessen der Krebsdokumentation zu schaffen. Die Arbeitsgemeinschaft wurde 2004 in die „Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID)“ überführt. Das Bestreben trotz einzelner Landesregister auch bundesweit einen Datensatz mit

vergleichbaren Daten erstellen zu können, wird insbesondere durch die Arbeit des Robert Koch-Instituts in Berlin unterstützt. Dieses Bundesinstitut, welches dem Ministerium für Gesundheit unterstellt ist, wertet bereits seit 1983, damals noch in der dort ansässigen Arbeitsgruppe „Dachdokumentation Krebs“ und seit 2009 im neu gegründeten Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD), die Daten der Landeskrebsregister zusammengefasst aus und publiziert seit 1998 regelmäßig die Ergebnisse in Zusammenarbeit mit der GEKID.

Zusätzlich zu den bevölkerungsbezogenen Krebsregistern der einzelnen Bundesländer gibt es in Deutschland noch das Deutsche Kinderkrebsregister. Dieses Register wurde bereits 1980 gegründet und ist am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz angesiedelt. Das Register erfasst Krebserkrankungen bei Kindern unter 15 Jahren (seit 2009 erweitert auf unter 18 Jahren) flächendeckend für Deutschland, wobei die Daten auch regelmäßig an die entsprechenden epidemiologischen Landeskrebsregister weitergeleitet werden.

## **2.3 Rechtsgrundlagen**

Die epidemiologische Krebsregistrierung war vor dem Inkrafttreten des Bundesgesetzes über Krebsregister im Jahr 1995 ausschließlich Ländersache. Die Gesetzeslage war uneinheitlich bzw. nicht geregelt. Das erste Landeskrebsregistergesetz trat 1979 im Saarland in Kraft. Dieses Gesetz war notwendig geworden, weil im Saarland die öffentlichen Diskussionen über Datenschutz und die darauf folgenden Datenschutzgesetze eine gesetzliche Grundlage für die Erfassung von Krebserkrankungen erforderlich machten. In den folgenden Jahren wurde die Krebsregistrierung zunehmend von Forderungen des Datenschutzes zur informationellen Selbstbestimmung der Patienten beeinflusst. In den beiden weiteren Landesregistern in Hamburg und im Regierungsbezirk Münster wurden daher 1984 und 1985 ebenfalls Landeskrebsregistergesetze verabschiedet. Diese gaben den behandelnden Ärzten das Recht, Patienten mit einer Krebserkrankung zu melden, wenn deren Einverständnis vorlag.

In Rheinland-Pfalz und in der niedersächsischen Region Weser-Ems erfolgte 1992 bzw. 1994 der Aufbau bevölkerungsbezogener Krebsregister im Rahmen von Pilotprojekten – diese Register arbeiteten ohne gesetzliche Grundlage.

Während der fünfjährigen Laufzeit des KRG wurden in allen Bundesländern eigene Landesgesetze erarbeitet und in Kraft gesetzt. Nach dem Auslaufen des Bundesgesetzes wurde die gesetzgeberische Kompetenz wieder an die einzelnen Länder abgegeben. In den einzelnen Landesgesetzen werden insbesondere die Rahmenbedingungen der Krebsregistrierung geregelt. Hierzu gehören die Organisationsform des Registers, die Meldemodalitäten, die Flächendeckung und der Datenschutz. Die Vorgaben des KRG wurden hierbei teilweise stark modifiziert bzw. die Bundesländer mit bereits bestehenden Krebsregistern durften an ihrem Modell festhalten. Das KRG hat in dieser Hinsicht nicht zu einer Vereinheitlichung der Krebsregistrierung in Deutschland geführt.

Die einzelnen Landesgesetze sind zwischenzeitlich bereits in allen Bundesländern z.T. mehrfach novelliert, um sie an entsprechende Landesspezifika anzupassen und die Arbeit im Register so optimieren zu können. So wurde im Bremer Krebsregister das Gesetz über das Krebsregister der Freien Hansestadt Bremen, das 1998 in Kraft trat, im Jahr 2001 und 2008 novelliert. Entscheidende Veränderungen waren hierbei u.a. die Einführung der Meldepflicht für Pathologen und die Möglichkeit, dass Meldungen über eine Kopie des Arztbriefes erfolgen dürfen.

Insgesamt weisen die einzelnen Landesgesetze eine große Heterogenität auf, die sich teilweise erschwerend auf länderübergreifende Arbeitsprozesse in der Krebsregistrierung auswirkt.

Eine zusätzliche Stärkung ihrer Arbeit und Sicherung der Existenz erfuhren die Landeskrebsregister durch das im Jahr 2009 in Kraft getretene „Bundeskrebsregisterdatengesetz“ (BKRKG). Dieses unbefristete Bundesgesetz konkretisiert zum einen die Aufgaben des zu diesem Zeitpunkt neu eingerichteten Zentrums für Krebsregisterdaten (vormals „Dachdokumentation Krebs“) am Robert Koch-Institut und zum anderen erfolgt eine Regelung der Zusammenarbeit mit den Landesregistern. So werden u.a. im §3 die Länder zur Sicherstellung einer flächendeckenden und vollzähligen Datenerfassung und einer fristgerechten Übermittlung der Daten verpflichtet.

## 2.4 Struktur der Krebsregister

Mit dem Bundesgesetz über Krebsregister wurden nicht nur die Bundesländer aufgefordert, epidemiologische Krebsregister aufzubauen, sondern das KRG beinhaltet auch eine Beschreibung für ein Basismodell der Krebsregistrierung. In diesem Modell wurde das Register in zwei Einheiten – eine Register- und eine Vertrauensstelle – aufgeteilt. Durch diese Trennung in zwei organisatorisch voneinander unabhängige Stellen sollten datenschutzrechtliche Bedenken bezüglich der Erfassung von Erkrankungsdaten entkräftet werden, da in keiner der beiden Stellen eine dauerhafte Speicherung von personenbezogenen und krankheitsbezogenen Daten vorgenommen werden sollte.

In Deutschland werden die Daten zu Krebsneuerkrankungen in elf epidemiologischen Krebsregistern und für Krebserkrankungen im Kindesalter noch zusätzlich im Kinderkrebsregister in Mainz erfasst – die Daten der sechs östlichen Bundesländer werden im Gemeinsamen Krebsregister (GKR) in Berlin zusammen ausgewertet. Von den elf bundesdeutschen Registern haben neun den Vorschlag des KRG übernommen und eine Vertrauens- und eine Registerstelle aufgebaut (s. Tab. 1). Diese organisatorisch und personell getrennten Einrichtungen werden in sechs Bundesländern (Baden-Württemberg, Bayern, Bremen, Hessen, Niedersachsen und Schleswig-Holstein) auch von unterschiedlichen Institutionen geführt. So wird zum Beispiel im Bremer Krebsregister die Vertrauensstelle von der Kassenärztlichen Vereinigung Bremen getragen und die Registerstelle wird vom Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS geführt.

Eine Ausnahme bildet noch das Krebsregister in Nordrhein-Westfalen: In diesem Bundesland wurde keine Vertrauensstelle im klassischen Sinne aufgebaut – die Vertrauensstelle ist hier eine rein virtuelle Einrichtung. Dies ist in diesem Landesregister möglich, da elektronische Meldungen der Erkrankungsfälle obligat sind. Die Vertrauensstelle arbeitet ausschließlich als Pseudonymisierungsdienst, der bei der Kassenärztlichen Vereinigung in Westfalen-Lippe angesiedelt ist. Dort werden die personenidentifizierenden Angaben von den eingehenden Meldungen automatisch verschlüsselt und die Meldungen als Pseudonyme elektronisch an die Registerstelle weitergeleitet.

Das Modell der Teilung des Registers in zwei unabhängige Stellen wird zur Sicherstellung des Datenschutzes in dieser Form nur in Deutschland praktiziert – in anderen Ländern ist dies nicht erforderlich. Ohne Vertrauensstelle arbeiteten in der epidemiologischen Krebsregistrierung

nur das Hamburgische Krebsregister und das Kinderkrebsregister – dies ist möglich, da die Register bereits vor dem KRG gegründet worden sind und so laut Gesetz auch ihr bisheriges Modell beibehalten durften.

Tab. 1: Überblick über die epidemiologischen Krebsregister in Deutschland vor dem Inkrafttreten des Krebsfrüherkennungs- und-registergesetzes im Jahr 2013.

Krebsregister	Einwohner	Beginn der Registrierung	Organisation	Meldeverfahren	Einwilligung	Widerspruch
Baden-Württemberg	10,8 Mio.	(1994-2004) 2009	VS*/RS*	Pflicht	Ja	Ja
Bayern	12,6 Mio.	1998	VS/RS	Recht	Ja	Nein
Bremen	0,7 Mio.	1998	VS/RS	Recht, Pflicht für Pathologen	Nein	Ja
Gemeinsames Krebsregister (GKR)	16,2 Mio.	1953	VS/RS		Nein	Nein
Brandenburg	2,5 Mio.	1953		Pflicht	Nein	Ja
Berlin	3,5 Mio.	1953		Pflicht	Nein	Nein
Mecklenburg-Vorpommern	1,6 Mio.	1953		Pflicht	Nein	Nein
Sachsen	4,1 Mio.	1953		Pflicht	Nein	Nein
Sachsen-Anhalt	2,3 Mio.	1953		Pflicht	Nein	Ja
Thüringen	2,2 Mio.	1953		Pflicht	Nein	Nein
Hamburg	1,8 Mio.	1926	Zentral	Recht, Pflicht für Pathologen	Ja	Ja
Hessen	6,1 Mio.	2003	VS/RS	Pflicht	Nein	Ja
Niedersachsen	7,9 Mio.	2000	VS/RS	Pflicht	Ja	Ja
Nordrhein-Westfalen	17,8 Mio.	1986 / 2005	Zentral (virtuelle VS)	Pflicht	Nein	Nein
Rheinland-Pfalz	4,0 Mio.	1997	VS/RS	Pflicht	Nein	Ja
Saarland	1,0 Mio.	1967	VS/RS	Pflicht	Nein	Ja
Schleswig-Holstein	2,8 Mio.	1997	VS/RS	Pflicht	Nein	Nein
Deutsches Kinderkrebsregister	10,8 Mio.	1980	Zentral	Freiwillig	Nein	Nein

\*VS = Vertrauensstelle

RS = Registerstelle

## **2.5 Arbeitsprozesse in der Krebsregistrierung**

Die Arbeiten, die im Rahmen der Registrierung von Krebsneuerkrankungen durchgeführt werden müssen, unterscheiden sich teilweise in den epidemiologischen Krebsregistern in Deutschland. Die Arbeitsprozesse werden insbesondere beeinflusst durch die Struktur des Registers, also davon, ob ein Register in eine Vertrauens- und eine Registerstelle aufgeteilt worden ist und von den vorliegenden Meldemodalitäten. Register, die ihre Meldungen nur über klinische Krebsregister erhalten, wie z.B. das bevölkerungsbezogene Krebsregister in Bayern, führen andere Arbeitsschritte bis zur fertigen Registrierung der Fälle durch als Register, die Meldungen zu Krebsneuerkrankungen aus den verschiedenen ambulanten Praxen und Kliniken erhalten und der Meldungseingang in der Vertrauensstelle zumeist nicht den chronologischen Krankheitsverlauf widerspiegelt.

### **2.5.1 Datenflüsse im Krebsregister**

In allen Bundesländern bilden die Vertrauensstellen die Kontaktstelle für die meldenden Ärzte und Zahnärzte; berechtigt, neu aufgetretene bösartige Neubildungen einschließlich der Frühformen an das zuständige Landeskrebsregister zu melden, sind nach dem KRG alle Ärzte und Zahnärzte. Einzige Voraussetzung für eine Meldung war, dass die betroffenen Patienten von dem Arzt über die Meldung informiert worden waren. Die Patienten hatten nach dem KRG das Recht, einer Meldung zu widersprechen.

Bezüglich der erforderlichen Aufklärung des Patienten über eine Meldung an das Krebsregister ist die Gesetzeslage in den Bundesländern sehr heterogen. Bei einem Drittel der Krebsregister muss eine Einwilligung des Patienten vorliegen, bevor eine Meldung erfolgen darf, in den anderen Registern muss der Patient über die Meldung nur informiert werden, wobei nicht näher festgelegt ist, in welcher Form die Information durchgeführt werden muss. In fünf Registern haben die Patienten zusätzlich die Möglichkeit, einer Meldung zu widersprechen. Die Vorgehensweise bei einem erfolgten Widerspruch ist in den Registern jedoch sehr unterschiedlich – sie reicht von einer kompletten Löschung aller Angaben des Patienten bis hin zur Speicherung eines Minimaldatensatzes in der Registerstelle mit einer irreversiblen Verschlüsselung des Patienten in der Datenbank der Vertrauensstelle.

Die Meldungen über Krebsneuerkrankungen können in den Bundesländern je nach Gesetzeslage des Landes sowohl als Papiermeldung – eigener Dokumentationsbogen oder Kopien von Arztbriefen bzw. klinischer Befundberichte – oder per EDV-Schnittstelle erfolgen. Generell soll eine Meldung für die beteiligten Ärzte mit relativ wenig zusätzlicher Arbeit verbunden sein, um eine hohe Meldebereitschaft in der Ärzteschaft zu erzielen. Zur Sicherstellung einer beständigen Meldetätigkeit ist inzwischen in fast allen Bundesländern eine Meldepflicht für alle Ärzte erlassen worden. Bei der epidemiologischen Krebsregistrierung bildeten nur die Bundesländer Hamburg und Bremen eine Ausnahme – hier unterlagen nur die Pathologen einer Meldepflicht (s. Tab. 1).

Ein wichtiger Arbeitsschritt in der epidemiologischen Krebsregistrierung in Deutschland ist die geforderte Trennung von personenidentifizierenden und medizinisch-epidemiologischen Daten. In den Vertrauensstellen der Krebsregister werden von den eingegangenen Meldungen zu Krebsneuerkrankungen nur die personenidentifizierenden Daten dauerhaft gespeichert; die Speicherung der epidemiologischen Daten erfolgt nur zeitlich begrenzt bis zur Übermittlung dieser Daten an die Registerstelle. Die Identitätsdaten können je nach landesgesetzlichen Bestimmungen in der Vertrauensstelle entweder direkt als Klartext gespeichert werden oder erst einer Verschlüsselung unterzogen werden. Angewendet werden hierfür zwei voneinander unabhängige Verschlüsselungsverfahren: Eine asymmetrische Chiffrierung und die Bildung von 22 Kontrollnummern (Appelrath et al. 1996). Bei dem asymmetrischen kryptographischen Verfahren handelt es sich um die sogenannte RSA-Verschlüsselung (Rivest, Shamir & Adleman, 1978) bei der ein Schlüsselpaar verwendet wird, das aus einem öffentlichen Schlüssel für die Verschlüsselung und aus einem geheim gehaltenen privaten Schlüssel für die Entschlüsselung besteht. In den Vertrauensstellen wird die Chiffrierung der Identitätsdaten vorgenommen; an die jeweiligen Registerstellen werden nur chiffrierte Daten weitergeleitet; eine Dechiffrierung kann dort nicht erfolgen. Der Schlüssel zum Dechiffrieren wird außerhalb der Krebsregister verwahrt und darf nur verwendet werden, wenn für besondere Forschungsanfragen ein Zugriff auf die Identitätsdaten der Patienten notwendig ist (Hentschel & Katalinic 2008).

Die Generierung von Kontrollnummern dient als Basis für einen Abgleich von Datensätzen. Dieser kann entweder nur registerintern für die Zuordnung von Meldungen aus verschiedenen Meldequellen zu einem Erkrankungsfall durchgeführt werden, oder aber einen Abgleich mit einem externen Datenbestand beinhalten; ein Beispiel hierfür wäre ein Abgleich von Studien- daten mit Registerdaten.

Speziell in Registern, in denen Identitätsdaten nicht als Klartext gespeichert werden dürfen, ist ein Abgleich über Kontrollnummern ein fest etablierter Arbeitsprozess.

Bereits im Bundeskrebsregistergesetz wurde ein einheitliches Datenabgleichsystem für die Krebsregister in Deutschland gefordert. Die Umsetzung erfolgte in dem Projekt „Unicon“ (Uniform Control Number Generator), das von der Deutschen Krebshilfe finanziert wurde. Kontrollnummern sind Verschlüsselungen von zuvor standardisierten Komponenten der folgenden Identitätsdaten: Nachname, Vorname, Geburtsname, früherer Name, Tag der Geburt und Titel (s. Tab. 2). Bei der Standardisierung der Daten werden Umlaute und ß in zwei Buchstaben umgewandelt. Der Nachname, Vorname, Geburtsname und früherer Name wird anhand von vorhandenen Trennzeichen in drei Teile aufgegliedert; Namenszusätze werden dabei jeweils der dritten Kontrollnummer zugeordnet. Bei einfachen Namen wird jeweils nur die erste Komponente verwendet. Zu jedem Namen wird zusätzlich noch der phonetische Kode nach der Kölner Phonetik gebildet, um den Einfluss von Schreibfehlern zu verringern (Postel 1969).

Die Chiffrierung der zerlegten Namensbestandteile wird als Einwegverschlüsselung mit einem MD5-Hashcode (Message-Digest-Algorithm) durchgeführt, dieser wurde 1991 ebenfalls von dem Mathematiker R.L. Rivest entwickelt. Da diese Verschlüsselung alleine jedoch nicht sicher genug ist, erfolgt im Anschluss noch eine zweite symmetrische Verschlüsselung nach dem International Data Encryption Algorithm (IDEA). Das Ergebnis sind 22 Kontrollnummern, die jeweils aus 23 Zeichen bestehen - zum Beispiel „4m\*C61+dH<7/:@#2“8^[x16“ -; eine Identifizierung von Personen ist so nicht mehr ermöglichen.

Tab. 2: Zusammensetzung der 22 Kontrollnummern.

Kontrollnummer	Merkmal	Kontrollnummer	Merkmal
KN 1-3	Nachname, 3-teilig	KN 15	Phonetischer Kode vom Nachnamen
KN 4-6	Vorname, 3-teilig	KN 16	Phonetischer Kode vom Vornamen
KN 7-9	Geburtsname, 3-teilig	KN 17	Phonetischer Kode vom Geburtsnamen
KN 10-12	Früherer Name, 3-teilig	KN 18	Phonetischer Kode vom früherer Namen
KN 13	Tag der Geburt	KN 19-20	Titel
KN 14	DDR-Namenskod	KN 21-22	KN Baden- Württemberg

Der Datenabgleich zum Zweck der Zusammenführung mehrerer Datensätze zu einer Person, das sogenannte Record Linkage, ist nur anhand der 22 Kontrollnummern jedoch nicht ausreichend für eine zuverlässige Zuordnung der Datensätze. Deswegen werden im Record Linkage zusätzlich noch die Merkmale Geschlecht, Geburtsmonat und –jahr und die Gemeindekennziffer als Klartextangaben verwendet. Das Record Linkage ist ein probabilistisches Verfahren (Felligi & Sunter 1969), das die Wahrscheinlichkeit der Zusammengehörigkeit in Übereinstimmungsgewichte bewertet. Das Verfahren muss dabei eine gewisse Fehlertoleranz aufweisen, damit auch Datensätze bei nicht vollständiger Übereinstimmung der Merkmale zusammengeführt werden.

Neben der Bearbeitung der eingehenden Meldungen erfolgt in den Vertrauensstellen regelmäßig ein Abgleich mit den Todesbescheinigungen des Landes, auch Totenschein oder Leichenschauschein genannt, um den Vitalstatus der Krebspatienten zu erfassen, und ein Abgleich mit den Daten der Einwohnermeldeämtern des Landes, um einen eventuellen Wegzug von Patienten dokumentieren zu können. Eine Übersicht zu den Datenflüssen in epidemiologischen Krebsregistern gibt Abb. 3.

Für die statistisch-epidemiologische Auswertung werden die pseudonymisierten Daten an die Registerstellen übermittelt. Die Daten zur Erkrankung müssen nach der Übermittlung innerhalb einer bestimmten, gesetzlich vorgegebenen Frist in den Vertrauensstellen gelöscht werden – im Bremer Krebsregister beträgt diese Frist drei Monate.

In den Registerstellen wird vor der statistischen Auswertung der Daten eine sogenannte „Best-of-Generierung“ durchgeführt, d.h. es wird ein Datensatz für jede Krebserkrankung einer Person angelegt, der alle Informationen zu dieser Erkrankung beinhaltet. Dieser Arbeitsschritt ist notwendig, da es im Krebsregister erwünscht ist, dass mehrere Meldungen von verschiedenen Meldern beziehungsweise Fachrichtungen zu einem Erkrankungsfall vorliegen. Nur so kann eine hohe Vollständigkeit der Daten erreicht werden, denn nicht alle Ärzte können alle im Krebsregister gewünschten Angaben zur Krebserkrankung dokumentieren – so verfügt beispielsweise der Pathologe nur selten über Kenntnisse einer eventuell vorliegenden Fernmetastasierung eines Tumors.

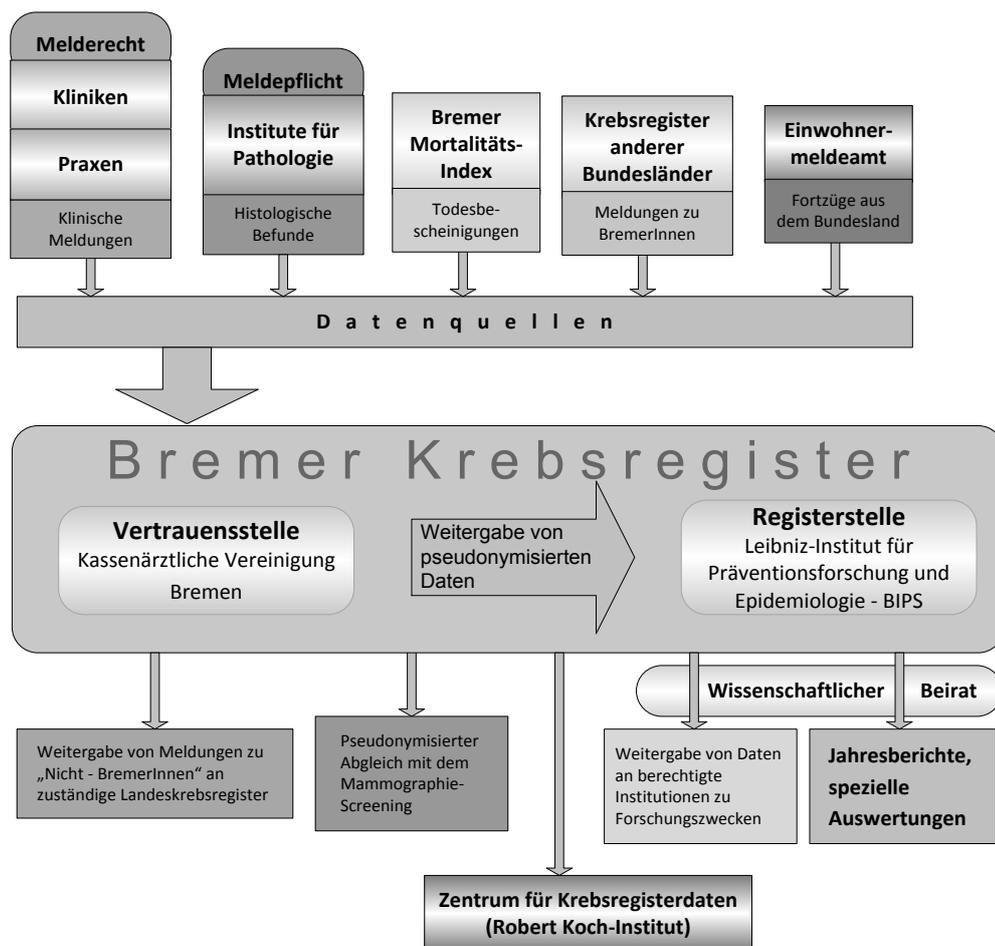


Abb. 3: Meldequellen und Datenflüsse in einem epidemiologischen Krebsregister, abgebildet am Beispiel des Bremer Krebsregisters [Quelle: Bremer Krebsregisters 2012].

Neben einer regelmäßigen regionalen Berichtserstattung werden in den Registerstellen die pseudonymisierten Daten jährlich für die nationale Auswertung an das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) in Berlin gesendet. Des Weiteren können die Daten an berechtigte Institutionen zu Forschungszwecken weitergegeben werden – welche Voraussetzungen hierfür erfüllt sein müssen, wird in den einzelnen Landesgesetzen geregelt.

### 2.5.2 Erhebungsumfang der Krebsregister

Welche Daten in den Krebsregistern erfasst werden dürfen, wird im jeweiligen Landesgesetz geregelt. Die Erhebungsmerkmale lassen sich hierbei grob in drei Bereiche einteilen: Angaben zur Person (Identitätsdaten), epidemiologische Daten und sonstige Daten (z.B. Angaben zum Melder). Der Erhebungsumfang variiert geringfügig zwischen den Registern. In Tabelle 3 sind die erfassten Variablen exemplarisch für das Bremer Krebsregister aufgelistet.

Zusätzlich zu diesen Variablen werden z.B. im Hamburgischen Krebsregister noch Angaben zur Rauchgewohnheit dokumentiert und in Schleswig-Holstein haben die meldenden Ärzte die Möglichkeit, Angaben zur vermuteten Ursache der Krebserkrankung vorzunehmen. In mehreren Landesregistern wird zusätzlich auch der Diagnoseanlass erfasst. Dieses Merkmal ist insbesondere bei der Beurteilung der Effektivität von Früherkennungsuntersuchungen von Bedeutung – Voraussetzung ist jedoch eine hohe Vollständigkeit in der Erfassung dieser Angabe.

Da die Mehrzahl der meldenden Ärzte nicht zu allen Erhebungsmerkmalen Daten an das Krebsregister liefern können, wurde von der GEKID ein Mindestdatensatz für eine Meldung an das Krebsregister formuliert, um die Ärzteschaft trotz eventuell unvollständiger Angaben zu einer Meldung zu ermutigen. Da in allen Landeskrebsregistern die Meldungen zu Krebsneuerkrankungen vergütet werden, bildet der Mindestdatensatz auch ein Akzeptanzkriterium für eingehende Meldungen. Bei stark unvollständigen Meldungen haben die Vertrauensstellen die Möglichkeit beim einsendenden Arzt Rückfragen zu stellen – bei fehlender Information besteht so aber auch die Möglichkeit, eine Meldung nicht zu vergüten. Die Höhe der Vergütung variiert jedoch zwischen den Ländern und ist ebenfalls von der Art der Meldung abhängig; im Bremer epidemiologischen Krebsregister wurden Meldungen, die als Kopie eines Arztbriefes oder als Kopie eines histologischen Befundes aus der Pathologie eingehen, jeweils mit 2 € vergütet, Meldungen auf dem Dokumentationsbogen wurden mit 3 € und elektronische Meldungen mit 3,50 € vergütet. Die höhere Vergütung von elektronischen Meldungen sollte für die Ärzteschaft ein Anreiz zur Wahl dieses Meldeweges darstellen, da diese Form der Meldung im Zusammenhang mit einer gut eingerichteten Schnittstelle den geringsten Bearbeitungsaufwand in der Vertrauensstelle in Anspruch nimmt.

Tab. 3: Erhebungsmerkmale im Bremer epidemiologischen Krebsregister mit Kennzeichnung der Variablen, die für den Mindestdatensatz der GEKID erforderlich sind.

<u>I Identitätsdaten</u>	
Familiename*, Vorname*, frühere Namen	Geburtsdatum*
Geschlecht*	Datum der ersten Tumordiagnose*
Anschrift*	Sterbedatum
<u>II Epidemiologische Daten</u>	
Geschlecht*, Mehrlingseigenschaft	Gemeidekennziffer und Gauß-Krüger-Koordinaten
Geburtsort	Geburtsmonat* und -jahr*
Staatsangehörigkeit	Zahl der Geburten
Tätigkeitsanamnese	Krebserkrankungen in der Familie
Angaben über frühere Tumoren	Tumordiagnose*
Monat und Jahr* der Diagnose	Tumorlokalisation
Tumorhistologie*	Art der Diagnosesicherung
Stadium der Erkrankung	Art der Therapie
Tumormarker	Sterbemonat und -jahr
Todesursache	Ergebnis einer Autopsie
<u>III Zusätzliche Daten</u>	
Angaben zum Melder*	Informationsstatus des Patienten*
Mitteilung eines Widerspruchs	Fortzug aus dem Bundesland

\*Variablen des Mindestdatensatzes der GEKID

## 2.6 Aktueller Stand der Krebsregistrierung

Nach einer über ein Jahrzehnt dauernden Aufbauphase kann Deutschland seit dem Jahr 2009 eine flächendeckende Krebsregistrierung für das gesamte Bundesgebiet vorweisen. Dies bedeutet, dass für die Gesamtbevölkerung von 80 Mill. Einwohnern neu aufgetretene Krebserkrankungen erfasst werden. Mit dieser Bevölkerungsgröße bilden die deutschen Krebsregister im Zusammenschluss der GEKID und mit der nationalen Auswertung im Zentrum für Krebsregisterdaten weltweit die zweitgrößte epidemiologische Krebsregistrierung (Forman et al. 2014). Die größte bevölkerungsbezogene Krebserfassung findet in den USA im Rahmen des

National Program of Cancer Registries (NPCR) statt, welches vom Center for Disease Control and Prevention (CDC) geführt wird; die Bezugsbevölkerung umfasst knapp 264 Mill. Einwohner. Im Vergleich dazu stehen in den USA im vom National Cancer Institute geführten SEER-Krebsregister (Surveillance Epidemiology and End Results) nur 26 % der US-amerikanischen Bevölkerung (74 Mill.) unter Registrierung.

Die flächendeckende Erfassung in Deutschland darf jedoch zu diesem Zeitpunkt noch nicht gleichgesetzt werden mit einer tatsächlich vollzähligen Erfassung aller in der Gesamtbevölkerung neu aufgetretenen Krebserkrankungen. Die Vollzähligkeit der Registrierung ist ein wichtiges Qualitätskriterium in der Krebsregistrierung, denn nur mit vollzählig erfassten Daten können valide Aussagen zum Erkrankungsgeschehen getroffen werden. Nach internationalen Vorgaben sollte die Vollzähligkeit eines Registers bei über 95 % liegen.

Für die Schätzung der Vollzähligkeit eines epidemiologischen Krebsregisters stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Ein international anerkanntes Kriterium ist der Anteil der Death-Certificate-Only-Fälle (DCO-Fälle) – hierunter werden die Fälle verstanden, die zu Lebzeiten der Patienten nicht an das Register gemeldet worden sind und deren Krebserkrankungen nur über die Angaben der Todesbescheinigungen dem Register bekannt geworden sind. Der Anteil der DCO-Fälle sollte im Register unter 5 % liegen. Ein weiterer Indikator für die Vollzähligkeit ist der Quotient aus Inzidenz und Mortalität. Unter Verwendung der regionalen Mortalität aus der amtlichen Todesursachenstatistik kann die Neuerkrankungshäufigkeit in der Region geschätzt werden. Voraussetzung ist jedoch, dass der Quotient zuvor in einem Register mit bekannter vollzähliger Erfassung bestimmt wird und dass keine Unterschiede in der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten zwischen den Registern erwartet werden.

In Deutschland wird die Schätzung der Vollzähligkeit der Erfassung einheitlich für alle Landesregister jährlich im Zentrum für Krebsregisterdaten vorgenommen. Die Methode der Schätzung basiert auf das Verhältnis von Mortalität (M) zu Inzidenz (I). Die Referenzregion für den M/I-Index wird aus Registern gebildet, die bestimmte Kriterien der Vollzähligkeit bereits erreicht haben. Hierzu zählen eine flächendeckende Erfassung seit 10 Jahren, ein DCO-Anteil im Mittel der Erfassungsjahre unter 15 % und eine Vollzähligkeit seit 1999 von über 90 % bzw. über 80 % für alle Einzeljahre. Aktuell wird die Referenzregion aus den Registern der Länder Saarland, Hamburg, Bremen, Schleswig-Holstein, Niedersachsen, Bayern, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Thüringen und dem Regierungsbezirk Münster gebildet. Die Ergebnisse der aktuell vorliegenden Schätzung sind für die Gesamtheit der Krebserkrankungen

in Abbildung 4 dargestellt. Es zeigt sich, dass insbesondere noch junge Register, wie z.B. in Baden-Württemberg oder Hessen, einen noch niedrigeren Erfassungsgrad aufweisen. Im Verlauf der letzten 10 Jahre konnte jedoch in allen Landeskrebsregistern eine Steigerung in der Erfassungsquote erreicht werden. Nach internationalen Erfahrungen benötigt ein Krebsregister 5 – 10 Jahre um eine stabile vollzählige Erfassung aller Krebsneuerkrankungen zu gewährleisten (Parkin 2006).

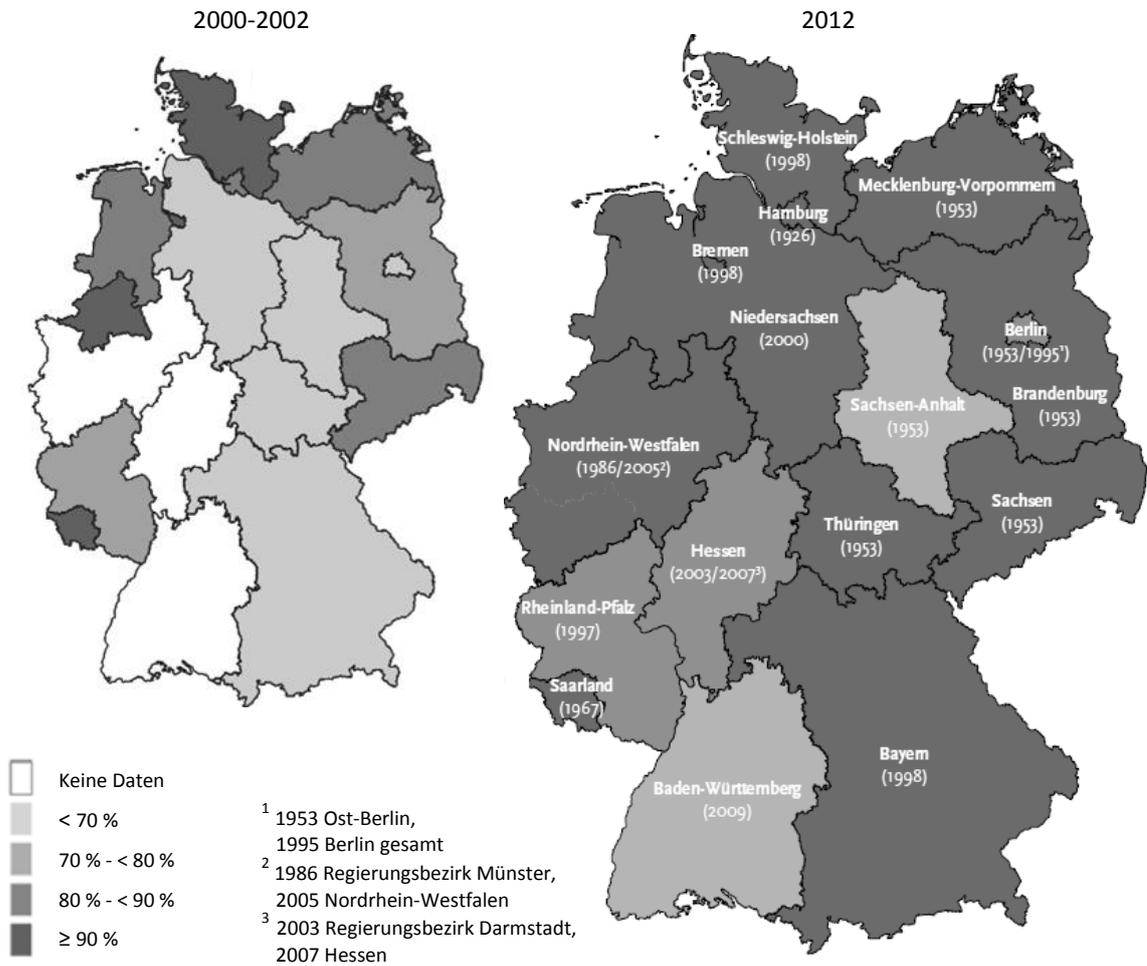


Abb. 4: Entwicklung der geschätzten Vollzähligkeit der Erfassung in den epidemiologischen Krebsregistern in Deutschland, 2000-2002 und 2012 (in Klammern: Beginn der Registrierung), [Quelle: Robert Koch-Institut und GEKID, 2015].

### 3 Qualität der Registrierung

In epidemiologischen Krebsregistern erfolgt die Auswertung der im Register erfassten Daten zu aufgetretenen Krebsneuerkrankungen in der Bezugsbevölkerung in erster Linie im Rahmen der Erfüllung der gesetzlich vorgegebenen Aufgaben und Ziele der Krebsregistrierung (s. Kapitel 2.1). Für alle durchgeführten Analysen wird die Datenbank des Registers als Datenbasis verwendet. Der Qualität der in der Datenbank gespeicherten Daten kommt daher eine entscheidende Bedeutung zu, da sie sich direkt auf die Auswertungsmöglichkeiten des Registers auswirkt, die Ergebnisse beeinflussen kann und insgesamt auch die Gesamtqualität eines Registers widerspiegelt. Nur ein Register mit guter Datenqualität kann valide Aussagen zum Krebsgeschehen in der Region veröffentlichen und wird seine Daten für die Forschung und für die Gesundheitsberichterstattung zur Verfügung stellen können und damit die gesetzlichen Aufgaben und Ziele zufriedenstellend erfüllen.

Die Qualität der im Register gespeicherten Daten kann unter vier Aspekten betrachtet werden: (1) die Validität, (2) Vergleichbarkeit, (3) Vollständigkeit und (4) Vollzähligkeit der Daten. Aufgrund dieser Komplexität ist für Außenstehende die Datenqualität eines Registers nur schwer beurteilbar, insbesondere auch aufgrund der Tatsache, dass in Publikationen von Registerdaten zu meist nur wenige Einzelkriterien zur Qualität der Daten veröffentlicht werden. In neuerer Zeit wird für die Beurteilung der Daten eines Registers auch zusätzlich noch (5) die Aktualität der veröffentlichten Daten berücksichtigt (Larsen et al. 2009, Sigurdardottir et al. 2012).

Für die Bewertung der Validität von Krebsregisterdaten sind auf internationaler Ebene von der International Agency for Research on Cancer (IARC) in Lyon vier verschiedene Indikatoren vorgeschlagen worden (Parkin et al. 1994). Diese finden weltweit Beachtung und sind in der Mehrzahl der Veröffentlichungen von Krebsregisterdaten, wie z.B. wissenschaftliche Fachartikel in internationalen Journals (z. B. Majek et al. 2012), Internet-Datenbanken (z.B. Cancer Incidence in V Continents (IARC 2013)) oder den regionalen Jahresberichten der einzelnen Landeskrebsregister (z.B. Bremer Krebsregister 2010) enthalten.

Für die vier anderen Aspekte der Datenqualität liegen international und national keine klar definierten Bewertungskriterien vor; sie sind somit insgesamt schwer beurteilbar. In veröffent-

lichten Krebsregisterdaten können Außenstehende nur in seltenen Fällen in den Daten vorhandene Störgrößen erkennen. Eine Abschätzung des Ausmaßes der sich auf die Ergebnisse ausprägenden Verzerrungen ist dabei fast nie möglich und eine evtl. dadurch bedingte verminderte Aussagekraft der Ergebnisse wird ebenso nicht beurteilt werden können. Die Publikation von Daten zur Krebsinzidenz und -mortalität erfordert daher, insbesondere bei direkt von den Registern veröffentlichten Daten, eine sorgfältige Darlegung der Datenqualität und eine ausführliche Diskussion der möglichen Einflussfaktoren auf die Datenbasis und deren Auswirkungen auf die Ergebnisse.

Insbesondere in noch „jüngeren“ und sich im Aufbau befindlichen Krebsregistern stellt die Publikation von Daten einen Abwägungsprozess dar zwischen einer wünschenswerten, zeitnahen Präsentation von Zahlen zum Krebsgeschehen in der Region mit der Gefahr einer Verzerrung durch aufgrund des kurzen Zeitraums noch nicht in guter Qualität vorliegender Daten, insbesondere in Bezug auf die Vollzähligkeit, und eines zeit-, arbeits- und damit auch kostenintensiven Aufbaus einer validen Datenbasis mit der Gefahr, zeitlich nicht mehr aktuelle Daten zum Erkrankungsgeschehen zu liefern. Dieses Problem wird zusätzlich noch verstärkt durch die in den letzten Jahren in Forschungseinrichtungen – an denen Krebsregister zu meist angesiedelt sind – zunehmend vorherrschenden Erwartungshaltung einer hohen Publikationsrate, da häufig nur diese als Indikator für gute wissenschaftliche Arbeit verwendet wird.

Die fünf oben genannten Aspekte der Datenqualität im Krebsregister beinhalten sowohl Bereiche des Arbeitsprozesses – sind somit im eigentlichen Sinne Indikatoren für die Prozessqualität – als auch Bereiche der Auswertung und beschreiben damit die Ergebnisqualität. Die Prozessqualität umfasst dabei nicht nur Vorgänge innerhalb eines Registers, sondern beinhaltet auch Kriterien, die bereits den Datenfluss „vor“ dem Krebsregister betreffen – also den Bereich der Meldungsvorbereitung in den Kliniken, Praxen und sonstigen meldenden Stellen. Insgesamt kann ein Register immer nur so gut arbeiten und Ergebnisse präsentieren, wie die Qualität der eingehenden Meldungen vorab gewesen ist.

Eine detaillierte Beschreibung der verschiedenen Qualitätskriterien für Krebsregisterdaten findet sich in den folgenden Abschnitten dieses Kapitels.

### 3.1 Validität der Daten

Die Validität von Krebsregisterdaten ist anhand der folgenden von der IARC vorgeschlagenen Indikatoren gut beurteilbar:

#### *Anteil histologisch bzw. mikroskopisch gesicherter Diagnosen*

Der Anteil mikroskopisch verifizierter Diagnosen (HV % oder MV %) gibt an, bei wie vielen Fällen eine histopathologische Untersuchung des Tumorgewebes durchgeführt worden ist. Der Anteil sollte über 90 % liegen und wird auf die Gesamtheit der erfassten Krebserkrankungen – also unter Einschluss der DCO-Fälle – berechnet. Dies ist von Bedeutung, da DCO-Fälle über die Todesbescheinigung keine histologisch gesicherten Diagnosen aufweisen können.

#### *Anteil unbekannter Primärtumoren*

Dieser Indikator beschreibt den Anteil unspezifischer Diagnosen im Register. Hierzu zählen nach der ICD-10 die Diagnosen: C26 (bösartige Neubildung sonstiger und ungenau bezeichneter Verdauungsorgane), C39 (bösartige Neubildung sonstiger und ungenau bezeichneter Lokalisationen des Atmungssystems und sonstiger intrathorakaler Organe), C76 (bösartige Neubildung sonstiger und ungenau bezeichneter Lokalisation) und C80 (bösartige Neubildung ohne Angabe der Lokalisation). Der Anteil dieser Tumoren sollte in der Summe unter 5 % liegen.

#### *Anteil unbestimmter Uterustumore an allen Uterustumoren*

Der Anteil unbestimmter Uterustumore berechnet sich aus dem Anteil unbekannter Uterustumoren (ICD-10: C55) an allen Uterustumoren (ICD-10: C53, C54 und C55). Dieses ist ein spezifischer Indikator für die Ungenauigkeit der Daten; er sollte ebenfalls unter 5 % liegen.

#### *Anteil DCO-Fälle (Death-Certificate-Only-Fälle)*

Der Anteil der Krebserkrankungen, der dem Register nur über die Todesbescheinigung bekannt geworden ist – also Erkrankungen, die nicht zu Lebzeiten der Patienten gemeldet wurden – und zu denen das Register auch keine weiteren Meldungen nach dem Sterbezeitpunkt erhalten hat, ist der wichtigste Indikator für die Validität der Daten und eng verknüpft mit der Vollständigkeit eines Registers. Der Anteil der DCO-Fälle sollte in einem Register gering sein (< 5 %), da die Fälle über die Todesbescheinigungen zumeist nur mit unspezifischen Diagnosen, unbekannter Lokalisation und fehlenden klinischen Angaben dokumentiert sind. Aufgrund des meist fehlenden Erstdiagnosedatums muss bei DCO-Fällen das Sterbejahr als Diagnosejahr verwendet werden.

## 3.2 Vergleichbarkeit der Daten

Ein wichtiges Qualitätskriterium ist die Vergleichbarkeit der vorliegenden Daten, da sie die Grundvoraussetzung für einen validen Vergleich der Inzidenz- und Mortalitätsraten zwischen Regionen, Bevölkerungsgruppen und Zeitintervallen darstellt. Die Qualitätssicherung in diesem Bereich wird insbesondere durch standardisierte Verfahren in der Dokumentation der Krebserkrankungsfälle erreicht. Die wichtigsten Aspekte sind hierbei

- die Kodierung der Erkrankungsdaten nach internationalen Klassifikationen
- und die Einhaltung von Registrierungsstandards.

Für die Kodierung von Erkrankungen stehen als internationaler Standard die *International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death* (ICD) zur Verfügung. Diese Kodierung wurde bereits 1948 mit der Gründung der WHO in der 6. Auflage – jedoch als Erstversion für die Klassifizierung von Morbiditätsdaten – publiziert. Seit diesem Zeitpunkt erfolgten etwa alle zehn Jahre Neuauflagen der ICD, da aufgrund der Fortschritte in der Medizin Weiterentwicklungen notwendig wurden. Die derzeit gültige Ausgabe ist die ICD-10, die erstmals 1992 veröffentlicht wurde und jetzt in Deutschland in der Version von 2013 verwendet wird (WHO 2011, DIMDI 2012).

Die ICD ist ein alphanummerisches System zur Diagnosenverschlüsselung. In der derzeit gültigen Auflage werden die 22 Krankheitskapitel mit einem Buchstaben gekennzeichnet, der die erste Stelle des Codes kennzeichnet (s. Abb. 5). Die folgenden dreistelligen Ziffern beschreiben die allgemeine Systematik und durch einen Punkt abgetrennt die ausführliche Systematik – in Einzelfällen sind auch vierstellige Codes zur verfeinerten Verschlüsselung angegeben.

```
Kapitel I A00-B99 Bestimmte infektiöse und parasitäre Erkrankungen
Kapitel II C00-D48 Neubildungen
    C00-C97 Bösartige Neubildungen
        C00-C14 Bösartige Neubildungen der Lippe, der Mundhöhle und des Pharynx
            C00 Bösartige Neubildungen der Lippe
                C00.0 Äußere Oberlippe
```

Abb. 5: Exemplarischer Auszug aus der ICD-10 zur Verschlüsselung von Diagnosen.

Mit der Veröffentlichung der ICD-9 im Jahr 1975 zeigte sich, dass die Klassifizierungen im Kapitel II über bösartige Neubildungen für diese nicht ausreichend sind. Bereits ein Jahr später wurde deshalb von der WHO die *International Classification of Diseases for Oncology* (ICD-O) herausgegeben (s. Abb. 6). In diesem System werden Krebserkrankungen dual über ihre Morphologie und Topographie verschlüsselt. Der Kode der Topographie entspricht dabei bis auf wenige Ausnahmen, wie z.B. dem bösartigen Melanom der Haut (ICD-10: C43 und ICD-O-3: C44) den Codes der ICD. Die Verschlüsselung der Morphologie erfolgt über einen fünfstelligen Histologiekode, wobei die ersten vier Stellen den spezifischen Zelltyp beschreiben und die 5. Stelle (nach dem Schrägstrich) das biologische Verhalten des Tumors. Dieses beschreibt, inwieweit der Tumor maligne oder benigne ist oder ob es sich um ein Carcinoma in situ (eine Frühbildung) oder um eine Neubildung fraglicher Dignität handelt.

Die zurzeit aktuelle Version ist die ICD-O-3 aus dem Jahr 2000 (Fritz et al. 2000) mit der deutschen Übersetzung von 2003 (DIMDI 2003). Beachtet werden muss hierbei, dass das Kapitel „Neubildungen“ der ICD-10 noch auf der ICD-O2 basiert und es durch die Einführung der ICD-O-3 bei einigen Diagnosen aus dem Bereich der Systemerkrankungen zu einer Inkongruenz zwischen ICD-Kategorie und ICD-O-3 Verhaltenskode kommt.

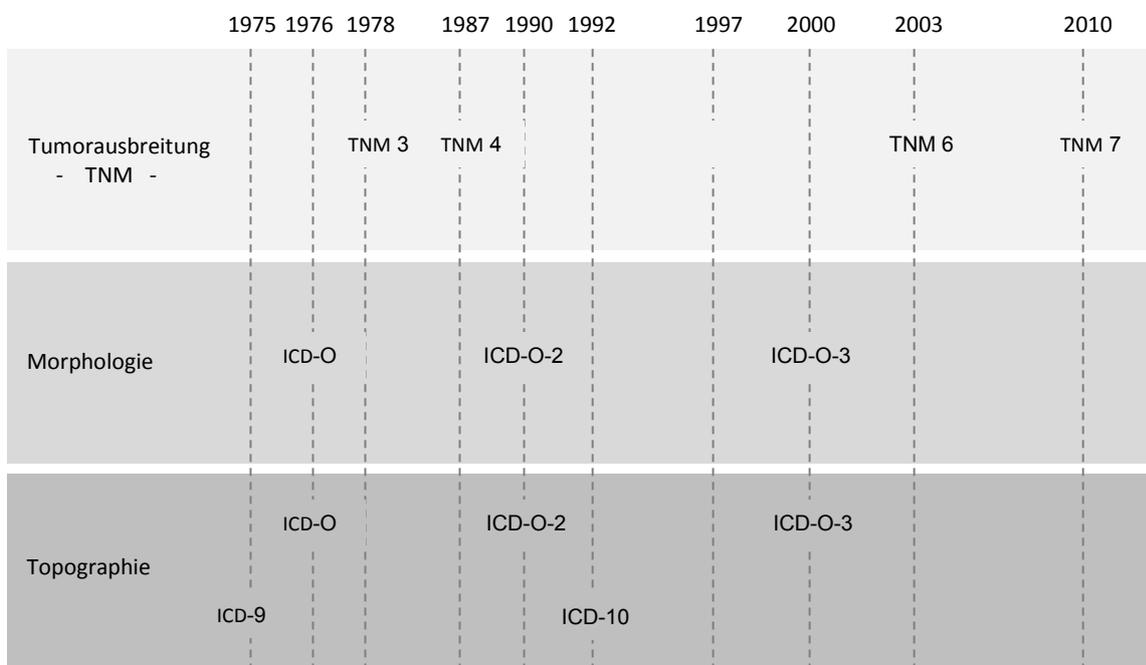


Abb. 6: Übersicht über die Klassifikationsstandards für die Kodierung von Tumorerkrankungen, dargestellt mit dem jeweiligen Erscheinungsjahr.

Da neu erschienene ICD- und ICD-O-Versionen nicht immer sofort zeitgleich in der meldenden Ärzteschaft und in allen Krebsregistern angewendet werden, kann es in der Datenverarbeitung oder bei Auswertungen von Daten über einen Diagnosezeitraum mit Klassifikationswechsel notwendig werden, dass Codes übergeleitet werden müssen. Hierzu werden von der IARC und auch vom ZfKD Konvertierungstabellen und -programme für die Datenüberleitung zwischen ICD-O1, -O2 und -O3 und ICD-9 und -10 angeboten. Da die duale ICD-O-Kodierung einen höheren Informationsgehalt hat, ist nur eine Überleitung von ICD-O in ICD mit Ausnahme der Systemerkrankungen eindeutig möglich.

Ein entscheidender Klassifikationswechsel ist im Jahr 2018 mit der Einführung der neuen ICD-11 zu erwarten, da diese ein neues Kodierschema beinhaltet. Bereits seit 2007 arbeitet die WHO an der Neuauflage der ICD mit dem Ziel einen komplett neuen Diagnosekatalog zu entwickeln, der insgesamt 27 Kapitel umfasst. Eine Verbesserung für das Kapitel über Neoplasien wird sein, dass die Kodierung nicht mehr nur nach der Lokalisation der Tumorerkrankung durchgeführt wird (z.B. Magenkarzinom), sondern zusätzlich auch noch eine Berücksichtigung der Histologie erfolgt (Abb. 7). Derzeit befindet sich die Betaversion der ICD-11 im wissenschaftlichen Reviewprozess; eine Verabschiedung der Neuauflage durch die World Health Assembly (WHA) ist für 2017 geplant und eine Implementierung in den Ländern könnte ab 2018

*01 Infektionskrankheiten*

*02 Neubildungen*

*Neubildungen des Gehirns und des zentralen Nervensystems*

*Neubildungen des hämatopoetischen und lymphatischen Gewebes*

*Bösartige Neubildungen*

*Bösartige Neubildungen der Lippe, Mundhöhle und des Pharynx*

*2C70 Bösartige Neubildungen der Lippe*

*2C70.1 Basalzellkarzinom der Lippe*

*2C70.2 Plattenepithelkarzinom der Lippe*

*2C70.Y Andere spezifische bösartige Neubildungen der Lippe*

*2C70.Z Unspezifische bösartige Neubildungen der Lippe*

Abb. 7: Exemplarischer Auszug aus der Betaversion der ICD-11 [Quelle: <http://apps.who.int/classifications/icd11/browse/f/en>; letzter Zugriff 02.01.2016].

möglich sein. Aktuell kann das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), das im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit für die Überarbeitung und Anpassung der ICD-Fassung der WHO an die Gegebenheiten in Deutschland zuständig ist, noch keinen Zeitpunkt nennen, ab wann die Version in Deutschland gültig sein wird.

Ein weiterer wichtiger Klassifikationsstandard ist die Kodierung der Tumorausbreitung nach der TNM-Klassifikation. Diese Kodierung wurde bereits 1950 von der *Union for International Cancer Control (UICC)* eingeführt und seitdem regelmäßig aktualisiert. Die Kodierung beinhaltet Angaben zur Ausdehnung des Tumors (T), Angaben zum Vorhandensein oder dem Fehlen von regionären Lymphknotenmetastasen (N) und dem Auftreten oder dem Fehlen von Fernmetastasen (M); diese drei wichtigen Informationen zur Tumorerkrankung werden zusätzlich noch zusammengefasst als Tumorstadium kategorisiert. Im TNM-System werden zudem noch Präfixe verwendet, die u.a. darlegen, ob eine Ausprägung durch eine klinische oder histopathologische Untersuchung bestimmt worden ist.

Das TNM-System ist für Ärzte und Wissenschaftler ein unverzichtbares Instrument für den Informationsaustausch von Erkrankungsdaten. Es wird weltweit eingesetzt und ermöglicht durch das einheitliche Verständnis von der jeweiligen Tumorausbreitung einen Vergleich von Behandlungsstrategien und Therapieergebnissen. Die Stadieneinteilung (UICC Stadien I - IV) gibt zusätzlich Auskunft über die Prognose einer Krebserkrankung – so wird z.B. beim Vorliegen einer Fernmetastasierung immer das Stadium IV kodiert.

Aufgrund der Möglichkeit, anhand der Tumorstadien prognostische Aussagen zur Erkrankung vorzunehmen, ist es notwendig, das TNM-System in relativ kurzen Zeitabständen zu überarbeiten, da die Zuordnung der Kategorien, die auf Grundlage statistischer Untersuchungen medizinischer Daten vorgenommen wird, möglichst zeitnah Therapiemöglichkeiten und -erfolge widerspiegeln muss.

Die Vergleichbarkeit der Daten als Qualitätsmerkmal für ein Krebsregister wird zusätzlich durch das Einhalten von Registrierstandards gewährleistet. Auf internationaler Ebene sind hierzu von der IARC verschiedene Vorgaben herausgegeben worden (Parkin et al. 1994, Esteban et al. 1995, Tyczynski et al. 2003); auf nationaler Ebene wird hierzu insbesondere das von der GEKID veröffentlichte Manual der epidemiologischen Krebsregistrierung verwendet (Hentschel & Katalinic 2008).

Des Weiteren werden vom European Network of Cancer Registries (ENCR) Empfehlungen zu speziellen Thematiken der Krebsregistrierung publiziert (ENCR 2014), wie z.B. der Kodierung des Inzidenzdatums, dem Umgang mit Mehrfachtumoren oder der Kodierung der Diagnosesicherung.

Die Einhaltung der Kodier- und Registrierstandards unterliegt nur der Kontrolle des jeweiligen Registers. Von der IARC wird jedoch ein Softwareprogramm zur Prüfung von Registerdaten zur Verfügung gestellt (<http://www.iacr.com.fr/iarcrcrgtools.htm>), das die Plausibilität der Daten hinsichtlich Alter, Geschlecht und kodierter Topographie und Morphologie überprüft – sehr unwahrscheinliche Kombinationen werden vom Programm markiert. Das frei verfügbare Prüfprogramm wird in Registern, insbesondere vor einem Export der Daten, z.B. an internationale Datenbanken oder in Deutschland für die nationale Aufbereitung am ZfKD, eingesetzt.

### **3.3 Vollständigkeit der Daten**

Die Vollständigkeit der im Register erfassten Angaben zu einer Krebsneuerkrankung ist ein weiteres Qualitätsmerkmal für die Arbeit eines Krebsregisters. Unterschieden werden muss hierbei zwischen fehlenden Angaben bei unverzichtbaren Variablen (siehe hierzu auch Tab. 3) und fehlenden Informationen bei anderen Merkmalen. So können Meldungen mit unvollständigen personenidentifizierenden Angaben nicht als Datensatz in der Datenbank angelegt und auch kein Abgleich mit dem Datenbestand durchgeführt werden. Falls in diesen Fällen eine Nachfrage beim meldenden Arzt zu keiner Vervollständigung der Angaben führt, gehen diese Neuerkrankungsfälle dem Register verloren. Fehlende Angaben, z.B. beim Geschlecht, Geburts- oder Diagnosedatum, führen dagegen nicht zu einem generellen Ausschluss der Meldung; diese Fälle können jedoch nicht in die Inzidenzberechnung einfließen.

Der Anteil von Meldungen mit fehlenden Angaben bei unverzichtbaren Variablen sollte nach Vorgaben der IARC unter 0,5 % liegen (Jensen et al. 1991). So liegt z.B. im Bremer Krebsregister im beobachteten 10-Jahres-Diagnosezeitraum 2001 – 2010 der Anteil fehlender Angaben beim Geschlecht bei 0,02 % und beim Alter bei 0,00 %.

Es wirken sich jedoch nicht nur die fehlenden Angaben bei den unverzichtbaren Merkmalen auf die Arbeit des Registers aus, auch fehlende Informationen bei den sonstigen Merkmalen können die Auswertungsmöglichkeiten des Registers einschränken und dadurch die Qualität

eines Registers verschlechtern. Angaben zur TNM-Klassifikation und zum Tumorstadium sind hier von großer Bedeutung, da sie insbesondere für die Überlebenszeitanalysen eine wichtige Variable darstellen.

Die Vollständigkeit der eingehenden Meldungen unterliegt zwar nicht dem direkten Einfluss des Registers, wird aber aufgrund der Auswirkungen trotzdem als Qualitätsmerkmal verwendet. Eine Verbesserung der Qualität der Meldungen kann erreicht werden durch gezielte Schulungen in der meldenden Ärzteschaft und durch aussagekräftige Meldeunterlagen. Häufig werden die abgefragten Merkmale jedoch auch nicht in allen medizinischen Fachrichtungen dokumentiert. So können Pathologen nur in seltenen Fällen Angaben zur Fernmetastasierung eines Tumors vornehmen; hier ist eine ergänzende Meldung aus dem klinischen Bereich notwendig. Um eine hohe Vollständigkeit im Best-of-Datensatz eines Erkrankungsfalls zu erreichen, müssen somit Meldungen aus allen an der Diagnostik und Therapie beteiligten Fachrichtungen im Register eingehen. Wünschenswert wären hier bis zu sechs Meldungen pro Erkrankungsfall, wie es zum Beispiel im finnischen Krebsregister gelingt. Dies verlangt einen hohen Einsatz des Krebsregisters im Bereich der Meldermotivation und ist nicht durch die alleinige Einführung einer gesetzlichen Meldepflicht für alle Ärzte erreichbar, da diese nicht als Garant für eine hohe Meldungsqualität im Sinne von vollständigen Meldungen angesehen werden darf.

### **3.4 Vollzähligkeit der Daten**

In Krebsregistern ist der Erfassungsgrad der Krebsneuerkrankungen entscheidend für die Nutzung und die valide Interpretation der Daten und stellt damit das wichtigste Qualitätskriterium dar. Die Vollzähligkeit der Daten kann in Krebsregistern jedoch nicht direkt gemessen werden. International stehen zur Abschätzung der Erfassung verschiedene Methoden zur Verfügung, die über eine unterschiedliche Aussagekraft verfügen (Zanetti et al. 2015). Es gibt keine eindeutig empfohlene Methode – nach allen Vorgaben sollte die Vollzähligkeit der Erfassung in den Krebsregistern jedoch über 90 % liegen, um eine zuverlässige Interpretation der zeitlichen und regionalen Trends im Erkrankungsgeschehen zu gewährleisten. Auf internationaler Ebene wird bei Publikationen von Registerdaten der Erfassungsgrad in vielen Fällen jedoch nicht explizit dargelegt – eine Ausnahme bilden hier die Register in Deutschland mit ihrer zentralen vom ZfKD durchgeführten Schätzung und Veröffentlichung der Ergebnisse (RKI & GEKID 2015).

In der Veröffentlichung von Parkin und Bray (2009) werden die Methoden zur Vollzähligkeitsprüfung in zwei Gruppen unterteilt: Den qualitativen bzw. semi-quantitativen und den quantitativen Methoden. Zu den qualitativen Methoden werden jene gezählt, die zwar eine Abschätzung der Vollzähligkeit ermöglichen, aber keine Quantifizierung der fehlenden Fälle liefern können, während quantitative Methoden eine zahlenmäßige Abschätzung des Vollzähligkeitsgrad ermöglichen.

#### *Qualitative Methoden:*

- Historische Datenmethode

Die Methode beruht auf der Annahme, dass sich Inzidenzraten im Zeitverlauf relativ stabil verhalten und sich unerwartete und nicht erklärbare Veränderungen der Inzidenz auf Veränderungen im Erfassungsgrad zurückführen lassen. Bei dieser Methode muss das Register entweder über eine längere Zeitreihe von eigenen, vollzählig erfassten Diagnosejahren verfügen oder Daten eines Registers verwenden können, das über eine vergleichbare Inzidenz verfügt und so als regionaler Standard dienen kann. Diese Methode ist nicht geeignet für Krebsentitäten, die eine geringe Fallzahl aufweisen und deshalb starken Zufallsschwankungen unterworfen sind. Des Weiteren müssen bei der Interpretation der zeitlichen Inzidenzverläufe äußere Faktoren mit beachtet werden, die zu einer Veränderung der Inzidenzrate geführt haben könnten. Hierzu gehören ein verändertes Risikofaktorenprofil in der Bevölkerung oder die Einführung von Früherkennungsuntersuchungen.

- Anzahl der Meldungen bzw. Anzahl der Datenquellen

Hintergrund dieser Methode ist die Überlegung, dass durch eine hohe Anzahl von Meldungen bzw. Datenquellen pro Erkrankungsfall sich die Wahrscheinlichkeit verringert, dass ein Erkrankungsfall von keiner Datenquelle gemeldet wird. Bestimmt wird die durchschnittliche Zahl der Datenquellen pro Fall und die durchschnittliche Zahl der Meldungen pro Fall. Beide Indikatoren lassen jedoch keinen Rückschluss auf die Vollzähligkeit zu und auch ein Vergleich mit einem vollzähligen Register ist nicht weiterführend.

- Histologisch gesicherte Diagnosen

Der Anteil histologisch und mikroskopisch gesicherter Diagnosen ist bereits in Abschnitt 3.1 als Indikator für die Validität der Daten beschrieben worden. Dieses Merkmal kann ebenfalls Hinweise zur Vollzähligkeit liefern, da ein sehr hoher Anteil von his-

tologisch gesicherter Diagnosen (~100 %) darauf hinweist, dass die Meldungen überwiegend durch Pathologen erfolgen sind und dies auf ein mögliches Meldedefizit aus anderen medizinischen Fachrichtungen hindeuten kann.

- Mortalität : Inzidenz-Quotient ( $M : I$ )

Das Verhältnis von Mortalität zu Inzidenz ist ein wichtiger Indikator in der Abschätzung der Vollständigkeit der Datenerfassung in einem Register. Die Anzahl der Sterbefälle wird dabei aus einer separaten Datenquelle bestimmt; in Deutschland zumeist aus der offiziellen Todesursachenstatistik. Der Quotient aus Verstorbenen zu neuerkrankten Personen nähert sich bei Krebserkrankungen mit ungünstiger Prognose, z.B. Pankreaskarzinomen, dem Wert 1 und weist Werte deutlich unter 1 auf, wenn die Erkrankung über eine günstige Prognose verfügt. Dagegen deuten Werte über 1 auf eine Untererfassung der Neuerkrankungsfälle hin. Ein Vergleich der in einem Register bestimmten  $M : I$ -Quotienten mit den Werten eines Referenzregisters, jeweils getrennt nach Geschlecht, Diagnosejahr und Entität, kann zusätzliche Hinweise zum Erfassungsgrad liefern.

#### *Quantitative Methoden:*

- Nutzung unabhängiger Datenquellen

Ein Vergleich mit Daten einer zweiten, unabhängig erhobenen Datenquelle kann zur Abschätzung der Vollständigkeit eines Registers dienen. In der Krebsregistrierung sind hierzu insbesondere Spezialregister geeignet, wie z.B. das Melanomregister. Problematisch ist bei diesem Ansatz zum einen die zumeist fehlende Beurteilung der Qualität der zweiten Datenquelle und zum anderen, dass die geforderte Unabhängigkeit der Datenquelle nicht gegeben ist, da sie häufig bereits als meldende Datenquelle für das epidemiologische Krebsregister dient; ein Beispiel hierfür ist das deutsche Kinderkrebsregister.

- Capture-recapture Methode

Die aus der Wildtierforschung stammende Capture-recapture-Methode (Rückfang-Methode) ist erstmals 1896 vom dänischen Biostatistiker Petersen zur Abschätzung einer Tierpopulation vorgeschlagen worden (Amstrup et al. 2005). Durch das Fangen einer Stichprobe von Tieren, deren Markierung und Wiederfreilassung, soll bei einem späteren erneuten Fangen einer Tierstichprobe aus dem Verhältnis von insgesamt gefangenen Tieren zu mehrfach gefangenen Tieren auf die Größe der Gesamtpopulation

geschlossen werden. Diese Methode arbeitet mit der Voraussetzung, dass Capture und Recapture voneinander unabhängig sind. Auf die Fallzahlabeschätzung eines Krebsregisters bedeutet dies, dass Meldungen aus Kliniken, Pathologien und Todesbescheinigungen voneinander unabhängige Datenquellen darstellen müssen. Dies ist jedoch nicht gegeben, da z.B. ein Patient mit einer fortgeschrittenen und prognostisch ungünstigen Krebserkrankung eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Klinikmeldung und einer krebsbedingten Todesursache aufweist als Patienten mit einer guten Überlebenswahrscheinlichkeit. Die Anwendung dieser Methode für die Vollzähligkeitsschätzung in Krebsregistern wird als kritisch eingestuft (Tilling 2001).

- Todesbescheinigung-Methode

Für die Abschätzung der Vollzähligkeit anhand der Todesbescheinigungen stehen zwei Methoden zur Verfügung:

1. Die erstmals von Parkin (1994) beschriebene Methode basiert auf dem Anteil DCN-Fälle (Death-certificate-notified) und dem  $M:I$ -Quotienten im Register. Die Inzidenz ( $I$ ) lässt sich folgendermaßen schätzen:

$$\hat{I} = \frac{1}{(1 - DCN) + \left(\frac{DCN}{M:I}\right)}$$

Als DCN-Fälle gehen die Fälle in die Analyse ein, die zuerst und evtl. auch nur über die Todesbescheinigung dem Register gemeldet worden sind.

2. Die Flow-Methode von Bullard et al. (2000) basiert auf dem logischen Fluss der Daten innerhalb des Registriersystems. Der Erfassungsgrad eines Registers wird geschätzt aus drei zeitabhängigen Wahrscheinlichkeiten: Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient das Zeitintervall  $t$  überlebt, die Wahrscheinlichkeit, dass auf der Todesbescheinigung des im Intervall  $t$  verstorbenen Patienten die Krebserkrankung erwähnt ist und die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient das Intervall  $t$  überlebt und nicht gemeldet worden ist. Ein Vorteil dieser Methode ist, dass die Schätzung nur anhand der Registerdaten durchgeführt werden kann und kein Vergleich mit einem Referenzregister erfolgen muss. Ein Nachteil liegt darin, dass nur der Ersttumor eines Patienten berücksichtigt werden kann und so nur Personeninzidenzen berechnet werden können.

In Deutschland steht den Landeskrebsregistern noch eine weitere Methode zur Abschätzung der Vollständigkeit zur Verfügung; diese wird zentral im ZfKD durchgeführt. Bereits von der „Dachdokumentation Krebs“ wurde für die einzelnen Register einmal jährlich der Erfassungsgrad jeweils für die wichtigsten Einzellokalisationen und für die Gesamtheit der Krebserkrankungen geschätzt (Haberland et al. 2003). Mit Einrichtung des ZfKD wurde das langjährig eingesetzte Verfahren im Jahr 2011 noch einmal modifiziert. Die Methode basiert weiterhin auf den  $M:I$ -Ansatz und arbeitet mit den Basisannahmen, dass alle Patienten in Deutschland die gleiche Überlebenschance haben und dass sich regionale Unterschiede im Risikofaktorenprofil der Bevölkerung in der jeweiligen offiziellen Todesursachenstatistik abbilden.

Für die Schätzung des Erfassungsgrads werden in diesem Verfahren die Register nicht gegen ein einzelnes Referenzregister getestet, sondern es wird ein Datenpool ausgewählt, der sich aus Registern zusammensetzt, die bestimmte Kriterien der Vollständigkeit bereits erreicht haben. Hierzu zählen eine flächendeckende Erfassung seit 10 Jahren, ein DCO-Anteil im Mittel der Erfassungsjahre unter 15 % und eine Vollständigkeit seit 1999 von über 90 % bzw. über 80 % für alle Einzeljahre.

Um den Einfluss zufallsbedingter Schwankungen der Mortalitäts- und Inzidenzraten gering zu halten, erfolgt eine Glättung der geschlechts- und lokalisationsbezogenen Werte in einem log-linearen Regressionsmodell. Die Abschätzung der erwarteten Inzidenz erfolgt anschließend für die zu untersuchenden Krebsregister über den Vergleich des geglätteten  $M:I$ -Quotienten mit dem entsprechenden Quotienten aus dem Datenpool. Bei Krebsentitäten, die eine geringe Mortalität aufweisen, d.h. weniger als 50 Sterbefälle pro Geschlecht, Altersgruppe und Region im beobachteten 10-Jahresintervall, wird die Inzidenzrate der Referenzregion anstelle des  $M:I$ -Quotienten zur Abschätzung der erwarteten Fallzahl herangezogen.

Diese Methode zur Vollständigkeitsschätzung ist auch für die Register geeignet, die den Datenpool bilden. Die Analysen werden insgesamt für 16 Gruppen von Krebserkrankungen und als Summe für die Gesamtheit der Krebserkrankungen durchgeführt. Die Schätzung erfolgt einmal jährlich und liefert als aktuelles Ergebnis den Erfassungsgrad für das drei Jahre zurückliegende Diagnosejahr.

### 3.5 Erfassungszeit der Daten

In der epidemiologischen Krebsregistrierung gewinnt neben den bereits schon erwähnten Kriterien zur Beurteilung der Datenqualität auch die Registriergeschwindigkeit zunehmend an Bedeutung. Eine schnelle Bereitstellung der Daten, sowohl für externe Forschungsanfragen als auch für die Gesundheitsberichterstattung, ermöglicht eine Nutzung von zeitnahen Daten. Insbesondere bei aktuellen Fragestellungen, wie z.B. bei einer vermuteten Häufung von Krebserkrankungen in einer Region, ist nicht nur eine schnelle Handlungsfähigkeit des Registers wünschenswert, sondern auch eine Bearbeitung der Fragestellung mit aktuellen Daten. Auswertungen von Erkrankungsjahren, die drei Jahre und länger zurückliegen, bilden häufig nicht das aktuelle Problem ab. Diese Analysen können zudem in der Öffentlichkeit nur sehr schwer plausibel als aktuelle Daten präsentiert werden und wirken sich somit auch nicht förderlich auf die Akzeptanz eines Registers aus.

Auf internationaler und nationaler Ebene existieren keine Vorgaben über die Erfassungsgeschwindigkeit in Krebsregistern (Bray & Parkin 2009). Es gibt jedoch Zeitvorgaben von institutionellen Einrichtungen, die für die nationale Aufbereitung von Daten aus verschiedenen Landeskrebsregistern zuständig sind. So fordert das National Cancer Institute in den USA im SEER-Programm von den beteiligten Krebsregistern eine komplette Datenlieferung innerhalb von 22 Monaten nach Abschluss eines Diagnosejahres. Eine vergleichbare Zeitvorgabe liegt auch in Deutschland vom ZfKD vor: Im BKRG werden die Landesregister verpflichtet innerhalb von 24 Monaten nach Abschluss des Diagnosejahres ihre Daten zur Verfügung zu stellen. Diese Vorgaben erlauben den Registern eine relativ lange Vorlaufzeit mit dem Hintergrund, dass eine schnellere Datenlieferung mit einer untererfassten Inzidenz gekoppelt sein könnte, die sich negativ auf die Datenbasis ausübt und damit einen unerwünschteren Effekt darstellt als eine verspätete nationale Veröffentlichung der Daten.

Die Erfassungszeit der Fälle in einem Register setzt sich zusammen aus der Zeitspanne zwischen Diagnosedatum und Eingang der Meldung ins Register und der Bearbeitungszeit innerhalb des Registers. Die Zeit vor dem Erhalt der Meldung ist vom Register nur schwer beeinflussbar und stark abhängig von der Fachrichtung des meldenden Arztes. So werden Ärzte, die an der Diagnostik einer Tumorerkrankung beteiligt sind, die Fälle zeitnäher melden können als Ärzte, die erst später in die Therapie des Patienten eingebunden werden. Für die Bearbeitung der Meldungen innerhalb des Registers sind nach Untersuchungen des Krebsregisters Schles-

wig-Holstein bei optimierten Datenflüssen drei Monate einzuplanen (Pritzkeleit et al. 2011). Untersuchungen dieses Registers zur gesamten Erfassungszeit ergaben bei einer Differenzierung nach Entitäten eine Spanne für die mediane Zeit von 29 Wochen bei sonstigen Hauttumoren und 49 Wochen bei Leukämien. In Untersuchungen von Smith-Gagen et al. (2005) wurden in drei kalifornischen Krebsregistern mediane Erfassungszeiten in Abhängigkeit von der medizinischen Institution ermittelt. Diese lagen bei Klinikmeldungen bei 373 Tagen und bei Meldungen außerhalb einer Klinik bei 649 Tagen.

Des Weiteren muss bei der Bewertung von Erfassungszeiten noch berücksichtigt werden, dass im Register vor Fertigstellung der Datensätze auch noch ein Abgleich mit den Todesbescheinigungen erfolgen muss. Nach Vorschlägen des IACR sollte die Verarbeitung der Todesbescheinigungen 6 – 12 Monate verzögert zur Inzidenz erfolgen (Parkin 1994). Ein früherer Abgleich würde zu einem starken Anstieg der DCN-Fälle im Register führen, da die Erfassung der Todesmeldung vor der Erfassung der Erstmeldung zur Inzidenz erfolgte.

## 4 Datenauswertungen in epidemiologischen Krebsregistern

Epidemiologische Krebsregister stellen durch die statistische Auswertung der gespeicherten Daten zu Krebsneuerkrankungen wichtige Basiszahlen zum Krebsgeschehen in den Erfassungsregionen bereit. Neben der Verwendung in der allgemeinen Gesundheitsberichterstattung bieten diese Daten auch eine Möglichkeit zur Evaluation der verschiedenen Maßnahmen, die im Rahmen der gesundheitspolitischen Handlungsstrategien in der Krebsbekämpfung etabliert wurden. Die Hauptansatzpunkte zur Eingrenzung von Krebserkrankungen liegen dabei in folgenden Bereichen: Primärprävention, Screening, Früherkennung und Therapie (Armstrong 1992).

Zur Abschätzung der Auswirkungen einzelner Maßnahmen stehen den epidemiologischen Krebsregistern verschiedene Möglichkeiten zur Messung des jeweiligen Outcomes zur Verfügung (Tab. 4). Die wichtigsten Messungen sind hierbei die Krebsinzidenz, -mortalität und das Überleben der Patienten. Bei der Verteilung des Tumorstadiums ist insbesondere der prozentuale Anteil der Tumoren, die in einem frühen, lokal begrenzten Stadium diagnostiziert wurden, von Bedeutung.

Tab. 4: Ansatzpunkte der Krebsbekämpfung mit den Möglichkeiten zur Messung des Outcomes.

	Primärprävention	Screening	Früherkennung	Therapie
Outcome-Messung	1. Inzidenz	1. Mortalität	1. Überleben	1. Überleben
	2. Mortalität	2. Tumorstadien	2. Tumorstadien	2. Mortalität
		3. Überleben	3. Mortalität	

In den folgenden Abschnitten dieses Kapitels werden die verschiedenen Möglichkeiten der Datenauswertung in bevölkerungsbezogenen Krebsregistern näher beschrieben. Neben der Darstellung der Berechnungsgrundlagen erfolgt im Anschluss jeweils eine Beschreibung der potentiellen Einflussfaktoren auf die Analyse, die sich verzerrend auf die Ergebnisse auswirken können, und damit unter Umständen zu Fehlinterpretationen der Daten zum Erkrankungs-geschehens führen können.

## 4.1 Inzidenzraten

Angaben zur Häufigkeitsverteilung von Krebsneuerkrankungen gehören zu den wichtigsten Veröffentlichungen eines Krebsregisters, da sie entscheidende Kenngrößen für die Beurteilung des Erkrankungsgeschehens in der regionalen Bezugsbevölkerung liefern. Für die Darstellung der Daten von Krebsneuerkrankungsfällen stehen definierte epidemiologische Maßzahlen zur Verfügung, die im folgenden Abschnitt beschrieben werden.

### 4.1.1 Berechnungsgrundlagen der Krebsinzidenz

Die Daten zur Krebsinzidenz werden entsprechend der vorliegenden Beobachtungszeit für ein bestimmtes Zeitintervall – zumeist ein Kalenderjahr – dargestellt. Die Erkrankungshäufigkeit in der untersuchten Bevölkerungsgruppe wird hierbei, aufgrund der geschlechtsspezifischen Unterschiede in den Erkrankungsraten, für Männer und Frauen zumeist getrennt berechnet und je nach Fragestellung differenziert für die einzelnen Tumorentitäten abgebildet.

#### *Absolute Fallzahl*

Die absoluten Fallzahlen können im Krebsregister aufgrund der personen- und tumorbezogenen Erfassung fast direkt aus den eingegangenen Meldungen ermittelt werden; beim Vorliegen von Mehrfachmeldungen zu einer Tumorerkrankung eines Patienten muss jedoch im Vorfeld eine Zusammenführung dieser Meldungsangaben erfolgen (Best-of-Generierung). Für die verschiedenen Tumorentitäten werden die Fallzahlen üblicherweise nach Geschlecht getrennt jeweils als Summe und mit Auflistung der Besetzungen der einzelnen 5-Jahresaltersklassen dargestellt.

Die Aussagekraft von absoluten Fallzahlen ist relativ gering, da die Anzahl der Erkrankungsfälle von der Größe der Registerpopulation und deren Altersverteilung abhängig ist und diese bei der Berechnung nicht berücksichtigt werden. Für aussagekräftigere Angaben ist die Darstellung einer rohen Inzidenzrate die einfachste Berechnungsform.

#### *Rohe Inzidenzrate*

Als rohe Inzidenzrate bezeichnet man die Anzahl aller Neuerkrankungen im Verhältnis zum Umfang einer definierten, unter Risiko stehenden Bevölkerung in einem bestimmten Zeitraum

*j*. Die Rate wird dabei zumeist auf 100.000 Einwohner und einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr bezogen. Für die Berechnung wird die durchschnittliche beziehungsweise mittlere Bevölkerung in dem Zeitintervall verwendet. Die mittlere Bevölkerung eines Kalenderjahres wird nach der Bevölkerungsstatistik des Statistischen Bundesamtes berechnet als arithmetisches Mittel aus den zwölf Monatsdurchschnitten, die wiederum aus dem Bevölkerungsstand am Anfang und Ende der Monate berechnet werden.

$$R_j = \left( \frac{N_j}{B_j} \right) \times 10^5 \quad , \text{ wobei}$$

$R_j$  = Rohe Inzidenzrate im Zeitraum *j*,

$N_j$  = Anzahl der Neuerkrankungen im Zeitraum *j*,

$B_j$  = Umfang der durchschnittlichen Bevölkerung im Zeitraum *j*.

Bei der rohen Inzidenzrate wird die Altersverteilung in der zugrunde liegenden Bevölkerung nicht berücksichtigt. Da die Erkrankungshäufigkeit jedoch in Abhängigkeit vom Lebensalter stark variiert, ist für eine weitergehende Interpretation der Rate ein Einbezug der Altersverteilung der Bevölkerung notwendig. Insbesondere bei einem Inzidenzvergleich zwischen Regionen oder zwei Zeitabschnitten können rohe Raten zu Fehlinterpretationen des Erkrankungsgeschehens führen, wenn die jeweiligen Bezugsbevölkerungen sich in ihrer Altersstruktur unterscheiden. Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung findet bei der Berechnung der folgenden Maßzahlen Berücksichtigung.

#### *Altersspezifische Inzidenzrate*

Eine Methode im Umgang mit unterschiedlichen Verteilungen eines Risikofaktors – in diesem Fall das Alter – ist die Stratifizierung. Eine der mit am häufigsten verwendeten stratum-spezifischen Raten sind die altersspezifischen Raten. Für die Berechnung der altersspezifischen Inzidenzrate wird die Anzahl der beobachteten Neuerkrankungen in einer bestimmten Altersklasse auf die Bevölkerungszahl in dieser Altersgruppe bezogen. Die Darstellung erfolgt üblicherweise in 5-Jahres-Altersgruppen und bezieht sich jeweils auf 1.000 oder 100.000 Einwohner:

$$A_{ij} = \left( \frac{N_{ij}}{B_{ij}} \right) \times 10^5, \text{ wobei}$$

$A_{ij}$  = Altersspezifische Inzidenzrate der Altersklasse  $i$  im Zeitraum  $j$ ,

$N_{ij}$  = Anzahl der Neuerkrankungen der Altersklasse  $i$  im Zeitraum  $j$ ,

$B_{ij}$  = Umfang der durchschnittlichen Bevölkerung der Altersklasse  $i$  im Zeitraum  $j$ .

Altersspezifische Raten geben einen guten Überblick über die Häufigkeitsverteilung der Erkrankungsfälle in den einzelnen Altersgruppen der Bevölkerung; Abb. 8 zeigt hierzu beispielhaft die Verteilung von Krebserkrankungen des Gebärmutterhalses in der weiblichen Bevölkerung im Land Bremen, in Deutschland und in Finnland. Altersspezifische Raten sind aufgrund ihrer Vielzahl jedoch für die direkte Beschreibung der Erkrankungshäufigkeit in Populationen zu komplex. Hier ist eine einzige Maßzahl, die unabhängig von der Altersstruktur der Bevölkerung ist, erforderlich.

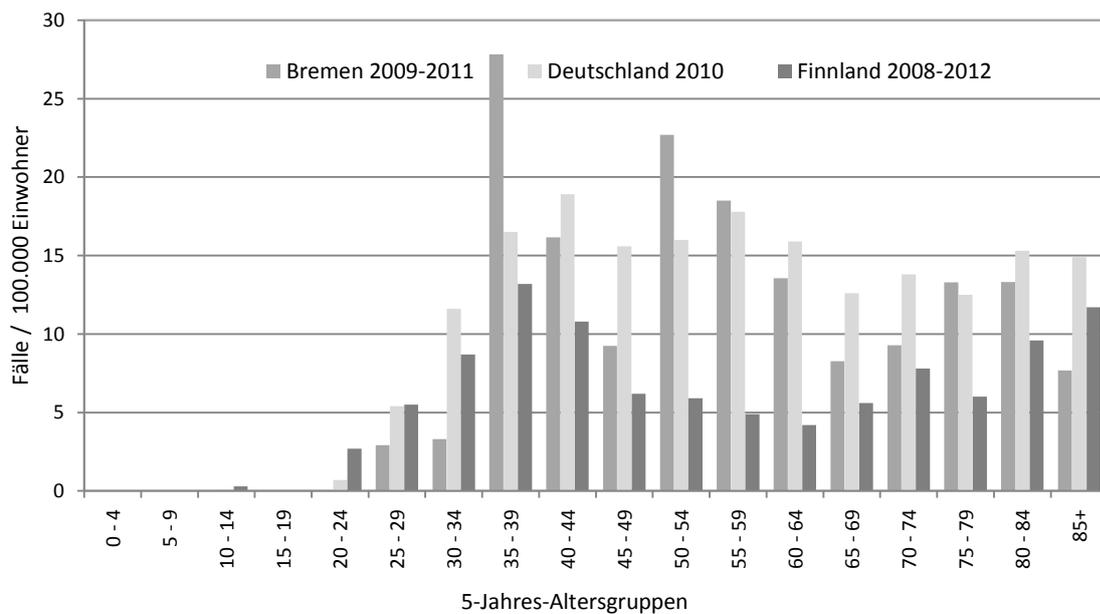


Abb. 8: Altersspezifische Inzidenzraten für Krebsneuerkrankungen des Gebärmutterhalses in der weiblichen Bevölkerung im Land Bremen 2009-2011, in Deutschland 2010 und in Finnland 2008-2012 [Datenquelle: [www.krebsregister.bremen.de](http://www.krebsregister.bremen.de); [www.krebsdaten.de](http://www.krebsdaten.de); [www.cancer.fi](http://www.cancer.fi); letzter Zugriff: 10.06.2014].

### *Altersstandardisierte Inzidenzrate*

Bei einer Altersstandardisierung wird nach Unterschieden in der Altersstruktur von Bevölkerungen adjustiert. Die ermittelte altersstandardisierte Rate ist eine künstliche Rate, die einen

Vergleich zwischen Regionen und Zeitintervallen ermöglicht, jedoch nicht mehr direkt die Anzahl der aufgetretenen Erkrankungsfälle in der untersuchten Bevölkerung widerspiegelt.

Es gibt zwei verschiedene Ansätze zur Standardisierung: die direkte und die indirekte Methode. Bei der indirekten Methode erfolgt der Inzidenzvergleich über die Ermittlung des Verhältnisses von beobachteten zu erwarteten Fällen in einer Region. Die erwartete Anzahl wird hierbei aus einer Referenzregion berechnet. Diese Form der Standardisierung findet insbesondere in kleinräumigen Analysen Anwendung und wird daher in der vorliegenden Arbeit in Kapitel 4.5 detaillierter beschrieben.

Bei der Methode der direkten Altersstandardisierung werden die altersspezifischen Raten der Untersuchungsregion auf eine künstliche, standardisierte Bevölkerungsstruktur übertragen. Durch dieses Vorgehen und der anschließenden Summierung der altersspezifischen Raten über die 18 5-Jahres-Altersgruppen zu einer Gesamtrate wird der Einfluss der Altersstruktur der untersuchten Bevölkerung eliminiert:

$$ASR_j = \frac{\sum_{i=1}^{18} A_{ij} \times G_i}{\sum_{i=1}^{18} G_i}, \text{ wobei}$$

$ASR_j$  = Direkt altersstandardisierte Rate im Zeitraum  $j$ ,

$A_{ij}$  = Altersspezifische Inzidenzrate der Altersklasse  $i$  im Zeitraum  $j$ ,

$G_i$  = Anzahl Personen der Altersklasse  $i$  in der Standardbevölkerung.

Die altersstandardisierte Rate gibt somit an, welche Inzidenz festgestellt worden wäre, wenn die Alterszusammensetzung der beobachteten Bevölkerung derjenigen der Standardbevölkerung entsprochen hätte.

Als Standardbevölkerung stehen verschiedene Referenzbevölkerungen zur Verfügung (s. Tab. 5). Die Auswahl des zu verwendeten Standards kann beliebig erfolgen; es sollte jedoch beachtet werden, dass die Bevölkerungsstruktur der Standardbevölkerung in etwa derjenigen der zu untersuchenden Bevölkerung entspricht, denn so kann erreicht werden, dass die altersstandardisierte Rate sich nicht zu stark von der rohen Inzidenzrate unterscheidet.

Die Verwendung von verschiedenen Standards führt, wie im Beispiel der Inzidenz von Krebserkrankungen des Gebärmutterhalses im Bundesland Bremen (Abb. 8), von einer rohen Rate von 9,9 Erkrankungsfällen pro 100.000 Einwohner zu einer Verschiebung auf 9,1 Erkrankte bei Verwendung des BRD-1987-Standards, auf 8,6 beim Europa-Standard und auf 6,7 Fälle pro

100.000 Einwohner bei Anwendung des „Segi“-Welt-Standards. Die internationalen Vergleichsraten liegen in diesem Beispiel für Deutschland bei 7,3 und für Finnland bei 4,2 Fällen pro 100.000 Einwohner nach dem „Segi“-Welt-Standard.

Tab. 5: Ausgewählte Standardbevölkerungen zur Altersstandardisierung.

Altersgruppen	Standardbevölkerungen					
	BRD 1987 <sup>1</sup>	Europa „alt“ <sup>2</sup>	Europa „neu“ <sup>3</sup>		Segi Welt <sup>4</sup>	Truncated
			Männer	Frauen		
0-4	4.887	8.000	6.648	6.018	12.000	-
5-9	4.796	7.000	6.800	6.160	10.000	-
10-14	4.894	7.000	7.108	6.452	9.000	-
15-19	7.189	7.000	7.570	6.863	9.000	-
20-24	8.721	7.000	8.163	7.438	8.000	-
25-29	8.044	7.000	8.206	7.552	8.000	-
30-34	7.062	7.000	7.811	7.258	6.000	-
35-39	6.886	7.000	7.448	6.986	6.000	6.000
40-44	6.161	7.000	7.068	6.661	6.000	6.000
45-49	8.043	7.000	5.997	5.739	6.000	6.000
50-54	6.654	7.000	5.937	5.817	5.000	5.000
55-59	5.920	6.000	5.521	5.585	4.000	4.000
60-64	5.438	5.000	5.015	5.463	4.000	4.000
65-69	4.338	4.000	4.139	5.196	3.000	-
70-74	3.801	3.000	2.449	3.392	2.000	-
75-79	3.646	2.000	2.228	3.536	1.000	-
80-84	2.251	1.000	1.094	2.076	500	-
85+	1.269	1.000	798	1.808	500	-
Summe	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	31.000

[Quellen: <sup>1</sup> Statistisches Bundesamt: Statistik der natürlichen Bevölkerungsbewegung. Jahr der Volkszählung 1987  
<sup>2</sup> Waterhouse et al., IARC 1976; <sup>3</sup> United Nations 1990; <sup>4</sup> Doll & Cook 1967]

Im nationalen und internationalen Gebrauch hat sich die „neue“ Europäische Standardbevölkerung nicht durchsetzen können, da durch die unterschiedliche Altersstruktur bei Männern und Frauen kein direkter Vergleich zwischen den Geschlechtern mehr möglich ist. Generell muss bei jeder Altersstandardisierung beachtet werden, dass die Rate keine reale Angabe zur Erkrankungshäufigkeit darstellt. Der Effekt der Altersstandardisierung wird in Abb. 9 verdeutlicht: Die rohe Inzidenzrate für die Gesamtheit der Krebserkrankungen in Deutschland weist

bei Männern eine konstante Erkrankungshäufigkeit im Zeitverlauf 2007 – 2011 auf, während die altersstandardisierte Rate einen Inzidenzrückgang beschreibt. Der Verlauf der rohen Rate wird hierbei beeinflusst durch die Zunahme der älteren Bevölkerung, die eine höhere Erkrankungswahrscheinlichkeit aufweist; der allgemeine Rückgang der Inzidenz wird durch diesen Effekt überdeckt.

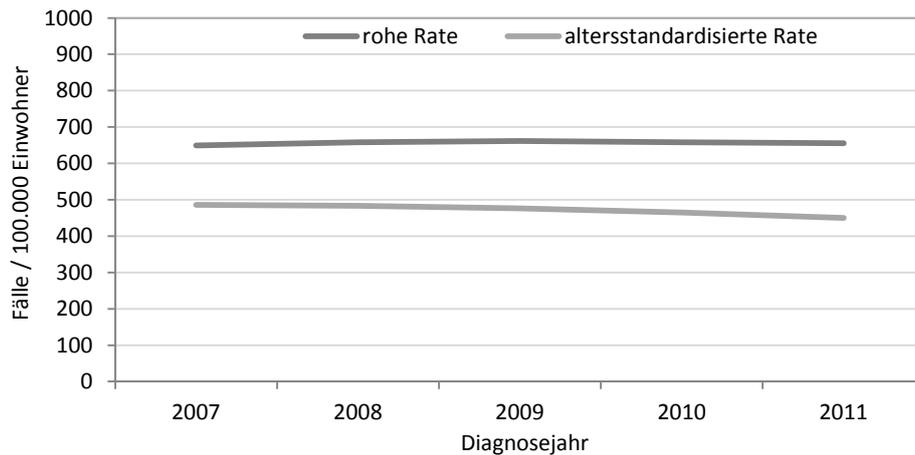


Abb. 9: Altersstandardisierte und rohe Inzidenzrate für die Gesamtheit der Krebserkrankungen (ICD-10: C00-C97, ohne sonstige Hauttumoren) für Männer in Deutschland im Zeitraum 2007-2011 [Datenquelle: [www.gekid.de](http://www.gekid.de)].

#### *Berechnung von Standardfehler und Konfidenzintervallen*

Zusätzlich zur Angabe der altersstandardisierten Raten sollte die Genauigkeit der geschätzten Rate durch den Standardfehler der Rate dokumentiert werden. Das Konfidenzintervall einer Inzidenzrate kann relativ einfach über den Standardfehler bestimmt werden.

Für die Berechnung des Standardfehlers einer altersstandardisierten Rate nehmen wir zunächst an, dass die Anzahl der Neuerkrankungen einer Binominalverteilung folgt, die auch durch eine Poissonverteilung bei kleinen Raten approximiert werden kann (Boyle & Parkin 1991).

Für die geschätzte Varianz der altersstandardisierten Rate (ASR) gilt aufgrund der Annahme einer Binominalverteilung:

$$\widehat{Var}(ASR) = \frac{\sum_{i=1}^{18} [a_i w_i^2 (100.000 - a_i) / n_i]}{(\sum_{i=1}^{18} w_i)^2}, \text{ wobei}$$

- $a_i$  = Altersspezifische Rate pro 100.000 Einwohner,  
 $w_i$  = Altersspezifische Gewicht der Standardbevölkerung,  
 $n_i$  = Personenjahre unter Risiko in der Altersgruppe  $i$ .

Alternativ kann bei kleinen altersspezifischen Raten ( $a_i$ ) die geschätzte Varianz über die Poisson-Approximation berechnet werden:

$$\widehat{Var}(ASR) = \frac{\sum_{i=1}^{18} [a_i w_i^2 \times 100.000 / n_i]}{(\sum_{i=1}^{18} w_i)^2}.$$

Der Standardfehler der ASR ( $\widehat{SE}(ASR)$ ) wird jeweils berechnet als

$$\widehat{SE}(ASR) = \sqrt{\widehat{Var}(ASR)}.$$

Ein zweiseitige  $(1-\alpha)$ -Konfidenzintervall für die wahre altersstandardisierte Rate kann mit Hilfe der Standardnormalverteilung approximiert werden als

$$ASR \pm Z_{\alpha/2} \times SE(ASR),$$

wobei  $Z_{\alpha/2}$  das  $\alpha/2$ -Quantil der Standardnormalverteilung bezeichnet.

Die Angabe des Standardfehlers oder des Konfidenzintervalls bei der Darstellung von altersstandardisierten Inzidenzraten ist bei epidemiologischen Krebsregistern in Deutschland insbesondere bei Routineveröffentlichungen, wie z.B. den Jahresberichten, bisher nicht etabliert.

### *Kumulative Inzidenz*

Die kumulative Inzidenz  $I_{kum}$  ist ein Maß für die Wahrscheinlichkeit eines Individuums, bis zu einem bestimmten Lebensalter an Krebs zu erkranken. Die Berechnung erfolgt über die Summe der jeweiligen altersspezifischen Raten:

$$I_{kum j} = \sum_{i=k}^m A_{ij}$$

- $I_{kum j}$  = Kumulative Inzidenz im Zeitraum  $j$ ,  
 $A_{ij}$  = Altersspezifische Inzidenzrate der 1-Jahres-Altersklasse  $i$  im Zeitraum  $j$ ,  
 $k$  = Untere Altersklasse, ab der die kumulative Inzidenz berechnet werden soll,  
 $m$  = Obere Altersklasse, bis zu der die kumulative Inzidenz berechnet werden soll.

Die kumulative Inzidenz wird zumeist als Prozentzahl angegeben und beschreibt damit die Anzahl von Neuerkrankungsfällen bei 100 Personen in einer bestimmten Altersspanne. Die Summengrenzen sind frei wählbar; häufig verwendet wird der Altersbereich 0-74 Jahre.

### 4.1.2 Einflussfaktoren auf die Krebsinzidenz

Da die Darstellung der Krebsinzidenz zu den wichtigsten Aufgaben der epidemiologischen Krebsregistrierung zählt, ist eine korrekte Abbildung des Erkrankungsgeschehens von hoher Bedeutung. Die Beschreibung der Erkrankungshäufigkeit erfolgt zumeist über die Angabe von altersstandardisierten Raten, wie in Abbildung 10 mit dem Ranking der zehn häufigsten Krebsneuerkrankungen bei Männern und Frauen in Deutschland verdeutlicht. Die Ermittlung der Krebsinzidenz ist eng mit grundlegenden Arbeitsprozessen im Register verknüpft und die Qualität der Datenerfassung spiegelt sich so direkt in den daraus resultierenden Inzidenzraten wider. Insgesamt können Inzidenzraten von vielen Faktoren beeinflusst werden. Diese lassen sich in drei Bereiche einteilen, die in den nachfolgenden Kapiteln detaillierter dargestellt werden: (1) Berechnungsmethode, (2) Registerinterne Faktoren und (3) Externe Faktoren.

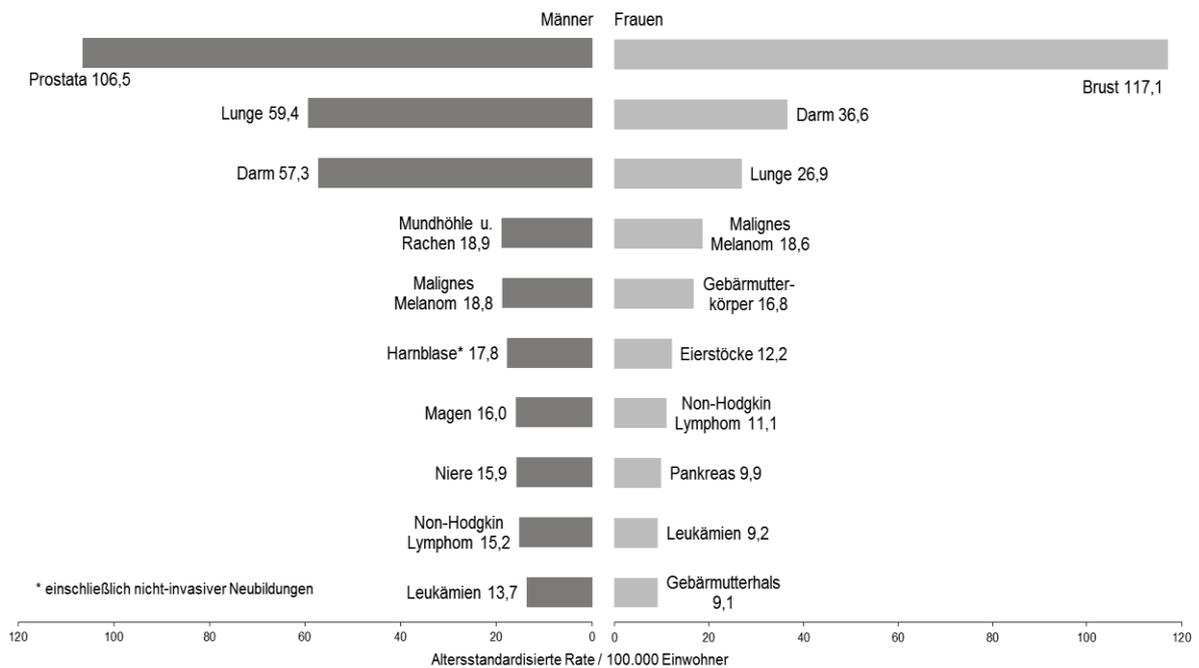


Abb. 10: Altersstandardisierte Inzidenzraten [Europastandard] der zehn häufigsten Krebsneuerkrankungen in Deutschland, dargestellt für Männer und Frauen, basierend auf den Schätzungen des Zentrums für Krebsregisterdaten für das Jahr 2011 [Datenquelle: [www.krebsdaten.de](http://www.krebsdaten.de), letzter Zugriff 02.10.2015].

#### 4.1.2.1 Berechnungsmethode

Die Maßzahlen zur Beschreibung der Inzidenz sind klar definiert und bilden damit fast keinen Raum für Anwendungsunterschiede. Einzig die Darstellung von altersstandardisierten Raten für den Inzidenzvergleich zwischen zwei Regionen oder für die Beschreibung der Erkrankungshäufigkeit einer Studienpopulation in zwei Zeitabschnitten kann durch die Auswahl der Standardbevölkerung beeinflusst werden bzw. Auswirkungen auf die Interpretation des Erkrankungsgeschehens haben.

Die in Europa gebräuchlichsten Standardbevölkerungen, BRD-87-, Europa- und „Segi“-Welt-Standard, weisen insbesondere in den niedrigen Altersgruppen bis 20 Jahre starke Unterschiede in der Besetzung der einzelnen 5-Jahres-Alterskategorien auf (Abb. 11). Während in der Altersstruktur des „Segi“-Welt-Standards 40 % der Bevölkerung unter 20 Jahre alt sind, weist der Europa-Standard einen Anteil von 29 % auf, der sich in BRD-87-Standardbevölkerung noch auf 22 % verringert. Aktuell waren im Jahr 2012 in der Bevölkerung des Landes Bremen 17 % der Einwohner unter 20 Jahre alt.

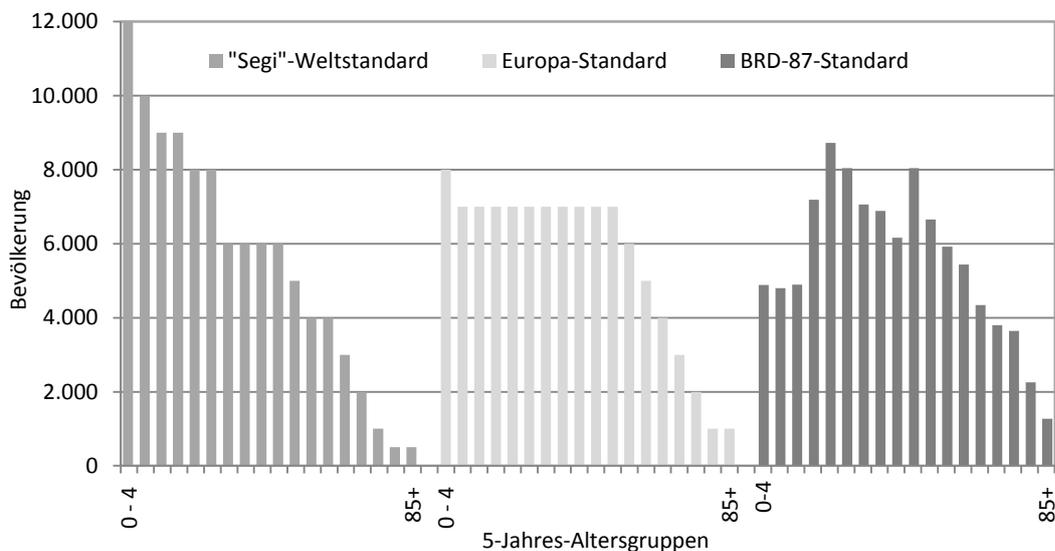


Abb. 11: Vergleich der Altersverteilung in drei verschiedenen Standardbevölkerungen.

Diese Unterschiede im Altersaufbau der Bevölkerung können unter speziellen Bedingungen der Verteilung von altersspezifischen Inzidenzraten bei einer Altersstandardisierung je nach Auswahl der Standardbevölkerung zu veränderten Verhältnissen zwischen den Raten führen. Ein fiktives Beispiel für eine solche „störanfällige“ Inzidenzverteilung ist in Abb. 12 dargestellt.

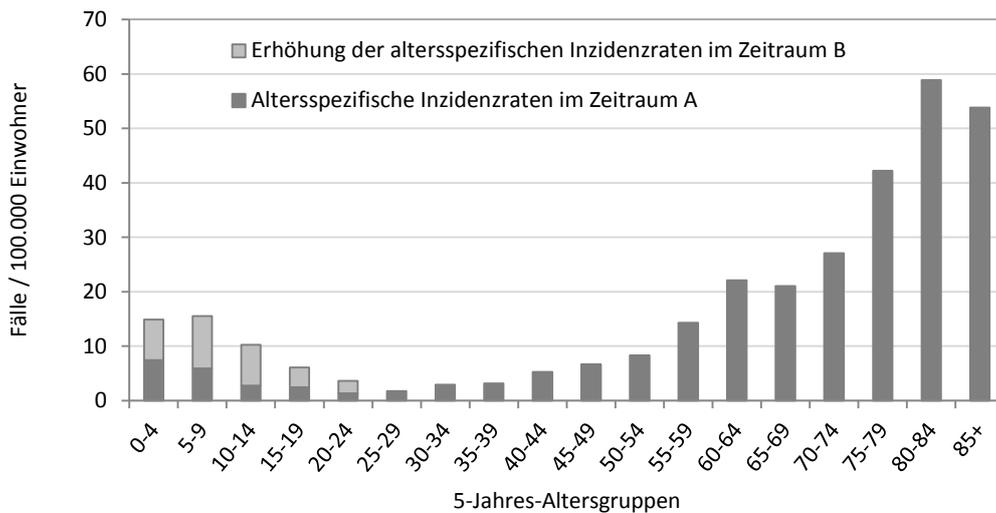


Abb. 12: Beispiel einer Verteilung altersspezifischer Inzidenzraten in zwei Zeiträumen mit einer zehnprozentigen Fallzahlerhöhung in jungen Altersklassen im Zeitraum B.

Die abgebildeten Raten sind in Anlehnung der Verteilung altersspezifischer Raten bei Leukämien erstellt worden. Diese Erkrankungsgruppe zählt in Deutschland mit einem Anteil von über 33 % zur häufigsten Krebsform bei Kindern und Jugendlichen. In diesem Beispiel werden die altersspezifischen Raten aus zwei Zeiträumen miteinander verglichen, wobei für den Zeitraum B eine zehnprozentige Erhöhung der Erkrankungsraten in jungen Altersgruppen simuliert wurde. Dieses veränderte Erkrankungsgeschehen bildet sich beim Vergleich der rohen Raten exakt ab (Tab. 6). Ein Vergleich der altersstandardisierten Raten führt dagegen zu Differenzen zwischen 14,9 und 41,1 %, die durch die unterschiedlich starke Gewichtung der jungen Altersklassen bei der Standardisierung hervorgerufen werden. Die Wahl der Standardbevölkerung führt in diesem Beispiel zu großen Unterschieden in der Bewertung des Erkrankungsgeschehens in den beiden Zeiträumen und bietet Raum für gravierende Fehlinterpretationen.

Zur Vermeidung dieses Fehlers sollten bei einem anstehenden Vergleich von altersstandardisierten Raten nach Möglichkeit die Raten jeweils mit mindestens zwei verschiedenen Standardbevölkerungen altersadjustiert werden. Wenn diese Raten zu verschiedenen Trendaussagen kommen, sollten zusätzlich immer die altersspezifischen Raten betrachtet werden, denn nur so können Besonderheiten in der Altersverteilung aufgedeckt werden und valide Aussagen zum Erkrankungsverlauf getroffen werden.

Tab. 6: Inzidenzraten und ihre durch Altersstandardisierung bedingten Unterschiede.

Inzidenzraten [/100.000 Einwohner]	Zeitraum A	Zeitraum B	Δ Prozent
Rohe Rate	12,7	13,9	+ 10,0 %
Altersstandardisierte Rate			
BRD-87-Standard	10,6	12,2	+ 14,9 %
Europa-Standard	9,0	11,2	+ 23,9 %
„Segi“-Welt-Standard	7,3	10,3	+ 41,1 %

#### 4.1.2.2 Registerinterne Faktoren

Die von Krebsregistern veröffentlichten Inzidenzraten geben nicht nur Aufschluss über das Erkrankungsgeschehen in der Region, sondern reflektieren gleichzeitig auch die im Register geleistete Erfassungsarbeit von Krebsneuerkrankungsfällen. Wünschenswert wäre in Krebsregistern eine 100 %ige Erfassung aller neu aufgetretenen Krebsneubildungen in der Bezugsbevölkerung. Dieses Ziel lässt sich jedoch in keinem Register erreichen. International wird eine Rate von 90 % als ausreichend für eine valide Beschreibung des Erkrankungsgeschehens angesehen. Die Beurteilung der erreichten Vollzähligkeit der Erfassung kann jedoch nur anhand von Schätzungen erfolgen, da die tatsächliche Erkrankungshäufigkeit in der Bezugsbevölkerung nicht bekannt ist. Von der IACR sind bereits 1994 verschiedene Methoden zur Schätzung der Vollzähligkeit veröffentlicht worden (Parkin et al. 1994, s. auch Kapitel 3.4).

##### *Schätzung der Vollzähligkeit als Einflussfaktor auf die Krebsinzidenz*

Wichtige Kriterien bei der Methodenauswahl zur Vollzähligkeitsschätzung sind zum einen eine einfache Anwendung im Register mit einer transparenten Darstellungsmöglichkeit der angewandten Methodik im Rahmen der Veröffentlichung von Inzidenzraten und zum anderen eine möglichst genaue und valide Schätzung der Vollzähligkeit. Krebsregister müssen den Ergebnissen der jeweils angewendeten Schätzmethode vertrauen können, denn nur so können die als vollzählig erachteten Daten für weiterführende Auswertungen verwendet und die Ergebnisse entsprechend der Fragestellung interpretiert werden, ohne der Gefahr zu unterliegen, dass eventuell beobachtete Inzidenzveränderungen nur durch Erfassungsdefizite bedingt worden sind.

Ein Beispiel für eine weiterführende Analyse auf Basis von Registerdaten ist die gemeinsame Auswertung der Krebsregister aus Bremen, Hamburg, dem Saarland und Schleswig-Holstein mit der Fragestellung, ob sich bei der Darmkrebsinzidenz im Zeitraum 2000 bis 2006 bereits erste Auswirkungen des Koloskopie-Screenings andeuten (Waldmann, Eberle et al. 2010). In dieser Untersuchung wurden nur Daten von Krebsregistern eingeschlossen, die nach der Methode des Robert Koch-Instituts als ausreichend vollzählig eingestuft worden sind.

Bei einer Vielzahl der Publikationen von Registerdaten wird die Qualität der zugrundeliegenden Daten nur über den Anteil der DCO-Fälle beschrieben, obwohl aus der DCO-Rate nicht direkt auf die Vollzähligkeit geschlossen werden kann. Bei den nur über die Todesbescheinigung bekannt gewordenen Fällen fehlt dem Register die Angabe zum Diagnosezeitpunkt der Krebserkrankung. Aus diesem Grund wird bei DCO-Fällen das Inzidenzjahr gleichgesetzt mit dem Sterbejahr. Dieses Vorgehen führt jedoch zu Verzerrungen in der Inzidenzstatistik, da nur ein geringer Anteil der Krebspatienten bereits im Jahr der Diagnosestellung auch verstirbt. Insbesondere in jüngeren und sich damit noch im Aufbau befindlichen Krebsregistern wird in den ersten Jahren ein hoher Anteil von DCO-Fällen erfasst, da diese Patienten bereits vor Beginn der Registrierung erkrankt sind. Ein Beispiel für die Veränderungen des DCO-Anteils im Verlauf der Aufbauphase eines Registers liefert Abb. 13.

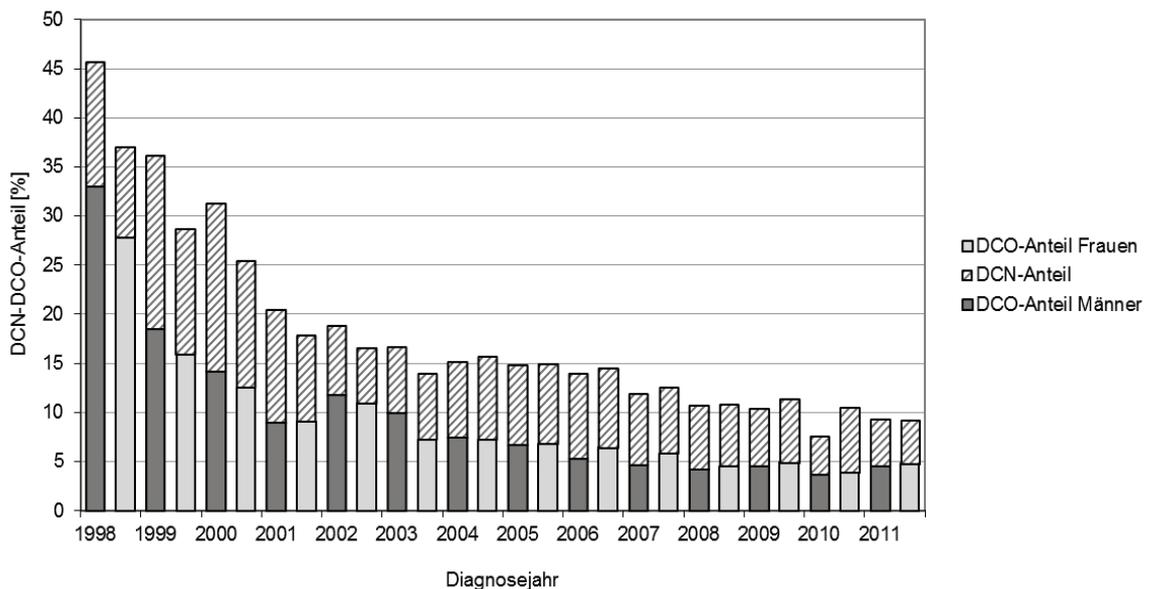


Abb. 13: Prozentualer DCO- und DCN-Anteil im Bremer Krebsregister für die Gesamtheit der Krebserkrankungen (ICD-10: C00-C97 ohne sonstige Hauttumoren) im Diagnosezeitraum 1998-2011, für Männer und Frauen getrennt dargestellt.

Die Daten des Bremer Krebsregisters zeigen, dass über 20 % der Fälle in den ersten drei Erfassungsjahren des Registers ausschließlich über die Todesbescheinigung dem Register bekannt geworden sind. Erst ab dem zehnten Jahr der Registrierung (2007) konnte das Register den internationalen Schwellenwert für DCO-Fälle (< 5 %) unterschreiten.

Der DCO-Anteil wird häufig als indirekter Indikator zur Abschätzung der Vollzähligkeit verwendet. Die Annahme ist hierbei, dass bei langfristig arbeitenden Krebsregistern sich bei DCO-Fällen die fehlerhafte Zuweisung des Diagnosejahres aufhebt, da es zu einer gleichmäßigen Verschiebung dieser Fälle im Zeitverlauf kommt und die DCO-Fälle in bereits länger bestehenden Registern bei der Inzidenzberechnung auch berücksichtigt werden. Es wird jedoch angenommen, dass sich der Anteil verstorbener Personen mit einer Krebserkrankung, die nicht auf der Todesbescheinigung vermerkt worden ist, mit steigendem DCO-Anteil auch erhöht. Da diese Personen dem Register nie bekannt werden, kommt es hier zu einem Erfassungsdefizit und damit zu einer niedrigeren Vollzähligkeit. Trotz dieses Zusammenhangs kann jedoch nicht direkt vom DCO-Anteil auf die Vollzähligkeit geschlossen werden. Wie Abb. 14 verdeutlicht, ist eine hohe DCO-Rate nicht zwingend mit einer niedrigen Vollzähligkeit korreliert. Wie die Daten des Bremer Registers zeigen, weisen insbesondere prognostisch ungünstig verlaufende Krebs-

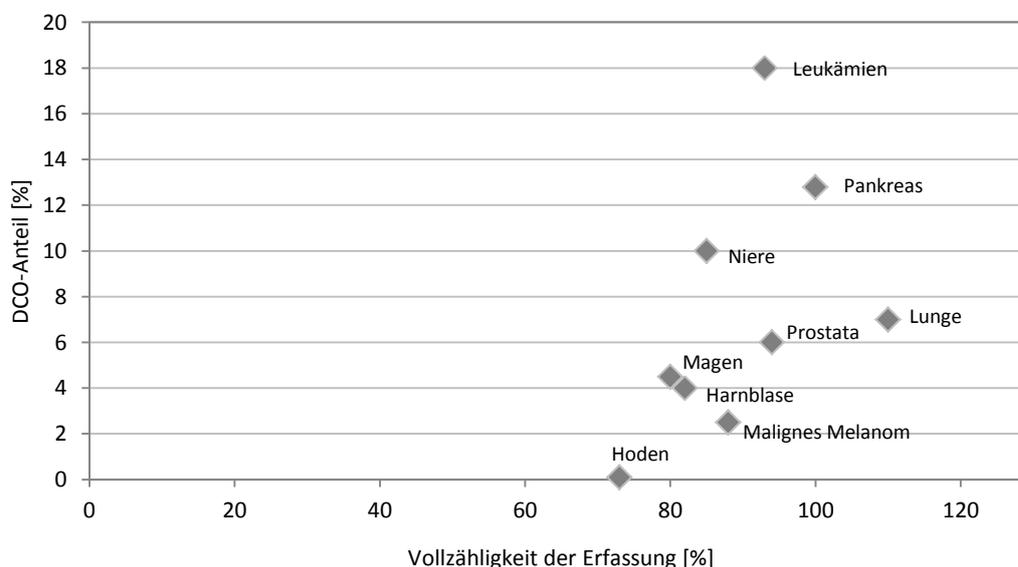


Abb. 14: Korrelation zwischen DCO-Anteil und Vollzähligkeit der Erfassung (RKI-Methode) am Beispiel von ausgewählten Tumorentitäten aus den Daten des Bremer Krebsregisters für den Diagnosezeitraum 2006-2007.

erkrankungen, wie z.B. Karzinome der Lunge, des Pankreas oder Leukämien, einen hohen DCO-Anteil auf, obwohl die Vollzähligkeit der Erfassung nach der RKI-Methode auf über 95 % geschätzt wird. Aufgrund ihrer hohen Letalität werden diese Tumoren über die Todesbescheinigungen vollzählig erfasst. Dagegen werden Krebserkrankungen mit geringer Letalität, wie z.B. Hodenkrebs oder das Maligne Melanom der Haut, aufgrund ihrer relativ guten Prognose seltener auf Todesbescheinigungen vermerkt und führen so zu einem niedrigen DCO-Anteil, obwohl die Erfassung noch deutliche Defizite aufweist.

Beim Vergleich der DCO-Raten zwischen Registern muss beachtet werden, dass in vielen Krebsregistern ein Trace-back-Verfahren durchgeführt wird. Dies bedeutet, dass bei dem auf der Todesbescheinigung angegebenen, zuletzt behandelnden Arzt eine Nachfrage zum Sterbefall durchgeführt wird. Durch den Erhalt dieser nachträglich erfolgenden klinischen Meldung kann der Fall als sogenannter DCN-(Death-Certificate-Notified)-Fall registriert werden. Die DCO-Rate wird so gesenkt. Anhand der Daten des Bremer Registers wird in Abb. 13 der Einfluss eines Trace-back-Verfahrens auf die DCO-Rate verdeutlicht.

Das mit einem hohen Personal- und Zeitaufwand verbundene Verfahren führt durchschnittlich in jedem Diagnosejahr zu einer Halbierung der DCO-Rate unabhängig von der ursprünglichen Höhe des DCO-Anteils. Ohne dieses Verfahren hätte das Bremer Krebsregister auch im 14. Jahr der Registrierung noch nicht den international geforderten Schwellenwert für den DCO-Anteil von < 5 % erreicht.

Zusätzlich wirkt sich ein durchgeführtes Trace-back-Verfahren positiv auf die Datenqualität eines Registers aus. Zum einen können über die neu eingegangenen klinischen Meldungen zu einem Sterbefall konkrete Angaben, insbesondere zum Tumorstadium, gewonnen werden. Diese Variable weist in vielen Registern noch immer einen sehr hohen Anteil an fehlenden Angaben auf und führt dadurch zu Einschränkungen in der weiteren Auswertung der Registerdaten (s. hierzu auch Kapitel 4.6). Einen wichtigen Einfluss üben die klinischen Meldungen jedoch auf das erfasste Inzidenzdatum aus. Ohne Trace-back-Verfahren wird das Inzidenzdatum dem Sterbedatum gleichgesetzt. Dies führt u.a. dazu, dass DCO-Fälle eine Überlebenszeit von null Monate aufweisen und dadurch bei Survivalanalysen ausgeschlossen werden müssen (s. hierzu Kapitel 4.4). Durch die Erfassung des korrekten Inzidenzdatums können DCN-Fälle hingegen in alle Auswertungen eingeschlossen werden.

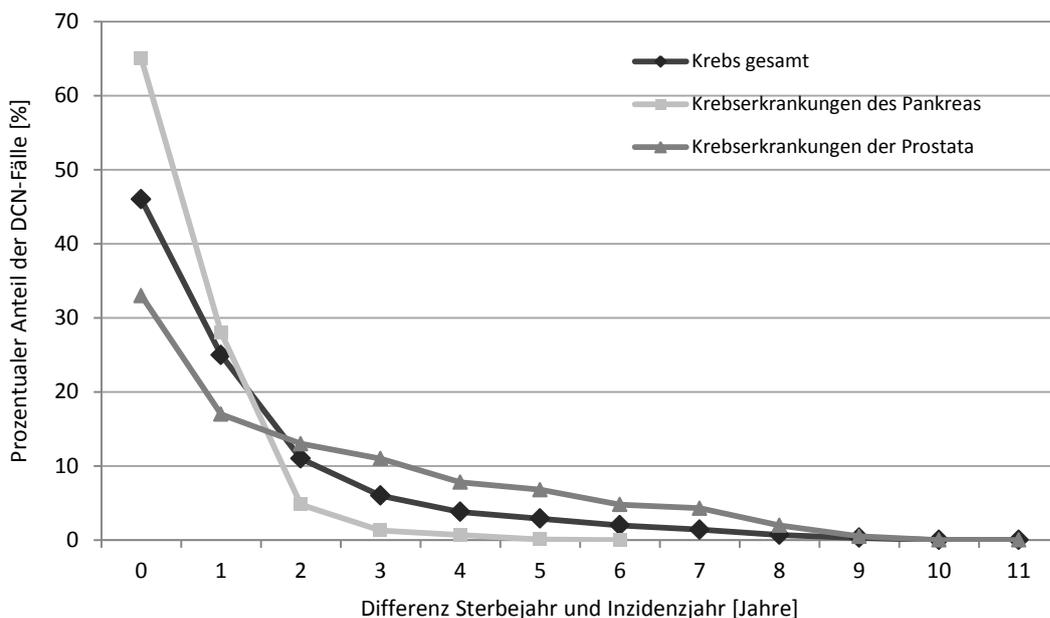


Abb. 15: Darstellung der Differenz zwischen Sterbejahr und Inzidenzjahr bei DCN-Fällen des Bremer Krebsregisters für ausgewählte Diagnosen im Inzidenzzeitraum 2001-2011.

Einen Eindruck von der Verschiebung des Inzidenzdatums bei DCN-Fällen liefert Abb. 15. Die Daten des Bremer Registers zeigen, dass bei der Gesamtheit der Krebserkrankungen nur 46 % der DCN-Fälle auch bereits im Jahr der Diagnosestellung verstarben. Dieser Anteil erhöht sich bei letalen Krebserkrankungen, wie z.B. dem Pankreaskarzinom auf 65 % und verringert sich bei prognostisch günstig verlaufenden Krebserkrankungen (z.B. Krebserkrankungen der Prostata) auf 33 %. Im Umkehrschluss wären über 50 % der DCN-Fälle bei einem nicht durchgeführten Trace-back in ein falsches Erkrankungsjahr eingruppiert worden.

Bei den von der IARC vorgeschlagenen Methoden zur Vollzähligkeitsschätzung findet sich eine Methode, die gezielt über den DCN-Anteil und das M:I-Verhältnis die Vollzähligkeit (VZ) schätzt:

$$\widehat{VZ} = \frac{1}{(1-DCN) + \left(\frac{DCN}{M:I}\right)} .$$

Die mangelnde Vergleichbarkeit von DCO-Raten aufgrund der verschiedenen Trace-back-Aktivitäten kann so umgangen werden. Auf die Schätzmethode können sich jedoch registerinterne Arbeitsprozesse auswirken. Einen Einfluss hat hierbei die zeitliche Durchführung des

Abgleichs der Mortalitätsdaten mit dem Datenbestand des Krebsregisters. Je später der Abgleich der Daten erfolgt, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Todesbescheinigung die erste Meldung zu diesem Tumorfall im Register ist und der Fall somit als DCN-Fall registriert werden muss. Von der IARC wird ein zeitlicher Abstand von mindestens 6-12 Monaten empfohlen.

Für die epidemiologischen Krebsregister in Deutschland hat das Zentrum für Krebsregisterdaten in Berlin ein eigenes Schätzverfahren entwickelt. Die Methode basiert auf dem Verhältnis von Mortalität zu Inzidenz. Eine Grundvoraussetzung für die Anwendung dieser Methode ist die Annahme, dass sich Diagnostik und Therapie und damit das Survival von Krebspatienten innerhalb von Deutschland nicht unterscheidet und spezifische, regionale Risikofaktoren sich schlussendlich auf die Zahlen der offiziellen Todesursachenstatistik auswirken. Dies setzt allerdings voraus, dass in den einzelnen Statistischen Landesämtern der Bundesländer die gültigen Kodierregeln einheitlich umgesetzt werden.

Bei der RKI-Methode wird über das M : I-Verhältnis einer als vollzählig angenommenen Referenzregion und unter Verwendung der regionalen Mortalität aus der Untersuchungsregion auf die zu erwartende Inzidenz geschlossen. Dieser „Erwartungswert“ wird in Relation zu den beobachteten Fallzahlen gesetzt und bildet als Quotient aus beobachteten und erwarteten Fällen den geschätzten Erfassungsgrad. Um zufallsbedingte Schwankungen in den beobachteten Fallzahlen und bei den Erwartungswerten auszugleichen, erfolgt bei der RKI-Methode eine Glättung mittels log-linearer Regressionsmodelle. Die genauen Formeln zur Durchführung dieser Vollzähligkeitsschätzung des ZfKD sind in der Veröffentlichung von Kraywinkel et al. (2014) dokumentiert.

Wie aus Abb. 16 ersichtlich, kann bei dieser Methode auch ein Schätzer von über 100 % ermittelt werden. In diesem Fall werden jedoch nicht mehr Patienten registriert als tatsächlich vorhanden sind. Die Gründe hierfür können vielmehr tatsächliche Inzidenzunterschiede sein, die sich jedoch nicht direkt über die Todesursachenstatistik abgebildet haben, oder aufgetretene Untererfassungen in der Referenzregion oder können bedingt werden durch starke Schwankungen bei sehr kleinen Fallzahlen.

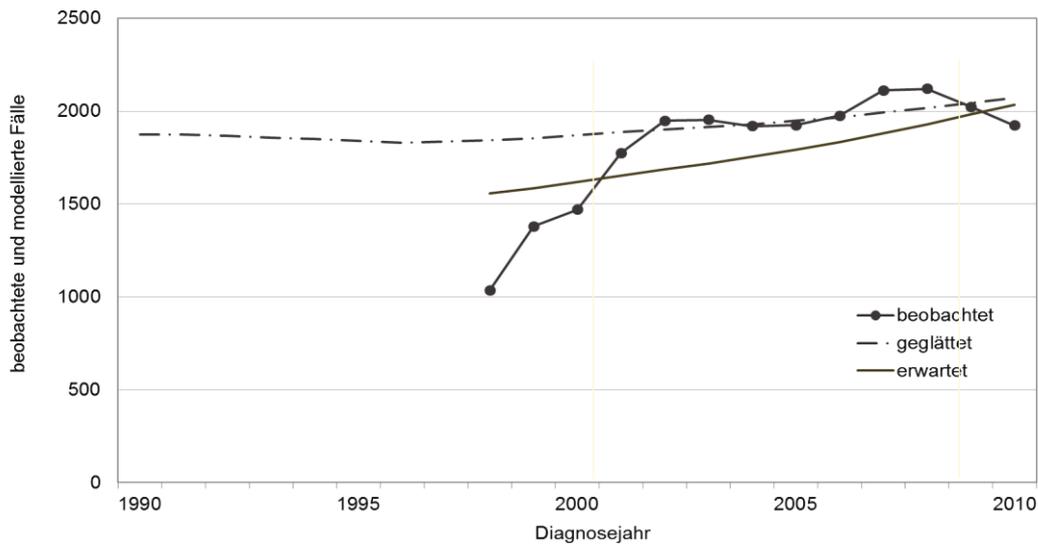


Abb. 16: Darstellung von beobachteten und modellierten Fällen nach der Schätzmethode des ZfKD für Daten aus dem Bremer Krebsregister für die Gesamtheit der Krebserkrankungen bei Männern.

Ein Vergleich der Schätzungen nach der RKI- und der DCN-Methode ergibt starke Unterschiede zwischen den Schätzern und zeigt auch keinen übereinstimmenden Trend im Zeitverlauf auf (Tab. 7). Während die RKI-Methode sowohl mit als auch ohne durchgeführte Glättung der beobachteten Fallzahlen einen Rückgang der Vollzähligkeit beschreibt, ergibt die DCN-Methode relative konstante Vollzähligkeitsschätzer.

Tab. 7: Vergleich der Vollzähligkeitsschätzung für die Gesamtheit der Krebserkrankungen ohne sonstige Hauttumoren nach der RKI- und DCN-Methode anhand von Daten des Bremer Krebsregisters für die Diagnosejahre 2008-2010.

Schätzmethode	Diagnosejahr			
	2008	2009	2010	2011
RKI-Methode	104,0 %	102,3 %	100,7 %	99,2 %
RKI-Methode ohne Glättung der beobachteten Fallzahlen	108,8 %	100,4 %	96,6 %	96,1 %
DCN-Methode	88,9 %	88,7 %	88,7 %	90,9 %
HV-Anteil*	92,0 %	91,3 %	92,0 %	91,9 %

\*Anteil histologisch gesicherter Diagnosen

In Deutschland wird die RKI-Methode als die beste zurzeit zu Verfügung stehende Methode der Vollzähligkeitsabschätzung angesehen. Die Nachteile dieser Schätzung liegen jedoch in der aufwändigen und zentralen Durchführung.

Neben den bisher schon beschriebenen Methoden zur Vollzähligkeitsabschätzung wird von der IACR auch der Anteil der histologisch gesicherten Diagnosen (HV-Anteil) als Möglichkeit für die Beurteilung der Vollzähligkeit vorgeschlagen. Dieser Anteil wird in fast allen europäischen Krebsregistern in den regelmäßig veröffentlichten Jahresberichten routinemäßig für alle Tumorentitäten einzeln angegeben. Dieser ursprünglich für die Beurteilung der Datenqualität eingesetzte Indikator kann eingeschränkt auch Hinweise auf die Vollzähligkeit liefern. So kann ein sehr hoher Anteil von histologisch gesicherten Diagnosen ein Hinweis darauf sein, dass die Meldungen vorwiegend von Pathologen kommen und die Meldungen, die nur aus Kliniken kommen, unterrepräsentiert sind. Ein niedriger HV-Anteil deutet dagegen auf einen hohen Anteil von DCO-Fällen hin, die keine histologisch gesicherte Diagnose aufweisen können und die wiederum als Hinweis auf eine mögliche Untererfassung gedeutet werden können.

Zur Beurteilung des HV-Anteils bei einzelnen Krebserkrankungsformen stehen vom IACR erwartete HV-Anteile für einzelne Länder bzw. Teilkontinente zur Verfügung. Die Daten für Westeuropa sind in Tabelle 8 gelistet. Die aufgeführten Einzelentitäten sind im Bremer Krebsregister mit Ausnahme des Brust- und Prostatakrebses vollzählig erfasst worden und weisen bezüglich des HV-Anteils nur geringe Unterschiede (1-2 Prozentpunkte) zu den erwarteten HV-Anteilen auf – eine Ausnahme bildet hier nur die Diagnose von Pankreaskarzinomen bei Männern, die in Bremen deutlich häufiger histologisch gesichert ist. Trotz der relativ guten Übereinstimmung ermöglicht der Vergleich der HV-Anteile jedoch keine direkte Abschätzung der Vollzähligkeit der Erfassung: So ist die niedrige Vollzähligkeit bei Prostata- und Brustkrebserkrankungen über den Vergleich der HV-Anteile nicht identifizierbar.

Tab. 8: Auflistung der von der IACR erwarteten prozentualen Anteile von histologisch gesicherten Diagnosen in Westeuropa und im Bremer Krebsregister beobachtete HV-Anteile für ausgewählte Tumorentitäten.

Tumor-lokalisierung	Männer		Frauen	
	Erwarteter HV-Anteil	Bremer HV-Anteil	Erwarteter HV-Anteil	Bremer HV-Anteil
Pankreas	67,0 %	77,2 %	64,9 %	64,1 %
Lunge	89,2 %	87,6 %	87,3 %	88,4 %
Malignes Melanom	99,4 %	98,4 %	99,7 %	98,5 %
Brust			96,3 %	95,1 %*
Zervix			98,3 %	97,0 %
Gebärmutterkörper			98,1 %	97,6 %
Prostata	94,2 %	92,7 %*		
Harnblase	97,3 %	95,9 %	96,1 %	97,4 %
Krebs gesamt	91,6 %	92,0 %	92,2 %	91,2 %

\*Vollständigkeit < 90 % (nach RKI-Schätzmethode)

#### *Zeitpunkt der Vollständigkeitsschätzung als Einflussfaktor auf die Krebsinzidenz*

Für die epidemiologischen Krebsregister in Deutschland wird einmal jährlich eine Vollständigkeitsschätzung im ZfKD durchgeführt. Ausgewertet wird hier der Datensatz bis zum „aktuellen“ Diagnosejahr, der nach dem Bundeskrebsregisterdatengesetz aus dem Jahr 2009 jeweils bis zum Ende des Kalenderjahres nach Berlin geschickt werden muss. Unter „aktuelles Diagnosejahr“ wird in diesem Zusammenhang das zwei Jahre zurückliegende Erfassungsjahr verstanden – so wurde zum Beispiel Ende 2015 das Diagnosejahr 2013 für die nationale Aufbereitung der Krebsdaten und für die Abschätzung der Vollständigkeit verwendet.

Außenstehenden erscheint diese zeitliche Verzögerung zumeist sehr lang und die Aktualität der Daten wird vermisst. Der Zeitraum von zwei Jahren ist jedoch insbesondere für einen kompletten Abgleich der Mortalitätsdaten inklusive eines durchgeführten Trace-back-Verfahrens notwendig. Zu einem früheren Zeitpunkt könnten keine vollzählig erfassten Inzidenzjahre zur Verfügung gestellt werden.

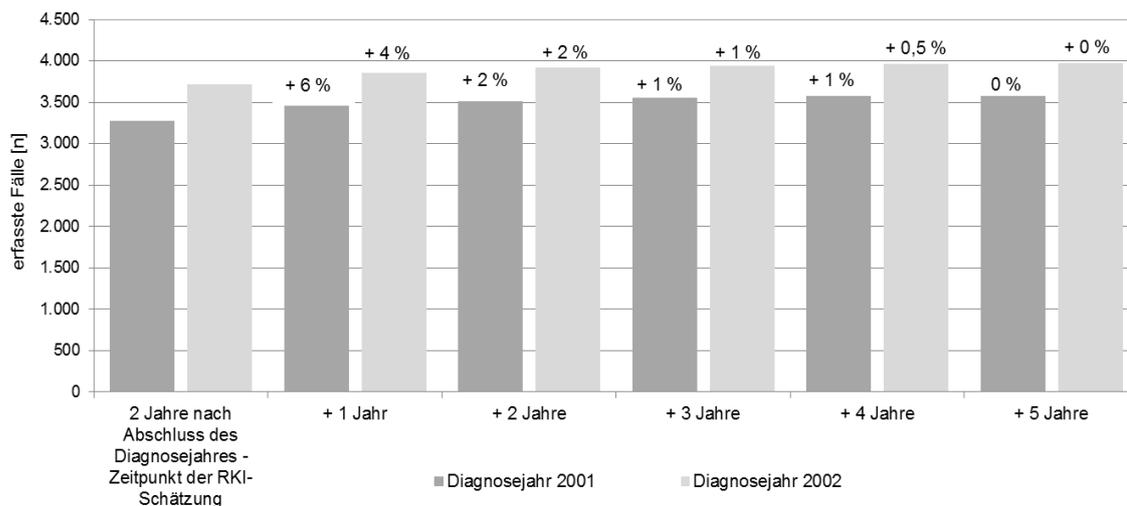


Abb. 17: Darstellung der erfassten Fallzahlen im Bremer Krebsregister für die Gesamtheit der Krebserkrankungen im Zeitverlauf bis zu sieben Jahre nach Ende des jeweiligen Diagnosejahres (2001 und 2002).

Wie aus Abb. 17 anhand von Daten des Bremer Krebsregisters ersichtlich, werden auch zwei Jahre nach Ende eines jeweiligen Diagnosejahres noch weitere Neuerkrankungsfälle für das Jahr registriert. Bis sieben Jahre nach Ende eines Erkrankungsjahres erhöht sich die Inzidenz noch um bis zu 10 Prozentpunkte. Dies bedeutet für die Vollzähligkeitsschätzung, die bereits zwei Jahre nach Ende des Erkrankungsjahres durchgeführt wird, dass sich die Schätzwerte auch noch entsprechend dieser Größenordnung erhöhen können. Dies kann jedoch nicht pauschal für ein Register angenommen werden, da es auch in den Registern, die zur Referenzregion gehören und zur Bildung des Erwartungswertes herangezogen werden, zu einer weiteren Erfassung von Erkrankungsfällen kommt und so auch der Erwartungswert höher ausfallen könnte.

#### *Record Linkage als Einflussfaktor auf die Krebsinzidenz*

Epidemiologische Krebsregister erhalten zu einem Krebserkrankungsfall mehrere Meldungen aus den verschiedenen an der Diagnostik und Therapie beteiligten ärztlichen Fachrichtungen. Diese erreichen das Register nicht immer in chronologischer Reihenfolge, da manche Kliniken nur einmal im Quartal oder auch nur halbjährlich melden. Zu den Arbeiten des Registers gehören die Zusammenführung der einzelnen Meldungen zu einem Fall und die Erstellung eines Best-of-Datensatzes, der alle Angaben zur Tumorerkrankung enthält.

Für eine korrekte Erfassung der Tumoren müssen die Meldungen im Register mithilfe eines Record Linkage zuverlässig zusammengeführt werden, denn nur so ist eine valide Bestimmung der Fallzahl und damit eine sich anschließende exakte Berechnung der Inzidenz möglich. Die Zusammenführung der Meldungen erfolgt über die personenidentifizierenden Angaben der Patienten. Diese können entweder als Klartext vorliegen, wie z.B. im Bremer und im Hamburgischen Krebsregister, oder verschlüsselt über 22 Kontrollnummern (s. Kapitel 2.5.1). Register mit Klartextangaben haben die Möglichkeit zusätzlich zu den Variablen, die in den Kontrollnummern enthalten sind (Nachname, Vorname, Geburtsname, früherer Name, Geburtsdatum, Titel und phonetische Codes der Namensangaben), auch die Wohnadresse mit in das Record Linkage einzubeziehen.

Das Record Linkage muss eine gewisse Fehlertoleranz aufweisen, denn eine korrekte Zusammenführung von Meldungen muss auch erfolgen, wenn Schreibfehler in den Namensangaben, unterschiedliche Vornamen, Namenswechsel bei Heirat oder Zahlendreher beim Geburtsdatum auftreten.

Der Record Linkage-Algorithmus wurde bereits 1969 von Fellegi und Sunter veröffentlicht und kann sowohl mit Kontrollnummern als auch mit Klartextdatensätzen durchgeführt werden. Grundlage des stochastischen Abgleichs ist die Überlegung, dass es bei zwei Meldungen mit seltenen Namen wahrscheinlicher ist, dass beide Meldungen zusammengehören, als wenn es sich um einen häufigen Namen handelt. Ebenso steigt die Wahrscheinlichkeit der Zusammengehörigkeit bei Meldungen aus einer kleinen Gemeinde im Gegensatz zu einer Großstadt. Die Wahrscheinlichkeit der Zusammengehörigkeit wird in einem Übereinstimmungsgewicht bewertet. Das Verfahren beinhaltet jedoch auch Unsicherheiten und zwar dann, wenn das Übereinstimmungsgewicht in der Grauzone zwischen sicherer Übereinstimmung und sicherer Nichtübereinstimmung liegt. Diese Fälle müssen individuell entschieden werden und bergen die Gefahr von Homonym- und Synonymfehlern. Bei Homonymfehlern werden Datensätze zusammengeführt, obwohl sie zu verschiedenen Personen gehören. Die Ursachen liegen hier in einer zu geringen Trennschärfe des Verfahrens beziehungsweise in einer zufälligen Merkmalsgleichheit, wie sie zum Beispiel bei häufigen Nachnamen und einem großstädtischen Wohnort vorkommen können. Dieser Fehlertyp führt zu einer Verringerung der Personeninzidenz und hat nur Auswirkungen auf die Tumorzinzenz, wenn es sich um den gleichen Tumortyp (gleiche Diagnose, Histologie und Lokalisation) handelt. Bei Synonymfehlern hingegen werden Datensätze nicht zusammengeführt, obwohl sie zu einer Person gehören. Dieser Fehler wirkt sich

direkt auf die Personeninzidenz aus, da eine Person mehr gezählt wird. Die tumorbezogene Inzidenz wird dagegen nicht beeinflusst, wenn es sich medizinisch um zwei verschiedene Tumoren handelt.

Bei der Beurteilung dieser Datensätze haben Krebsregister mit Klartextangaben einen gewissen Vorteil, da sie die Gründe für die nicht eindeutige Zuordnung, wie z.B. Schreibfehler, direkt erkennen können und damit auch besser beurteilen können, ob es sich um eine oder zwei Personen handeln könnte.

Über das Ausmaß von Homonym- und Synonymfehlern in Krebsregistern liegen nur wenige Veröffentlichungen vor. In einer Untersuchung des bevölkerungsbezogenen Krebsregisters in Nordrhein-Westfalen wird eine Homonymrate von weniger als 0,5 % und ein Synonymfehler von weniger als 2 % aufgedeckt (Krieg et al. 2001). Im Record Linkage sollten die Kontrollnummern im Linkage-Verfahren so kombiniert werden, dass eine niedrige Homonym- und Synonymfehlerrate erreicht wird. Insgesamt kann angenommen werden, dass ein fehlerhaftes Record Linkage relativ geringe Auswirkungen auf die Höhe von Inzidenzraten hat.

### **4.1.2.3 Externe Faktoren**

Die Darstellung von Inzidenzraten erfolgt in epidemiologischen Krebsregistern nicht nur für die einzelnen Diagnosejahre im jeweils aktuellen Auswertungszeitraum, sondern umfasst auch die Abbildung langer Zeitreihen, um mögliche Trends in der Erkrankungshäufigkeit zu erkennen. Insbesondere die eventuellen Auswirkungen von Maßnahmen im Bereich der Primärtherapie spiegeln sich im zeitlichen Verlauf der Inzidenz wider. Ein Beispiel hierfür sind die bereits seit langen bestehenden Bestrebungen zur Einschränkung des Tabakkonsums, die zu veränderten Rauchgewohnheiten insbesondere bei Männern führten, was wiederum einen stetigen Rückgang der Lungenkrebsinzidenz bei Männern bewirkte.

Eine Abnahme der Erkrankungshäufigkeit kann bei unveränderten Bedingungen in der medizinischen Versorgungssituation der Bevölkerung und unter Berücksichtigung der zum Teil sehr langen Latenzzeiten für Krebserkrankungen zumeist auf eine abnehmende Verbreitung eines Risikofaktors für die Erkrankung interpretiert werden. Im Umkehrschluss darf jedoch eine erkennbare Inzidenzerhöhung nicht ausschließlich auf ein vermehrtes Vorkommen eines bekannten Risikofaktors oder auf das Vorliegen eines neuen Risikofaktors gedeutet werden.

Allein auf Datenbasis der epidemiologischen Krebsregistrierung ist nur in seltenen Fällen eine Klärung der genauen Ursachen einer Inzidenzveränderung möglich. Am Beispiel des weiblichen Brustkrebses können jedoch die sprunghaft angestiegenen Inzidenzraten eindeutig auf die Einführung des landesweiten Mammographie-Screenings im Jahr 2008 beziehungsweise 2001 für die Pilotregion Bremen zurückgeführt werden. Eine steigende Inanspruchnahme von Früherkennungsmaßnahmen, beispielsweise hervorgerufen durch den Beginn einer neuen Screeninguntersuchung, führt typischerweise durch die Vorverlegung der Diagnose zu einem starken Anstieg der Inzidenz und in den nachfolgenden Jahren wieder zu einem Rückgang der Neuerkrankungsraten (Abb. 18). Die vorzeitige Aufdeckung von Tumoren zeigt sich in den Daten der Krebsregister außerdem in einer Verschiebung der detektierten Tumorstadien in Richtung günstigerer Stadien (geringere Tumorgöße, kein Lymphknotenbefall und keine Fernmetastasierung). Die Krebsregister haben hier die Möglichkeit mit ihren Daten zur Inzidenz und den erfassten Tumorstadien eine wichtige Funktion in der Qualitätskontrolle eines organisierten Screeningprogramms zu übernehmen.

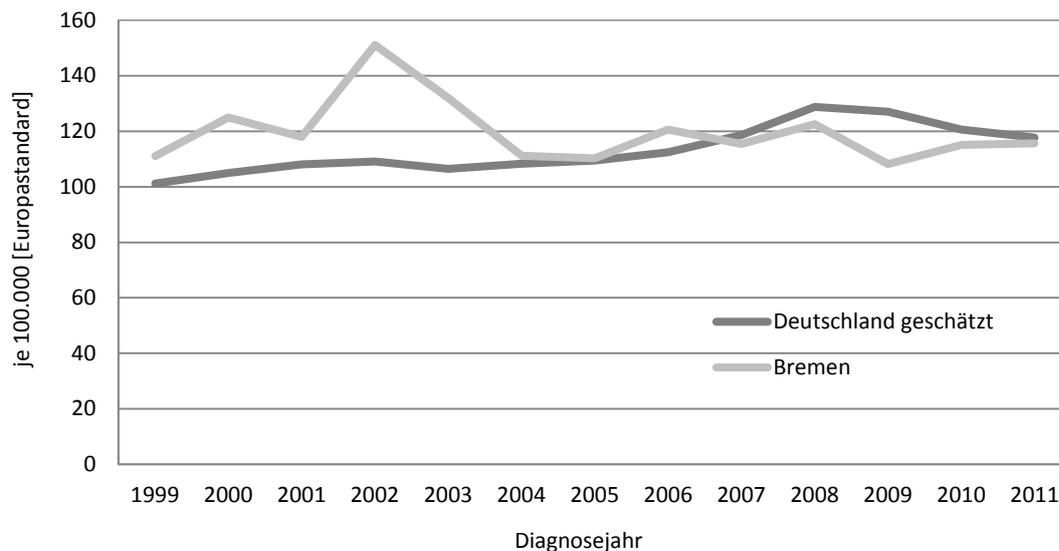


Abb. 18: Altersstandardisierte Inzidenzraten [Europastandard] beim weiblichen Brustkrebs dargestellt für den Diagnosezeitraum 1999-2011 auf Datenbasis des Bremer Krebsregisters und der geschätzten Inzidenz für Deutschland.

## 4.2 Mortalitätsraten

Die Registrierung von Daten zur Krebsmortalität ermöglicht den epidemiologischen Krebsregistern die Bereitstellung von wichtigen Indikatoren für die Beurteilung der gesundheitlichen Lage der Bezugsbevölkerung. Die Erfassung der Sterblichkeit erfolgt hierbei aus externen Datenquellen. Verwendet werden Daten aus den Einwohnermeldeämtern und aus der offiziellen Todesursachenstatistik und zusätzlich noch Angaben von den Todesbescheinigungen aller verstorbenen Einwohner des entsprechenden Bundeslandes.

Durch die regelmäßig durchgeführten Abgleiche der personenidentifizierenden Daten aus den Landeskrebsregistern mit den Daten der Einwohnermeldeämtern des entsprechenden Bundeslandes kann in den Registern eine zeitnahe Erfassung des aktuellen Vitalstatus der im Register erfassten Krebserkrankungsfälle erfolgen. Bei Vorliegen eines Sterbefalls wird das genaue Todesdatum des Patienten im Register gespeichert. Diese Angabe ist insbesondere für die Durchführung der Überlebenszeitanalysen von Bedeutung (s. hierzu auch Kapitel 4.4). Über den Abgleich mit dem Datenbestand der Einwohnermeldeämter erhält das Register zusätzlich noch Informationen über Fort- und Umzüge von registrierten Krebserkrankungsfällen. Die Kenntnis über Wegzüge aus dem Bundesland ist für ein Register wichtig, weil für diese Krebspatienten kein Abgleich des Vitalstatus mehr erfolgen kann. Dadurch werden Patienten im Register „unsterblich“ und beeinflussen somit durch ihre lange Überlebenszeit die Ergebnisse der Survivalanalysen. Fortzüge aus dem Einzugsgebiet werden deshalb im Register als „lost to follow-up“ markiert und nur bis zum Zeitpunkt des Fortzugs in Survivalanalysen berücksichtigt.

Um Angaben zur Todesursache von verstorbenen Krebspatienten zu erlangen, wird in Krebsregistern ein regelmäßiger, zumeist jährlicher Abgleich mit den Todesbescheinigungen aller verstorbenen Einwohner des entsprechenden Bundeslandes durchgeführt. Hier wird insbesondere das Grundleiden, also die Todesursache, die als ursächlich für den Tod angenommen wird, in der Registerdatenbank gespeichert. Diese Angabe ermöglicht bei Krebssterbefällen zusätzlich noch die Unterscheidung, ob Patienten „an“ oder „mit“ ihrer Krebserkrankung verstorben sind. Des Weiteren können durch den Abgleich mit den Todesbescheinigungen noch Krebssterbefälle aufgedeckt werden, die zu Lebzeiten von den behandelnden Ärzten nicht an das Register gemeldet worden sind – die sogenannten DCO- bzw. DCN-Fälle.

Die von Krebsregistern neben den Daten zur Krebsinzidenz veröffentlichten Daten zur Krebsmortalität in der Region basieren auf der amtlichen Todesursachenstatistik und beziehen sich nicht nur auf die im Register erfassten und verstorbenen Krebsfälle.

Die amtliche Todesursachenstatistik ist weltweit die einzige systematische Erhebung zum Krankheitsspektrum einer Nation und stellt damit eine grundlegende Datenbasis für die epidemiologische Forschung dar. Bereits seit Ende der 1940er Jahre werden in allen Ländern weltweit die Todesursachen nach den Empfehlungen der WHO erfasst. In Deutschland existieren erste Aufzeichnungen zu einzelnen Krankheiten bereits seit 1877. Eine Todesursachenstatistik wird seit 1905 erhoben (Statistisches Bundesamt 2014). Die Daten liegen für das frühere Bundesgebiet ab dem Jahr 1950 in schriftlicher Form vor und ab 1980 stehen Daten für Gesamtdeutschland in digitaler Form zur Verfügung. Ein Zugriff ist über die Homepage des Statistischen Bundesamts ([www.destatis.de](http://www.destatis.de)) oder über das Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes ([www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)) möglich. Rechtsgrundlage für die Erhebung der Todesursachen ist das Gesetz über die Statistik der Bevölkerungsbewegung und die Fortschreibung des Bevölkerungsstandes (Bevölkerungstatistikgesetz - BevStatG) vom März 1980 mit der reformierten Neufassung vom April 2013.

Die Todesursachenstatistik ist eine jährliche Vollerhebung aller Sterbefälle in Deutschland. Als Datengrundlage dienen die Todesbescheinigungen, die im Rahmen der bei Todesfällen erforderlichen Leichenschau vom Arzt ausgestellt werden. Dokumentiert werden hierauf u.a. die Personalien des Verstorbenen, Zeit und Ort des Todesfalls, die Todesart und die Todesursache als Freitext möglichst dargestellt über eine Kausalkette, die von der unmittelbaren Todesursache zum für das Sterben maßgebliche Grundleiden („als Folge von“) führt (s. Tab. 9). Des Weiteren hat der Arzt die Möglichkeit, weitere Erkrankungen in Zeile II zu vermerken.

Tab. 9: Vertraulicher medizinischer Teil der Todesbescheinigung nach Vorgabe der WHO.

Kausalkette	Todesursachen	Zeitdauer zwischen Beginn der Krankheit und Tod (in Stunden und Tagen)
I.a) Unmittelbare Todesursache	...	...
I.b) Die unmittelbare Todesursache ist Folge von	...	...
I.c) Ursächliches Grundleiden	...	...
II. Mit zum Tode führende Krankheiten	...	...

Die Todesbescheinigungen bestehen aus vier Blättern, die vom ausstellenden Arzt auf zwei Briefumschläge – einen vertraulichen und einen nicht-vertraulichen Teil verteilt werden. Der Aufbau des Formulars variiert geringfügig zwischen den einzelnen Bundesländern, da das Bestattungsrecht in Deutschland Sache der Länder ist und alle Bundesländer eigene Bestattungsgesetze erlassen haben – in Bremen ist es das Gesetz über das Leichenwesen. Nur der vertrauliche Teil der Todesbescheinigung enthält medizinische Angaben zu den Erkrankungen des Verstorbenen.

In die Dokumentation eines Todesfalls sind in Deutschland neben dem jeweils zuständigen Statistischen Landesamt noch das Standesamt für die Ausstellung der Sterbeurkunde und der Sterbefallzählkarte, das Meldeamt und das Gesundheitsamt, in dem die Todesbescheinigungen in den meisten Bundesländern für 30 Jahre archiviert werden, involviert (s. Abb. 19).

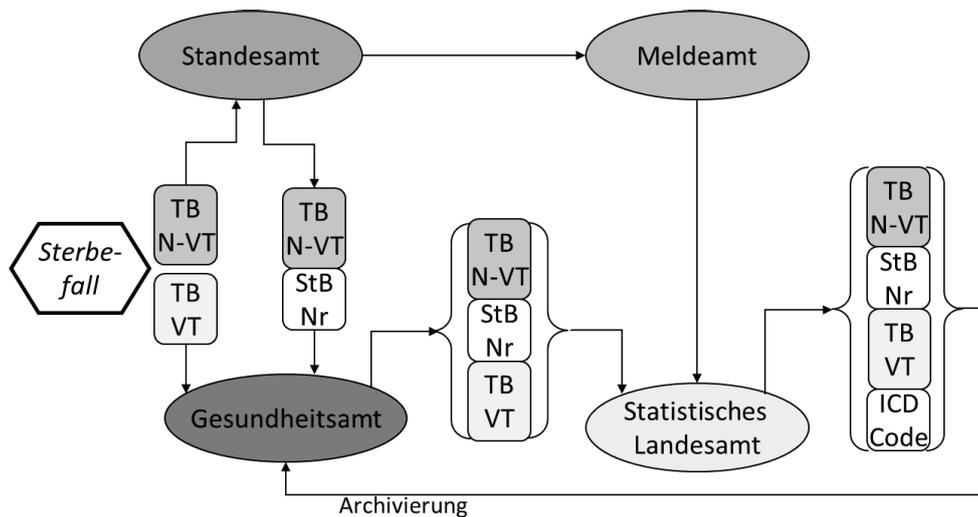


Abb. 19: Datenwege der Todesbescheinigungen (TB): Vom Sterbefall bis zur Archivierung in den Gesundheitsämtern (Abkürzungen: TB N-VT: nicht-vertraulicher Teil der TB; TB VT: vertraulicher Teil der TB; StB Nr: Sterbebuchnummer).

Für die Todesursachenstatistik werden nur bestimmte Teile der Todesbescheinigung ausgewertet. Die Statistik umfasst die Merkmale Anzahl Verstorbener, Alter, Geschlecht, Nationalität und die Diagnose des Grundleidens, die in den Statistischen Landesämtern nach der jeweils gültigen Version der ICD kodiert wird (10. Revision ab 1998). Gegenwärtig erfolgt in Deutschland noch eine monokausale Auswertung der Todesbescheinigungen, d.h., das Grundleiden ist die einzige Diagnose, die in die Todesursachenstatistik eingeht.

### 4.2.1 Berechnungsgrundlagen der Krebsmortalität

Die Daten zur Krebsmortalität auf Grundlage der Todesursachenstatistik werden zumeist für ein Kalenderjahr dargestellt. Die Sterblichkeit für eine bestimmte Untersuchungsregion wird hierbei, aufgrund der geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Mortalität, für Männer und Frauen getrennt aufgelistet.

Die wichtigsten epidemiologischen Kennzahlen zur Mortalität entsprechen denen der Inzidenz (s. Kapitel 4.1.1) und werden mit den gleichen Formeln berechnet. Hierzu gehört die absolute Anzahl der Sterbefälle, die unabhängig von der zugrunde liegenden Bevölkerung die tatsächliche Sterbelast an Krebserkrankungen verdeutlicht. Um einen Bezug zur zugrunde liegenden Bevölkerung zu schaffen, wird die Sterbeziffer - auch Mortalitätsziffer genannt - angegeben. Sie beschreibt das Verhältnis aus der Anzahl der Sterbefälle zur durchschnittlichen Bezugsbevölkerung. Diese rohe Mortalitätsrate wird hierbei zumeist auf 100.000 Einwohner bezogen.

Da das Lebensalter der größte Risikofaktor für das Versterben ist, unterscheiden sich die Sterberaten in den einzelnen Altersgruppen zum Teil sehr stark. Altersspezifische Sterberaten liefern hier mit der Angabe von Mortalitätsraten für einzelne Altersgruppen bessere Informationen zur Sterblichkeit.

Für einen Vergleich der Mortalität zwischen verschiedenen Populationen ist ebenso wie bei der Inzidenz eine Anpassung der Altersstruktur der jeweiligen Bevölkerung notwendig. Durch die direkte Altersstandardisierung wird die Sterberate der Studienpopulation auf eine Standardbevölkerung mit vorgegebener Altersstruktur übertragen. Bei diesen standardisierten Sterbeziffern muss, wie auch schon bei den standardisierten Inzidenzraten, beachtet werden, dass es sich nicht um reale, sondern um fiktive Größen handelt, deren Aussagekraft von der Wahl der Standardbevölkerung abhängig ist.

Für die Darstellung der Sterblichkeit stehen noch zwei weitere, nur mortalitätsbezogene Kennziffern zur Verfügung.

#### *Verlorene Lebensjahre (Potential Years of Life Lost – PYLL)*

Bei diesem Indikator wird berücksichtigt, dass der Tod in jüngeren Jahren zu einem größeren Verlust an Lebensjahren führt als der Tod bei Personen mit einem höheren Lebensalter. Diese Kennziffer, die häufig auch als vorzeitige Mortalität bezeichnet wird, ist besonders geeignet für

den Vergleich von verschiedenen Todesursachen und deren Auswirkungen auf die Gesellschaft. Ausgehend von einer vorgegebenen Altersobergrenze, die zumeist bei 65 Jahren liegt, werden von allen Todesfällen, die vor dieser Altersgrenze verstarben, die nicht gelebten Jahre aufsummiert:

$$VLJ_{(1-64)} = \sum_{i=1}^{64} d_i \times \left( 65 - \frac{UG_i + OG_i}{2} - 0,5 \right), \text{ wobei}$$

- $VLJ_{(1-64)}$  = Verlorene Lebensjahre (zwischen 1 und 64 Jahre),  
 $d_i$  = Anzahl der Sterbefälle in der jeweiligen Altersklasse  $i$ ,  
 $UG_i$  = Untere Grenze der jeweiligen Altersklasse  $i$ ,  
 $OG_i$  = Obere Grenze der jeweiligen Altersklasse  $i$ .

Bei der Berechnung der  $VLJ$  wird die Altersgruppe der unter Einjährigen zumeist ausgeschlossen, da es durch die Anzahl der Säuglingssterbefälle und der damit verbundenen hohen Zahl an verlorenen Lebensjahren zu einer starken Beeinflussung der Ergebnisse kommen würde.

Über die Höhe der oberen Altersgrenze gibt es keine festen Vorgaben. Sie liegt üblicherweise bei 65 Jahren, kann je nach Fragestellung aber auch angehoben oder gesenkt werden. Ebenso ist die untere Grenze flexibel und könnte beispielsweise für eine Untersuchung der erwerbstätigen Bevölkerung auf 20 Jahre angehoben werden. Es könnte so der Altersbereich 20 bis 65 Jahre analysiert werden.

Für eine Vergleichbarkeit des Indikators der  $VLJ$  in Populationen mit verschiedenen Altersstrukturen können die  $VLJ$  ebenso wie die Sterberaten altersstandardisiert werden und je 100.000 Einwohner angegeben werden. Mit den Berechnungen von oben erhält man dann:

$$VLJ_{(1-64)St} = \frac{\sum_{i=1}^{64} d_i \times \left( 65 - \frac{UG_i + OG_i}{2} - 0,5 \right) \times \frac{N_i^*}{N_i}}{\sum_{i=1}^{64} N_i^*} \times 100.000, \text{ wobei}$$

- $VLJ_{(1-64)St}$  = Verlorene Lebensjahre altersstandardisiert (zwischen 1 und 64 Jahre),  
 $N_i^*$  = Anzahl Personen der Altersklasse  $i$  in der Standardbevölkerung,  
 $N_i$  = Umfang der durchschnittlichen Bevölkerung der Altersklasse  $i$ .

Der Anteil an verlorenen Lebensjahren ist bei Männern in allen Ländern fast doppelt so hoch wie bei Frauen (OECD 2009). In Deutschland wiesen Männer im Jahr 2013 979.873 verlorene Lebensjahre auf im Vergleich zu Frauen mit 527.131 Jahren. Nach Altersstandardisierung [Eu-

ropastandard] ergeben sich 2.690 verlorene Jahre je 100.000 Männer bzw. 1.487 Jahre je 100.000 Frauen. Die Hauptursachen einer vorzeitigen Mortalität vor dem Alter von 65 Jahren sind bei beiden Geschlechtern Krebserkrankungen mit einem Anteil von 24,7 % bei Männern und 41,5 % bei Frauen gefolgt von äußeren Ursachen (Verletzungen, Vergiftungen, Unfälle) 23,7 % und 14,1 % und an dritter Stelle Herz-Kreislaufkrankungen mit 17,5 % bei Männern und 13,0 % bei Frauen ([www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)).

### *Vermeidbare Sterbefälle*

Der Indikator „vermeidbare Sterbefälle“ bezeichnet Sterbefälle, die bei angemessener Prävention oder Therapie in bestimmten Altersgruppen hätten verhindert werden können. Auf internationaler Ebene gibt es keine einheitliche Definition über die dazugehörigen Diagnosegruppen. In Deutschland wird zumeist die Definition aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes verwendet, die sich nach einem Konzept des Sachverständigenrates für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen richtet (s. Tab. 10). In den letzten Jahrzehnten ist die Zahl der vermeidbaren Sterbefälle kontinuierlich gesunken. Während im Jahr 1990 noch 24,7 vermeidbare Sterbefälle pro 100.000 Einwohner registriert wurden, liegt die Zahl im Jahr 2014 nur noch bei 10,7 Sterbefällen je 100.000 Einwohner (RKI 2015).

Tab. 10: Definition der „vermeidbaren Sterbefälle“ nach dem Konzept des Sachverständigenrates für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen [Quelle: Statistisches Bundesamt].

Todesursache	ICD-10- Kode	Alter
Alle Krankheiten (Säuglingssterbefälle)	...	Unter 1
Tuberkulose und Folgezustände der Tuberkulose	A15 – A19, B90	5 - 64
Bösartige Neubildungen d. Gebärmutterhalses	C53	5 - 64
Hodgkin-Krankheit	C81	5 - 34
Chronisch rheumatische Herzkrankheiten	I05 – I09	5 - 64
Bluthochdruck	I10 – I15	5 - 64
Zerebrovaskuläre Krankheiten	I60 – I69	5 - 64
Krankheiten der Appendix	K35 – K38	5 - 64
Gallensteine, Gallenblasenentzündung	K80 – K83	5 - 64
Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett	O00 – O99	15 - 49

### 4.2.2 Einflussfaktoren auf die Krebsmortalität

Da in epidemiologischen Krebsregistern die Daten zur Krebsmortalität aus externen Datenquellen übernommen werden, haben registerinterne Arbeitsprozesse keine direkten Auswirkungen auf die Daten. Mögliche Einflussfaktoren auf die Datenbasis zur Sterblichkeit sind daher bereits im Vorfeld, sowohl bei der Ausstellung der Todesbescheinigungen als auch bei der Erstellung der Todesursachenstatistik, zu suchen und auch zu finden.

#### 4.2.2.1 Ausfüllen der Todesbescheinigung

Die Qualität von Mortalitätsdaten hängt entscheidend von der korrekten Erkennung der Erkrankung ab, die den Tod verursacht hat. Die ärztliche Leichenschau und das anschließende korrekte Ausfüllen der Todesbescheinigung haben somit einen hohen Stellenwert in der Vermeidung von Fehlern in der Todesursachenstatistik. Die Dokumentation des Krankheitsverlaufs in einer Kausalkette kann Ärzte vielfach vor Probleme stellen, weil zum Beispiel

- der Patient an mehreren Grunderkrankungen litt,
- der Patient im hohen Alter an „Altersschwäche“ verstarb,
- der Arzt den Patienten mit seiner Krankengeschichte nicht kennt und keine Krankenakte vorhanden ist, wie bei Todesfällen im häuslichen Umfeld,
- eine natürliche aber unklare Todesursache vorliegt, die nicht durch eine Obduktion geklärt werden kann; die Obduktionsrate liegt in Deutschland bei unter 1 %,
- der Arzt nur über unzureichende Kenntnisse über die Erstellung einer Kausalkette nach den Richtlinien der WHO verfügt.

Neben fehlerhaft angegebenen Todesursachen enthalten Todesbescheinigungen auch teilweise unvollständige oder ungebräuchliche Diagnosen. Zusätzlich kommt erschwerend hinzu, dass Todesbescheinigungen handschriftlich vom Arzt ausgefüllt werden und dadurch eine schlechte Lesbarkeit aufweisen können, wie das Beispiel einer Todesbescheinigung aus dem Bremer Mortalitätsindex in Abb. 20 zeigt.

Der vertrauliche Teil der Todesbescheinigung mit den Angaben zur Todesursache wird vom Arzt direkt an das zuständige Gesundheitsamt geschickt. Dort erfolgt eine inhaltliche Prüfung der Bescheinigung hinsichtlich der Plausibilität der angegebenen Diagnosen in Bezug auf Alter und Geschlecht der verstorbenen Person.

Todesursache/Klinischer Befund <small>(nicht Endzustände wie Atemstillstand, Herz-Kreislaufversagen, Kachexie, Verbluten)</small>		Zeitsdauer zwischen Beginn der Krankheit und Tod	Erläuterungen
I a) Unmittelbare Todesursache (z. B. Pneumonie)	<i>Subduallämie</i>	<i>thude</i>	Unmittelbar zum Tode führende Krankheit
b) Diese ist eine Folge von (z. B. Lungenembolie)			Vorangegangene Ursachen
c) Hierfür ursächl. Grundleiden (z. B. Thrombose)	<i>Sturz aus d. Höhe</i>	<i>1 Tag</i>	Krankheiten, die die unmittel- bare Todesursache unter a) herbeigeführt haben, mit der ursprünglichen Ursache (Grund- leiden) an letzter Stelle
II Mit zum Tode führende Krank- heiten, die nicht mit dem Grund- leiden in Zusammenhang stehen (z. B. Diabetes)	<i>Morbus Crohn</i>		Andere wesentliche Krankheiten Krankheiten, die zum Tode beigetragen haben, ohne mit der unmittelbaren Todesursache oder dem Grundleiden in Zusammenhang zu stehen
Epikrise <small>Nähere Angaben zum Todesfall, beim nichtnatürlichen Tod zum Hergang und zur Ursache der Schädigung</small>			
<p><i>7.10. Mann beim Kurlaufen; dir. Ursache ein Stoffwechsel; im Verlauf zu Hause Grund → ER 8.10. 2<sup>30</sup> klin. beginnende Decubitus → OP war &amp; mehr indiv. ; auch bei ...</i></p>			
Todesart		<input checked="" type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Abb. 20: Beispiel einer schlecht lesbaren Todesbescheinigung aus dem Bremer Mortalitätsindex.

#### 4.2.2.2 Kodierung des Grundleidens

Die Kodierung des Grundleidens erfolgt in den Statistischen Landesämtern durch speziell geschulte Signierer. Hierbei handelt es sich zumeist jedoch nicht um Mediziner, sondern um Verwaltungsangestellte. Die ärztlichen Angaben auf der Todesbescheinigung bilden die Grundlage für die Generierung des Todesursachenkodes. Aus datenschutzrechtlichen Bestimmungen können von den Signierern bei Unklarheiten keine Nachfragen beim leichenschauenden Arzt durchgeführt werden. Es erfolgt eine manuelle Auswahl des Grundleidens.

In den letzten Jahren gibt es vermehrt Publikationen, die sich mit der Qualität der Todesursachenstatistik beschäftigen. In der Studie von Klug et al. (2009) wurde ein Vergleich der ICD-Kodierungen zwischen Mortalitätsstatistik und studieninterner Nachkodierung durchgeführt. Die Untersuchung ergab mit einem gewichteten Kappa von 0,67 für die Gesamtübereinstimmung eine nicht optimale Übereinstimmung der Kodierungen. Innerhalb der Krankheitskapitel wiesen die Neubildungen mit einem Kappa von 0,88 eine relativ hohe Übereinstimmung auf. Eine weitere Studie beschäftigte sich mit Kodierungsproblemen am Beispiel ischämischer Herzkrankheiten (Andersohn et al. 2011). Bei regionsbezogenen Analysen der Todesursachenstatistik wurden regional uneinheitliche ICD-Kodierungen aufgedeckt. Erklärungsansätze hierfür werden in den individuellen Kodiergewohnheiten der Signierer der Landesämtern gesehen.

Im Bremer Krebsregister wurde auf Datenbasis des Registers ein Vergleich zwischen der offiziell vom Statistischen Landesamt vergebenen Kodierung des Grundleidens und der intern im Register erfolgten Kodierung durchgeführt. Für die Sterbejahre 2000 – 2011 wurden 25.847

Todesbescheinigungen von verstorbenen Krebspatienten analysiert. Die ICD-Kodes des Grundleidens zeigen bei beiden Kodierungen eine ähnliche Verteilung auf die einzelnen Kapitel der ICD-10 (Tab. 11). Größere Differenzen sind bei infektiösen und parasitären Erkrankungen, bei psychischen Erkrankungen und bei Krankheiten des Urogenitalsystems beobachtbar. Die Unterschiede liegen hier zwischen 29 und 55 %. Insbesondere bei Todesursachen mit kleinen

Tab. 11: Vergleich der ICD-10-Kodierung zwischen Todesursachenstatistik des Statistischen Landesamts (StaLA) und dem Bremer Krebsregister (BKR) für verstorbene Krebspatienten im Sterbezeitraum 2000-2011.

ICD-10	Todesursachen	StaLA	BKR	StaLA	BKR	Proz. Abweich.
		N <sub>StaLa</sub>	N <sub>BKR</sub>	Prozentualer Anteil		$\frac{N_{StaLa} - N_{BKR}}{N_{StaLa}}$
A00-T98	Alle Todesursachen	25.847	25.847	100%	100%	
A00-B99	Bestimmte infektiöse u. parasitäre Krankh.	319	143	1,2%	0,6%	-55%
C00-D48	Neubildungen	19.997	20.916	77,4%	80,9%	+5%
D50-D89	Krankh. des Blutes u. d. blutbild. Organe	4	6	0,0%	0,0%	+50%
E00-E90	Endokrine, Ernährungs- u. Stoffwechselkrankh.	152	130	0,6%	0,5%	-14%
F00-F99	Psychische u. Verhaltensstörungen	210	149	0,8%	0,6%	-29%
G00-G99	Krankh. des Nervensystems	35	68	0,1%	0,3%	+94%
H00-H95	Krankh. d. Sinnesorgane	0	0	0,0%	0,0%	-
I00-I99	Krankh. d. Kreislaufsystems	3.239	2.889	12,5%	11,2%	-11%
J00-J99	Krankh. d. Atmungssystems	801	599	3,1%	2,3%	-25%
K00-K93	Krankh. d. Verdauungssystems	480	431	1,9%	1,7%	-10%
L00-L99	Krankh. d. Haut u. d. Unterhaut	4	10	0,0%	0,0%	+150%
M00-M99	Krankh. d. Muskel-Skelettsystems u. d. Bindegew.	2	9	0,0%	0,0%	+350%
N00-N99	Krankh. d. Urogen.systems	213	123	0,8%	0,5%	-42%
O00-O99	Schwangerschaft, Geburt	0	0	0,0%	0,0%	-
P00-P96	Best. Zustände in Perinatalphase	0	0	0,0%	0,0%	-
Q00-Q99	Angeborene Fehlbildungen	0	4	0,0%	0,0%	-
R00-R99	Symptome u. abnorme klin. u. Laborbefunde	239	182	0,9%	0,7%	-24%
S00-T98 / V01-Y98	Verletzungen, Vergiftungen, äußerer Ursachen	152	188	0,6%	0,7%	+24%

Fallzahlen entstehen große Differenzen aufgrund der geringen Besetzung der Gruppen. Insgesamt sind im Beobachtungszeitraum 77,4 bzw. 80,9 % der im Register erfassten und verstorbenen Krebspatienten an ihrer Krebserkrankung verstorben. Eine detaillierte Betrachtung dieser Patientengruppe (n=19.997) hinsichtlich der kodierten Krebserkrankung als Todesursache im Statistischen Landesamt und im Bremer Krebsregister deckt zum Teil erhebliche Unterschiede zwischen den beiden Kodierungen innerhalb dieses ICD-Kapitels auf (Tab. 12).

Die größte Differenz mit einer Abweichung bei 78,8% der Fälle weist der Kode C97 auf; Ursache hierfür ist die Angabe von mehreren Metastasenlokalisationen auf der Todesbescheinigung, die von Signierern fälschlicherweise jeweils als Sitz eines Primärtumors beurteilt werden können.

Tab. 12: Ausgewählte Krebstodesursachen des Sterbezeitraums 2000-2011 mit Anzahl Sterbefälle und Angabe der prozentualen Abweichung von der Kodierung des Grundleidens im Bremer Krebsregister.

ICD-10	Todesursachen	StaLA Sterbefälle [N]	Prozentualer Anteil abweichend von Kodierung im Krebsregister
C00-C14	Mund-Rachenraum	502	18,9%
C15	Speiseröhre	549	8,4%
C16	Magen	954	7,2%
C18-C21	Dickdarm	2.276	10,7%
C22	Leber	654	38,1%
C25	Pankreas	1.423	4,7%
C32	Kehlkopf	109	12,8%
C33-C34	Lunge	4.960	5,9%
C43	Malignes Melanom	160	27,5%
C50	Brustkrebs	1.161	10,6%
C53	Gebärmutterhals	136	7,4%
C54/55	Gebärmutterkörper	137	11,7%
C56	Ovar	495	5,3%
C61	Prostata	957	13,0%
C67	Harnblase	626	27,8%
C70-C72	Zentrales Nervensystem	571	22,6%
C80	Unbekannter Primärtumor	1038	36,4%
C82-C95	Leukämien und Lymphome	1.315	22,3%
C97	Primärtumoren an mehreren Lokalisationen	637	78,8%

Diese Form der Fehlkodierung tritt ebenfalls bei Krebserkrankungen der Leber (C22) auf, da dieses Organ häufig „nur“ der Sitz von Metastasen und nicht die Lokalisation des Primärtumors ist.

Häufig sind auch Lesefehler als Ursache für die Abweichungen zwischen den Kodierungen erkennbar. Besonders auffallend ist hier die Kodierung des malignen Melanoms (C43) mit einer Abweichung von 27,5%; zumeist wird hier ein multiples Myelom (C90) irrtümlich als ein malignes Melanom verschlüsselt.

Die Gesamtzahl an Krebssterbefällen zeigte in der Summe über alle Krebstodesursachen keine große Abweichung zwischen den beiden Kodierungen. Innerhalb dieser Erkrankungsgruppe (C00-C97) traten jedoch große Verschiebungen auf, die sich in einigen Fällen zwar in der Summe gegenseitig aufheben können. Bei einer detaillierteren Darstellung der Sterbefälle in fünf Jahreshalbsgruppen werden die Unterschiede jedoch erkennbar bleiben, weil eine Zuordnung von gleichen Altersgruppen in diesen Fällen eher unwahrscheinlich ist.

Bei der monokausalen Todesursachenstatistik mit ihrem umfangreichen Regelwerk wird für die manuelle Kodierung immer die Gefahr bestehen, dass sie von den Erfahrungen und dem Wissen der Signierer geprägt ist.

Für die Verbesserung der Kodierung wird bereits seit mehreren Jahren ein elektronisches Kodiersystem (IRIS) entwickelt. Ziel dieser Entwicklung ist die vollständige Erfassung aller auf der Todesbescheinigung vorhandener Diagnosen und deren multikausale Verschlüsselung. Durch die automatische Auswahl des Grundleidens soll eine objektive Vergleichbarkeit der Daten gewährleistet werden. Die Hauptkritikpunkte an der gängigen Todesursachenstatistik, wie die monokausale Auswertung und die schlechte Vergleichbarkeit, wären mit der bundesweiten Einführung von IRIS aus dem Weg geräumt. Das Kodiersystem IRIS wird entwickelt und gepflegt von einer internationalen Entwicklergruppe mit Fachleuten aus Schweden, Frankreich, Ungarn, Italien und Deutschland, die sich zum IRIS-Institut zusammengeschlossen haben, Geschäftsstelle ist im DIMDI. In Deutschland ist das Statistische Bundesamt für die technische Konzeption zuständig. Sukzessive soll das System in den Routinebetrieb aller Statistischen Landesämter implementiert werden. International wird die Software bereits in 14 Ländern eingesetzt und 16 weitere testen die Anwendung. Durch dieses internationale Projekt wird eine nationale und internationale Standardisierung der Erfassung von Todesursachen vorangetrieben.

### 4.3 Krebsprävalenz

Die Prävalenz ist eine epidemiologische Maßzahl für die Häufigkeit einer Erkrankung in der Bevölkerung. Bestimmt wird die Prävalenz über die Anzahl der Personen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt an der Krankheit erkrankt sind und weder geheilt noch verstorben sind. Die Anwendung dieser Definition für die Krebsprävalenz ist jedoch problematisch, weil es sich bei Krebserkrankungen um eine chronische Erkrankung handelt, bei der der Zustand „geheilt“ nur schwer zeitlich festgelegt werden kann. Selbst nach Abschluss einer erfolgreichen Primärtherapie können Krebspatienten frühestens erst nach mehreren Jahren bei einem metastasen- und rezidivfreien Krankheitsverlauf als „geheilt“ betrachtet werden.

Da es auf Bevölkerungsebene nicht möglich ist, den Anteil von „noch erkrankten“ und „geheilten“ Personen zu bestimmen, wird die Krebsprävalenz über die sogenannte partielle Prävalenz bestimmt (Pisani et al. 2002). Hierbei erfolgt ein zeitlicher Bezug zum Zeitpunkt der Neuerkrankung. So wird mit der 5-Jahresprävalenz die Anzahl der am Stichtag in der untersuchten Bevölkerung lebenden Krebspatienten angegeben, deren Diagnose innerhalb der letzten fünf Jahr gestellt wurde. Üblicherweise werden 1-, 2-, 3-, 5- und 10-Jahresprävalenzen bestimmt. Bei den kürzeren Prävalenzzeiten werden dabei eher Personen gezählt, die sich aktuell zumeist noch in der Therapie befinden, während in der 10-Jahresprävalenz vermehrt Personen sind, die auch bereits als „geheilt“ angesehen werden könnten.

Mit der Bestimmung der Krebsprävalenz wird eine wichtige Kenngröße für die Versorgungsforschung und für gesundheitspolitische Entscheidungen bereitgestellt, die eine Abschätzung der Ressourcenbelastung im Gesundheitswesen ermöglicht.

#### 4.3.1 Berechnungsgrundlagen der Krebsprävalenz

Methodisch lässt sich die Krebsprävalenz als ein zusammenfassendes Maß aus Inzidenzraten und Überlebenszeiten verstehen (RKI 2010). Die Höhe der Krebsprävalenz wird dabei durch die Höhe der Neuerkrankungsrate und durch die Überlebenszeit der Patienten bestimmt. Auf diesen Ansatz basiert eine von der IARC verwendete Schätzmethode zur Prävalenz, die auch im Rahmen des GLOBACAN-Programms genutzt wird (Pisani et al. 2002; Bray et al. 2013). Bei dieser Methode werden partielle Prävalenzen  $P$  aus den geschätzten Inzidenzen im Beobach-

tungszeitraum und den aktuellen Überlebensraten geschätzt. Diese Methode wurde ebenfalls vom ZfKD für die deutschlandweite Prävalenzschätzung verwendet (RKI 2010).

Neben dieser Methode kann die Krebsprävalenz auch als direkte Zählmethode der im Krebsregister gemeldeten und zum Stichtag lebenden Personen bestimmt werden. Diese Methode ist in den europäischen Krebsregistern weitverbreitet; die Anwendung kann über die Software „PREVAL“ erfolgen (Krogh & Micheli 1996). Auch in der europäischen Verbundstudie EURO-PREVAL wurde die Zählmethode zur Schätzung der Krebsprävalenz in verschiedenen europäischen Ländern genutzt (Capocaccia et al. 2002; Forman et al. 2003; Moller et al. 2003).

Eine weitere Software für die Anwendung der Zählmethode wurde vom Krebsregister New South Wales in Australien entwickelt (Yu & O’Connell 2008). Dieses anwenderfreundliche SAS-Modul wurde unter anderem im Bremer Krebsregister und im Krebsregister Rheinland-Pfalz implementiert. Die Ergebnisse der Prävalenzschätzungen werden als absolute Zahlen, rohe Rate pro 100.000 Einwohner oder als prozentualer Anteil der Bezugsbevölkerung angegeben.

#### **4.3.2 Einflussfaktoren auf die Krebsprävalenz**

Eine valide Schätzung der Krebsprävalenz kann in epidemiologischen Krebsregistern nur erfolgen, wenn die Datenbasis eine gute Datenqualität aufweist. Neben einer vollzähligen Erfassung der Krebsneuerkrankungsfälle ist insbesondere die Erfassung des aktuellen Vitalstatus der registrierten Patienten von Bedeutung. Hierfür sollte, neben dem jährlichen Abgleich mit den Todesbescheinigungen, auch ein regelmäßiger Abgleich mit den Meldeamtsdaten erfolgen, um den Vitalstatus und den eventuellen Wegzug von Krebspatienten dokumentieren zu können.

Bei einem Vergleich von Krebsprävalenzen zwischen verschiedenen Registern muss beachtet werden, dass der Erfassungszeitraum eines Registers sich auf die Höhe der Prävalenz auswirkt. Je länger ein Register bereits Daten erfasst, d.h. je länger die Follow-up-Periode ist, desto höher sind die Prävalenzraten. Eine hohe Krebsprävalenz kann sowohl eine hohe Neuerkrankungsrate als auch eine hohe Lebenserwartung mit höheren Überlebenswahrscheinlichkeiten widerspiegeln. Da in epidemiologischen Krebsregistern keine Bestimmung der Personen möglich ist, die als geheilt anzusehen sind, werden die Prävalenzraten immer einen gewissen Grad an Überschätzung beinhalten.

## 4.4 Überlebenszeiten

Krebserkrankungen fordern in Deutschland mit über 475.000 Neuerkrankungen und mehr als 220.000 Sterbefällen pro Jahr (RKI & GEKID 2015) hohe Ressourcen im Gesundheitswesen. Bei den zahlreichen Maßnahmen zur Krebsbekämpfung sind neben der primären Prävention insbesondere Maßnahmen im Rahmen der sekundären und tertiären Prävention von entscheidender Bedeutung bei der Eingrenzung dieser Erkrankung. Hierzu zählen sowohl Krebsfrüherkennungsuntersuchungen, die durch die frühzeitige Entdeckung von Tumoren, welche sich noch in kleinen und prognostisch günstigen Erkrankungsstadien befinden, das Ziel verfolgen, die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten zu erhöhen. Als auch der Einsatz von gezielten, individuellen und möglichst kurativen Therapien oder, falls keine Heilung mehr erfolgen kann, von palliativen Therapien, die eine Verlängerung der Überlebenszeit der betroffenen Patienten bewirken können.

Die Beurteilung der Effektivität der einzelnen Maßnahmen kann neben einer ersten, vergleichenden Betrachtung der Inzidenz- und Mortalitätsraten zumeist auch über eine Analyse der Überlebenszeit der Patienten erfolgen. Eine Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit kann sich zum einen in einem Rückgang der krebsspezifischen Sterblichkeit ausdrücken, d.h., der Anteil an geheilten Patienten erhöht sich, und zum anderen in einer Verschiebung des Sterbezeitpunkts in ein höheres Lebensalter. Da Krebserkrankungen zu den chronischen Erkrankungen gehören, wird unter Heilung hier verstanden, dass sich die Lebenserwartung der Patienten der der allgemeinen Bevölkerung angleicht.

Bei der statistischen Auswertung von Überlebenszeiten muss sich das Beobachtungskriterium trotz der Namensgebung (im Englischen auch „Survival analysis“ genannt) jedoch nicht immer nur auf den Zeitpunkt des Todes der Patienten beziehen. Unter dem Begriff „Überlebenszeitanalysen“ werden allgemein Methoden zusammengefasst, die den Zeitraum von einem definierten Anfangspunkt bis zum Eintritt eines Ereignisses untersuchen. So werden diese Verfahren auch als Verlaufsdatenanalyse oder Ereignisanalyse betitelt und können sich zum Beispiel auch auf die Dauer der Arbeitslosigkeit oder die Dauer der Ehe beziehen (Blossfeld 2010).

In onkologischen Kontexten wird neben der Betrachtung der Zeitspanne bis zum Tod des Patienten, also dem Gesamtüberleben - zumeist abgekürzt als OS für engl. overall survival -, üblicherweise auch die Zeit ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (progressionsfreies Überleben, engl. progression free survival - PFS) bestimmt oder das Intervall des krankheitsfreien

Überlebens (engl. disease free survival - DFS), welches insbesondere bei Studien zur Beurteilung einer adjuvanten Therapie als Endpunkt eine wichtige Rolle spielt. Die Zielgrößen in Überlebenszeitanalysen können somit das Auftreten eines Rezidivs oder einer Metastase, die Tumorprogredienz oder der Tod des Patienten sein. Als Beginn der Zeitspanne kann der Eintritt des Probanden in eine klinische Studie, der Zeitpunkt der Diagnosestellung oder der Therapiebeginn definiert werden.

Epidemiologischen Krebsregistern ist es, aufgrund des Nichterfassens von Krankheitsverläufen und angewandten Therapien, nur möglich, das Gesamtüberleben der Patienten ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung zu bestimmen. Trotz dieser Einschränkung stellen die von Krebsregistern ermittelten Überlebenswahrscheinlichkeiten von Krebspatienten eine bedeutsame epidemiologische Kenngröße dar, weil viele Krebserkrankungen noch immer mit einem erhöhten Sterberisiko verknüpft sind. Anders als in klinischen Studien, in denen zumeist im Rahmen von Untersuchungen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten, das Überleben von Patienten anhand von selektierten Probanden bestimmt wird, werden in epidemiologischen Krebsregistern bevölkerungsbezogene Überlebenszeitanalysen durchgeführt. Nur so können repräsentative Aussagen über die onkologische Versorgung in einer Region getroffen werden und mögliche zeitliche oder regionale Unterschiede können als Hinweis auf eventuelle Fortschritte in der Therapie oder für die Bewertung von Maßnahmen der Sekundärprävention genutzt werden.

In den folgenden Abschnitten dieses Kapitels erfolgt eine Beschreibung der in Krebsregistern angewandten Methoden zur Überlebenszeitberechnung mit einer anschließenden Auflistung der speziellen Anforderungen an die Qualität der zugrundeliegenden Daten und der Darstellung von möglichen Einflussfaktoren auf Überlebenszeitanalysen.

##### **4.4.1 Methoden der Überlebenszeitanalyse**

Die statistischen Methoden zur Überlebenszeitanalyse schätzen, auf Basis der zugrunde liegenden Daten, die Wahrscheinlichkeit eines Ereigniseintritts. Die zentrale Funktion ist hierbei die Überlebensfunktion  $S(t)$ , definiert als

$$S(t) = P(T > t).$$

Die Überlebenszeit wird hierbei als  $T$  bezeichnet und die Verteilung dieser Zufallsvariable wird über die Survivalfunktion  $S(t)$  abgebildet. Die Funktion gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass die Überlebenszeit  $T$  Werte annimmt, die größer sind als der konkrete Zeitpunkt  $t$ .

Es wird davon ausgegangen, dass  $S(0) = 1$  ist, d.h., zu Beginn der Beobachtung beziehungsweise bei der Analyse von Krebsregisterdaten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose leben noch 100 % der Patienten. Die Überlebensfunktion ist mit zunehmender Zeit  $t$  monoton fallend und zeigt den prozentualen Anteil der jeweils noch lebenden Patienten zu späteren Zeitpunkten. Standardmäßig wird in Krebsregistern die Überlebenswahrscheinlichkeit für fünf Jahre nach Diagnosestellung angegeben; daneben kann je nach Fragestellung und Datengrundlage auch das 1-, 3- oder 10-Jahres-Überleben dokumentiert werden. Die Analyse der Überlebenszeit von Krebspatienten erfolgt in Krebsregistern zumeist differenziert nach Geschlecht und Tumordiagnose. Des Weiteren kann nach Alter, Tumorstadium, Histologie oder Wohnregion stratifiziert werden.

Aufgrund der teilweise langen Überlebenszeiten von Krebspatienten und der fortlaufenden Erfassung von neuen Erkrankungsfällen im Register treten bei Überlebenszeitanalysen auch immer Fälle auf, die am Ende der gewählten Beobachtungszeit noch nicht verstorben sind beziehungsweise bei denen das interessierende Ereignis noch nicht eingetreten ist, oder die innerhalb des Beobachtungszeitraums vor Eintritt des Ereignisses aus der Erfassungsregion verzogen sind (lost to follow-up). Von diesen Patienten ist nur bekannt, dass die Ereigniszeit  $T$  größer ist als der Zeitpunkt  $t$ , an dem der Patient zum letzten Mal ereignisfrei beobachtet wurde ( $T > t$ ). Solche Beobachtungen werden als rechtszensiert bezeichnet. Diese Patienten werden in den Analysen als sogenannte zensierte Beobachtungen nur mit ihrer bis zu diesem Zeitpunkt vorliegenden Mindestüberlebenszeit berücksichtigt. In grafischen Abbildungen erfolgt eine gesonderte Markierung der Zensierungszeitpunkte.

#### *Schätzung des beobachteten (absoluten) Überlebens*

In epidemiologischen Krebsregistern werden für die Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeiten vor allem nichtparametrische Verfahren der Sterbetafelmethode (engl. life table method oder actuarial method) und die Kaplan-Meier-Schätzung (auch Produkt-Limit-Methode) verwendet. In beiden Verfahren wird von einer retrospektiven Kohorte ausgegangen und die Beobachtungszeit der Patienten ab dem Zeitpunkt der Diagnose in Intervalle eingeteilt. Für diese Intervalle werden die jeweiligen Überlebensraten berechnet, die dann über den gesam-

ten Beobachtungszeitraum zu einer kumulativen Überlebensrate multipliziert werden. Bei den Raten handelt es sich um den Anteil der jeweils überlebenden Patienten im Verhältnis zur jeweiligen Gesamtzahl der unter Risiko stehenden Patienten. Die Schätzung von  $S(t)$  ist damit definiert durch:

$$\hat{S}(t) = \prod_{t(i) \leq t} \frac{x_i - d_i}{x_i}$$

$d_i$  = Anzahl Fälle, bei denen das Ereignis zum Zeitpunkt  $t(i)$  eingetreten ist,

$x_i$  = Anzahl Personen, die zum Zeitpunkt  $t(i)$  unter Risiko standen.

Bei der von Edward Kaplan und Paul Meier im Jahr 1958 veröffentlichten Methode zur Schätzung der Überlebenszeit wird der Beobachtungszeitraum in kleine Zeitintervalle mit unterschiedlicher Länge eingeteilt (Kaplan & Meier 1958). Die Intervalle werden dabei so gelegt, dass ein Ausfall am Ende eines Intervalls liegt, d.h., die Beobachtungen selbst legen die Intervalllänge fest. Die Schätzungen der Überlebenswahrscheinlichkeiten werden somit nur an den Ereigniszeitpunkten, also zu den Zeitpunkten der Sterbefälle, vorgenommen. Bei der Survivalkurve handelt es sich um eine Treppenfunktion mit Sprüngen an den Zeitpunkten von Sterbefällen (Ereigniseintritten) und einem horizontalen Verlauf zwischen den Ereigniszeitpunkten (s. Abb. 21).

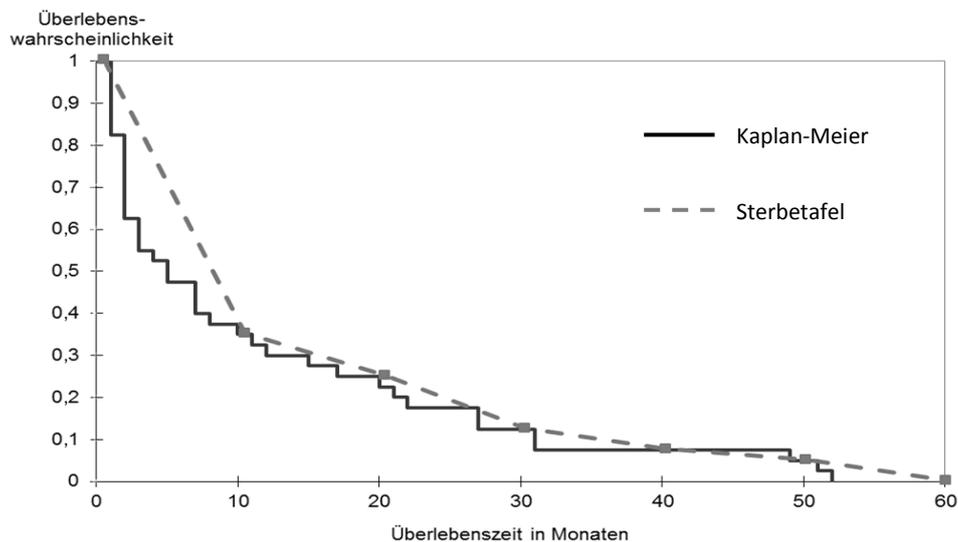


Abb. 21: Darstellung von Schätzungen des absoluten Überlebens nach der Kaplan-Meier-Methode und der Sterbetafelmethode am Beispiel von 40 Leberkrebspatienten des Diagnosejahres 2006, erfasst im Bremer Krebsregister.

Zensierte Fälle werden bei dieser Methode folgendermaßen berücksichtigt: Zensierungen, die innerhalb eines Intervalls auftreten, werden bei der Berechnung der entsprechenden intervallspezifischen Überlebensrate nicht mehr gezählt. Zensierungen, die genau auf einem Sterbezeitpunkt fallen, werden so gehandhabt, als wenn sie das Intervall vollständig überlebt hätten; diese Zensierungen werden beim nächsten Intervall aus der Berechnung ausgeschlossen (Kaplan & Meier 1958).

Der Kaplan-Meier Schätzer wird bis heute schwerpunktmäßig bei medizinischen und pharmazeutischen Studien verwendet - so gibt es kaum eine Therapiestudie die zur Darstellung der Ergebnisse nicht Kaplan-Meier Kurven veröffentlicht (Ziegler et al. 2007). Insbesondere bei der Analyse relativ kleiner Datenmengen mit einer genauen zeitlichen Erfassung der Zielereignisse stellt dieses Verfahren eine gute Möglichkeit zur übersichtlichen Ergebnispräsentation dar. Bei relativ langen Beobachtungszeiträumen und abnehmender Zahl an Beobachtungen muss jedoch mit einer zunehmenden Ungenauigkeit bei der Schätzung der Survivalkurve gerechnet werden, da der Einfluss von spät auftretenden Ausfällen auf den Kurvenverlauf größer ist als der von Ausfällen, die zu Beginn der Beobachtungszeit auftraten. Des Weiteren bewirken Zensierungen, die nach dem letzten Sterbefall auftreten, dass die Survivalfunktion nicht mehr gegen Null gehen kann. Die Funktion darf bei dieser Methode nur bis zum Zeitpunkt des letzten Sterbefalls interpretiert werden.

In epidemiologischen Studien wird daher, ebenso wie in den Routineauswertungen von Krebsregisterdaten, zur Schätzung der Survivalfunktion schwerpunktmäßig die Sterbetafelmethode verwendet. Bei dieser von Fred Cutler und Sydney J. Ederer ebenfalls im Jahr 1958 veröffentlichten Methode, wird im Gegensatz zur Kaplan-Meier-Schätzung der Beobachtungszeitraum in fest gewählte, konstante Zeitintervalle unterteilt. Bei der Analyse von Registerdaten sind dies zumeist Jahresintervalle. Da diese Unterteilung deutlich breiter ist als die aufgrund der Datelage minimal mögliche Intervalllänge - in epidemiologischen Krebsregistern liegen monatsgenaue Daten vor - und somit auch breiter als die Intervalle bei der Kaplan-Meier-Schätzung, entsteht hier eine gewisse Ungenauigkeit in der Analyse, die sich in einem unterschiedlichen Verlauf der Survivalkurven zeigt (Abb. 21). Die Differenz zwischen den Schätzern steht jedoch in einem inversen Zusammenhang zur Größe der untersuchten Patientengruppe. Bei hinreichend großen Fallzahlen ergeben beide Methoden einen nahezu identischen Verlauf der Survivalkurve, wie in Abb. 22 mit der Schätzung des Überlebens von 532 Lungenkrebspatienten verdeutlicht wird.

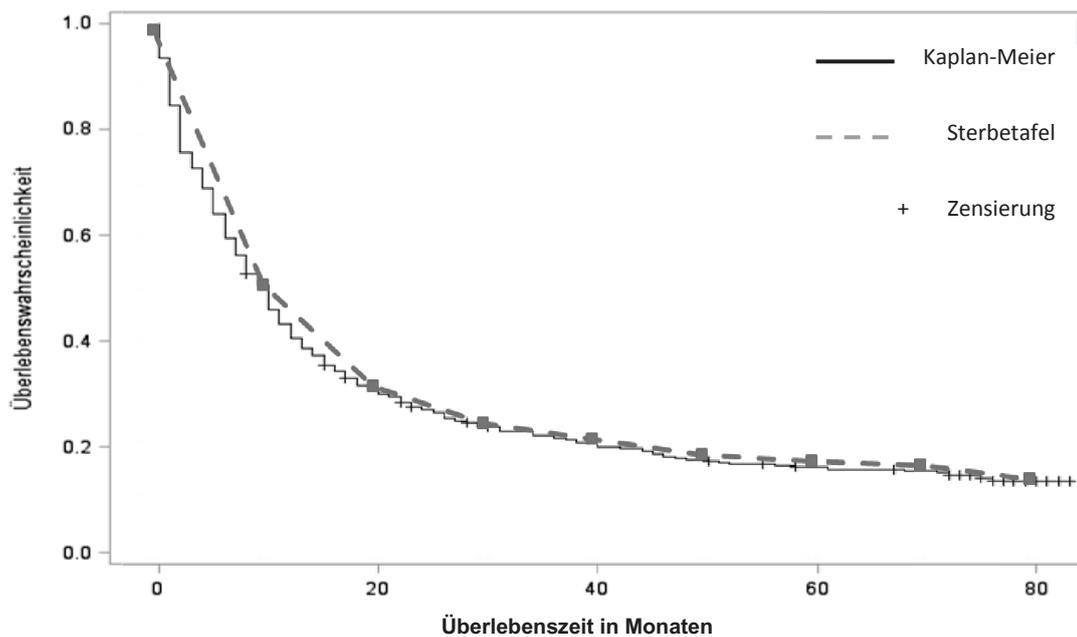


Abb. 22: Darstellung von Schätzungen des absoluten Überlebens nach der Kaplan-Meier-Methode und der Sterbetafelmethode am Beispiel von 532 Lungenkrebspatienten des Diagnosejahres 2006, erfasst im Bremer Krebsregister.

Ein weiterer Unterschied zwischen den beiden Methoden liegt im Umgang mit zensierten Beobachtungen. Bei der Sterbetafelmethode erfolgt unter der Annahme, dass sich die Zensierungen gleichmäßig über die Intervalllänge verteilen, eine Berücksichtigung der Zensierungen so, als ob sie genau in der Mitte des Intervalls aufgetreten sind. Die halbe Intervalllänge wird als Überlebenszeit berechnet. Die Population unter Risiko im Intervall  $i$  wird berechnet über

$$x_i = l_i - \frac{c_i}{2}, \text{ wobei}$$

$x_i$  = Anzahl Personen, die im Intervall  $i$  unter Risiko stehen,

$l_i$  = Anzahl Fälle zu Beginn des Intervalls  $i$ ,

$c_i$  = Anzahl zensierter Beobachtungen im Intervall  $i$ .

Zusammenfassend betrachtet wird der Verlauf von Überlebenskurven nach der Kaplan-Meier-Methode genauer und zeitnäher abgebildet als bei der Sterbetafelmethode, da die Berücksichtigung der Zielereignisse direkt bei deren Eintritt erfolgt und nicht erst nach Ablauf des ent-

sprechenden Intervalls. Die Genauigkeit der Schätzung nach der Sterbetafelmethode hängt stark von der gewählten Intervalllänge ab.

Beide Verfahren zur Schätzung des absoluten Überlebens von Krebspatienten auf Datenbasis von epidemiologischen Krebsregistern haben jedoch den Nachteil, dass die Ergebnisse stark beeinflusst sein können durch nichtkrebsbedingte Todesursachen. Dieser Effekt tritt insbesondere bei einem Vergleich zwischen Populationsgruppen mit unterschiedlicher allgemeiner Sterblichkeit auf. Eine Möglichkeit zur Vermeidung dieses Problems ist die Fokussierung der Auswertung nur auf das krebspezifische Überleben - dem sogenannten „Net Survival“. Für diese Survivalanalysen werden ausschließlich nur Sterbefälle berücksichtigt, bei denen die Krebserkrankung, die zum Tode führende Erkrankung war. Sterbefälle aufgrund anderer Todesursachen werden zensiert. Dieses Verfahren setzt einen Zugang zu den Todesbescheinigungen, einschließlich der Angaben zu den individuellen Todesursachen, voraus. Bei der Betrachtung des todesursachenspezifischen Survivals besteht jedoch die Gefahr einer falschen Zuordnung eines krebspezifischen Todes, da die Angaben und Kodierungen auf den Todesbescheinigungen zu einem gewissen Anteil fehlerbehaftet sind (s. hierzu auch Kapitel 4.2.2).

Eine zweite Möglichkeit zur Bestimmung des Net Survivals stellt die Schätzung des relativen Survivals dar.

#### *Schätzung des relativen Überlebens*

Das relative Survival bietet die Möglichkeit einer Schätzung der krebspezifischen Sterblichkeit ohne Kenntnisnahme der individuellen Todesursachen, d.h., ein direkter Zugriff auf die Todesbescheinigungen ist nicht erforderlich. Für die Schätzung des Überlebens auf der Basis von Daten aus epidemiologischen Krebsregistern stellt das relative Survival die am häufigsten angewandte Methode dar. Die relative Survivalrate  $r(t)$  ist definiert als der Quotient aus der absoluten Überlebensrate in einer Patientengruppe  $\hat{S}(t)$  und der erwarteten Überlebensrate  $S^*(t)$  aus einer nach Alter und Geschlecht geschichteten, entsprechenden Vergleichsgruppe der Allgemeinbevölkerung (Ederer et al. 1961):

$$r(t) = \frac{\hat{S}(t)}{S^*(t)} .$$

Das Konzept des relativen Survivals wurde bereits 1942 erstmals von Berkson veröffentlicht und von Berkson und Gage (1950) als Möglichkeit zur Eliminierung des Effekts einer unterschiedlichen „Hintergrundmortalität“ bei Survivalanalysen von Krebspatienten vorgeschlagen.

Das erwartete Survival wird bei dieser Methode aus den Sterbetafeln der Bezugsbevölkerung abgeleitet. Auf Landesebene sind Sterbetafeln über die Statistischen Landesämter verfügbar beziehungsweise für das Bundesgebiet über das Statistische Bundesamt. Die Sterbetafeln umfassen jeweils einen 3-Jahreszeitraum und liegen für Männer und Frauen getrennt vor. Die Auflistung erfolgt in 1-Jahresintervallen mit einer oberen Altersgrenze zwischen 90 und 100 Jahre (s. Tab. 13).

Tab. 13: Exemplarische Darstellung einer Sterbetafel des Zeitraums 2006-08 für Männer im Land Bremen, zur Verfügung gestellt vom Statistischen Landesamt Bremen.

Vollendetes Alter in Jahren $x$	Männer 2006/2008						
	Sterbewahrscheinlichkeit [ $q(x)$ ]	Überlebenswahrscheinlichkeit [ $p(x)$ ]	Überlebende [ $l(x)$ ]	Gestorbene [ $d(x)$ ]	Bis zum Alter $x+1$ durchlebte Jahre [L(x)]	Insgesamt noch zu durchlebende Jahre [ $e(x)*l(x)$ ]	Durchschnittliche Lebenserwartung in Jahren [e(x)]
0 Jahre	0,006300789	0,993699211	100000	630	99443	7600270	76,00
1 Jahr	0,000312862	0,999687138	99370	31	99354	7500827	75,48
2 Jahre	0,000294540	0,999705460	99339	29	99324	7401472	74,51
3 Jahre	0,000229459	0,999770541	99310	23	99298	7302148	73,53
4 Jahre	0,000173846	0,999826154	99287	17	99287	7202850	72,55
⋮							
99 Jahre	0,321677834	0,678322166	2954	950	2479	6843	2,32
100 Jahre	0,342161578	0,657838422	2004	686	1661	4364	2,18

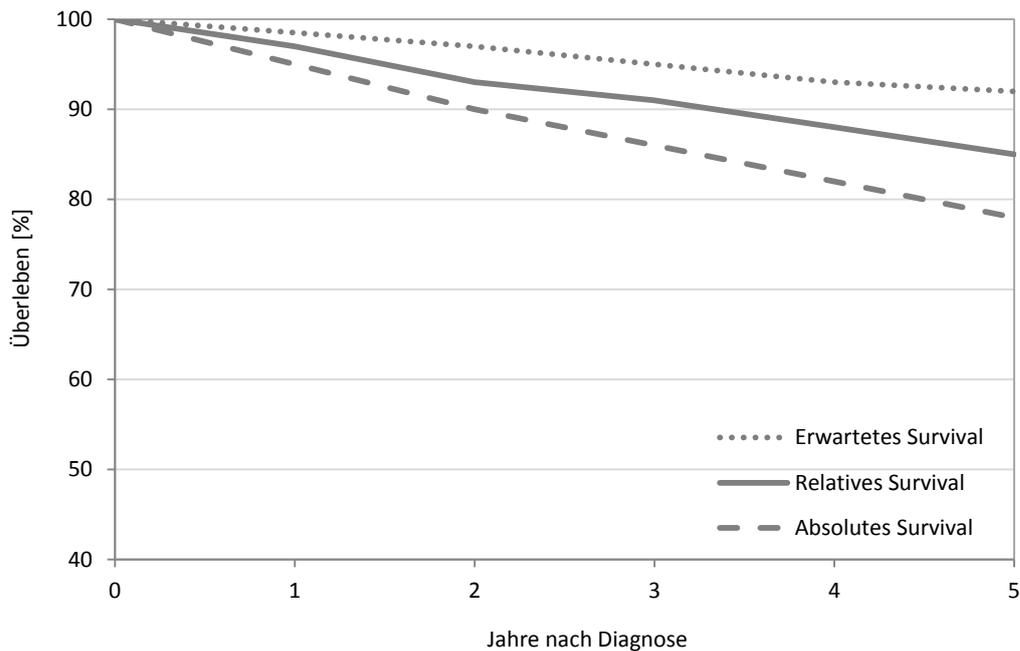


Abb. 23: Darstellung des absoluten, erwarteten und relativen Survivals am Beispiel des 5-Jahresüberlebens von 1635 Bremer Brustkrebspatienten des Diagnosezeitraums 2006-2008, ausgewertet aus dem Datenbestand des Bremer Krebsregisters.

Die Berücksichtigung der „allgemeinen“ Mortalität aus der Bezugsbevölkerung führt dazu, dass das relative Überleben prognostisch günstiger geschätzt wird als das absolute Survival. Am Beispiel des Überlebens von Brustkrebspatienten zeigt sich ein um sieben Prozentpunkte erhöhtes relatives 5-Jahresüberleben im Vergleich zum absoluten Überleben (Abb. 23).

Für die Berechnung des erwarteten Survivals stehen drei verschiedene Berechnungsverfahren zur Verfügung; diese werden nach den jeweiligen Autoren mit „Ederer I“, „Ederer II“ und Hakulinen bezeichnet und sind im Detail in der Originalliteratur nachzulesen (Ederer et al. 1961; Ederer & Heise 1959; Hakulinen 1982). Die Methoden ergeben bei einer Beobachtungszeit von fünf Jahren nur sehr geringe Abweichungen zwischen den Ergebnissen (Swaminathan & Brenner 2012). In der Praxis wird das relative Survival schwerpunktmäßig nach „Ederer II“ und „Hakulinen“ geschätzt; bei längeren Beobachtungszeiten (10- oder 15-Jahres-Überleben) hat sich das Verfahren von Hakulinen durchgesetzt.

Bei der Schätzung des relativen Survivals wird zusätzlich noch zwischen dem „Kohorten“- und dem „Perioden-Ansatz“ unterschieden. Beim Kohortenansatz erfolgt die Festlegung der Unter-

suchungskohorte durch die Auswahl eines bestimmten Diagnosezeitraums (z.B. alle Lungenkrebspatienten im Diagnosezeitraum 2004-2009) und der anschließenden Nachverfolgung der Patienten über eine Zeitspanne von fünf Jahren (zur Bestimmung des 5-Jahresüberlebens). Dieser Ansatz erfordert damit insgesamt eine Beobachtungszeit von 11 Jahren und das 5-Jahresüberleben der Patientenkohorte 2004-2009 könnte erst Ende 2014 geschätzt werden (s. Tab. 14). Aufgrund des medizinischen Fortschrittes in der Therapie sollte der Beginn eines Beobachtungszeitraums jedoch nicht zu weit in die Vergangenheit gelegt werden, da möglichst aktuelle Überlebensschätzungen gefordert werden (Schoffer et al. 2012). Zusätzlich muss beachtet werden, dass der Beobachtungszeitraum lang genug ist, um eine ausreichend große Kohorte zusammenstellen zu können, da für eine valide Berechnung einer 5-Jahres-Überlebensrate genügend Patienten diesen Zeitraum überleben müssen.

Diese beiden Anforderungen können mit der Periodenanalyse erfüllt werden. Diese Methode der Überlebenszeitanalyse wurde erstmals von Brenner und Gefeller (1996) publiziert und in den darauffolgenden Jahren durch den Einsatz in verschiedenen Krebsregistern umfassend evaluiert (Brenner & Hakulinen 2002; Talbäck et al. 2004; Ellison 2006). Es zeigte sich anhand der Analyse historischer Daten, dass diese Methode eine genauere Schätzung des Überlebens von aktuellen Patienten liefert als der Kohortenansatz. Das Prinzip der Periodenanalyse beruht darauf, dass für die Beobachtung von Krebsfällen ein aktuelles Zeitfenster, eine sogenannte

Tab. 14: Darstellung der möglichen Auswahl eines Patientenkollektivs im Diagnosezeitraum 2004-2014 mit Nachverfolgung bis Ende 2014 für die Schätzung des relativen 5-Jahresüberlebens nach der Kohortenanalyse (schwarz umrandet) und nach der Periodenanalyse (grau hinterlegt).

Diagnose-jahr	Follow-up Jahre										
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
2004	1	1-2	2-3	3-4	4-5	5					
2005		1	1-2	2-3	3-4	4-5	5				
2006			1	1-2	2-3	3-4	4-5	5			
2007				1	1-2	2-3	3-4	4-5	5		
2008					1	1-2	2-3	3-4	4-5	5	
2009						1	1-2	2-3	3-4	4-5	5
2010							1	1-2	2-3	3-4	4-5
2011								1	1-2	2-3	3-4
2012									1	1-2	2-3
2013										1	1-2
2014											1

Periode, ausgewählt wird. Wie aus Tabelle 14 ersichtlich, erfolgt für diese Analyseform eine Linkszensur derjenigen Fälle, die mit ihrer Beobachtungszeit nur teilweise in das Zeitfenster der gewählten Periode hineinreichen. Zusätzlich wird auch bei dieser Methode, wie bereits bei den anderen Analyseformen beschrieben, eine Rechtszensur der Daten vorgenommen.

Die Periodenanalyse ist kein gänzlich neues Verfahren, sondern wird bereits seit langem in der Demographie zur Berechnung der altersabhängigen Lebenserwartung eingesetzt, die aus den Sterbetafeln ermittelt wird (Eisenmenger & Emmerling 2011).

Für die Analyse von relativen Überlebenszeiten stehen den Krebsregistern verschiedene Module aus freier oder kommerzieller Software zur Verfügung. Die verschiedenen Programme listen neben der Angabe des jeweiligen Schätzers der Überlebenszeit auch die Varianz des Schätzers und das 95%-Konfidenzintervall. Diese Angaben werden nach statistischen Standardmethoden, wie z.B. der Greenwood Formel, berechnet (Parkin & Hakulinen 1991).

#### **4.4.2 Methodische Einflüsse auf die Schätzung von Überlebenszeiten**

Schätzungen von Überlebenszeiten von Tumorpatienten, die auf Daten aus epidemiologischen Krebsregistern basieren, können zur Beurteilung der onkologischen Versorgungssituation der Bevölkerung in der Registerregion herangezogen werden. Die Interpretation der regionalen Analyseergebnisse erfolgt hierbei zumeist über einen Vergleich mit verfügbaren Ergebnissen aus anderen Bundesländern oder auf nationaler oder internationaler Ebene. Bei dieser vergleichenden Bewertung muss jedoch beachtet werden, dass beobachtbare Unterschiede im Überleben nicht ausschließlich Unterschiede in der therapeutischen Versorgung der Krebspatienten widerspiegeln, sondern ebenfalls stark durch unterschiedliche Arbeitsprozesse im jeweiligen Register und einer sich auch daraus resultierenden Datenqualität bedingt werden können. Für Außenstehende ist es schwierig zu beurteilen, ob ein anscheinend besseres Überleben von Krebspatienten durch eine gute Versorgungsstruktur in der Region bewirkt wurde oder, ob eine schlechte Datenqualität beziehungsweise Defizite in den Arbeitsabläufen des datenliefernden Registers sich auf das Überleben ausgewirkt haben. Insbesondere eine Untererfassung von Sterbefällen stellt hier einen großen Einflussfaktor dar, denn je schlechter das Follow-up der Patienten im Register durchgeführt wird, desto besser ist deren Überleben. Des Weiteren

können unterschiedliche Methoden der Überlebenszeitanalyse ebenfalls zu Diskrepanzen zwischen den jeweils ermittelten Überlebenszeiten führen.

Um diese Problematik allgemein zu verdeutlichen und Lösungsansätze zu konzipieren, wurde in der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) im Jahr 2006 eine Arbeitsgruppe „Überlebenszeitanalyse“ gegründet. Ziel der Arbeitsgruppe war die Identifikation von relevanten methodischen Einflüssen auf die Schätzung von Überlebenszeiten und die Entwicklung von Maßnahmen, um Voraussetzungen für eine Vergleichbarkeit publizierter Überlebenszeitanalysen zu schaffen.

Erste Ergebnisse dieser Zusammenarbeit wurden 2010 unter dem Titel „Überlebenschancen von Krebspatienten in Deutschland – auf dem Weg zu repräsentativen, vergleichbaren Aussagen“ veröffentlicht (Nennecke, Brenner, Eberle et al. 2010). Als methodische Einflüsse auf die Schätzung von Überlebenszeiten, wurden die Methode der Überlebenszeitanalyse, die Auswahl der Sterbetafel, verschiedene Dateneinschlusskriterien und die Datenqualität identifiziert; diese werden im Folgenden im Detail erläutert und gegebenenfalls mit Beispielen aus dem Bremer Krebsregister belegt.

##### **4.4.2.1 Methodische Unterschiede**

Publikationen von Überlebenszeiten enthalten im Methodenabschnitt zumeist eine hinreichend genaue Beschreibung der angewandten Berechnung; es sind hier eher die Randbedingungen der Analyse, die nicht immer klar erkennbar sind, aber ebenfalls zu Unterschieden bei den jeweiligen Überlebenszeiten führen können.

##### *Kohorten- oder Periodenansatz*

Epidemiologische Krebsregister stellen die Überlebenszeit von Krebspatienten schwerpunktmäßig als relatives Überleben dar. Bei dieser Schätzmethode muss zusätzlich eine Angabe darüber erfolgen, ob für die Auswertung ein traditioneller Kohorten- oder ein Periodenansatz angewendet wurde beziehungsweise welche Auswertungsperiode gewählt wurde. Insbesondere bei Krebserkrankungen, bei denen es im Zeitverlauf durch Veränderungen in der therapeutischen Versorgung zu verbesserten Überlebenschancen für die betroffenen Patienten gekommen ist, kann ein unterschiedlicher Auswertungszeitraum bereits zu Unterschieden im ermittelten relativen Überleben führen. Dieser Unterschied macht sich bei diesen beiden Analyse-

methoden insbesondere bemerkbar, da sich eine Periodenanalyse zumeist auf einen möglichst aktuellen Diagnosezeitraum konzentriert und damit Therapieeffekte schneller abbilden kann als eine Auswertung nach dem traditionellen Kohortenansatz.

Überlebenszeitanalysen mit Daten aus dem Bremer Krebsregister verdeutlichen die Unterschiede zwischen einem Perioden- und Kohortenansatz (s. Tab. 15). Während in der Periodenanalyse bereits das zum jetzigen Zeitpunkt aktuell zur Verfügung stehende Diagnosejahr 2012 in die Auswertung eingeschlossen wird, können im Kohortenansatz nur inzidente Fälle bis zum fünf Jahre zurückliegenden Erkrankungsjahr (2007) einbezogen werden.

In der vergleichenden Analyse zeigen sich im relativen 5-Jahres-Überleben für die Gesamtheit der Krebserkrankungen so gut wie keine Unterschiede zwischen dem Kohorten- und dem Periodenansatz. Die spezifische Auswertung von Einzelentitäten zeigt dagegen bei verschiedenen

Tab. 15: Übersicht über das relative 5-Jahresüberleben von Krebspatienten auf Datenbasis des Bremer Krebsregisters für verschiedene Krebsentitäten und Zeitabschnitte (Markierung \* kennzeichnet ein verbessertes 5-Jahres-Überleben im aktuellen Zeitabschnitt 2009-12).

Tumorentität mit ICD-10-Kode	Relatives 5-Jahres-Überleben	
	<u>Periodenansatz:</u> Diagnosezeitraum 2004-12 Auswertungsperiode 2009-12 Männer / Frauen	<u>Kohortenansatz:</u> Diagnosezeitraum 2001-07 Auswertungszeitraum 2001-12 Männer / Frauen
Krebs gesamt (C00-C97 ohne C44)	54,4% / 60,3%	54,8% / 60,7%
Speiseröhre (C15)	16,5% / 22,4%*	18,5% / 19,2%
Magen (C16)	33,2%* / 30,1%*	31,9% / 27,6%
Darm (C18-C21)	61,7% / 64,2%*	61,8% / 60,0%
Leber (C22)	11,8% / 10,1%*	12,0% / 6,0%
Pankreas (C25)	8,4%* / 4,9%*	5,3% / 4,4%
Lunge (C33-C34)	15,0% / 19,0%	17,1% / 19,8%
Malignes Melanom (C43 )	88,0% / 92,4%	84,2% / 90,1%
Weibliche Brustdrüse (C50)	- / 85,3%	- / 85,4%
Gebärmutterhals (C53)	- / 67,3%	- / 68,5%
Prostata (C61)	89,0% / -	89,3% / -
Schilddrüse (C73)	93,1%* / 93,0%*	90,2% / 86,7%
Non-Hodgkin Lymphome (C82-85)	60,0%* / 62,3%	58,2% / 62,4%
Leukämien (C91-C95)	43,0% / 45,5%	44,6% / 44,5%

Krebserkrankungen Differenzen im Überleben von bis zu über sechs Prozentpunkten (Krebserkrankungen der Schilddrüse bei Frauen: 6,3 Prozentpunkten). Diese Unterschiede können als Hinweis auf mögliche Veränderungen bzw. Verbesserungen in der therapeutischen Versorgung der Patienten gedeutet werden, insbesondere für Krebserkrankungen, bei denen sich bei beiden Geschlechtern eine Verbesserung der Prognose abzeichnet, wie zum Beispiel beim Malignen Melanom und bei Tumoren der Schilddrüse. Eine Voraussetzung für diese Interpretation ist jedoch, dass im Untersuchungszeitraum keine Unterschiede in der Erfassung der Daten und deren Qualität im Krebsregister aufgetreten sind. Zusätzlich muss beachtet werden, dass bei einigen Krebsformen im Zeitverlauf auch eine vermehrte Diagnostik stattgefunden haben kann, zum Beispiel durch die Einführung von Früherkennungsprogrammen. In diesen Fällen tritt häufig auch eine Überdiagnostik von Tumoren auf, die durch einen deutlichen Inzidenzanstieg und einer unveränderten Mortalität gekennzeichnet ist. Im Fall der verbesserten Überlebenszeiten beim Schilddrüsenkrebs und beim Malignen Melanom müssten diese Einflussfaktoren bei der Interpretation abgeklärt werden.

##### *Auswahl der Sterbetafel*

Für die Analyse von krebspezifischen relativen Überlebenszeiten ist die Berechnung des erwarteten Überlebens erforderlich; diese Angaben zur Sterberate in einer nach Alter, Geschlecht und Wohnregion gleichartigen Bevölkerungsgruppe stehen als Sterbetafeln für die einzelnen Bundesländer oder auf nationaler Ebene für Deutschland in den Statistischen Landesämtern zur Verfügung.

Die Anwendung der regionalen oder der nationalen Sterbetafel führt beim gleichen Patientenkollektiv nur zu geringfügigen Unterschieden im relativen Überleben. Eine Untersuchung mit Daten des Bremer Krebsregisters ergab für die Gesamtheit der Krebserkrankungen im Diagnosezeitraum 2004-11 unter Verwendung der regionalen Sterbetafel ein relatives 5-Jahresüberleben von 54,2 % bei Männern und 59,9 % bei Frauen und unter Anwendung der nationalen Sterbetafel bei 5-Jahresüberleben von 54,4 % bzw. 60,4 %.

Die Arbeitsgruppe „Überlebenszeitanalyse“ der GEKID empfiehlt für den Vergleich zwischen Registern jeweils die länderspezifischen Sterbetafeln zu verwenden, da nur so evtl. Unterschiede in der allgemeinen Mortalität zwischen den Ländern berücksichtigt werden. Für gepoolte, deutschlandweite Analysen mit Daten aus den verschiedenen Landesregistern sollten jedoch nationale Sterbetafeln nutzbar.

#### 4.4.2.2 Einschlusskriterien und Datenqualität

Die Ergebnisse von Überlebenszeitanalysen sind nicht nur abhängig von der verwendeten Datenbasis, sondern auch von den jeweiligen Ein- und Ausschlusskriterien für die Analyse. Bei der Auswertung von epidemiologischen Krebsregisterdaten sind dies vor allem das Alter der Patienten und die Angabe bzw. das Fehlen eines Erstdiagnosedatums bei einem Erkrankungsfall.

##### *Alter der Krebsfälle*

In Überlebenszeitanalysen werden üblicherweise nur Krebspatienten ab dem 15. Lebensjahr eingeschlossen (Corazziari et al. 2004). Der Anteil der bereits im Kindesalter erkrankten Personen ist zwar insgesamt sehr gering – im Bremer Krebsregister sind 0,2 % der registrierten Fälle jünger als 15 Jahre – und damit zu klein, um einen Einfluss auf die geschätzten Überlebenszeiten ausüben zu können, aber Krebserkrankungen bei Kindern unterscheiden sich bei gleicher Diagnose in ihrer Prognose stark von der entsprechenden Erkrankung bei Erwachsenen. Die häufigste Krebsform bei Kindern und Jugendlichen ist die lymphatische Leukämie (ICD-10-Kode: C91). Etwa ein Drittel der Krebserkrankungen in der Altersgruppe der unter 15-Jährigen ist auf diese Erkrankung zurückzuführen. Während diese Leukämieform bei Erwachsenen ein relatives 5-Jahresüberleben von 65 % aufweist, ist die Prognose bei Kindern und Jugendlichen deutlich besser mit 89 % Langzeitüberlebenden bei einer Beobachtungszeit von mindestens 15 Jahren (Kaatsch & Spix 2014). Aufgrund des im Vergleich zu Erwachsenen anderen Erkrankungsspektrums bei Kindern und Jugendlichen und den Unterschieden im Erkrankungsverlauf werden die epidemiologischen Auswertungen schwerpunktmäßig vom Kinderkrebsregister in Mainz vorgenommen und die Ergebnisse separat publiziert.

##### *Erkrankungsfälle mit fehlendem Diagnosedatum*

Entscheidende Voraussetzungen für die Durchführung von Überlebenszeitanalysen in epidemiologischen Krebsregistern sind die Angaben des Erstdiagnosedatums und des Sterbedatums bzw. Follow-up-Datums bei jedem Erkrankungsfall. Diese sind für die korrekte Berechnung der jeweiligen Überlebenszeit unabdingbar. Bei zu Lebzeiten gemeldeten Fällen aus Kliniken und Praxen stellt das Diagnosedatum ein Pflichtfeld dar und ist damit eine notwendige Voraussetzung für die elektronische Erfassung des Erkrankungsfalls im Register.

Bei Krebserkrankungsfällen, die dem Register ausschließlich über den Abgleich mit den Todesbescheinigungen des Landes bekannt geworden sind, fehlt in den meisten Fällen die genaue

Angabe des Erstdiagnosedatums, da der Leichenbeschauende Arzt keine Kenntnis darüber hat. Bei diesen Fällen werden Sterbemonat und -jahr für die Speicherung des Inzidenzdatums eingesetzt. Diese sogenannten DCO-Fälle weisen somit ein Überleben von null Monaten auf und werden aus diesem Grund standardmäßig aus Überlebenszeitanalysen ausgeschlossen.

Der Anteil der DCO-Fälle stellt ein wichtiges Kriterium in der Beurteilung der Datenqualität dar und sollte auch bei der Auswahl einer Datenbasis für Überlebenszeitanalyse hinreichend berücksichtigt werden. Beachtet werden muss hierbei, dass DCO-Fälle jedoch nicht gleichmäßig im Patientenkollektiv eines Krebsregisters verteilt sind. So hat die Altersstruktur der im Register erfassten Patienten einen großen Einfluss auf den Anteil der DCO-Fälle, da in höheren Altersgruppen (über 75 Jahre) bei allen Krebsentitäten ein deutlicher Anstieg des DCO-Anteils zu verzeichnen ist (Tab. 16). Dieses Phänomen ist umso bedeutsamer, weil Krebs eine stark altersabhängige Erkrankung ist; das mediane Erkrankungsalter liegt bei der Gesamtheit der Krebserkrankungen für Männer und Frauen bei 70 beziehungsweise 69 Jahren (RKI & GEKID 2015). Die höheren Altersgruppen sind somit entsprechend stark besetzt (Tab. 17) was auch zu

Tab. 16: Übersicht über den DCO-Anteil bei ausgewählten Krebsentitäten auf Datenbasis des Bremer Krebsregisters im Diagnosezeitraum 2004-2011.

Tumorentität	DCO-Anteil gesamt	DCO-Anteil in den Altersgruppen [%]			
		< 45 Jahre	45-59	60-74	75 + Jahre
Mund und Rachen	3,2	0,0	2,6	3,3	5,4
Speiseröhre	3,2	0,0	3,2	1,5	6,8
Magen	4,6	5,7	1,4	1,7	8,1
Darm	3,3	0,0	0,6	0,9	6,5
Leber	11,8	6,7	3,9	9,2	19,3
Pankreas	11,3	0,0	7,6	5,1	18,4
Lunge	5,9	2,5	2,4	3,8	12,0
Malignes Melanom	1,2	0,0	0,5	0,5	3,5
Weibliche Brustdrüse	4,3	0,3	0,5	1,3	13,9
Eierstöcke	2,5	0,0	0,8	1,3	5,5
Prostata	6,0	0,0	0,8	1,3	16,3
Harnblase	3,3	0,0	0,8	1,0	6,2
Non-Hodgkin Lymphome	4,7	1,2	3,0	2,3	8,9
Leukämien	11,9	4,2	2,7	6,5	21,3

Tab. 17: Übersicht über die Altersverteilung von Krebspatienten auf Datenbasis des Bremer Krebsregisters für ausgewählte Krebsentitäten im Diagnosezeitraum 2004-2011.

Tumorentität mit ICD-10-Kode	Prozentuale Verteilung in den Altersgruppen			
	Unter 45 Jahre	45-59	60-74	75 + Jahre
Mund und Rachen (C00-C14)	5,0	32,2	47,6	15,2
Speiseröhre (C15)	1,1	23,5	50,8	24,6
Magen (C16)	3,3	13,7	39,2	43,9
Darm (C18-C21)	2,3	12,0	41,8	44,0
Leber (C22)	3,3	16,8	44,9	35,1
Pankreas (C25)	1,0	13,6	40,7	44,7
Lunge (C33-C34)	1,8	18,9	49,9	29,5
Malignes Melanom (C43 )	17,1	20,2	36,5	26,1
Weibliche Brustdrüse (C50)	8,5	27,6	37,9	26,0
Eierstöcke (C56)	7,1	20,5	38,8	33,6
Prostata (C61)	0,2	9,0	59,2	31,7
Harnblase (C67)	1,4	11,8	43,2	43,7
Non-Hodgkin Lymphome (C82-85)	7,1	17,0	40,6	35,3
Leukämien (C91-C95)	11,2	13,1	34,4	41,4

einer entsprechend hohen Anzahl von DCO-Fällen führt. Der Ausschluss eines hohen Anteils von DCO-Fällen aus einem Analysedatensatz bewirkt aufgrund der ungleichen Altersverteilung einen relativ hohen Ausschluss von Patienten im fortgeschrittenen Lebensalter. Dieses Vorgehen führt zu einem nachweisbaren Bias bei den ermittelten Überlebenszeiten, weil ältere Patienten im Allgemeinen ein schlechteres Überleben aufweisen als jüngere Patienten. In Tabelle 18 werden die unterschiedlichen Überlebenswahrscheinlichkeiten beispielhaft anhand einer Analyse der Daten aus dem Bremer Krebsregister aufgelistet. Es zeigt sich bei allen Entitäten, dass Patienten über 75 Jahre ein niedrigeres relatives 5-Jahres-Überleben aufweisen als jüngere Patienten.

Der Ausschluss eines höheren Anteils von DCO-Fällen führt damit zu einer Überschätzung des relativen Survivals. Dieser Effekt konnte bereits in verschiedenen Studien zum relativen Überleben von Krebspatienten gezeigt werden (Brenner & Hakulinen 2005; Robinson et al. 2007; Berrino 2007).

Tab. 18: Übersicht über das relative 5-Jahresüberleben bei ausgewählten Krebsentitäten auf Datenbasis des Bremer Krebsregisters im Diagnosezeitraum 2004-2011 und der Auswertungsperiode 2008-2011.

Tumorentität	Relatives 5-Jahres- überleben	Relatives 5-Jahresüberleben in den Altersgruppen [%]			
		< 45 Jahre	45-59	60-74	75 + Jahre
Mund und Rachen	50,1	67,9	47,7	53,1	35,9
Speiseröhre	19,0	22,1	19,7	20,0	11,4
Magen	30,8	37,1	34,3	35,8	22,3
Darm	64,9	73,2	67,2	68,5	58,7
Leber	10,5	4,6	27,7	6,5	9,0
Pankreas	5,2	20,2	9,2	8,2	2,3
Lunge	17,3	22,5	21,3	19,1	10,8
Malignes Melanom	91,6	96,2	97,4	89,5	88,1
Weibliche Brustdrüse	84,8	89,7	89,2	83,2	77,1
Eierstöcke	33,5	64,3	51,3	34,7	23,9
Prostata	88,6	39,3	90,4	92,2	79,7
Harnblase	68,9	86,3	77,1	72,9	61,8
Non-Hodgkin Lymphome	64,1	75,2	80,4	68,6	47,5
Leukämien	49,3	81,6	52,6	50,3	40,2

In vielen Krebsregistern wird zur Verringerung des DCO-Anteils und zur Steigerung der Datenqualität ein Trace-back-Verfahren durchgeführt. Dies bedeutet, dass bei DCO-Fällen bei dem zuletzt behandelnden Arzt angefragt wird, ob weitere Angaben zur Tumorerkrankung und insbesondere zum Diagnosedatum vorliegen. Bei einer erfolgreichen Nachrecherche kann der DCO-Fall als sogenannter DCN-Fall gespeichert werden und wird aus Überlebenszeitanalysen nicht mehr ausgeschlossen.

Dieses Verfahren zur Steigerung der Datenqualität eines Registers wirkt sich jedoch auch auf die geschätzten Überlebenszeiten aus. Wie die Auswertung der Daten des Bremer Krebsregisters verdeutlichen, führt der Einschluss von DCN-Fällen zu einer signifikanten Reduktion der Überlebenszeiten. Für die Gesamtheit der Krebserkrankungen liegt der Unterschied beim relativen 5-Jahresüberleben bei etwa fünf Prozentpunkten (s. Abb. 24).

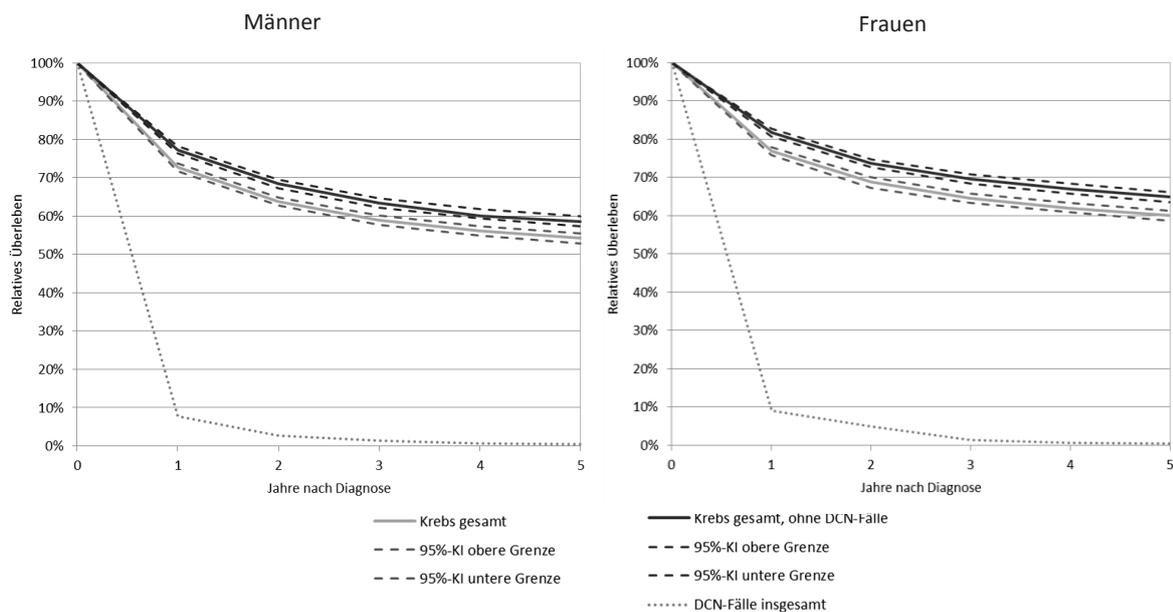


Abb. 24: Relatives 5-Jahresüberleben für die Gesamtheit der Krebserkrankungen bei Männern und Frauen jeweils unter Ein- und Ausschluss der DCN-Fälle und unter Angabe des 95%-Konfidenzintervalls, berechnet auf Datenbasis des Bremer Krebsregister für den Diagnosezeitraum 2004-2011.

Eine differenzierte Betrachtung nach Tumorentitäten zeigt noch einmal deutlich, dass der Überlebensschätzer von prognostisch ungünstig verlaufenden Tumoren im Verhältnis zu dem dort auftretenden hohen DCN-Anteil nur relativ geringfügig beeinflusst wird (Tab. 19). So ist im Zeitraum der Untersuchung ein Viertel der erfassten Pankreaskarzinome im Bremer Krebsregister aufgrund des erfolgreichen Trace-back von DCO-Fällen erfasst worden. Die Beeinflussung des Überlebensschätzers liegt jedoch nur bei knapp drei Prozentpunkten. Bei Leukämien dagegen führt ein DCN-Anteil von 18,2% zu einem Unterschied im relativen 5-Jahresüberleben von über 15 Prozentpunkten.

Zusammenfassend betrachtet, sollten die Daten aus Krebsregistern für Überlebenszeitanalysen einen möglichst geringen DCO-Anteil aufweisen, damit eine valide Schätzung des relativen Überlebens der Patienten erfolgen kann. In internationalen Studien, wie z.B. EUROCORE-5 (European Cancer Registry Based Study on Survival and Care of Cancer Patients) wurde als Einschlusskriterium für die Krebsregister ein DCO-Anteil von 14 % festgelegt (Rossi et al. 2015). Auch die nationale Studie des Deutschen Krebsforschungszentrums und der GEKID zur Langzeitprognose von Krebspatienten hat in Anlehnung an die europäische Studie und zur besseren Vergleichbarkeit der deutschlandweiten Überlebensschätzer dieses Kriterium übernommen.

Tab. 19: Übersicht über das relative 5-Jahresüberleben von Krebspatienten auf Datenbasis des Bremer Krebsregisters für verschiedene Krebsentitäten im Diagnosezeitraum 2004-2011, jeweils unter Ein- und Ausschluss der DCN-Fälle und unter Angabe des prozentualen DCN-Anteils.

Tumorentität mit ICD-10-Kode	Relatives 5-Jahres-Überleben		Anteil DCN
	Mit DCN-Fällen	Ohne DCN-Fälle	
Mund und Rachen (C00-C14)	50,1%	51,5%	2,9%
Speiseröhre (C15)	19,0%	20,0%	6,6%
Magen (C16)	30,8%	34,2%	7,4%
Darm (C18-C21)	64,9%	67,5%	3,8%
Leber (C22)	10,5%	14,6%	23,5%
Pankreas (C25)	5,2%	8,1%	25,5%
Lunge (C33-C34)	17,3%	20,4%	12,7%
Malignes Melanom (C43 )	91,6%	92,7%	0,9%
Weibliche Brustdrüse (C50)	84,8%	86,2%	1,5%
Eierstöcke (C56)	33,5%	37,8%	8,8%
Prostata (C61)	88,6%	91,1%	2,3%
Harnblase (C67)	68,9%	70,7%	2,7%
Non-Hodgkin Lymphome (C82-85)	64,1%	70,2%	8,3%
Leukämien (C91-C95)	49,3%	65,5%	18,2%

Das Einschlusskriterium eines DCO-Anteils von unter 14 % wird hierbei nur auf die Gesamtheit der Krebserkrankungen angewandt und dient der Erstellung eines festen Datensatzes für alle im Forschungsprojekt durchgeführten Analysen. In dem Projekt sind bislang mehr als 35 Publikationen zum Überleben von Krebspatienten in Deutschland erschienen. Die Analysen beziehen sich dabei zumeist auf Einzelentitäten, einen Vergleich mit SEER-Daten aus den US-Staaten oder bieten einen räumlichen Vergleich innerhalb Deutschlands, wie z.B. zwischen östlichen und westlichen Bundesländern oder Stadt- und Landregionen. In Publikationen von Einzelentitäten beziehen sich die Analysen zum Teil auf Daten von Registern, die für die untersuchte Krebsform deutliche höhere DCO-Anteile aufweisen. So werden in der Untersuchung zum Überleben von Lungenkrebspatienten Daten aus zwölf Krebsregistern analysiert, die im Durchschnitt zwar einen DCO-Anteil von 13,5 % aufweisen, aber auch Registerdaten enthalten, die deutlich über diesen Schwellenwert liegen wie zum Beispiel Niedersachsen 16,4 %, Rheinland-Pfalz 15,0 % und Schleswig-Holstein 16,2 % (Eberle et al. 2015).

### *Patienten mit multiplen Primärtumoren*

Für epidemiologische Krebsregister gibt es auf internationaler Ebene (SEER und IACR) festgelegte Regeln für die Dokumentation von Patienten mit mehreren Primärtumoren (Johnson et al. 2007; IACR 2005). Diese Kodierregeln ermöglichen jeweils eine einheitliche Entscheidung darüber, ob es sich bei einem Zweitumor eines Patienten um einen neuen Primärtumor, um eine Metastase oder um ein Rezidiv eines bereits erfassten Tumors handelt. Zwischen den SEER- und IACR-Regelwerk gibt es jedoch Abweichungen, die speziell die Kodierung von Tumoren in paarigen Organen, mit gleicher Lokalisation und gleicher Histologie betreffen (Weir et al. 2015).

Diese Unterschiede wirkten sich bisher bei Survivalstudien mit internationalen Daten zumeist nicht aus, weil in vielen Untersuchungen nur Patienten mit ihrem ersten Primärtumor eingeschlossen wurden (Berrino et al. 2009; Coleman et al. 2008). Der Ausschluss einer hohen Anzahl von multiplen Primärtumoren führt jedoch zu einer Verzerrung des Überlebenszeitschätzers, die sich in einem verbesserten Überleben der Patienten äußert. Im Hinblick auf den Anspruch epidemiologischer Krebsregister bevölkerungsbezogene Kennzahlen zum Krebsgeschehen bereitzustellen, sollte kein Ausschluss von Patienten erfolgen. In der nationalen Studie zum Langzeitüberleben von Krebspatienten erfolgt deshalb kein Ausschluss von Fällen mit multiplen Primärtumoren.

Für eine bessere Beurteilung der Qualität von publizierten Überlebenszeitanalysen ist von der Arbeitsgruppe „Überlebenszeitanalyse“ der GEKID unter Beteiligung der Autorin ein Berichtsstandard für Überlebenszeitanalysen mit Krebsregisterdaten veröffentlicht worden (Nennecke et al. 2013)

## 4.5 Kleinräumige Analysen

Nach den gesetzlichen Grundlagen für die Arbeit der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland gehört die Beobachtung des Auftretens von Krebserkrankungen und der Trendentwicklung der Inzidenz zu den Hauptaufgaben eines Registers. Hierzu gehört nicht nur die Dokumentation der Krebshäufigkeit insgesamt für das zu erfassende Bundesland, sondern auch eine kleinräumige Darstellung. Je nach administrativer Gliederung des Landes kann die räumliche Abbildung des Krebsgeschehens bis auf Ebene der Gemeinden und in Stadtstaaten bis auf Ortsteilebene erfolgen. Die regelmäßigen Routineberichterstattungen der Register enthalten zur deskriptiven Darstellung der räumlichen Unterschiede nur kartographische Abbildungen der Krebsinzidenz und –mortalität auf Ebene der Landkreise und der kreisfreien Städte bzw. der Stadtteile in den Registern der Stadtstaaten. Kleinräumige Analysen unterhalb der Landkreis- bzw. Stadtteilebene werden in Krebsregistern zumeist nur anlassbezogen, d.h., aufgrund des Verdachts einer möglichen Krebshäufung, durchgeführt.

Ein erstes Disease Mapping zur Krebsmortalität auf Landkreisebene ist für Deutschland bereits 1998 in Buchform als sogenannter Krebsatlas erschienen (Becker & Wahrendorf 1998). Eine Fortschreibung mit jeweils aktuellen Daten des Statistischen Bundesamts wird seither vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg durchgeführt und im Internet unter [www.krebsatlas.de](http://www.krebsatlas.de) der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt.

Die regionale Darstellung der Inzidenz und Mortalität wird in deutschen Krebsregistern nicht zur aktiven und ungerichteten Suche nach kleinräumigen Krebsclustern genutzt. Unter einem Krebscluster wird nach Definition der Centers for Disease Control and Prevention, der Gesundheitsbehörde der USA, eine über dem Erwartungswert liegende zeitliche und/ oder regionale Fallhäufung bei einer bestimmten Personengruppe verstanden. Die Beurteilung, ob ein Cluster nur zufällig innerhalb der statistischen Streubreite der Werte entstanden ist oder als Folge eines bekannten oder noch unbekanntes Risikofaktors, ist häufig Gegenstand der epidemiologischen Forschung. Ein sehr bekanntes Beispiel aus Deutschland ist hierfür das sogenannte Leukämiecluster im Gebiet der Samtgemeinde Elbmarsch und des benachbarten Geesthachts; hier erkrankten zwischen Frühjahr 1986 und Ende 2000 19 Kinder an Leukämie. Weltweit stellt dies eine der höchsten Leukämieraten bei Kindern auf kleinem Raum dar (Schmitz-Feuerhake et al. 2005), welches der Anlass für zahlreiche Untersuchungen war. So wurde unter anderem

eine große Fall-Kontrollstudie – die Norddeutsche Leukämie- und Lymphomstudie (NLL) – vom BIPS zur Erforschung der Ursachen der Blutkrebserkrankungen durchgeführt.

Eine Ausnahme hinsichtlich der aktiven Clustersuche bildet das Epidemiologische Krebsregister Niedersachsen, welches 2010 ein aktives Monitoringkonzept für kleinräumige Krebshäufungen entwickelt hat (Kieschke & Hoopmann 2014). Bei diesem Monitoring werden in einer ersten Phase alle niedersächsischen Gemeinden (mit mindestens 5.000 Einwohner) ermittelt, deren altersstandardisierte Inzidenzrate über einen Zeitraum von fünf Jahren erhöht ist. In einer nachgeschalteten Beobachtungsphase werden diese Gemeinden weiterhin überprüft und bei Vorliegen einer weiteren Erhöhung gegenüber dem Erwartungswert als zeitlich-räumlicher Krebsclusterverdacht interpretiert.

Bundesweit werden an die epidemiologischen Krebsregister regelmäßig Anfragen von beunruhigten Bürgern, Ärzten oder den zuständigen Gesundheitsbehörden zu einer möglichen Häuf-

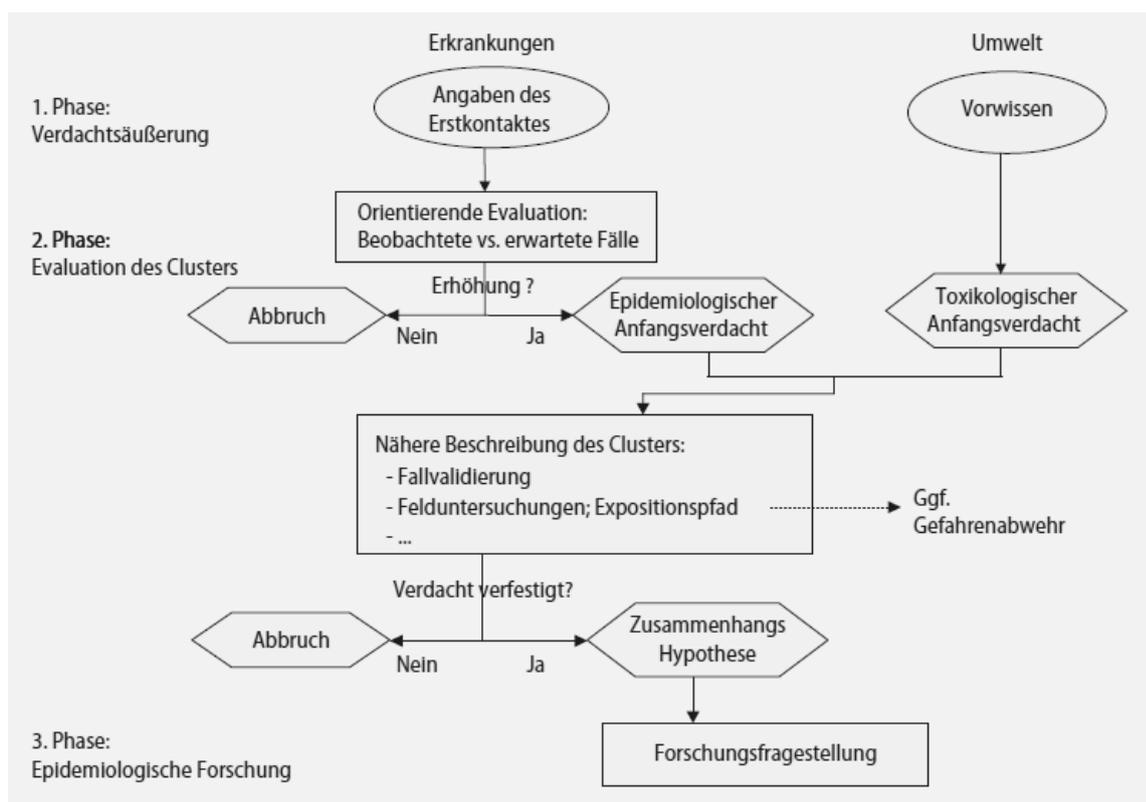


Abb. 25: Zusammenfassende Skizze der Phasen einer Clusterabklärung [Quelle: Schümann et al. 2009].

fung von Krebserkrankungen innerhalb eines Gebiets – in diesen Fällen zumeist eine Gemeinde oder ein Ortsteil – gestellt. Bei einem Großteil dieser Anfragen wird bereits auch schon eine vermutete Ursache für die Erkrankungsfälle benannt. Es handelt sich hierbei meistens um Umweltfaktoren, wie z.B. Immissionen von Industriestandorten und Mülldeponien oder die Nähe zu Sendemasten. Die Arbeiten zur Klärung eines Verdachtsclusters erfolgen in den Registern auf Basis der „Empfehlungen für den Umgang mit Beobachtungen von räumlich-zeitlichen Krankheitsclustern“ des Robert Koch-Instituts in Berlin (Schümann et al. 2009) und konzentrieren sich im ersten Schritt hauptsächlich auf die Evaluation des Verdachtsclusters und auf eine mögliche Erhärtung eines epidemiologischen Anfangsverdachts (s. Abb. 25).

#### **4.5.1 Berechnungsgrundlagen für kleinräumige Analysen**

Für die kartografische Abbildung der regionalen Krebsinzidenz und –mortalität ist die sogenannte Choroplethenkarte eine gängige Darstellungsmethode (Howe 1990). Die Abbildung des Krebsgeschehens erfolgt mittels altersstandardisierter Raten, die hierfür klassifiziert werden. Die Zusammenstellung der Karten bzw. die Einfärbung der Flächen erfolgt, in Anlehnung an den Deutschen Krebsatlas, auf Basis einer absoluten Skalierung. Dies bedeutet, dass für alle Krebslokalisationen und für beide Geschlechter dieselbe Farbskala verwendet wird (s. Abb. 26). Dies hat den Vorteil, dass die Karten direkt miteinander vergleichbar sind, da eine bestimmte Farbe in allen Karten den gleichen Wertebereich der Inzidenz bzw. Mortalität repräsentiert. Eine Ausnahme hiervon bilden nur die Karten für die Gesamtheit der Krebserkrankungen; hier muss ein höherer Wertebereich bei der Inzidenz abgedeckt werden.

Für die Klassenbildung stehen verschiedene Verfahren zur Auswahl. Bei einer Einteilung nach Perzentilen sind alle Klassen gleich stark besetzt. Diese Darstellung führt unabhängig von der Größe des darzustellenden Wertebereichs zu einer sehr heterogenen Abbildung und eignet sich insbesondere für die Abbildung von Daten mit sehr geringen räumlichen Unterschieden. In der Präsentation von Krebsregisterdaten wird hauptsächlich eine geometrische Klassenbildung verwendet. Die Klassenbreite wächst hier exponentiell und ist damit insbesondere für Daten mit einer großen Spannweite geeignet. Häufig verwendete Skalen für die Abbildungen sind:

Für einzelne Krebsentitäten:

0 – 0,1 – 0,7 – 2,0 – 4,0 – 6,6 – 9,9 – 13,8 – 18,4 – 23,6 – 29,3 – 36,0 – 43,2 – 51,0 – 59,5 – 68,6 – 78,4 – 88,9 – 100,0 – 111,8 – 124,2 – 137,2 – >137,2

Für die Gesamtheit der Krebserkrankungen:

<75 – 75 - 81 - 89 - 99 - 111 – 125 – 141 – 159 – 179 – 201 – 225 – 251 – 279 – 309 – 341 – 375 – 411 – 449 – 489 – 531 – 575 - >575 .

Die aufsteigende Skalierung wird noch unterstützt durch eine geeignete Farbwahl von hellen, kalten Farben bei niedrigen Werten zu dunklen, warmen Farben bei hohen Werten.

Bei der kartografischen Darstellungsform muss zusätzlich beachtet werden, dass die räumlichen und zeitlichen Einheiten ausreichend groß gewählt werden, da es ansonsten bei Krebserkrankungen mit niedriger Erkrankungshäufigkeit, aufgrund der damit verbundenen zufälligen Schwankungen in den Fallzahlen, zu einem sehr heterogenen Erscheinungsbild kommen kann.

Eine Interpretation des Erkrankungsgeschehens für solche Regionen ist kaum möglich. Eine Bündelung von mehreren Erkrankungsjahren oder die Darstellung auf einer größeren administrativen Einheit wäre in diesen Fällen notwendig.

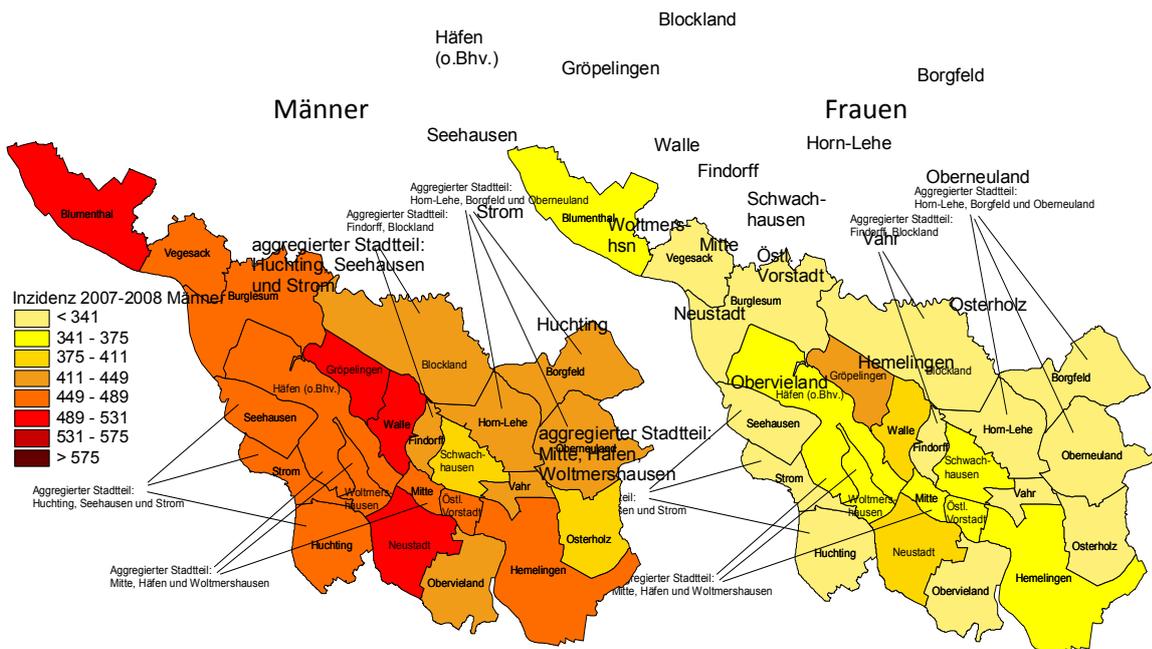


Abb. 26: Kartografische Darstellung der regionalen Krebsinzidenz in Bremen auf Ebene von Stadtteilen bei Männern und Frauen, gemittelt über die Jahre 2009-2011, dargestellt für Krebs gesamt (ohne C44) als altersstandardisierte Raten [Europastandard].

Für die Untersuchung von vermuteten Krebshäufungen bzw. kleinräumiger Unterschiede im Erkrankungsgeschehen wird als Standardverfahren die Berechnung des standardisierten Inzidenz- bzw. Mortalitätsverhältnisses (Standardized Incidence/ Mortality Ratio, SIR bzw. SMR)

empfohlen (Breslow & Day 1987). Bei dieser Methode werden die tatsächlich beobachteten Fälle  $O$  in einer Untersuchungsregion ins Verhältnis gesetzt zu einem Erwartungswert  $E$  aus einer Vergleichsregion:

$$SIR = \frac{O}{E} .$$

Um den Einfluss einer unterschiedlichen Altersstruktur in der Vergleichs- und in der Untersuchungsregion auszuschließen, wird der Erwartungswert  $E$  altersstandardisiert.

#### *Indirekte Altersstandardisierung*

Mit dieser Methode wird der Erwartungswert für die Erkrankungshäufigkeit in der Untersuchungsregion bestimmt, indem die altersspezifischen Erkrankungsrate aus der Vergleichsregion auf die Altersstruktur der Untersuchungsregion übertragen werden.

$$E = \sum_{i=1}^{18} n_i IR_i , \text{ wobei}$$

$n_i$  = Anzahl Personen in der Altersgruppe  $i$  in der Untersuchungsregion,

$IR_i$  = Inzidenzrate in der Altersgruppe  $i$  in der Vergleichsregion.

Der Erwartungswert  $E$  gibt damit die Erkrankungszahl an, die man in der Untersuchungsregion erwarten würde, wenn dort die gleiche Erkrankungshäufigkeit vorliegen würde, wie in der Vergleichsregion.

Allein die Aussage, dass das SIR für eine Untersuchungsregion oberhalb oder unterhalb des Wertes 1 liegt, hat jedoch nur eine geringe Aussagekraft für die Einschätzung des Erkrankungs geschehens in einer Region, da die Werte immer einen gewissen Schwankungsbereich aufweisen. Zur Beurteilung, ob es sich um statistisch auffällige Unterschiede zwischen der Anzahl der beobachteten Fälle und den erwarteten handelt, sollte zusätzlich ein Konfidenzintervall für das SIR bestimmt werden:

$$\text{Obere/ Untere Grenze des SIR} = \frac{[\sqrt{O} \pm (Z_{\alpha/2} \times 0,5)]^2}{E} .$$

Im Allgemeinen wird für das SIR ein 95%-Konfidenzintervall angegeben; beachtet werden muss, dass das Intervall bei Untersuchungen von kleinen Gemeinden und niedrigen Fallzahlen entsprechend breiter ist als bei Analysen auf Landkreis- oder Landesebene.

### 4.5.2 Einflussfaktoren auf kleinräumige Analysen

Epidemiologische Krebsregister stoßen bei der Durchführung von kleinräumigen Analysen und bei der Interpretation der Ergebnisse häufig auf verschiedene limitierende Faktoren. Hiervon betroffen sind insbesondere Untersuchungen zu Verdachtsmeldungen auf ein erhöhtes Auftreten von Krebserkrankungen in einer bestimmten Region. Im Folgenden werden die wichtigsten Faktoren näher erläutert:

#### *Vergleichsregion*

Eine vermutete Krebshäufung kann immer nur relativ im Vergleich zu einer Referenzregion untersucht werden. Als Vergleichsregion kann in Registern das gesamte Erfassungsgebiet, also die Erkrankungsrate des Bundeslandes, ausgewählt werden oder, falls bereits regionale Unterschiede im Land bekannt sind, eine kleinere administrative Einheit, die dem Untersuchungsgebiet ähnelt. Im Bremer Krebsregister werden für kleinräumige Analysen in der Stadt Bremen nur die Erkrankungsdaten aus der Stadt Bremen, ausschließlich der Untersuchungsregion, als Referenzgebiet verwendet, da sich die noch zum Land Bremen gehörende Stadt Bremerhaven mit höheren Krebsneuerkrankungsraten deutlich im Erkrankungsgeschehen von der Stadt Bremen unterscheidet. Bei der Verwendung von Inzidenzraten aus dem Land Bremen könnten eventuell kleinräumige Erhöhungen innerhalb der Stadt Bremen nicht erkannt werden. Im Epidemiologischen Krebsregister Niedersachsen wird der jeweilige Regierungsbezirk als Vergleichsregion herangezogen (Luttmann, Eberle & Kieschke 2015).

#### *Krebslokalisationen*

Bei der Aufklärung einer möglichen regionalen Krebshäufung müssen die zu untersuchenden Krebsentitäten sorgsam ausgewählt werden. Bei Vorliegen eines bereits bekannten Risikofaktors können einzelne Krebsformen sehr spezifisch daraufhin analysiert werden. Bei unkonkreten Verdachtsmeldungen müssen hingegen verschiedenste Lokalisationen in die Untersuchung eingeschlossen werden. Die Gesamtheit der Krebserkrankungen ist dabei, aufgrund der Vielzahl der vorhandenen Risikofaktoren, eine sehr unspezifische Gruppe, deren Inzidenz, zudem noch durch die Krebsformen für die Früherkennungsuntersuchungen angeboten werden, stark beeinflusst werden kann. Empfehlenswert ist hier eine zusätzliche Analyse der Gruppe „Krebs gesamt“ unter Ausschluss der Krebsentitäten, für die von den gesetzlichen Krankenkassen Früherkennungsuntersuchungen angeboten werden. Hierzu gehören Krebserkrankungen der Haut, Brust, Zervix, Prostata und des Darms.

##### *Multiples Testen*

Bei der Durchführung einer Vielzahl von kleinräumigen Vergleichsanalysen, wie sie z.B., bei einem Monitoring oder bei einer Untersuchung von einer größeren Anzahl von verschiedenen Krebsentitäten anstehen können, entsteht das Problem des multiplen Testens. Aufgrund der Vielzahl der durchgeführten Vergleiche muss erwartet werden, dass eine gewisse Zahl von Einzelvergleichen ein „falsch-positives“ Ergebnis anzeigen. In der Untersuchung von Becker (2014) wurde gezeigt, dass bei einer Analyse der 11.292 Gemeinden in Deutschland 282 Gemeinden rein zufallsbedingt eine statistisch signifikante Abweichung der Inzidenz nach oben zeigen würden bei Annahme einer Normalverteilung und eines Signifikanzniveaus von  $\alpha=0,05$ .

Der p-Wert eines Einzelvergleichs darf nicht ohne Bezug auf die Gesamtzahl der durchgeführten Vergleiche interpretiert werden. Für Aussagen zur Signifikanz sollte daher die Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit berücksichtigt werden (Kieschke & Hoopmann 2014). Diese gibt die Wahrscheinlichkeit über die Gesamtheit der Vergleiche an, dass eine Hypothese irrtümlich abgelehnt wurde. Wenn das Niveau der Fehlerrate für alle Tests gelten soll, kann dies für die Signifikanzbestimmung mit der Bonferroni-Korrektur angepasst werden (Bland & Altman 1995).

##### *Kausalität*

Kleinräumige Analysen werden in der Regel retrospektiv aufgrund einer Beunruhigung von betroffenen Anwohnern durchgeführt. Bei der Untersuchung eines möglichen Verdachtsclusters wird zunächst mit einem ökologischen Ansatz, d.h. ohne direkte Datenerhebung in der betroffenen Bevölkerung, analysiert, ob es sich um eine statistisch signifikante Häufung von Erkrankungsfällen handelt. Als Untersuchungseinheit werden hier Populationen und keine Einzelpersonen betrachtet. Erst in einem zweiten Schritt wird versucht festzustellen, ob die Häufung auf einen gemeinsamen Risikofaktor zurückzuführen ist. Eine Kausalität ist zu diesem Zeitpunkt nicht gegeben.

In der Bevölkerung werden bei einer erkannten Krebshäufung in einer Region häufig die sichtbaren Expositionsquellen, wie z.B. Kernkraftwerke, Industrie- oder Sendeanlagen, als möglicher Auslöser für die Erkrankungsfälle angenommen. Nach dem Harvard Report (1996) sind es aber in erster Linie lebensstilbedingte Faktoren, die zu einem hohen Prozentsatz als Ursachen für die Tumorentstehungen angesehen werden (Tab. 20).

Tab. 20: Ursachen für Krebserkrankungen mit anteiliger prozentualer Zuordnung der Krebstodesfälle zu den Risikofaktoren [Quelle: Harvard Report 1996].

Risikofaktor	Prozent	Risikofaktor	Prozent
Rauchen	50	Reproduktionsvorgeschichte	3
Ernährung/ Übergewicht	50	Alkohol	3
Sitzender Lebensstil	5	Sozioökonomischer Status	3
Berufliche Faktoren	5	Umweltschadstoffe	2
Familiäre Vorgeschichte	5	Ionisierende Strahlung	2
Viren	5	Medikamente	1
Perinatale Faktoren	5	Nahrungszusätze/ -verunreinigungen	1

In vielen Ländern und für viele Krebsarten konnte ein Zusammenhang zwischen dem sozio-ökonomischen Umfeld des Krebspatienten und der Krebsinzidenz und -mortalität aufgedeckt werden (Woods et al. 2006). Auch eine Untersuchung des Bremer Krebsregisters konnte diese inverse Beziehung zwischen der Schichtzugehörigkeit und der Morbidität und Mortalität für verschiedene Krebsentitäten aufzeigen (Eberle et al. 2010).

Soziale Ungleichheit bzw. Armut wirkt als negativer Verstärker der wesentlichen Risikofaktoren für die Entstehung einer Krebserkrankung; dies sind insbesondere der Konsum von Tabak und Alkohol und besondere Ernährungsgewohnheiten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass das Erkrankungsrisiko der einzelnen Menschen nicht deshalb höher oder niedriger ist, weil sie in einer bestimmten Region wohnen, sondern dass Menschen sich unterschiedlich gesundheitsrelevant verhalten. Bei kleinräumigen Untersuchungen sollte immer überlegt werden, welcher Risikofaktor wirklich einen so starken Einfluss auf das Krebsgeschehen ausüben könnte, dass er bei regionalen Analysen erkennbar wird.

In der Wissenschaft werden Clusteranalysen kritisch gesehen; sie werden zwar für eine erste Einschätzung des Erkrankungsgeschehens genutzt, aber häufig sind einzelne Cluster zu klein für weitere epidemiologische Studien. Eine Untersuchung in den USA ergab, dass über einen Zeitraum von 20 Jahren 428 Clusteranalysen durchgeführt worden sind, in 72 Fällen wurde eine Erhöhung bestätigt, in drei Fällen konnte ein Zusammenhang zur Exposition hergestellt werden und in einem Fall konnte diese Beziehung bestätigt werden (Goodman et al. 2012).

## 4.6 Tumorstadienverteilung

In epidemiologischen Krebsregistern gehört die Darstellung von der Verteilung der Tumorstadien für die einzelnen Tumorentitäten zu den wichtigen Bestandteilen in der routinemäßig durchgeführten jährlichen Berichterstattung. Darüber hinaus kann die Tumorstadienverteilung als Instrument für die Evaluation von Screeningmaßnahmen genutzt werden, da der Ansatz von Krebsfrüherkennungsuntersuchungen in der frühzeitigen Entdeckung einer Tumorerkrankung liegt, d.h. zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sollte der Tumor noch eine möglichst geringe Größe aufweisen. Bisher wird in Deutschland mit den Daten aus den bevölkerungsbezogenen Krebsregistern die Evaluation des Mammographiescreenings durchgeführt.

In der Onkologie werden Krebserkrankungen üblicherweise nach international gebräuchlichen Kriterien klassifiziert. In erster Linie wird hierbei die anatomische Ausbreitung der Erkrankung berücksichtigt. Die Eingruppierung dient dabei sowohl der Therapieplanung als auch der Verlaufskontrolle und ermöglicht prognostische Aussagen.

Für die Klassifikation von malignen soliden Tumoren wird das TNM-System verwendet. Diese Klassifikation wurde bereits zwischen 1943 und 1952 von Pierre Denoix entwickelt und seit 1950 von der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) weiterentwickelt. Die erste Ausgabe der TNM-Klassifikation wurde 1968 herausgegeben, zurzeit aktuell ist die 7. Auflage, welche im Jahr 2010 erschien (Wittekind & Meyer 2010). Bereits seit der zweiten Ausgabe (1987) erfolgte eine Beteiligung des American Joint Committee on Cancer (AJCC), um weltweit eine Einheitlichkeit des Regelwerks zu gewährleisten (Edge et al. 2010), welche das Regelwerk zum Goldstandard der Tumorklassifikation machte.

Das TNM-System beinhaltet die folgenden Kategorien:

T Ausdehnung des Primärtumors (T0, Ta, Tis (in situ), T0-T4 und Tx (fehlende Angabe))

N Streuung in regionäre Lymphknoten (N0, N1-N3, Nx (fehlende Angabe))

M Nachweis von Fernmetastasen (M0, M1, Mx (fehlende Angabe)).

Die verschiedenen Ausprägungen von T und N berücksichtigen eine zunehmende Tumorgröße mit einer fortschreitenden Infiltration in lokale Gewebeschichten beziehungsweise die Anzahl, Größe und Lokalisation von Lymphknotenmetastasen. Die Angaben zur Tumorgröße und zum Lymphknotenstatus enthalten, neben den aufgeführten Hauptkategorien, je nach Entität noch weitere Subkategorien (a-d) für eine genauere Spezifikation der Tumorausbreitung.

Die TNM-Klassifikation unterscheidet zwischen klinischen, präoperativen Angaben (cTNM), die nur auf Grundlage von klinischen Untersuchungen oder bildgebenden Verfahren beruhen, und postoperativen, pathologischen Angaben (pTNM), die aufgrund der Histopathologie von Operationspräparaten entstehen. Zusätzlich kann noch das Präfix y verwendet werden bei Fällen, in denen eine neoadjuvante Therapie zur Eingrenzung der Tumorausbreitung präoperativ eingesetzt wurde (ycTNM und ypTNM).

Da die Variablen T, N und M eine Vielzahl von Kombinationen ermöglichen, werden für eine übersichtliche und komprimierte Darstellung jeweils bestimmte Ausprägungen von T, N und M in einem Tumorstadium zusammengefasst, dem sogenannten UICC-Stadium, das die Ausprägungen I-IV annehmen kann. Die Zuordnung der TNM-Angaben ist hierbei abhängig von der Tumorlokalisation. Generell wird eine Fernmetastasierung (M1) immer dem Stadium IV zugeordnet. Bei einigen Tumorentitäten werden einzelne Stadien noch durch Subkategorien (a-c) weiter spezifiziert. Für die Generierung des UICC-Stadiums werden bei bestimmten Krebserkrankungen noch weitere zusätzliche Parameter benötigt; dies sind z.B. Serummarker bei Hodentumoren, Histologie des Tumors und Alter des Patienten bei Schilddrüsenkarzinomen, die Mitoserate bei gastrointestinale Stromatumoren oder der PSA-Wert bei Prostatakarzinomen. Teilweise werden diese Informationen nicht in epidemiologischen Krebsregistern erfasst, so dass das UICC-Stadium in diesen Fällen nicht gebildet werden kann.

In Krebsregistern werden UICC-Stadien insbesondere für die Schätzung des stadienspezifischen Überlebens verwendet und ermöglichen so auch einen Vergleich von verschiedenen Therapieansätzen oder verschiedenen Kliniken. Analog zu den UICC-Stadien bei soliden Tumoren werden bei Systemerkrankungen spezielle Klassifikationen im Register angewendet. Bekannte Klassifikationen sind die Ann-Arbor-Klassifikation bei Lymphomen, die Stadieneinteilung nach Rai und Binet bei chronisch lymphatischen Leukämien, die Einteilung nach Durie und Salmon bei Multiplen Myelomen und die FAB-Klassifikation bei akut myeloischen Leukämien.

Neben der TNM-Klassifikation, die für alle soliden Tumoren gültig ist, gibt es bei einzelnen Krebsentitäten noch zusätzliche Kategorisierungssysteme. Beim Prostatakarzinom wird zum Beispiel der Gleason-Score bestimmt, um den Grad der Entdifferenzierung der Tumorzellen festzulegen. Beim Malignen Melanom werden als prognostische Faktoren noch der Breslow-Level zur Angabe der Tumordicke und der Clark-Level zur nachweisbaren Eindringtiefe des Tumorgewebes in die einzelnen Hautschichten zusätzlich bestimmt.

### 4.6.1 Darstellung von Tumorstadien

Die Darstellung des TNM und des UICC-Stadiums erfolgt in den Berichten der epidemiologischen Krebsregister für die einzelnen Krebsentitäten zumeist in einer tabellarischen Auflistung der prozentualen Verteilung des T- und des UICC-Stadiums. Diese Darstellung sollte auch immer eine Angabe über den Anteil von fehlenden Daten zum TNM- und UICC-Stadium enthalten, da zurzeit noch in allen epidemiologischen Krebsregistern in Deutschland zu einem relativ hohen Prozentsatz von Erkrankungsfällen keine oder nur unvollständige Angaben zur Tumorausbreitung vorliegen. In Tab. 21 sind hierzu exemplarisch anhand der Daten aus dem

Tab. 21: Prozentualer Anteil fehlender Werte bei der TNM-Klassifikation und beim UICC-Tumorstadium dargestellt für ausgewählte Tumorentitäten am Beispiel der Daten aus dem Bremer Krebsregister für den Diagnosezeitraum 2003-2010.

ICD-10		Anteil fehlender Werte			
		Tx	Nx	Mx	UICC-x
C00-C14	Mund-Rachenraum	24,1%	34,8%	60,1%	49,3%
C15	Speiseröhre	38,0%	43,4%	51,8%	53,4%
C16	Magen	34,4%	44,8%	50,5%	49,7%
C18-C21	Dickdarm	11,9%	19,9%	45,0%	45,7%
C22	Leber	73,1%	83,2%	70,8%	74,9%
C25	Pankreas	40,0%	64,7%	33,1%	33,5%
C32	Kehlkopf	31,4%	51,6%	66,4%	60,6%
C33-C34	Lunge	31,3%	41,1%	33,3%	34,3%
C43	Malignes Melanom	9,6%	60,8%	61,9%	66,0%
C44	Nicht-melanotische Hauttumoren	71,6%	86,1%	92,3%	92,8%
C50	Brustkrebs	5,3%	12,1%	26,1%	26,8%
C53	Gebärmutterhals	14,4%	37,0%	50,5%	50,8%
C54/55	Gebärmutterkörper	11,1%	50,4%	49,2%	58,3%
C56	Ovar	5,7%	49,5%	50,0%	50,9%
C61	Prostata	48,5%	60,9%	76,3%	75,2%
C62	Hoden	6,4%	71,8%	68,3%	69,8%
C67	Harnblase	4,2%	82,3%	90,3%	41,6%
C73	Schilddrüse	4,9%	44,7%	80,3%	74,2%
C00-80	Solide Tumoren	38,5%	55,3%	63,2%	63,4%
C00-C80 ohne C44	Solide Tumoren, ohne nicht-melanotische Hauttumoren	26,4%	44,0%	52,6%	52,7%

Bremer Krebsregister die prozentualen Anteile von fehlenden Angaben bei der TNM-Klassifikation und beim UICC-Tumorstadium für ausgewählte Krebsformen abgebildet. Die Tumorgroße T weist relativ zu den anderen Variablen der Tumorausbreitung bei allen Krebsformen den höchsten Erfassungsgrad auf – bei der Gesamtheit der soliden Tumoren unter Ausschluss der nicht-melanotischen Hauttumoren liegen bei drei Viertel der Fälle Angaben hierzu vor. Angaben zum Lymphknotenbefall und zur Fernmetastasierung konnten hingegen in über der Hälfte der Erkrankungsfälle nicht erfasst werden, da diese Angaben von den behandelnden Ärzten nicht gemeldet wurden.

Eine differenzierte Betrachtung der fehlenden Angaben nach Geschlecht der Patienten zeigt bei allen Variablen zur Tumorausbreitung bei Männern einen um zehn Prozentpunkte höheren Anteil fehlender Werte (Abb. 27). Dieser Unterschied wird insbesondere bedingt durch den hohen Anteil fehlender Werte beim Prostatakarzinom ( $T_x=48,5\%$ ), das die häufigste Krebsneuerkrankung bei Männern darstellt, und gleichzeitig durch den guten Erfassungsgrad zum TNM für Brustkrebs bei Frauen ( $T_x=5,3\%$ ), das die häufigste Krebsneuerkrankung bei Frauen ist.

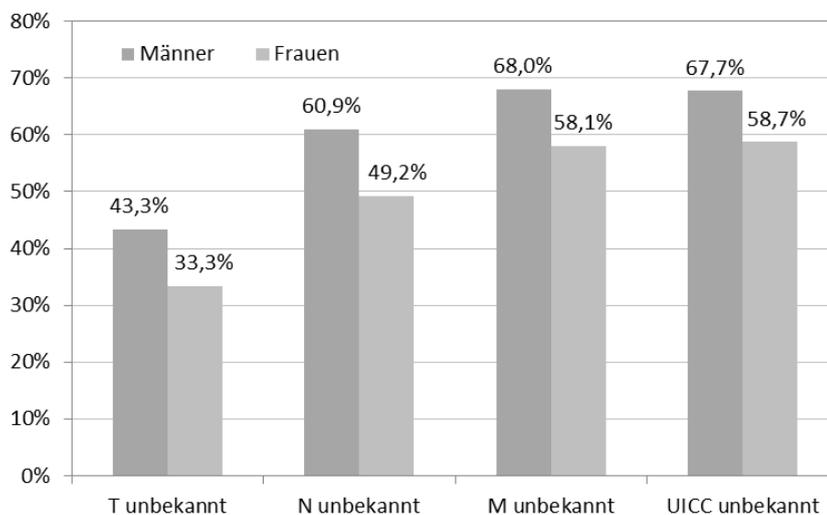


Abb. 27: Prozentualer Anteil fehlender Werte bei der TNM-Klassifikation und beim UICC-Tumorstadium für solide Tumoren bei Männern und Frauen am Beispiel der Daten aus dem Bremer Krebsregister für den Diagnosezeitraum 2003-2010.

Eine Stratifizierung nach Alter der Patienten ergibt für Krebsfälle, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung über 45 Jahre alt waren, einen deutlichen Altersgradient in Bezug auf die fehlenden Angaben zur Tumorausbreitung (Abb. 28). Für Patienten in höheren Altersgruppen liegen deutlich seltener Angaben zum TNM- und zum Tumorstadium vor als bei jüngeren Patienten. In der höchsten Altersgruppe (75+ Jahre) können bei über 70 % der Patienten, die an einem soliden Tumor erkrankt sind, keine Angaben zur Fernmetastasierung und als Folge auch keine Angaben zum UICC-Stadium registriert werden. Die Gründe hierfür können in einer geringeren Meldemotivation bei den behandelnden Ärzten liegen, wobei ein Meldeverhalten in Abhängigkeit vom Alter des Patienten nicht plausibel erscheint. Denkbar wäre zudem, dass ältere Patienten aufgrund von Komorbiditäten zum Teil keine umfangreiche Versorgung mehr wünschen und so nur eine begrenzte Diagnostik und Therapie durchgeführt wird.

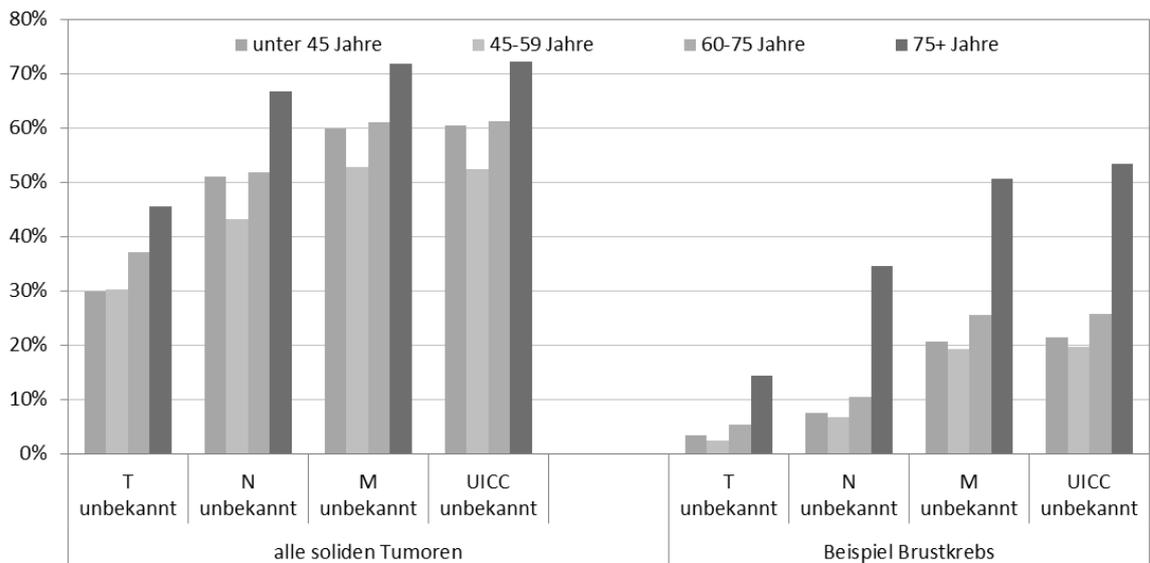


Abb. 28: Prozentualer Anteil fehlender Werte bei der TNM-Klassifikation und beim UICC-Tumorstadium für solide Tumoren in Abhängigkeit vom Alter der Patienten, dargestellt am Beispiel der Daten aus dem Bremer Krebsregister für den Diagnosezeitraum 2003-2010.

Genauere Angaben zur Tumorausbreitung, insbesondere zum Befall von Lymphknoten und zur Fernmetastasierung liegen den Ärzten damit nicht vor und können dem Register nicht gemeldet werden. Die starke Zunahme von fehlenden Angaben in der Altersgruppe über 75 Jahre ist ebenfalls deutlich bei Brustkrebspatienten zu beobachten. Brustkrebs zählt in den Krebsregistern mit zu den am vollständigsten erfassten Krebsformen. Während für jüngere Patienten, die

an Brustkrebs erkrankt sind, auch die Angaben zur Fernmetastasierung bei nur 20 Prozent der Fälle fehlend sind, erhöht sich dieser Anteil auch hier auf über 50 Prozent in der höchsten Altersgruppe (über 75 Jahre).

Die Gründe für den relativ hohen Anteil an fehlenden Angaben zum Lymphknotenstatus und zur Fernmetastasierung bei Krebspatienten, die bereits vor dem 45. Lebensjahr an Krebs erkranken, liegen in den Besonderheiten der Krebsformen, die bereits auch schon im jüngeren Lebensalter häufiger auftreten können. In diesem Fall sind dies insbesondere nicht-melanotische Hauttumoren, bei denen generell, aufgrund der sehr guten Prognose, nur selten Meldungen an die epidemiologischen Krebsregister mit Angaben zu den Kategorien N und M erfolgen.

#### **4.6.2 Einflussfaktoren auf die Verteilung der Tumorstadien**

Die Verteilung der Tumorstadien auf Basis der Daten aus epidemiologischen Krebsregistern wird stark geprägt von dem hohen Anteil an fehlenden Angaben. Eine valide Interpretation der Daten ist nur bei den wenigen Krebsentitäten möglich, die relativ vollständig erhobene Daten aufweisen. Dazu gehören in fast allen Krebsregistern die Krebserkrankungen der Brust und bei Beschränkung nur auf die Tumorgröße T noch einige wenige Krebsformen, die sich zwischen den Registern unterscheiden. Verbesserungen in der Erfassung sind hier dringend notwendig.

Dass Angaben zum Tumorstadium durchaus vollständig erfasst werden können, zeigen die Daten aus klinischen Krebsregistern in Deutschland (Tumorzentrum Regensburg 2015; Tumorzentrum Land Brandenburg 2014). Der Anteil fehlender Angaben zum UICC-Stadium liegt hier je nach Krebsentität durchschnittlich bei bis zu 20 Prozent und damit deutlich unterhalb des Anteils in bevölkerungsbezogenen Registern. Wieso in epidemiologischen Krebsregistern ein solches Erfassungsdefizit zu beobachten ist, ist insbesondere in Krebsregistern mit einer allgemeinen Meldepflicht für die Ärzteschaft nicht unmittelbar erklärbar. Eine Begründung von den Registern, die nur eine gesetzliche Meldepflicht für Pathologen hatten (ehemals Hamburg und Bremen), war, dass den Pathologen keine Angaben zur Fernmetastasierung vorliegen. Hinzu kommt, dass von vielen Klinikärzten nur Meldungen an das Register geschickt werden, wenn Fernmetastasen beim Patienten diagnostiziert werden konnten. Hier kann es zu einer Verzerrung in der Verteilung der Tumorstadien kommen, da Krebserkrankungen, die z.B. mit der Information T1N0Mx vorliegen, nicht in ein UICC-Stadium überführt werden können, während

Angaben zu einem Tumor mit TxNxM1 in das Stadium IV kodiert werden. Somit kommt es hier zu einer Verschiebung zugunsten des Stadium IV.

Ein Vergleich der Tumorstadienverteilung zwischen Registern ist, aufgrund des unterschiedlichen Anteils an fehlenden Angaben, nur schwer durchführbar bzw. interpretierbar. Hinzu kommt, dass in einigen Krebsregistern fehlende Angaben zur Fernmetastasierung als M0 (keine Fernmetastasierung) kodiert werden, während andere Register (z.B. Bremen) diese als Mx-Fälle in den Datenbestand aufnehmen. Dieses Vorgehen hat auch direkte Auswirkungen auf das stadienspezifische Überleben, wie eine Auswertung der Daten des Bremer Krebsregisters verdeutlicht (Abb. 29). Am Beispiel des relativen Überlebens bei Magenkrebs zeigt sich generell mit Erhöhung des Tumorstadiums ein deutlicher Rückgang des relativen Überlebens. Während im Stadium I nach fünf Jahren das relative Überleben bei 71 % liegt, verringert es sich im Stadium IV auf 6%. Das Stadium X weist mit 12 % ein prognostisch ähnlich ungünstiges Überleben auf wie das Stadium IV. Eine Umkodierung der Fälle von einer fehlenden Angabe bei der

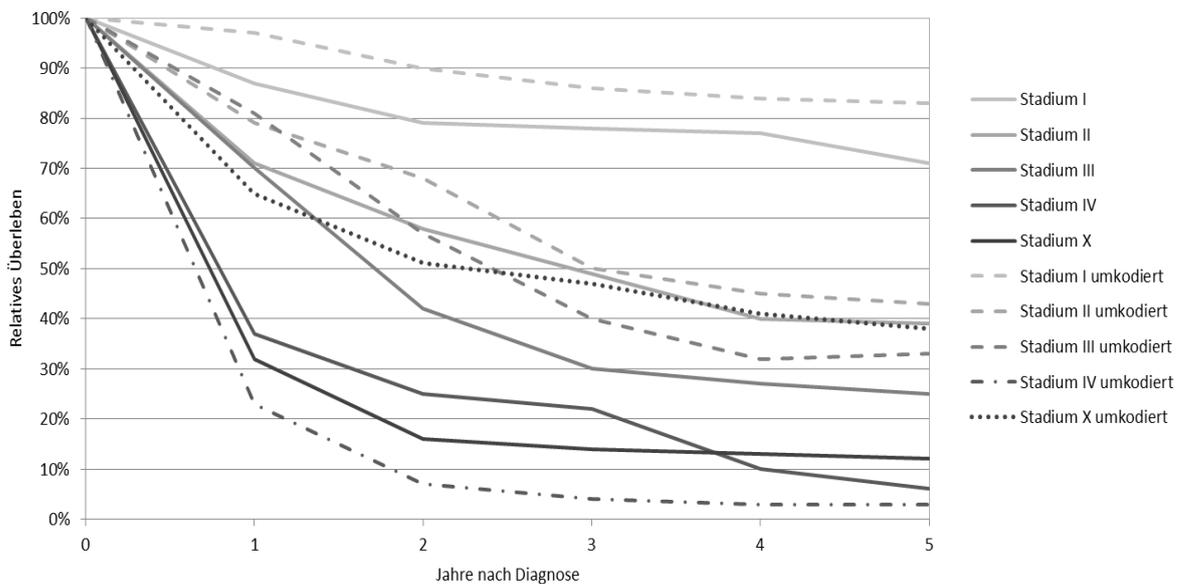


Abb. 29: Stadienspezifisches relatives 5-Jahres-Überleben bei Magenkrebs am Beispiel der Daten des Bremer Krebsregisters, Auswertung der Diagnosejahre 2002-2011.

Fernmetastasierung (Mx) zu einer M0-Angabe führt im Bremer Register zu einer deutlichen Verschiebung der Überlebenszeiten. In den Stadien I-III erhöht sich das relative 5-Jahres-Überleben um bis zu 12 Prozentpunkte, während sich im Stadium IV noch eine leichte Verschlechterung abzeichnet. Die größten Veränderungen sind erwartungsgemäß im Stadium X erkennbar. Das relative 5-Jahres-Überleben erhöht sich hier um 26 Prozentpunkte auf 38 %.

Dieses Beispiel verdeutlicht, dass ein direkter Vergleich von Daten aus bevölkerungsbezogenen Krebsregistern zur Tumorstadienverteilung für Außenstehende, die keine Kenntnis von registerinternen Kodierprozessen haben, nur schwer valide interpretierbar ist.

Durch die Einrichtung von klinischen Krebsregistern in den einzelnen Bundesländern, die vielfach direkt an die epidemiologischen Krebsregister angegliedert werden, ist eine Verbesserung der Datenlage hinsichtlich der Vollständigkeit der Angaben zu den Tumorstadien zu erwarten.

Ein weiteres Problem bei der TNM-Klassifikation bleibt jedoch auch bei Vorliegen von vollständigen Daten erhalten. Dieses resultiert dadurch, dass in relativ kurzen Zeitabständen (ca. 6-7 Jahre) überarbeitete Auflagen der TNM-Klassifikation erscheinen. Die Neuauflagen weisen dabei, jeweils für einzelne Krebsentitäten, überarbeitete und damit veränderte Kriterien für die TNM-Zuordnung auf, so dass eine Vergleichbarkeit der Stadien über verschiedene Auflagen nicht mehr möglich ist. Eine Auswertung von Tumorstadien über eine längere Zeitreihe wird so verhindert. Eine wichtige Änderung in der aktuell gültigen siebten Auflage der TNM-Klassifikation besteht u.a. im Wegfall der Ausprägung Mx bei den Angaben zur Fernmetastasierung.

Hinzu kommt, dass die Neuauflage der TNM-Klassifikation Fehler aufweist. Diese betreffen zum Teil nur die deutsche Auflage und sind wahrscheinlich hauptsächlich durch unzureichende Korrekturen im Verlag entstanden. Insgesamt sind nach Erscheinen der 7. Auflage jedoch auch Diskrepanzen zwischen der 7. englischen TNM-Klassifikation der UICC und dem AJCC Cancer Staging Handbook erkennbar geworden. Die Fehler in der deutschen Ausgabe liegen zumeist in fehlerhaften Zuweisungen in der Stadiengruppierung. So fehlt zum Beispiel bei der Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms das Stadium I und III. Eine Diskrepanz zur englischen Auflage betrifft auch den Abschnitt zum Uteruskarzinom: Hier kann in der englischen Version ein „Tis“ (Carcinoma in situ) dokumentiert werden, welches in der deutschen Fassung nicht möglich ist.

Das Problem der TNM-Klassifikation liegt in der relativ kurzen Überarbeitungszeit, da der Anspruch nach einer hohen Aktualität besteht und neue medizinische Erkenntnisse bezüglich der Prognose von einzelnen Ausbreitungsformen schnell umgesetzt werden sollen. Gleichzeitig bestehen auch die Forderung nach einer Kontinuität zwischen den Auflagen und der Wunsch nach einer benutzerfreundlichen Anwendung des TNM-Systems, um eine fehlerfreie Kodierung zu gewährleisten. Zurzeit arbeiten die Gremien und Komitees bereits an der achten Auflage der TNM-Klassifikation, deren Erscheinen im Jahr 2016 erwartet wird.

## 5 Diskussion und Ausblick

Die flächendeckende epidemiologische Krebsregistrierung auf der Basis einer dezentralen Datenerhebung in den einzelnen Bundesländern wurde in Deutschland durch das Bundeskrebsregistergesetz (KRG) initiiert; das Gesetz hatte eine Laufzeit von 1995 bis 1999. Mit ausschlagend für diese Gesetzgebung waren die bereits schon in den 1980er Jahren aus der Wissenschaft gestellten Forderungen nach einer vollzähligen personenbezogenen Erfassung aller Krebsneuerkrankungsfälle in Deutschland als nutzbare Datenquelle für weitere Studien (Wagner 1984; Becker 1987). Dieser Forschungsbedarf entstand seinerzeit durch die zunehmenden Erkenntnisse über die Entstehungsmechanismen von Krebserkrankungen und der Aufdeckung von möglichen kausalen Zusammenhängen. Neben speziellen Lebensstilfaktoren konnten insbesondere verschiedene Karzinogene aus der Umwelt und Arbeitswelt identifiziert werden, Beispiele hierfür sind Vinylchlorid, Asbest, Dioxine und verschiedene Substanzen aus der Gruppe der Pestizide (IARC 1987). Der neue Wissensstand führte in der epidemiologischen Forschung zu einer vermehrten Zahl von Studienansätzen zur Untersuchung möglicher Expositionen und den damit verbundenen Krebsrisiken in der Bevölkerung; ein besonderer Fokus lag in diesem Zusammenhang auf berufliche Belastungen. Die Bearbeitung solcher Forschungsfragen erfolgt zumeist über Kohorten- oder Fall-Kontrollstudien. Diese wurden bis zu Beginn der 1990er Jahre schwerpunktmäßig nur in den skandinavischen und angelsächsischen Ländern durchgeführt, da dort, durch bereits vorhandene Register, eine gute Rekrutierung von Erkrankungsfällen möglich war. In Deutschland waren derartige epidemiologische Forschungsprojekte aufgrund der unzureichenden Datenlage nur schwer realisierbar.

Das KRG hat in Deutschland zu einer gravierenden Veränderung der Krebsregistrierung geführt. Aktuell verfügt jedes Bundesland über ein flächendeckend arbeitendes bevölkerungsbezogenes Krebsregister. Die bundesweite Erfassung ist jedoch erst im Jahr 2007 mit der Erweiterung des Hessischen Krebsregisters vom Regierungsbezirk Darmstadt auf das gesamte Bundesland Hessen und der Wiedereinrichtung des Krebsregisters in Baden-Württemberg im Jahr 2009 erreicht worden. Da das KRG den Bundesländern sehr viel Spielraum ließ bei der Ausgestaltung ihrer eigenen Landesgesetze, ist, neben dem unterschiedlichem Beginn der Registrie-

rung, auch eine große Variabilität zwischen den Registern entstanden bezüglich der Flächendeckung, des Meldeverfahrens, der Struktur der Register und des Datenschutzverfahrens (s. Tab. 1). Diese sowohl in der Rechtslage als auch in dem für die wissenschaftliche Nutzung zur Verfügung stehenden Datenbestand bestehende Uneinheitlichkeit zwischen den Registern führt zu einer erschwerten bundesweiten Nutzung der Daten und schränkt die Vergleichbarkeit der Daten ein. Dieses Problem trifft insbesondere Studienanfragen, die von Forschungsinstituten außerhalb der eigentlichen Krebsregistrierung gestellt werden, da dort im Allgemeinen kein Detailwissen über die jeweiligen Landesspezifika vorliegt.

Die vielfältigen Rahmenbedingungen der Krebsregistrierung in den einzelnen Bundesländern haben jedoch auch einen positiven Effekt, da so auch Strukturen erkannt werden konnten, die sich für eine erfolgreiche Datenerfassung am besten etablierten (Richter 2000). Ein Beispiel hierfür ist die Meldepflicht, die sich bereits in der Aufbauphase der epidemiologischen Krebsregister als eines der wichtigsten Kriterien für die Erreichung einer vollzähligen Erfassung aller Krebsneuerkrankungsfälle herauskristallisierte. Um eine gute Qualität der erfassten Daten zu gewährleisten, müssen von den Registern alle erdenklichen Datenquellen in den Meldeprozess verlässlich eingebunden werden. An erster Stelle stehen die behandelnden Ärzte aus Kliniken und Praxen und die rein diagnostisch tätige Ärzteschaft, hier sind speziell die Pathologen von großer Bedeutung, da sie die histologische Sicherung der Diagnose vornehmen.

Viele Register, die ursprünglich ein Melderecht für Ärzte im Gesetz verankert hatten, haben die Meldepflicht durch eine Gesetzesnovellierung entweder komplett übernommen oder, wie im Bremer Krebsregister, in einem ersten Schritt nur auf die Meldung von Pathologen übertragen. Das Krebsregister Rheinland-Pfalz konnte nach dem Umstieg vom Melderecht auf eine Meldepflicht von deutlich ansteigenden Meldungszahlen berichten (Schmidtman et al. 2003). Im Bundesland Bremen wurde eine Meldepflicht für Pathologen als ausreichend angesehen, da in der relativ kleinen Region mit der überschaubaren Anzahl von Klinikärzten und Praxen eine gute Motivation der Melder möglich war und so auch eine hohe Meldebereitschaft erzielt werden konnte, die bereits schon innerhalb der Aufbauphase der Registers zu einer guten Vollzähligkeit der Erfassung führte. Für Pathologen bestand nur das Problem, dass die gesetzlich geforderte Information des Patienten über die Meldung an das Krebsregister, aufgrund des fehlenden Patientenkontaktes, schwer zu erfüllen war und auf die behandelnden Ärzte übertragen werden musste. Eine Meldepflicht stellte in diesem Fall für die meldenden Pathologen eine gewisse Rechtssicherheit dar und erhöhte dadurch auch die Bereitschaft zur Meldung.

Eine vom Gemeinsamen Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (GKR) bezüglich Meldemodalitäten durchgeführte Befragung der Ärzteschaft ergab, dass 50 % der Ärzte bei einer Meldepflicht eher bzw. öfter melden würden als ohne diese Verpflichtung (GKR 2001).

Eine Meldepflicht darf jedoch nicht automatisch gleichgesetzt werden mit einer dann auch vorliegenden vollzähligen Erfassung der aufgetretenen Erkrankungsfälle. Der Grund hierfür liegt darin, dass Ärzte ihrer Meldepflicht häufig nicht nachkommen. So wurde zum Beispiel im Krebsregister von Nordrhein-Westfalen im Jahr 2005 eine ärztliche Meldepflicht im Krebsregistergesetz verabschiedet. Nach acht Jahren konnte jedoch immer noch keine hinreichend vollzählige Datenbasis aufgebaut werden. Dies führte dazu, dass die Landesregierung im Jahr 2013 durch eine Gesetzesnovellierung den Druck auf die Ärzteschaft erhöhte, indem der Verstoß gegen die Meldepflicht nun als Ordnungswidrigkeit eingeführt wurde, die mit Bußgeldern bis zu 50.000 Euro sanktioniert werden kann (Epidemiologisches Krebsregister NRW, 2013). Ob diese Sanktionen gegenüber den Ärzten auch vollzogen werden, bleibt abzuwarten. Das Problem hierbei ist, dass die Register bei den nichtgemeldeten Fällen konkrete Kenntnisse darüber haben müssen, dass ein Arzt diesen Krebserkrankungsfall diagnostiziert oder behandelt hat. Dieses Wissen kann zum Beispiel nur vorliegen, wenn bei Meldungen aus der Pathologie der einsendende Arzt mitgemeldet wird oder Klinikärzte auch Angaben aus dem Pathologiebefund melden, dieser Fall jedoch nicht direkt vom Pathologen gemeldet wurde.

Eine Auswertung des Bremer Krebsregisters über die Verteilung der im Register eingegangenen Meldungen differenziert in die Meldergruppen „Klinik“, „Pathologie“ und „Klinische und Pathologie-Meldung liegen vor“ zeigt bei Betrachtung der verschiedenen Tumorentitäten, dass besonders bei Krebserkrankungen des blutbildenden Systems ein hoher Anteil der Erkrankungen nur über klinische Meldungen erfasst wurde und keine Pathologiebefunde vorliegen (s. Abb. 30). Bei Leukämien liegt dieser Anteil bei 70 %, gefolgt von Krebserkrankungen des Pankreas mit knapp 40 % und Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin Lymphomen mit 37 bzw. 32 %. Für Leukämien und Lymphomen lassen sich die fehlenden Meldungen aus der Pathologie damit erklären, dass die Befundung dieser Krebsformen zumeist in spezialisierten Pathologien außerhalb des Landes Bremen erfolgt. Eine Weiterleitung dieser Befunde durch das zuständige Landesregister ist dabei nicht immer gegeben, da die Gesetzeslage dies in einigen Ländern nicht zulässt. Bei Pankreastumoren hingegen kann der hohe Anteil an Erkrankungsfällen ohne vorliegende Pathologiemeldung darin begründet sein, dass bei diesen Patienten, aufgrund der

äußerst schlechten Prognose dieser Erkrankung und bedingt durch eventuell vorliegende schwere Komorbiditäten, keine abschließende Diagnostik mit histologischer Gewebeuntersuchung mehr durchgeführt worden ist. Dieser fehlende Anteil an Pathologiemeldungen stellt damit kein Indiz für eine unvollständige Erfassung dar und darf nicht als Hinweis auf eine Nichterfüllung der Meldepflicht von Pathologen betrachtet werden.

Für epidemiologische Krebsregister ist die vollzählige und vollständige Erfassung der aufgetretenen Krebsneuerkrankungsfälle in der Bezugsbevölkerung von existentieller Bedeutung, da nur dann eine entsprechende wissenschaftliche Nutzung der Daten möglich ist, die wiederum unerlässlich ist für ein langfristiges Bestehen eines Registers einschließlich einer gesicherten

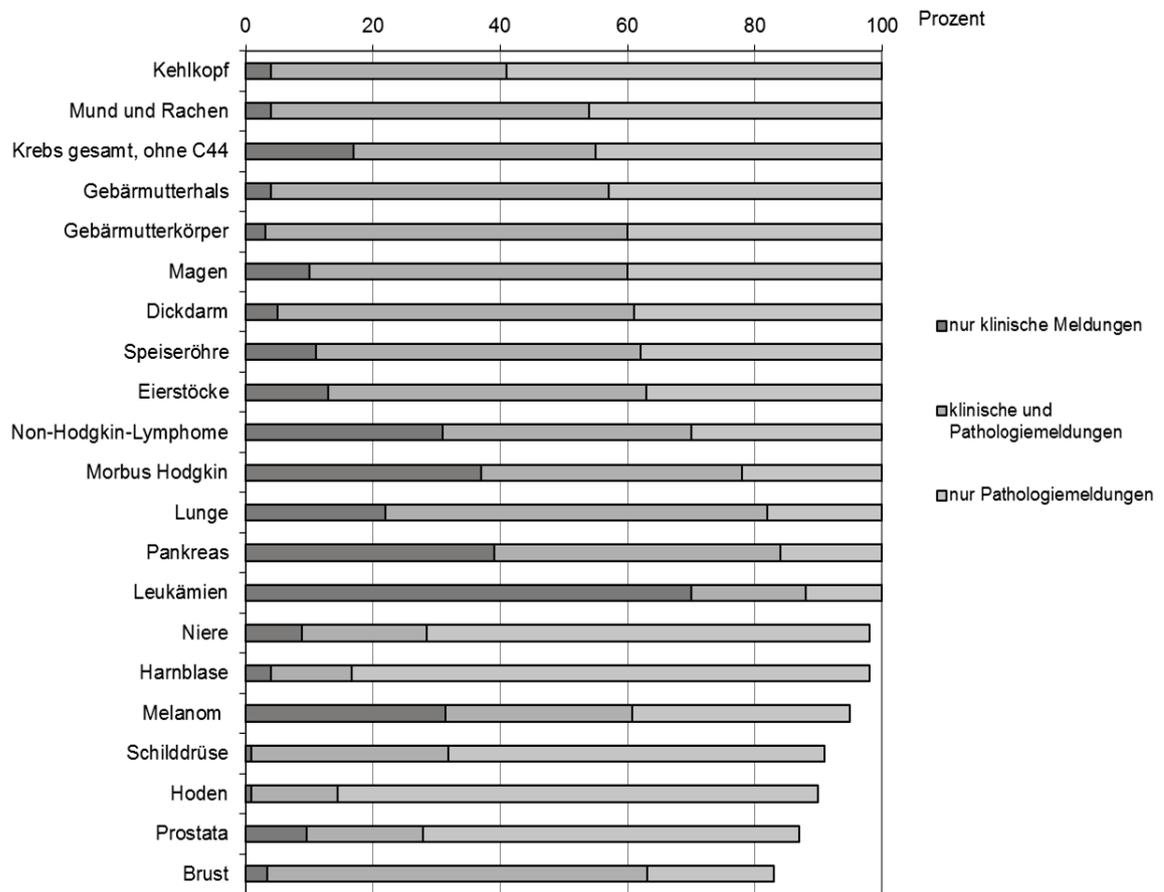


Abb. 30: Meldequellen der im Bremer Krebsregister erfassten Erkrankungsfälle unter Ausschluss der DCO-Fälle und unter Angabe des Erfassungsgrades, gemittelt über den Diagnosezeitraum 2009-2011 [Quelle: Bremer Krebsregister 2014].

Finanzierung. Die bevölkerungsbezogene Krebsregistrierung wird in Deutschland von den jeweiligen Gesundheitsbehörden des Landes finanziert. Die Gesundheitspolitik hat, unter anderem auch im Rahmen der Gesundheitsberichterstattung, ein Interesse und einen Bedarf an ein kontinuierliches Monitoring der Krebserkrankungen mit Angabe von verlässlichen Daten über das Ausmaß und die Art der Krebsbelastung in der Bevölkerung. Diese Daten werden von den Registern regelmäßig in Form ihrer Jahresberichte und über eine interaktive Datenbank im Internet mit Inzidenz- und Mortalitätsdaten öffentlich zur Verfügung gestellt. Daneben können die Daten zur Evaluation von Krebsfrüherkennungsprogrammen verwendet werden; dieses Angebot wurde in der Vergangenheit ausschließlich vom organisierten Mammographie-screening genutzt. Der Schwerpunkt lag bei den regelmäßigen Analysen auf der Verteilung der Tumorstadien, da bei Screeningprogrammen eine Verschiebung der diagnostizierten Tumorstadien in Richtung prognostisch günstigerer Stadien (kleinere Tumorgöße, kein Lymphknotenbefall und keine Fernmetastasierung) erwartet wird.

Der dritte Einsatzbereich von bevölkerungsbezogenen Registerdaten ist die Verwendung in der wissenschaftlichen Krebsursachenforschung. Obwohl speziell die Epidemiologie zu den Hauptinitiatoren bei der Forderung nach einer flächendeckenden Krebsregistrierung in Deutschland zählte, wurde dieser Bereich erst innerhalb der letzten acht Jahre intensiver genutzt. Die Ursachen für den anfänglich geringen Nutzungsgrad liegen in der langen Aufbauphase von Registern begründet – etwa fünf Jahre werden für einen Aufbau veranschlagt – und in der anschließenden Wartezeit, bis eine ausreichende Zahl an Erfassungsjahren mit einer hinreichend guten Datenqualität vorliegt. Insgesamt können so fast zehn Jahre veranschlagt werden, bis eine uneingeschränkte Datennutzung in einem Krebsregister möglich ist.

Ein entscheidender Impuls für die Einbettung der Krebsregisterdaten in die wissenschaftliche Forschung ging in Deutschland von der im Jahr 2007 erfolgten Ausschreibung der Deutschen Krebshilfe (DKH) aus. Der Schwerpunkt dieses Programms lag in der Förderung der epidemiologischen Forschung mit Daten bevölkerungsbezogener Krebsregister und umfasste zwei Themenfelder: Die Identifikation von Risikofaktoren (Lebensstilfaktoren, Umwelt, alternde Bevölkerung und sozioökonomische Faktoren) mit dem Schwerpunkt auf einem Abgleich mit bereits bestehenden Kohorten und die Evaluation der onkologischen Versorgung (Früherkennung, Nachsorge, Rehabilitation, Lebensqualität und Todesursachen). Mit einem Budget von 3,5 Mio. Euro konnte von der DKH eine Vielzahl von Projekten gefördert werden, bei denen Krebsregister immer Mit Antragsteller sein mussten.

Das Bremer Krebsregister war im Rahmen dieser Förderung an vier Projekten beteiligt. Hervorzuheben sind hiervon zwei Projekte, die vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg (DKFZ) beantragt wurden. Ein Projekt untersuchte die Lebensqualität von Langzeitüberlebenden einer Krebserkrankung. Das Besondere an dieser multizentrischen Studie, die eine Befragung der Patienten beinhaltete, war, dass die „jüngeren“ Krebsregister hier zum ersten Mal eine Kontaktierung von im Register erfassten Patienten vornahmen. Je nach gesetzlicher Vorgabe in den Ländern erfolgte die Kontaktaufnahme entweder direkt über das Krebsregister oder durch Kontaktierung des meldenden Arztes, der wiederum die Patienten anschrieb. Die Einwilligung der Patienten zur Studienteilnahme lag zwischen 24 und 58 % und variierte stark zwischen den Registern bzw. zwischen den Kontaktierungsformen. Es zeigte sich, dass in Ländern, die Patienten nicht direkt kontaktieren dürfen wie zum Beispiel Bremen und Rheinland-Pfalz deutlich niedrigere Teilnahmebereitschaften (27 bzw. 24 %) erzielt wurden als in Registern, die direkt die Patienten anschreiben konnten wie im Saarländischen Krebsregister, in dem eine Studienteilnahme von 58 % erreicht wurde. Der Grund für die niedrige Teilnahmequote liegt hier in der relativ niedrigen Bereitschaft der kontaktierten Ärzte zur Studienteilnahme; die entsprechenden Patienten konnten folglich nicht über die Studie informiert werden und hatten damit keine Möglichkeit zur Teilnahme. Aufgrund dieser Erfahrung hat das Bremer Krebsregister im Jahr 2015 bei der Neugestaltung des Krebsregistergesetzes den Paragraphen zur Bereitstellung von Daten für Forschungsvorhaben dahingehend verändert, dass der Vertrauensstelle eine direkte Kontaktaufnahme zum Patienten ermöglicht wurde, die in Abstimmung mit der behandelnden Einrichtung erfolgt. Das zweite Projekt des DKFZ ist im Rahmen der wissenschaftlichen Nutzung von Krebsregisterdaten aus mehreren Gründen erwähnenswert. Forschungsthema ist die Schätzung von Überlebenszeiten von Krebspatienten auf der Basis eines gepoolten Datensatzes bestehend aus den Daten von zwölf Bundesländern. Diese Auswertung bietet erstmals die Möglichkeit, Überlebenszeitschätzer für Deutschland zu publizieren (Hiripi et al. 2012). Da die Überlebenszeiten von Patienten eine wichtige Kenngröße in der Beurteilung des Krebsgeschehens sind, sind diese Analysen von entsprechendem wissenschaftlichen Interesse. Im Anhang A befindet sich eine Auflistung der Publikationen, die mit eigener Beteiligung in Form einer Ko-Autorenschaft oder Erstautorenschaft in diesem Projekt entstanden sind. In dieser erfolgreichen Studie wurden aber gleichzeitig auch die Grenzen einer Auswertung von epidemiologischen Krebsregisterdaten aufgezeigt. Da die Analysen auf einem Datensatz basieren, der die Inzidenzjahre 1997 – 2012 umfasst, wurden bei einer Vielzahl von Registern auch Diagnosejahre eingeschlossen, in denen sich das Register noch in der

Aufbauphase befand und entsprechend noch nicht die erforderliche Datenqualität aufweisen konnte. Im Rahmen dieser Forschungsfrage ist ausschließlich der DCO-Anteil das entscheidende Qualitätskriterium, da DCO-Fälle bei Überlebenszeitanalysen aufgrund der Übereinstimmung von Diagnose- und Sterbedatum ausgeschlossen werden. Bei Formulierung der entsprechenden Einschlusskriterien für die Analysen musste in diesem Projekt abgewogen werden zwischen einem niedrigem DCO-Anteil, was den Ausschluss von vielen Registern zur Folge gehabt hätte und keine repräsentative Aussagen für Deutschland mehr ermöglicht hätte, und einem relativ hohen DCO-Anteil, was zu einer Überschätzung der Überlebenszeiten führt, da die ausgeschlossenen DCO-Fälle insgesamt ein schlechteres Überleben aufweisen als zu Lebzeiten erfasste Erkrankungsfälle. Diese Problematik musste in fast allen Publikationen des Projekts diskutiert werden, da auf internationalem Niveau ein DCO-Anteil von 5 % als wissenschaftlicher Standard gilt und in diesem Projekt der Anteil auf 13 % für die Gesamtheit der Krebserkrankungen erhöht wurde und bei einigen Entitäten dieser Wert auch noch deutlich überschritten wurde (Jansen et al. 2015). Eine tiefere Interpretation der auf Datenbasis epidemiologischer Krebsregister ermittelten Überlebenszeitschätzer ist aufgrund der vorhandenen begrenzten Informationen zu den einzelnen Erkrankungsfällen nicht möglich. Speziell der für viele Wissenschaftsbereiche und auch für die Gesundheitspolitik besonders interessante Rückschluss von den Überlebenszeiten auf die Effizienz von durchgeführten Therapiemaßnahmen gehört nicht zum Aufgabenspektrum eines bevölkerungsbezogenen Krebsregisters. Diese Fragestellungen können nur mit klinischen Studien oder auf der Datenbasis von klinischen Krebsregistern beantwortet werden.

Der entscheidende Unterschied zwischen klinischer und epidemiologischer Krebsregistrierung in Deutschland liegt im Umfang der erfassten Daten. Wie Abb. 31 verdeutlicht, werden in den bevölkerungsbezogenen Krebsregistern üblicherweise nur medizinische Daten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erfasst, wobei dieser Zeitpunkt als ein Zeitintervall von sechs Monaten definiert ist (Hentschel & Katalinic 2008). Der weitere Erkrankungsverlauf findet keine Beachtung bis zum Eintritt des Todes des Patienten, der anhand der Todesursache als tumorbedingter oder nicht tumorbedingter Tod registriert wird. In klinischen Krebsregistern erfolgt hingegen zusätzlich noch eine Erfassung des gesamten Verlaufs der Krebserkrankung einschließlich aller durchgeführten Therapien.

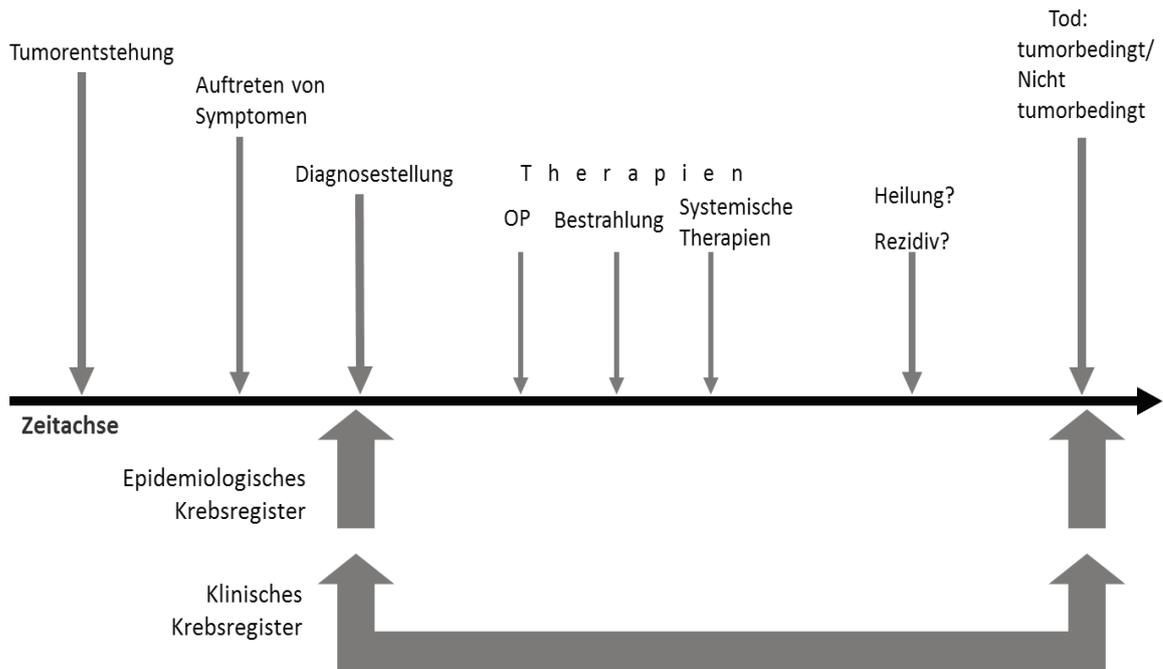


Abb. 31: Darstellung der Datengrundlage in epidemiologischen und klinischen Krebsregistern.

Die klinische Krebsregistrierung hat in Deutschland eine längere Tradition als die bevölkerungsbezogene Registrierung. Die meisten der heute existierenden 45 klinischen Krebsregister gehen auf eine Initiative des Bundesgesundheitsministeriums in der 1980er Jahren zurück. Speziell das 1979 von der Bundesregierung aufgelegte „Gesamtprogramm zur Krebsbekämpfung“ enthielt umfangreiche Maßnahmen aus den Bereichen der Primär- und Sekundärprävention und der Weiterentwicklung der onkologischen Versorgungsstrukturen und sollte für grundlegende Verbesserungen der gesundheitlichen Situation der Bevölkerung sorgen.

Im Rahmen der geforderten Weiterentwicklung der onkologischen Versorgungsstrukturen erfolgte von 1981 bis 1996 der Aufbau von 34 Tumorzentren und 46 onkologischen Schwerpunkten an größeren Kliniken. Insbesondere in den östlichen Bundesländern und in Bayern entstanden dabei viele klinische Register (Abb. 32), die mit einem Regionalbezug arbeiten und aufgrund dessen auch als Datenquelle für die epidemiologische Registrierung genutzt werden. Dies ist möglich, da der Datensatz der epidemiologischen Krebsregister nur eine Teilmenge des klinisch erfassten Datensatzes umfasst. Durch diese Kooperation können in diesen Bundesländern Doppelmeldungen zu Krebsneuerkrankungen vermieden werden.



Abb. 32: Aktuelle Übersicht der klinischen Krebsregistrierung in Deutschland (• Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT), Schwarz: Regional bezogenes Register, Blau: Klinisches Register [Quelle: ADT, [www.tumorzentren.de](http://www.tumorzentren.de); letzter Zugriff: 01.12.15].

Durch den Nationalen Krebsplan, der ein Koordinierungs- und Kooperationsprogramm ist, das vom Bundesministerium für Gesundheit, der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Krebshilfe und der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren im Jahr 2008 initiiert wurde, befinden sich viele onkologische Versorgungsprozesse im Wandel. Der Nationale Krebsplan umfasst die folgenden vier Handlungsfelder, die insgesamt 13 Ziele umfassen:

- Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung,
- Weiterentwicklung der onkologischen Versorgungsstrukturen und der Qualitätssicherung,
- Sicherstellung einer effizienten onkologischen Arzneimitteltherapie,
- Stärkung der Patientenorientierung.

Speziell die im Handlungsfeld 1 und 2 formulierten Ziele führten im Jahr 2013 zu einer konkreten Umsetzung in Form der Verabschiedung des Krebsfrüherkennungs- und -registergesetzes (KFRG) § 65c SGB V. Dieses Gesetz beinhaltet neben der Umwandlung der bisherigen von den gesetzlichen Krankenkassen angebotenen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen zur Erkennung von Darmkrebs (Koloskopie) und Zervixkarzinomen (Gebärmutterhalsabstrich) in ein organisiertes Screeningprogramm mit Einladungswesen, wie es bereits im Mammographiescreening umgesetzt wird, die Einrichtung von regionalen, bevölkerungsbezogenen und flächendeckenden klinischen Krebsregistern und verpflichtet die Bundesländer zur Einrichtung dieser Register. Als Einzugsgebiet für die einzelnen klinischen Register wird hierbei nicht das gesamte Bundesland definiert, sondern Gebiete zwischen ein und fünf Millionen Einwohner.

Für den Aufbau der klinischen Registrierung sind von der Deutschen Krebshilfe bundesweit Investitionsmittel von ca. sieben Millionen Euro bereitgestellt worden. Der Routinebetrieb der klinischen Register wird ab 2014 von den gesetzlichen Krankenkassen gefördert. Die privaten Krankenversicherungsunternehmen beteiligen sich auf freiwilliger Basis. Für jeden erfassten Neuerkrankungsfall wird eine Pauschale von 119 Euro an das zuständige Register bezahlt. Die Zahlung dieser Pauschale ist vom Spitzenverband der gesetzlichen Kranken- und Pflegekassen (GKV) jedoch an die Erfüllung von bestimmten Qualitätskriterien gebunden. Dieser Katalog wurde in Zusammenarbeit mit den Leistungserbringern, den Fachgesellschaften, der Patientenvertreter, des gemeinsamen Bundesausschusses und den Bundesländern entwickelt und umfasst Forderungen zur sachgerechten Organisation und Ausstattung der Register, zum Grad der Vollzähligkeit und Vollständigkeit der Erfassung und beschreibt die notwendigen Auswertungsmodalitäten. Eine erstmalige Überprüfung dieser Kriterien soll spätestens bis zum 31. Dezember 2017 erfolgen. Bei Nichterfüllung der Fördervoraussetzungen kann eine Reduzierung der Fallpauschale erfolgen.

Der Zeitraum für den Aufbau der klinischen Registrierung ist in Deutschland mit der Angabe des Jahres 2017 für eine erste Evaluation der Register als überaus ambitioniert anzusehen. Wie in Tabelle 22 ersichtlich wird, befinden sich sechs Bundesländer in der Aufbauphase, während drei Register erst noch in der Planungsphase sind. Bezüglich der Strukturen zeigt sich, dass die westlichen Bundesländer, mit Ausnahme von Niedersachsen, Baden-Württemberg und Bayern, ein integriertes klinisch-epidemiologisches Register anstreben, während die östlichen Bundesländer, aufgrund der bereits vorhandenen Strukturen in der klinischen Registrierung, ein dezentrales Modell bevorzugen.

Tab. 22: Stand der Umsetzung der klinischen Krebsregistrierung in Deutschland, Stand Okt. 2015.

Bundesland	Modell der Registrierung	Flächendeckende klinische Registrierung
Baden-Württemberg	Klinisches Register mit Vertrauensstelle und Registerstelle und separate epidemiologische Registerstelle	Ja
Bayern	Sechs klinische Krebsregister, eine Vertrauensstelle und integriertes Landesregister	Ja
Bremen	Klinisch-epidemiologisches Register mit Vertrauens- und Registerstelle	Im Aufbau
Gemeinsames Krebsregister (GKR)	Epidemiologisches Register	
Brandenburg	Klinisches Krebsregister gemeinsam mit Berlin, epidemiologisches Register über das GKR	Ja
Berlin	Klinisches Krebsregister gemeinsam mit Berlin, epidemiologisches Register über das GKR	Nein
Mecklenburg-Vorpommern	Vier klinische Krebsregister, eine Auswertungsstelle, epidemiologisches Register über das GKR	Ja
Sachsen	Fünf klinische Krebsregister, eine Auswertungsstelle, epidemiologisches Register über das GKR	Ja
Sachsen-Anhalt	Drei klinische Krebsregister, eine Auswertungsstelle, epidemiologisches Register über das GKR	Ja
Thüringen	Fünf klinische Krebsregister, eine Auswertungsstelle, epidemiologisches Register über das GKR	Ja
Hamburg	Klinisch-epidemiologisches Register	Im Aufbau
Hessen	Klinisch-epidemiologisches Register mit Vertrauens- und Landesauswertungsstelle	Im Aufbau
Niedersachsen	Ein klinisches Register mit separaten epidemiologischen Register und einer gemeinsamen Datenannahmestelle	Nein
Nordrhein-Westfalen	Klinisch-epidemiologisches Register	Nein
Rheinland-Pfalz	Klinisch-epidemiologisches Register mit Vertrauens- und Registerstelle	Im Aufbau
Saarland	Klinisch-epidemiologisches Register mit Vertrauens- und Registerstelle	Im Aufbau
Schleswig-Holstein	Klinisch-epidemiologisches Register mit Vertrauens- und Registerstelle	Im Aufbau

Inwieweit die klinische Krebsregistrierung in Deutschland die an sie gestellten Erwartungen erfüllen wird, muss abgewartet werden. Entscheidend hierfür ist unter anderem, dass die jetzige Aufbauphase in den einzelnen Ländern dazu genutzt wird, um möglichst einheitliche Strukturen und Arbeitsprozesse in der Registrierung zu schaffen, damit später eine gute Vergleichbarkeit der erfassten Daten gewährleistet ist. Ein wichtiger Schritt hierbei war die Ent-

wicklung eines einheitlichen onkologischen Datensatzes, der in Zusammenarbeit der ADT und der GEKID entstand (Bundesministerium für Gesundheit 2014).

Durch das KFRG § 65c SGB V wird eine enge Kooperation zwischen klinischen und epidemiologischen Krebsregistern angestrebt. Mit dieser Datenbasis wird es in Deutschland erstmalig möglich sein, die onkologische Versorgungssituation flächendeckend darzustellen. Die klinischen Krebsregister haben hier als neutrale Stelle die Möglichkeit Qualitätsindikatoren zu messen und so auch an einer Verbesserung der Implementierung von S3-Leitlinien mitzuwirken. Insgesamt wird sich die Versorgung von Krebspatienten wahrscheinlich als sehr facettenreich präsentieren und nicht immer evidenz- und konsensusbasierten Leitlinienempfehlungen entsprechen (Klinkhammer-Schalke et al. 2015).

Wissenschaftliche Analysen zur klinischen Versorgung von Krebspatienten werden jedoch frühestens erst ab dem Jahr 2020 unter der Voraussetzung durchführbar sein, dass die finanzielle Förderung über das Jahr 2017 hinaus gesichert ist. Einige Einschränkungen bezüglich der Aussagekraft der Daten gibt es jedoch bereits heute: Speziell die Analysen zur Qualitätssicherung der Therapien könnten in der Aussagekraft der Ergebnisse begrenzt werden durch die geringen Informationen zum Gesundheitszustand der Patienten. Im einheitlichen onkologischen Datensatz ist mit den Karnofsky-Score zwar eine Variable zur Beschreibung des Leistungszustandes des Patienten enthalten, wichtiger wäre in diesem Zusammenhang jedoch die gezielte Erfassung von bedeutsamen Komorbiditäten, die speziell vor dem Hintergrund der alternden Gesellschaft und der verlängerten Überlebenszeiten eine immer bedeutsamere Rolle in der Gesundheitsversorgung der Patienten einnehmen werden.

Für die jetzige epidemiologische Krebsregistrierung stellt der Aufbau der klinischen Krebserfassung zurzeit noch eine gewisse Gefahr dar, weil die Krebsregister aufgrund der starken Umbauprozesse eine kontinuierliche Datenerfassung in dieser Phase nicht gewährleisten können. Sollte in einigen Jahren der flächendeckende Aufbau der klinischen Krebsregistrierung erfolgreich abgeschlossen sein, wird der Forschung jedoch ein großer Datenbestand zur wissenschaftlichen Nutzung zur Verfügung stehen.



## 6 Literatur

- Amstrup StC, McDonald TL, Manley BFJ (2005) Handbook of capture-recapture analysis. Princeton, New Jersey, USA: University Press.
- Andersohn F, Müller-Riemenschneider F, Willich SN (2011) Kodierungsprobleme in der deutschen Todesursachenstatistik am Beispiel ischämischer Herzkrankheiten. *Das Gesundheitswesen* 73(7):416-422.
- Appelrath HJ, Michaelis J, Schmidtman I, Thoben W (1996) Empfehlung an die Bundesländer zur technischen Umsetzung der Verfahrensweisen gemäß Gesetz über Krebsregister (KRG). *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie* 27:101-110.
- Armstrong BK (1992) The role of the registry in cancer control. *Cancer Causes Control* 3:569-579.
- Becker N, Wahrendorf J (1998) Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland 1981-1990. Berlin: Springer.
- Becker N (2014) Aktives Monitoring kleinräumiger Krebshäufungen. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 57:41-46.
- Becker N (1987) Register in der Krebs Epidemiologie. *Deutsches Ärzteblatt* 84(12):736-742.
- Berkson J (1942) The calculation of survival rates. In: Wlaters W, Gray HK, Priestly JT, Hrsg. Carcinoma and other malignant lesions of the stomach. Philadelphia: Sanders, 467-484.
- Berkson J, Gage RP (1950) Calculation of survival rates for cancer. *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic* 25:270-286.
- Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso S, Bielska-Lasota M, Coebergh JW, Santaquilani N, EURO-CARE working group (2007) Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO-CARE-4 study. *Lancet Oncology* 8(9):773-783.
- Berrino F, Verdecchia A, Lutz JM, Lombardo C, Micheli A, Capocaccia R, EURO-CARE Working Group (2009) Comparative cancer survival information in Europe. *European Journal of Cancer* 45(6):901-908.
- Bland JM, Altman DG (1995) Multiple significance tests: The Bonferroni method. *British Medical Journal* 310(6973):170.

- Blossfeld HP (2010) Survival- und Ereignisanalyse in: Wolf C, Best H, Hrsg. Handbuch der sozialwissenschaftlichen Datenanalyse. Wiesbaden: VS Verlag der Sozialwissenschaften, 995-1016.
- Boyle P, Parkin DM (1991) Statistical methods for registries. In: Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R et al., Hrsg. Cancer registration: Principles and methods. Lyon: IARC scientific publication no. 95, 136-137
- Bray F, Parkin DM (2009) Evaluation of data quality in the cancer registry: Principles and methods. Part 1: Comparability, validity and timeliness. *European Journal of Cancer* 45:747-755.
- Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J (2013) Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *International Journal of Cancer* 132(5):1133-1145.
- Bremer Krebsregister (2010) 8. Jahresbericht des Bremer Krebsregisters. Inzidenz und Mortalität im Zeitraum 2006-2007 – Schwerpunktthema: Lungenkrebs und Pleuramesotheliome. Bremen: Eigenverlag Bremer Krebsregister.
- Bremer Krebsregister (2012) Krebserkrankungen im Land Bremen 2008-2009 mit Daten zur Krebsprävalenz 2000-2009. Bremen: Eigenverlag Bremer Krebsregister.
- Bremer Krebsregister (2014) 10. Jahresbericht des Bremer Krebsregisters – Inzidenz und Mortalität im Zeitraum 2009-2011. Bremen: Eigenverlag Bremer Krebsregister.
- Brenner H, Gefeller O (1996) An alternative approach to monitoring cancer patient survival. *Cancer* 78:2004-2010.
- Brenner H, Hakulinen T (2002) Up-to-date survival curves of patients with cancer by period analysis. *Journal of Clinical Oncology* 20:826-832.
- Brenner H, Hakulinen T (2005) Implications of incomplete registration of deaths on long-term survival estimates from population-based cancer registries. *International Journal of Cancer* 125:432-437.
- Breslow NE, Day NE (1987) Statistical methods in cancer research, Vol 2, The Analysis of cohort studies. Oxford: Oxford University Press.
- Bullard J, Coleman MP, Robinson D, Lutz JM, Bell J, Peto J (2000) Completeness of cancer registration: a new method for routine use. *British Journal of Cancer* 82(5): 1111-1116.
- Bundeskrebsregisterdatengesetz (2009) *Bundesgesetzblatt* 53:2707.
- Bundesministerium für Gesundheit (2012) Nationaler Krebsplan, Handlungsfelder, Ziele und Umsetzungsempfehlungen. Berlin: Druckerei im Bundesministerium für Arbeit und Soziales.
- Bundesministerium für Gesundheit (2014) Aktualisierter einheitlicher onkologischer Basisdatensatz der ADT und GEKID. Bundesanzeiger vom 28. April 2014.

- Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz JM, De Angelis R, Capocaccia R, Baili P, Rachet B, Sant M, Weir HK et al. (2008) Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncology* 9(8):730-756.
- Capocaccia R, Colonna M, Corazziari I, De Angelis R, Francisci S, Michels A, Mugno E (2002) Measuring cancer prevalence in Europe: the EUROPREVAL project. *Annals of Oncology* 13(6):831-839.
- Corazziari I, Quinn M, Capocaccia R (2004) Standard cancer patient populations for age standardising survival ratios. *European Journal of Cancer* 40:2307-2316.
- Cutler SJ, Ederer F (1958) Maximum utilization of the life table method in analyzing survival. *Journal of Chronic Diseases* 8(6):699-712.
- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (2012) ICD-10-GM 2013 Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision - German Modification, Version 2012. Köln: Deutscher Ärzteverlag.
- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information – DIMDI (2003) Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie. 3. Revision (ICD-O-3). Niebüll.
- Doll R, Cook P (1967) Summarizing indices for comparison of cancer incidence data. *International Journal of Cancer* 2:269-279.
- Eberle A, Luttmann S, Foraita R, Pohlabein H (2010) Socioeconomic inequalities in cancer incidence and mortality - spatial analysis in Bremen/Germany. *Journal of Public Health* 18(3):227-235.
- Eberle A, Jansen L, Castro FA, Krilaviciute A, Luttmann S, Emrich K, Holleczeck B, Nennecke A, Katalinic A, Brenner H for the GEKID Cancer Survival Working Group (2015) Lung cancer survival in Germany: A population-based analysis of 132,612 lung cancer patients. *Lung Cancer* 90(3):528-533.
- Ederer F, Heise H (1959) Instructions to IBM 650 programmers in processing survival computations. Bethesda: National Cancer Institute.
- Ederer F, Axtell LM, Cutler SJ (1961) The relative survival rate: a statistical methodology. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 6:101-121.
- Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, Hrsg. (2010) AJCC Cancer staging manual. Springer.
- Eisenmenger M, Emmerling D (2011). Amtliche Sterbetafeln und Entwicklung der Sterblichkeit. *Wirtschaft und Statistik* 3:219-238.
- Ellison LF (2006) An empirical evaluation of period survival analysis using data from the Canadian Cancer Registry. *Annals of Epidemiology* 16(3):191-196.

- Epidemiologisches Krebsregister NRW (2013) Report 2013 mit Datenbericht 2011. Münster: Eigenverlag Epidemiologisches Krebsregister NRW:
- Esteban D, Whelan SL, Laudico A, Parkin DM (1995) Manual for Cancer Registry Personnel. IARC Technical Report 10. Lyon: IARC (WHO).
- European Network of Cancer Registries (ENCR), (2014): Working Groups and Recommendations. <http://www.enccr.eu> (Letzter Zugriff: 15.03.2014).
- Felligi IP, Sunter AP (1969) A theory for record linkage. *American Statistical Association Journal* 64:1183-1220.
- Ferlay J, Bray F, Pisani P (2004) GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence worldwide. IARC CancerBase 5. Lyon: IARC.
- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer* 49(6):1374-403.
- Ferlinz R (1996) Die Tuberkulose in Deutschland. In: Konietzko N, Hrsg.: 100 Jahre Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK). Der Kampf gegen die Tuberkulose. Frankfurt: pmi-Verlagsgruppe.
- Forman D, Stockton D, Moller H, Quinn M, Babb P, De Angelis R, Micheli A (2003) Cancer prevalence in the UK: results from the EUROPREVAL study. *Annals of Oncology* 14(4):648-654.
- Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros et al., Hrsg. (2014) Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X. IARC Scientific Publication No. 164. Lyon: IARC.
- Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, Whelan S, Hrsg. (2000) International classification of diseases for oncology: ICD-O 3<sup>rd</sup> edition. Genf: WHO.
- Gesetz über Krebsregister (Krebsregistergesetz – KRG) (1994) *Bundesgesetzblatt* 79:3351.
- Goodman M, Naiman JS, Goodman D, LaKind JS (2012) Cancer clusters in the USA: what do the last twenty years of state and federal investigations tell us?. *Critical Reviews in Toxicology* 42:474-490.
- Haberland J, Schön D, Bertz J, Görsch B (2003) Vollzähligkeitsschätzungen von Krebsregisterdaten in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 46:429-436.
- Hakulinen T (1982) Cancer survival corrected for heterogeneity in patient. *Biometrics* 38(4):933-942.
- Hentschel S, Katalinic A, Hrsg. (2008) Das Manual der epidemiologischen Krebsregistrierung. München: Zuckschwerdt Verlag.
- Hiddemann W, Bartram CR, Hrsg. (2009) Die Onkologie Teil 1: Epidemiologie - Pathogenese – Grundprinzipien der Therapie. Heidelberg: Springer.

- Hiripi E, Gondos A, Emrich K, Holleczeck B, Katalinic A, Luttmann S, Sirri E, Brenner H for the GEKID Cancer Survival Working Group (2012) Survival from common and rare cancers in Germany in the early 21<sup>st</sup> century. *Annals of Oncology* 23(2):472-479.
- Howe GM (1990) Historical evolution of disease mapping in general and specifically of cancer mapping. In Boyle P, Muir CS, Grundmann E, Hrsg. Cancer Mapping. Berlin: Springer, 1-21.
- International Agency for Research on Cancer (1987) IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of Monographs 1 to 42. Lyon: IARC.
- International Agency for Research on Cancer (2012) EUCAN. <http://eco.iarc.fr/EUCAN> (Letzter Zugriff: 15.09.2015).
- International Agency for Research on Cancer (2013) Cancer Incidence in Five Continents Volume X. <http://ci5.iarc.fr> (Letzter Zugriff: 15.03.2014).
- International Agency for Research on Cancer (2014) World cancer report 2014. Lyon: IARC.
- Jansen L, Castro FA, Gondos A, Krilaviciute A, Barnes B, Eberle A, Emrich K, Hentschel S, Holleczeck B, Katalinic A, Brenner H, and the GEKID Cancer Survival Working Group (2015) Recent cancer survival in Germany: An analysis of common and less common cancers. *International Journal of Cancer* 136(11):2649-2658.
- Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG, Hrsg. (1991) Cancer Registration: Principles and Methods. IARC Scientific Publication No. 95. Lyon: IARC.
- Kaatsch P, Spix C (2014) German childhood cancer report Report 2013/14 (1980-2013). Mainz: Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University.
- Kaplan EL, Meier P (1958) Nonparametric estimation from incomplete observations. *American Statistical Association Journal* 6:457-481.
- Kieschke J, Hoopmann M (2014) Aktives Monitoring kleinräumiger Krebshäufungen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 57:33-40.
- Klinkhammer-Schalke M, Gerken M, Barlag H, Tillack A (2015) Was können Klinische Krebsregister in Zukunft für die bevölkerungsbezogene Umsetzung evidenzbasierter Leitlinien leisten? *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 109(6):452-458.
- Klug SJ, Bardehle D, Rensing M, Schmidtman I, Blettner M (2009) Vergleich von ICD-Kodierungen zwischen Mortalitätsstatistik und studieninterner retrospektiver Nachkodierung. *Das Gesundheitswesen* 71(4):220-225.
- Kraywinkel K, Barnes B, Dahm S, Haberland J, Nennecke A, Stabenow R (2014) Von regionalen Daten zu bundesweiten Aussagen. Die Methoden im Zentrum für Krebsregisterdaten. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 57:13-21.

- Krieg V, Hense HW, Lehnert M, Mattauch V (2001) Record Linkage mit kryptografierten Identitätsdaten in einem bevölkerungsbezogenen Krebsregister. *Das Gesundheitswesen* 63:376-382.
- Krogh V, Micheli A (1996) Measure of cancer prevalence with a computerized program: an example on larynx cancer. *Tumori* 82(3):287-290.
- Kurth BM, Lange C, Kamtsiuris P, Hölling H (2009) Gesundheitsmonitoring am Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 52:557-570.
- Larsen IK, Smastuen M, Johannesen TB, Langmark F, Parkin DM, Bray F, Møller B (2009) Data quality at the Cancer Registry of Norway: an overview of comparability, completeness, validity and timeliness. *European Journal of Cancer* 45(7):1218-1231.
- Luengo-Fernandez LF, Leal J, Gray A, Sullivan R (2013) Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncology* 14(12):1165-1174.
- Luttmann S, Eberle A, Kieschke J (2015) Kleinräumige Analyse zur Krebsinzidenz in der Region um die Deponie „Grauer Wall“ in Bremerhaven. Bremen: Eigenverlag Bremer Krebsregister.
- Majek O, Gondos A, Jansen L, Emrich K, Holleczeck B, Katalinic A, Nennecke A, Eberle A, Brenner H for the GEKID Cancer Survival Working Group (2012) Survival from colorectal cancer in Germany in the early 21st century. *British Journal of Cancer* 106:1875-1880.
- Moller T, Anderson H, Aareleid T, Hakulinen T, Storm H, Tryggvadottir L, Corazziari I, Mugno E (2003) Cancer prevalence in Northern Europe: the EUROPREVAL study. *Annals of Oncology* 14(6):946-957.
- Møller B, Fekjaer H, Hakulinen T, Tryggvadottir L, Storm H, Talbäck M, Haldorsen T (2002) Prediction of cancer incidence in the Nordic countries up to the year 2020. *European Journal of Cancer Prevention Suppl* 1:S1-96.
- Nennecke A, Brenner H, Eberle A, Geiss K, Holleczeck B, Kieschke J, Kraywinkel K, GEKID-Arbeitsgruppe "Überlebenszeitanalyse" (2010) Überlebenschancen von Krebspatienten in Deutschland auf dem Weg zu repräsentativen, vergleichbaren Aussagen. *Das Gesundheitswesen* 72(10):692-699.
- Nennecke A, Barnes B, Brenner H, Eberle A, Emrich K, Eisemann N, Geiss K, Hentschel S, Holleczeck B, Kraywinkel K, Stabenow R, Hense HW (2013) Datenqualität oder Unterschiede in der onkologischen Versorgung? - Berichtsstandards für Überlebenszeitanalysen mit Krebsregisterdaten. *Das Gesundheitswesen* 75(2):94-98.
- Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Gesundheit OECD (2009) Health at a Glance: OECD Indicators. OECD.
- Parkin DM (2006) The evolution of the population-based cancer registry. *Nature Reviews Cancer* 6(8):603-612.

- Parkin DM, Bray F (2009) Evaluation of data quality in the cancer registry: Principles and methods. Part II: Completeness. *European Journal of Cancer* 45(5):756-764.
- Parkin DM, Hakulinen T (1991) Analysis of survival. In: Jensen OM, Parkin DM, Maclennan R, Muir CS, Skeet RG, Hrsg. Cancer Registration. Principles and Methods. IARC Scientific Publication No. 95. Lyon: IARC, 159-176.
- Parkin DM, Chen V, Ferlay J, Galceran J, Storm H, Whelan SL, Hrsg. (1994) Comparability and quality control in cancer registration. Technical Report 19. Lyon: IARC.
- Pisani P, Bray F, Parkin DM (2002) Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *International Journal of Cancer* 97:72-81.
- Postel HJ (1969) Die Kölner Phonetik. Ein Verfahren zur Identifizierung von Personennamen auf der Grundlage der Gestaltanalyse. *IBM-Nachrichten* 19:925-931.
- Pritzkeleit R, Eisemann N, Holzmann M, Gerdemann U, Katalinic A (2011) Datenqualität im Krebsregister Schleswig-Holstein 2006-2008. Lübeck: Eigenverlag Krebsregister Schleswig-Holstein.
- Robinson D, Sankila R, Hakulinen T, Møller H (2007) Interpreting international comparisons of cancer survival: the effects of incomplete registration and the presence of death certificate only cases on survival estimates. *European Journal of Cancer* 43:909-913.
- Richter EA (2000) Jedes Bundesland hat sein eigenes Gesetz. *Deutsches Ärzteblatt* 97(19):1286-1290.
- Rivest RL, Shamir A, Adleman L (1978) A method for obtaining digital signatures and public-key cryptosystems. *Communications of the ACM* 21(2):120-126.
- Robert Koch-Institut (2010) Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1999 und 2010. Berlin: RKI.
- Robert Koch-Institut (2015) Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: RKI.
- Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2013) Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Auflage. Berlin: RKI.
- Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2015) Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Auflage. Berlin: RKI.
- Rossi S, Baili P, Capocaccia R, Caldona M, Carrani E, Minicozzi P, Pierannunzio D, Santaquilani M, Trama A, Allemani A et al. (2015) The EURO CARE-5 study on cancer survival in Europe 1999-2007: Database, quality checks and statistical analysis methods. *European Journal of Cancer* 51:2104-2119.

- Schmitz-Feuerhake I, Dieckmann H, Hoffmann W, Lengfelder E, Pflugbeil S, Stevenson A (2005) The Elbmarsch leukemia cluster: are there conceptual limitations in controlling immission from nuclear establishments in Germany?. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 49(4):589-600.
- Schoffer O, Niedostatek A, Klug St (2012) Berechnung des relativen Überlebens auf Basis von Krebsregisterdaten mit SAS. In: Hilbert A, Minkenberg R, Hrsg. KSFE 2012, Proceedings der 16. Konferenz der SAS®-Anwender in Forschung und Entwicklung. KSFE, 335-348.
- Schümann M, Bolte G, Heinzow B, Hoopmann M, Kaatsch P, Suchenwirth R, Terschüren C, Zöllner I (2009) Empfehlungen für den Umgang mit Beobachtungen von räumlich-zeitlichen Krankheitsclustern. Mitteilung der Kommission "Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin". *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 52:239–255.
- Sigurdardottir LG, Jonasson JG, Stefansdottir S, Jonsdottir A, Olafsdottir GH, Olafsdottir EJ, Tryggvadottir L (2012) Data quality at the Icelandic Cancer Registry: comparability, validity, timeliness and completeness. *Acta Oncologica* 51:880-889.
- Smith-Gagen SG, Cress RD, Drake CM, Felter MC, Beaumont JJ (2005) Factors associated with time to availability for cases reported to population-based cancer registries. *Cancer Causes Control* 16(4):449-454.
- Statistisches Bundesamt (2014) Todesursachenstatistik. Todesursachen in Deutschland - Qualitätsbericht. Wiesbaden.
- Swaminathan R, Brenner H (2011) Statistical methods for cancer survival analysis. In: Sankaranarayanan R, Swaminathan R, Lucas E, Hrsg. Cancer Survival in Africa, Asia, the Caribbean and Central America (SurvCan). IARC Scientific Publications No. 162. Lyon: IARC, 7-13.
- Talback M, Stenbeck M, Rosén M (2004) Up-to-date long-term survival of cancer patients: an evaluation of period analysis on Swedish Cancer Registry data. *European Journal of Cancer* 40(9):1361-1372.
- Tilling K (2001) Capture-recapture methods – useful tool? *Int J Epidemiol* 30(1):12-14.
- Tumorzentrum Land Brandenburg (2014) Qualitätsbericht 2013 Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister. Cottbus: Eigenverlag Tumorzentrum Land Brandenburg.
- Tumorzentrum Regensburg (2015) Jahresbericht 2014. Regensburg: Eigenverlag Tumorzentrum Regensburg.
- Tyczynski JE, Démaret E, Parkin DM (2003) Standards and Guidelines for Cancer Registration in Europe. IARC Technical Report 40. Lyon: IARC.
- United Nations (1990) World Population Prospects. New York: UN Publication.

- Wagner G (1984) Krebsregister – notwendig, wenn auch nicht unproblematisch. *Klinikarzt* 13:753-762.
- Waldmann A, Eberle A, Hentschel S, Holleczeck B, Katalinic A (2010) Bevölkerungsbezogene Darmkrebsinzidenz im Zeitraum 2000 bis 2006 - Deuten sich erste Auswirkungen des Koloskopie-Screenings an? Eine Auswertung der Krebsregisterdaten aus Bremen, Hamburg, dem Saarland und Schleswig-Holstein. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 48(12):1358-1366.
- Waterhouse JAH, Muir J, Correa CS, Powell P (1976) Cancer Incidence in Five Continents, Vol III. IARC Scientific Publications No. 15. Lyon: IARC.
- Weir HK, Johnson CJ, Thompson TD (2013) The effect of multiple primary rules on population-based cancer survival. *Cancer Causes Control* 24(6):1231-1242.
- Wittekind CH, Meyer JJ, Hrsg. (2010) TNM Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim: Wiley-VCH Verlag.
- Woods LM, Rachet B, Coleman MP (2006) Origins of socio-economic inequalities in cancer survival: a review. *Annals of Oncology* 17(1):5-19.
- World Health Organization (2011) International statistical classification of diseases and related health problems (The) ICD-10. [www.who.int/classifications/icd](http://www.who.int/classifications/icd) (Letzter Zugriff: 12.11.2015).
- YU XQ & O'Connell D (2008). Estimating cancer prevalence using a simple SAS program. *Australian Epidemiologist* 15(2):17-18.
- Zanetti R, Schmidtman I, Sacchetto L, Binder-Foucard F, Bordoni A, Coza D, Ferretti S, Galceran J, Gavin A, Larranaga N, Robinson D, Tryggvadottir L, Van Eycken E, Zadnik V, Coebergh JWW, Rosso S (2015) Completeness and timeliness: Cancer registries could/should improve their performance. *European Journal of Cancer* 51:1091– 1098.
- Ziegler A, Lange S, Bender R (2007) Überlebenszeitanalysen: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 132:e36-e38.



## Anhang: Ausgewählte Publikationen

**Publikationen, die mit eigener Beteiligung in Form einer Ko-Autorenschaft oder Erstautorenschaft im Rahmen des Projekts zum Langzeitüberleben von Krebspatienten entstanden sind:**

Brenner H, Castro FA, Eberle A, Emrich K, Holleczeck B, Katalinic A, Jansen L, for the GEKID Cancer Survival Workgroup (2016) Death certificate only proportions should be age adjusted in studies comparing cancer survival across populations and over time. *European Journal of Cancer* 52(1):102-108.

Eisemann N, Jansen L, Castro FA, Chen T, Eberle A, Nennecke A, Zeißig S, Brenner H, Katalinic A, for the GEKID Cancer Survival Workgroup (2016) Survival from non-melanoma skin cancer in Germany. *The British Journal of Dermatology* (Epub 2015 Dec 16).

Chen T, Fallah M, Jansen L, Castro FA, Krilaviciute A, Katalinic A, Eisemann N, Emrich K, Holleczeck B, Geiss K, Eberle A, Sundquist J, Brenner H, Hemminki K, and the GEKID Cancer Survival Working Group (2015) Distribution and risk of the second discordant primary cancers combined after a specific first primary cancer in German and Swedish cancer registries. *Cancer Letters* 369(1):152-166.

Eberle A, Jansen L, Castro FA, Krilaviciute A, Luttmann S, Emrich K, Holleczeck B, Nennecke A, Katalinic A, Brenner H, and the GEKID Cancer Survival Working Group (2015) Lung cancer survival in Germany: A population-based analysis of 132,612 lung cancer patients. *Lung Cancer* 90(3):528-533.

Jansen L, Castro FA, Gondos A, Krilaviciute A, Barnes B, Eberle A, Emrich K, Hentschel S, Holleczeck B, Katalinic A, Brenner H, and the GEKID Cancer Survival Working Group (2015) Recent cancer survival in Germany: An analysis of common and less common cancers. *International Journal of Cancer* 136(11):2649-2658.

Jansen L, Eberle A, Emrich K, Gondos A, Holleczeck B, Kajüter H, Maier W, Nennecke A, Pritzkuweit R, Brenner H, and the GEKID Cancer Survival Working Group (2014) Socio-economic deprivation and cancer survival in Germany: An ecological analysis in 200 districts in Germany. *International Journal of Cancer* 134(12):2951-2960.

Pulte D, Jansen L, Gondos A, Katalinic A, Barnes B, Ressing M, Holleczeck B, Eberle A, Brenner H, and the GEKID Cancer Survival Working Group (2014) Survival of adults with acute lymphoblastic leukemia in Germany and the United States. *PLOS ONE* 9(1):e85554.

- Gondos A, Hiripi E, Holleczeck B, Luttmann S, Eberle A, Brenner H, and the GEKID Cancer Survival Working Group (2013) Survival among adolescents and young adults with cancer in Germany and the United States: An international comparison. *International Journal of Cancer* 133(9):2207-2215.
- Majek O, Gondos A, Jansen L, Emrich K, Holleczeck B, Katalinic A, Nennecke A, Eberle A, Brenner H, and the GEKID Cancer Survival Working Group (2013) Sex differences in colorectal cancer survival: Population-based analysis of 164,996 colorectal cancer patients in Germany. *PLOS ONE* 8(7):e68077.
- Stang A, Jansen L, Trabert B, Rusner C, Eberle A, Katalinic A, Emrich K, Holleczeck B, Brenner H, and the GEKID Cancer Survival Working Group (2013) Survival after a diagnosis of testicular germ cell cancers in Germany and the United States, 2002-2006: A high resolution study by histology and age. *Cancer Epidemiology* 37(4):492-497.
- Jansen L, Gondos A, Eberle A, Emrich K, Holleczeck B, Katalinic A, Brenner H (2012) Cancer survival in Eastern and Western Germany after the fall of the Iron Curtain. *European Journal of Epidemiology* 27(9):689-693.
- Majek O, Gondos A, Jansen L, Emrich K, Holleczeck B, Katalinic A, Nennecke A, Eberle A, Brenner H, and the GEKID Cancer Survival Working Group (2012) Survival from colorectal cancer in Germany in the early 21st century. *British Journal of Cancer* 106(11):1875-1880.



