

Metastasiertes Mammakarzinom: Keine Lebensverlängerung seit 20 Jahren

Anne Schlesinger-Raab¹
 Renate Eckel²
 Jutta Engel¹
 Hansjörg Sauer³
 Udo Löhns⁴
 Michael Molls⁵
 Dieter Hölzel^{1,2}

Zusammenfassung

Ob die Behandlung fortgeschrittener metastasierter Krebserkrankungen in den letzten 20 Jahren die Überlebensraten überzeugend verbessert hat, wird kontrovers diskutiert. Entsprechende Ergebnisse des Tumorregisters vom Tumorzentrum München (TRM) werden am Beispiel des Mammakarzinoms detailliert aufbereitet. Multivariate Analysen ergeben, dass das Überleben ab Metastasierung signifikant abhängt von Alter, Grading, Rezeptorstatus und metastasenfrier Zeit. Der Zeitpunkt der Diagnose der Primärerkrankung oder der Metastasierung und die behandelnde Klinik haben keinen relevanten Einfluss. Zwischen 1980 und 2000 kam es zu keiner stetigen Verbesserung. Die Literatur belegt seit mehr als 40 Jahren vergleichbare, nur geringfügig variierende Überlebensraten nach erfolgter Metastasierung des

Mammakarzinoms. Die im TRM dokumentierten Behandlungsergebnisse sind international vergleichbar. Darüber hinaus kann der große Nutzen des Mammographiescreenings und der adjuvanten Therapie mit den Krebsregisterdaten überzeugend belegt werden.

Schlüsselwörter: Mammakarzinom, Metastasierung, Lebenserwartung, Dokumentation, Krebsregister

Summary

Metastasized breast cancer: no improvement of life expectancy in the past two decades

Whether treatment of advanced metastasized cancer has led to substantial improvement of survival in the last 20 years, is discus-

sed controversially. Results of the Munich Cancer Registry in metastasized breast cancer are presented in detail. Multivariate analysis demonstrates that survival after metastases is significantly related to age, grade, receptor status and survival time without metastases. In contrast survival has not been influenced by time of diagnosis of the primary tumour or of the metastasis and of the treating institution in 20 years. The literature displays survival rates after metastases with only remote variation over the past 40 years. The treatment results are comparable with the literature. In addition the benefit of mammography screening and adjuvant treatment can be demonstrated convincingly with the same data source.

Key words: breast cancer, metastasis, life expectancy, documentation, cancer registry

Daten des Tumorregisters vom Tumorzentrum München (TRM) zeigen für das Mammakarzinom zur Lebensverlängerung ab Fernmetastasierung in den letzten 20 Jahren keine relevanten Fortschritte (1–4). Diese Aussage wurde auch von der Laienpresse aufgegriffen und hat durch eine reißerische Begriffswahl und überspitzte Schlussfolgerungen zu erheblichen Verunsicherungen geführt (5). Zum Teil wird aber auch noch der Aussage einer Stagnation der Überlebensraten widersprochen.

Wegen ausbleibender Therapieerfolge bei häufigen Krebserkrankungen kam 2004 auch das US-amerikanische Wirtschaftsmagazin *Fortune* zu einer kritischen Bilanz. Es wurden sogar die Strategien der Krebsforschung der letzten 30 Jahre hinterfragt (6). Epidemiologische Daten aus den USA belegen ebenfalls eine Stagnation (7). Aber auch neue randomisierte Studien zu fortgeschrittenen Krebserkrankungen zeigen zu älteren Studien vergleichbare Ergeb-

nisse der jeweiligen Kontrollgruppe und deuten damit auf einen ausbleibenden Therapiefortschritt (8–10). Im Gegensatz dazu werden seit der ersten Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie zum Di-

sease-Management-Programm (DMP) Brustkrebs erhebliche Fortschritte verkündet (11), die mit den Anfang 2004 publizierten Ergebnissen des M. D. Anderson Hospital in Texas vergleichbar sein sollen (12). Seit 25 Jahren soll sich dort die 5-Jahres-Überlebensrate jährlich um ein Prozent verbessert haben und scheint heute fast schon 50 Prozent erreicht zu haben.

Es stellt sich die Frage, ob in Deutschland Innovationen der letzten Jahre regional unterschiedlich umgesetzt wurden, große Versorgungsunterschiede bestehen und die Aussagen der texanischen Gruppe belastbar sind.

In diesem Artikel wird am Beispiel des Mammakarzinoms der Krankheitsverlauf einer Krebserkrankung nach Metastasierung beschrieben und die Ergebnisse werden mit der Literatur verglichen. Darüber hinaus wird vor dem Hintergrund der tatsächlich erfolgten Versorgung eine längst überfällige kooperativ gestaltete Dokumentation gefordert.

¹ Tumorregister München (TRM) des Tumorzentrums München (TZM) am Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) (Leiter: Prof. Dr. rer. biol. hum. Dieter Hölzel), Ludwig-Maximilians-Universität, München

² Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (Direktor: Prof. Dr. rer. nat. Ulrich Mansmann), Ludwig-Maximilians-Universität, München

³ Projektgruppe Mammakarzinom des Tumorzentrums München (Leiter: Prof. Dr. med. Hansjörg Sauer), Medizinische Klinik III, Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität, München

⁴ Tumorzentrum der medizinischen Fakultäten der LMU und der Technischen Universität München (Vorsitzender und Direktor des Institutes für Pathologie: Prof. Dr. med. Udo Löhns), Ludwig-Maximilians-Universität, München

⁵ Tumorzentrum der medizinischen Fakultäten der LMU und der TUM (Stellvertretender Vorsitzender und Direktor der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie am Klinikum rechts der Isar: Prof. Dr. med. Michael Molls), Technische Universität, München

Methodik

Die Daten für das Krebsregister des Tumorzentrums München haben regionale Kliniken und Ärzte seit 1978 eingebracht. Heute kooperieren alle gynäkologischen Kliniken in der Region München mit dem Tumorzentrum München. Dies entspricht einem Einzugsgebiet von 3,8 Millionen Einwohnern. Für dieses Gebiet ergibt sich seit 1998, dem Jahr des In-Kraft-Tretens des Bayerischen Krebsregistergesetzes, eine Inzidenz invasiver Mammakarzinome von 151 pro 100 000 Frauen. Auf Deutschland bezogen bedeutet dies, dass mehr als 60 000 Frauen jährlich neu an Brustkrebs erkranken würden. Seit dem Jahr 1978 ist für das Einzugsgebiet ein Follow-up von 95,5 Prozent erreicht worden. Mit dem Jahr 1998 dürfen die Todesbescheinigungen systematisch eingearbeitet werden. Von 1994 an übermitteln alle Einrichtungen für Pathologie ihre Befunde, seit 1996 zusätzlich auch Progressionsbefunde.

Im Tumorregister vom Tumorzentrum München wurden seit Beginn der Dokumentation auch Verlaufereignisse berücksichtigt. Hierfür werden Folgeerhebungsbögen und Arztbriefe der Kliniken, Strahlentherapeuten, Patholo-

gen und niedergelassenen Ärzte ausgewertet. Pathologisch abgesicherte lokoregionäre Rezidive werden vollständig erfasst, Metastasierungen bei Brustkrebs werden zu zwei Drittel registriert.

Je nach Definition der Untergruppe können aufgrund fehlender Daten bei der Auswertung die Fallzahlen variieren. Allerdings sind die Befundverteilungen und die Langzeitversorgungsergebnisse in Untergruppen bezüglich des Stadiums, der Zahl befallener Lymphknoten und der Behandlungsmodalitäten konsistent und international vergleichbar (3). Die Lokalrezidivraten sind von den bekannten Prognosefaktoren und der adjuvanten Primärtherapie abhängig.

Tumorregister sind prospektive Kohortenstudien. Die Analysen basieren auf Klinikkohorten, Behandlungskohorten und kalendarischen Kohorten. Zur Aussagekraft geben Fallzahlschätzungen eine Orientierung. Bei einer Überlebenszeit von 22 Monaten (Median) kann mit 1 000 Patienten ein signifikanter Unterschied ab einer Differenz von 13 Wochen nachgewiesen werden. Im Vordergrund stehen multivariate Analysen. Ihre Aussagen werden mit Kaplan-Meier-Überlebenskurven beschrieben.

Ergebnisse

Im TRM sind von 1978 bis 2002 zum Mammakarzinom 2 141 primäre M1-Befunde und 7 189 Metastasierungen nach einem primären M0-Befund verfügbar (Tabelle 1). Ausgeschlossen wurden alle Patientinnen mit Zweitmalignomen (n= 1 656). Der Altersmittelwert ist nach der vollzähligen Erfassung angestiegen und beträgt seit 1998 62,0 Jahre, bei Diagnosestellung der Metastase 63,3 Jahre. Das Sterbealter liegt bei 65,3 Jahren. Im Vergleich dazu sterben Brustkrebspatientinnen, die nach Registerdaten geheilt sein dürften, mit 79,2 Jahren und damit nahe dem Sterbealter von 83,9 Jahren bei kardiovaskulären Todesursachen.

In Tabelle 2 sind die Ergebnisse von sechs Cox-Modellen zusammengestellt. Im ersten Modell wird das Gesamtüberleben ab Diagnose des Primärtumors für 15 523 Patientinnen aus den Jahren 1988 bis 2003 in Abhängigkeit von den Variablen Alter, pT-, pN- und M-Kategorie (gemäß der TNM-Definition: pT, Primärtumor; pN, regionärer Lymphknoten; M, Fernmetastase), Grading und Rezeptorstatus dargestellt. In dieser Kohorte starben 3 376 Patientinnen. Im zweiten Modell wird die Bedeutung derselben Variablen für das Überleben

Tabelle 1

Basisdaten zu den Patientenkohorten 1978–2002

Charakteristika	alle Patientinnen n = 40 979	primär M1 n = 2 141	Metastase nach tumorfremem Intervall	bisher ohne Metastase n = 31 649	1998–2002 alle Patientinnen n = 12 026*
Zweitmalignome (%)	16,4	20,1	15,6	18,2	16,1
Nur Einfachmalignome					
Anzahl	34 247	1 831	6 458	25 958	10 090
Alter bei Diagnose (Jahre)	58,2	61,9	55,8	58,6	60,7
pT (%)					
pT1	49,8	16,0	31,5	55,8	55,2
pT2	37,9	35,8	48,6	35,7	35,2
pT3–4	12,3	48,2	19,9	8,5	9,6
pN* (%)	45,8	88,7	67,4	38,9	41,5
Grading G3 (%)	36,4	54,0	48,5	32,8	35,3
HR neg. (%)	18,7	22,4	26,7	17,1	15,7
Sterbealter in Jahren (MW)	67,2	65,0	62,4	73,0	69,7
relatives 5-Jahres-Überleben (%)	82,4	24,1	56,7	94,5	87,1

MW, Mittelwert; HR, Hormonrezeptor-Status; Die Prozentwerte beschreiben den jeweiligen Sachverhalt ohne Einbezug der fehlenden Werte. * 1998–2002 Epidemiologisches Gebiet I und II und Stadt München

ab Metastasierung aufgezeigt. Es wurden 2 513 Patientinnen mit Metastasierung aus den Jahren 1978 bis 2003 berücksichtigt, von denen 1 794 starben. Die unterschiedliche prognostische Bedeutung der Variablen wird deutlich. Die pT- und pN-Kategorie haben ab Metastasierung nur geringe Bedeutung, eine primäre Metastasierung hat im Vergleich zur Metastasierung nach einem metastasenfremem Intervall ein um 40 Prozent geringeres relatives Risiko. Grading und ein negativer Hormonrezeptorstatus sind ab Metastasier-

ung prognostisch relevanter als die pT-Kategorie. Im Modell 3 wird der Einfluss der metastasenfremem Zeit für vier Zeitintervalle geschätzt. Diese ist der stärkste Einflussfaktor. Im Modell 4 wird die kalendarische Zeit der Diagnose des Primärtumors berücksichtigt. Hier konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Dies bedeutet, dass der Zeitpunkt der Diagnose von 1980 bis etwa 1998 keine Rolle spielt. Im fünften Modell wird die kalendarische Zeit der Diagnose der Metastasierung eingeführt, für die sich ein

heterogener, signifikanter Effekt zeigt. Der Aufenthalt in definierten Kliniken oder Klinikgruppen ergab, wie im Modell 6 dargestellt, keinen erkennbaren Zusammenhang hinsichtlich des Überlebens. So ist beispielsweise das Behandlungsvolumen der entsprechenden Einrichtung nicht relevant.

Die Bedeutung einiger Prognosefaktoren der multivariaten Analyse soll im Folgenden auch mit univariaten Kaplan-Meier-Kurven aufgezeigt werden. Die *Grafiken 1 und 2* zeigen die geringe Abhängigkeit des Überlebens ab Meta-

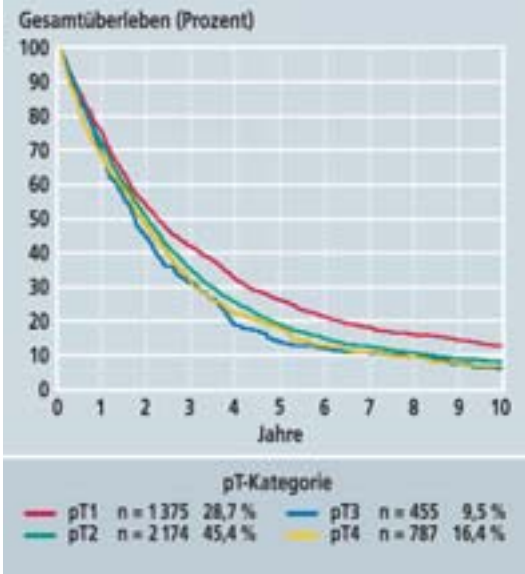
Tabelle 2

Cox-Modelle zum Gesamtüberleben für alle Patientinnen (1988 bis 2003) und für Patientinnen mit Fernmetastasierung (1978 bis 2003)

		Modell 1	Modell 2	Modell 3	Modell 4	Modell 5	Modell 6
		alle Patientinnen n = 15 523 / 3 376 gestorben	alle mit Fernmetastasen n = 2 513 / 1 794 gestorben	alle mit Fernmetastasen n = 2 513 / 1 794 gestorben	alle mit Fernmetastasen n = 2 513 / 1 794 gestorben	alle mit Fernmetastasen n = 2 513 / 1 794 gestorben	ab 1988: Fernmetastasen mit Kliniken* n = 1 550 / 1 093 gestorben
		relatives Risiko	relatives Risiko	relatives Risiko	relatives Risiko	relatives Risiko	relatives Risiko
Alter	< 50 Jahre	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
	50–69 Jahre	1,05	1,14	1,14	1,13	1,13	1,12
	≥ 70 Jahre	2,52	1,61	1,59	1,59	1,59	1,50
pT-Kategorie	pT1 (Ref.)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
	pT2	1,57	1,20	1,19	1,20	1,20	1,17
	pT3	2,20	1,34	1,28	1,28	1,28	1,21
	pT4	2,60	1,26	1,20	1,22	1,21	1,23
pN-Kategorie	pN0/X (Ref.)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
	pN+	1,82	1,26	1,23	1,23	1,24	1,28
Primärmetastasen	M0 (Ref.)	1,00	1,00	–	–	–	–
	M1	3,52	0,56	–	–	–	–
Grading	G1 (Ref.)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
	G2	1,52	1,50	1,44	1,48	1,46	1,19
	G3	2,11	1,87	1,75	1,80	1,79	1,47
HR-Status	positiv (Ref.)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
	negativ	1,56	1,78	1,69	1,68	1,68	1,62
Auftreten der 1. Metastase nach Erstdiagnose	M1 (Ref.)			1,00	1,00	1,00	1,00
	< 24 Monate			2,15	2,15	2,12	2,24
	24–< 48 Monate			1,83	1,83	1,81	1,89
	≥ 48 Monate			1,27	1,30	1,26	1,42
Datum der Erstdiagnose	1978 bis < 1985				0,78		
	1985 bis < 1990				1,02		
	1990 bis < 1995				0,91		
	1995 bis < 2000				1,00	–	–
	≥ 2000 (Ref.)				1,00		
Datum der Metastasen-diagnose	1978 bis < 1985					0,55	nicht enthalten
	1985 bis < 1990					1,13	1,36
	1990 bis < 1995					0,89	1,05
	1995 bis < 2000					0,93	1,05
	≥ 2000 (Ref.)					1,00	1,00
Kliniken	Nr. 1 (Ref.)						1,00
	Nr. 2–9						0,82– 1,56

Ref., Referenzgruppe; * für 9 Kliniken, die hinreichend den Krankheitsverlauf der Patientinnen dokumentiert hatten, wurde der Einfluss geprüft

Grafik 1



Überleben ab Metastasierung in Abhängigkeit von der pT-Kategorie (n = 4 791)

stasierung vom Primärtumorstatus (pT) und der Zahl positiver Lymphknoten. Im Kontrast dazu steht die Prognose nach einem Lokalrezidiv (Grafik 3). Das Gesamtüberleben ab der Diagnose beträgt für alle Brustkrebspatientinnen nach 10 Jahren 60 Prozent, nach einem Lokalrezidiv 50 Prozent.

In der Grafik 4 wird die Abhängigkeit der Prognose von der Länge des metastasenfrenen Intervalls aufgezeigt. Darüber hinaus kann das Überleben von 18 365 Patientinnen mit primären M1-Befunden aus den USA abgelesen werden, die zwischen 1975 und 1995 behandelt wurden (7). Weil kein Trend erkennbar war, wurde der Behandlungszeitraum von 20 Jahren zusammengefasst. Die Grafiken 5 und 6 bestätigen die multivariate Analyse bezüglich der fehlenden Verbesserung des Überlebens ab Metastasierung im 20 Jahre währenden Zeitraum für M1-Patientinnen ebenso wie für alle Patientinnen mit Metastasen. Grafik 7 präsentiert neben der Kohorte mit Metastasen außerdem Patientinnen mit Lokalrezidiven, aufgeschlüsselt nach dem Zeitraum der Diagnose. Für das 5-Jahres-Überleben ab dem Zeitpunkt des Lokalrezidivs ergibt sich eine Verbesserung von 1980 bis 1984 von circa 30 Prozent auf 70 Prozent in den Jahren 1995 bis 2000. In der Grafik 8

wird die M1-Kohorte in verschiedene Zeitintervalle und nach dem Rezeptorstatus differenziert. Dies veranschaulicht die Ergebnisse der multivariaten Analyse, den fehlenden Trend und die Bedeutung des Rezeptorstatus.

Diskussion

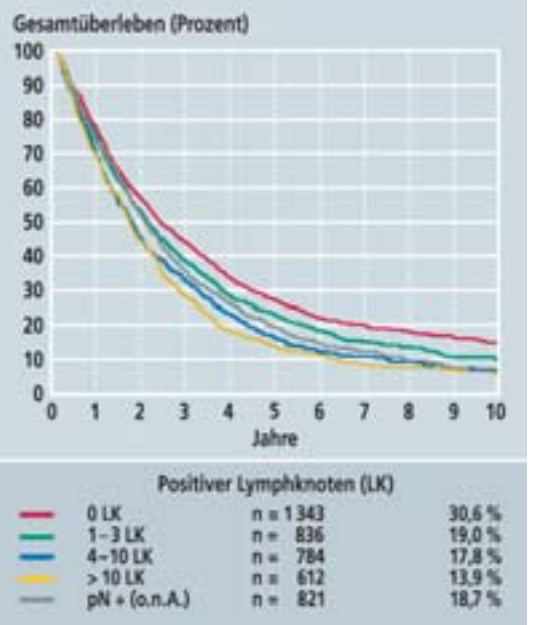
Die Ergebnisse sind aus einem Krebsregister abgeleitet. Deshalb wird zuerst auf die Datenqualität eingegangen. Wenn vollständige Daten für multivariate Modelle gefordert werden, ist es offensichtlich, dass sich die Fallzahl reduziert. Dies kann auf Veränderungen der Dokumentationsinhalte im Lauf der Zeit und auf unvollständige Daten zurückgeführt werden. Lokal- und Lymphknotenrezidive werden vollständig, Fernmetastasierungen unvollständig gemeldet. Selbstverständlich sind die Grenzen der Datenqualität von Krebsregistern zu beachten. Zur adjuvanten Therapie sind nur globale Hinweise verfügbar. Unvollständige Krankheitsverläufe können mit Selektionen verbunden sein. Insbesondere fehlen aber differenzierte Daten zur Behandlung der Metastasen. Ob dadurch die Relevanz der Daten eingeschränkt wird, hängt von der zu treffenden Aussage ab. Ein Gütekriterium ist die Vollständigkeit der Nachbeobachtung. Seit Gründung des TRM ist bei 95,5 Prozent aller Patienten bekannt, wo sie leben oder wann sie gestorben sind. Diese Daten ermöglichen es, Überlebenskurven ab der Diagnose, etwa bei positiven Lymphknoten, zu erstellen. Diese Ergebnisse sind logisch konsistent und mit anderen Studien vergleichbar (3). Auch bezüglich der Lokalrezidivraten oder der adjuvanten Therapien, wie der Bestrah-

lung, der Hormon- oder Chemotherapie, stehen die Ergebnisse im Einklang mit der Literatur.

Die Funktion der Qualitätssicherung von Krebsregistern wird durch die Nachweisbarkeit des Nutzens gesichert wirksamer Therapien offenbar. Wenn involvierte Fachgebiete kooperieren, verbessert sich die Aussagekraft der Daten. Allerdings könnte angesichts eines Meldedefizits fortgeschrittener, prognostisch ungünstiger Erkrankungen die tatsächliche Situation sogar noch ungünstiger sein.

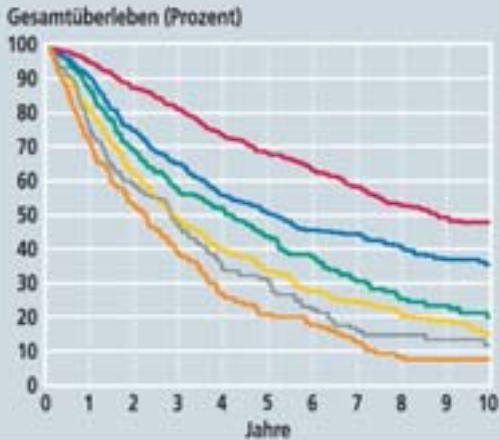
Die hohen Erfassungsraten, die spezialisierten teilnehmenden Zentren und die internationale Vergleichbarkeit sprechen für eine brauchbare Datenqualität (4, 6–10). Implizit gilt das damit auch für das Überleben ab einer festgestellten Metastasierung. Dafür ist der Einfluss wichtiger Faktoren mit multivariaten Analysen zu kontrollieren. Für die bekannten Prognosefaktoren des Primärtumors (Modell 1, Tabelle 2) besteht eine wesentlich geringere Abhängigkeit ab der Metastasierung (Modell 2). Ein primärer M1-Befund ist sogar prognostisch günstiger. Bemerkenswert ist die Stabilität der relativen Risiken (RR) in den Modellen 2 bis 6. Insgesamt zeigt sich nach Adjustierung auf die we-

Grafik 2



Überleben ab Metastasierung in Abhängigkeit von der Zahl der positiven Lymphknoten (LK), (n = 4 396); pN+, o. n. A., positive Lymphknoten, ohne nähere Angaben

Grafik 3



pTN	
pT1 N0	n = 605 27,6 %
pT1 N+	n = 299 13,6 %
pT2 N0	n = 394 17,9 %
pT2 N+	n = 524 23,9 %
pT3	n = 183 8,3 %
pT4	n = 190 8,7 %

pTN, Primärtumor, regionäre Lymphknoten; pT1 N0, Tumor bis 2 cm, keine regionären Lymphknoten befallen; pT1 N+, Tumor bis 2 cm, regionäre Lymphknoten befallen; pT2 N0, Tumor 2 bis 5 cm, keine regionären Lymphknoten befallen; pT2 N+, Tumor 2 bis 5 cm, regionäre Lymphknoten befallen; pT3, Tumor größer als 5 cm; pT4, Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf die Brustwand oder die Haut

Überleben ab Lokalrezidiv in Abhängigkeit von Untergruppen der pTN-Kategorie, (n = 2 195)

sentlichen Prognosefaktoren, einschließlich der Diagnosezeitpunkte, kein Fortschritt innerhalb von 20 Jahren.

Die univariaten Kaplan-Meier-Kurven beschreiben diese Ergebnisse. Auch wenn keine Therapiemaßnahmen im TRM erfasst werden, ist davon auszugehen, dass zumindest in den großen Kliniken die aktuellen Therapiestandards umgesetzt werden (13). Die Projektgruppe Mammakarzinom des Tumorzentrums München ist seit 25 Jahren aktiv und hat lange vor der ersten nationalen Leitlinie regelmäßig Manuale mit Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge herausgegeben und aktuelle Studienergebnisse propagiert (14). Das TRM hat vielfach belegt, dass mit einer solchen Infrastruktur und qualifizierten Versorgungsträgern flächendeckend eine hohe, international vergleichbare Versorgungsqualität erreichbar ist (1, 2, 7–10).

Grafik 5 lässt für primäre M1-Befunde keine Verbesserung erkennen, weder in einzelnen Kliniken (Tabelle 2, Modell 6),

noch differenziell für rezeptorpositive oder -negative Befunde (Grafik 8). Das ist von besonderem Interesse. Zum einen müssten innovative Therapien, deren Wirksamkeit in vielen Studien belegt wird, das Überleben verbessert haben. Zum anderen könnte die Weiterentwicklung der Diagnostik zu einer früheren Erkennung, also Vorverlegung von Metastasen geführt haben. Diese Vorverlegung durch Diagnostik („lead time“-Effekt) ist multivariat an der scheinbar besseren Prognose des primären M1-Befundes im Vergleich zur Metastasierung nach einem metastasenfrem Intervall von weniger als zwei Jahren erkennbar (Modell 3).

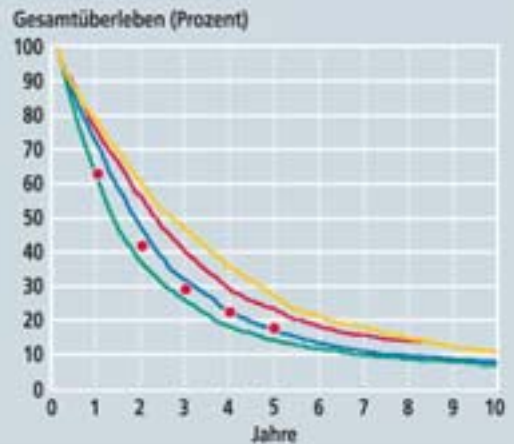
Wenn sich mit einem kürzeren metastasenfrem Intervall die Prognose verschlechtert, so ist es unlogisch, dass sich für das kürzeste Intervall, also für einen M1-Befund, eine bessere Prognose ergeben sollte. Seit 1978 ist keine Verbesserung bei Patientinnen mit

einem M1-Befund nachzuweisen. Daraus folgt unter anderem, dass weder das Staging zu einer früheren Erkennung von M1 geführt hat, noch dass sich die Therapie in diesem Zeitraum verbesserte. Auch bei Gruppierung nach dem Rezeptorstatus ergibt sich keine Verbesserung. Bei Patientenzahlen von 1 000 pro Gruppe würden Verbesserungen von 13 Wochen statistisch signifikant werden. Eine solche Fallzahl beleuchtet zugleich die Problematik der Objektivierung individueller ärztlicher Erfahrung.

In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen stehen die SEER-Daten aus den USA von 1975 bis 1995. Bei 18 365 Patientinnen mit primärem M1-Befund konnte ebenfalls keine Verbesserung dokumentiert werden (7). Die rela-

tive 5-Jahres-Überlebensrate beträgt in den USA aktuell 25,5 Prozent (15), im TRM 24,5 Prozent. Beachtenswert ist deshalb die Verbesserung des 5-Jahres-Überlebens bei einem M1-Befund, die drei französische Tumorzentren publiziert haben. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate lag zwischen 1988 und 1994 bei nur elf Prozent (16), wohingegen von 1995 bis 2000 eine Quote von 28 Prozent erreicht wurde. Die frühere niedrige Überlebensrate in den drei Zentren steht im Widerspruch zu einer umfassenderen Analyse (17). Todd et al. werteten die Entwicklung der Überlebensraten bei primärem M1-Befund an der Yale-Universität aus. Von 1920 bis 1965 stieg die 5-Jahres-Überlebensrate von 5 auf 25 Prozent an, und zwar nicht aufgrund einer wirksameren Therapie sondern wegen einer verbesserten Staging-Diagnostik, also ebenfalls eine Vorverlegung des Diagnosezeitpunkts der Metastasierung durch eine standardisierte Diagnostik (18). Trotz der nach 1965 eingesetzten systemischen Kombinationstherapien hatte sich die Überlebensrate bis 1980 nicht weiter erhöht. Debonis et al. ermittelten sogar kon-

Grafik 4

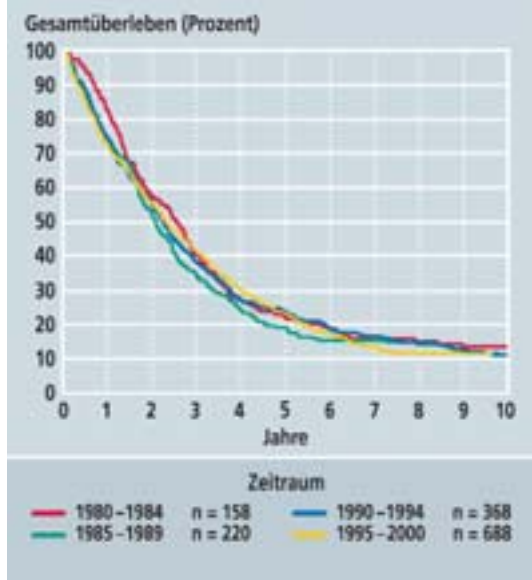


Zeit bis Metastase	
0 (M1)	n = 1 467
0 bis < 24 Monate	n = 1 685
24 bis < 48 Monate	n = 1 446
≥ 48 Monate	n = 1 875
● Überleben von M1-Patientinnen von 1973 bis 1995 nach Kato et al.; Cancer 2001; 92: 2211–9 (7)	

Zum Vergleich werden die Ergebnisse der SEER-Daten von 1975 bis 1995 mit 18 365 Patientinnen mit einem primärem M1-Befund angegeben (7). M1, Metastase bei Primärbefund

Überleben ab Metastasierung in Abhängigkeit von der Länge des metastasenfrem Intervalls (n = 6 473)

Grafik 5



Überleben ab Metastasierung bei einem primären M1-Befund für 4 kalendarische Intervalle nach dem Diagnosedatum, (n = 1 434); M1, Metastase bei Primärbefund

stante Überlebensraten für die Zeit von 1955 bis 1980 (19). Diese Daten belegen eine mindestens 40 Jahre währende Stagnation.

Ebenso konnte nach einer Metastasierung im Anschluss an einen metastasenfrenen Zeitraum kein Fortschritt erzielt werden (Grafik 6). Aufgrund des zeitlichen Abstands zwischen Primärtumor und Metastase sind zwei Vergleichsmöglichkeiten zu unterscheiden. Das Überleben ab Fernmetastasierung kann entweder zur Kalenderzeit der Diagnose des Primärtumors oder zur Diagnose der Fernmetastase in Beziehung gesetzt werden. Würde durch eine a posteriori erfolglose adjuvante Therapie das Auftreten von Metastasen verzögert und die danach folgende Überlebenszeit verkürzt, wäre diese Spätwirkung mit einer Gruppierung nach der Kalenderzeit der Primärdiagnose durch zunehmend ungünstigere Verläufe nachzuweisen. Das ist nicht der Fall, wie Modell 4 in Tabelle 2 belegt.

Wenn Therapieinnovationen zur Behandlung von Metastasen verfügbar wären, müsste sich dies in der Gruppierung hinsichtlich der Kalenderzeit der Diagnose der Metastase auswirken. Modell 5 zeigt nur ein leicht erhöhtes Sterberisiko für die Zeit von 1985 bis 1990. Dies kann wie folgt erklärt wer-

den: Auch wenn keine Daten zur Therapie verfügbar sind, müsste sich eine zunehmende Verbesserung der Prognose über die Kalenderzeit als kontinuierliche Reduktion des relativen Risikos niederschlagen. Das ist nicht der Fall. Eine Hypothese für die Heterogenität wird im Cochrane Review zum Vergleich von Chemo- und Hormontherapie aufgestellt (20). Die Chemo- und nicht die Hormontherapie verkleinert Tumoren, aber eine Hormontherapie verlängert das Überleben. Ende der 1980er-Jahre wurden vom Tumorzentrum München für Untergruppen mit Fernmetastasen anthrazyklinhaltige Medikationen als zu bevorzugende erste Therapie empfohlen. Eine Einschränkung erfolgte Anfang der 1990er-Jahre zugun-

sten der Hormontherapie (14). Die relativen Risiken von 1985 bis 1995 stimmen mit der zentralen Aussage des Cochrane Reviews überein. Der Einfluss einzelner Kliniken ist klein, heterogen und unabhängig von den Behandlungszahlen.

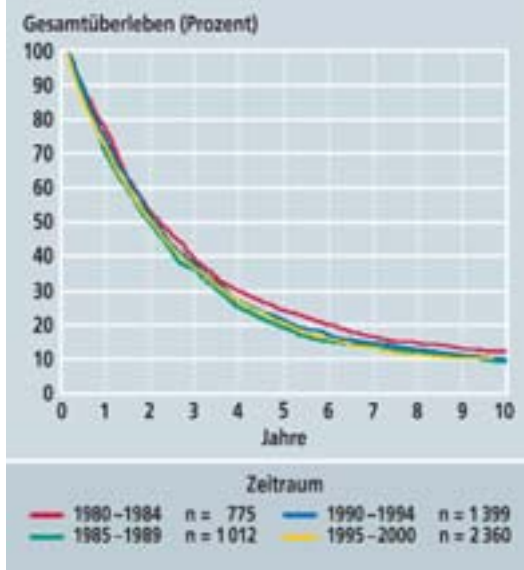
Vergleiche sind auch mit randomisierten Studien möglich. Aus den 1980er-Jahren gibt es wenige Untersuchungen mit größeren Patientenkollektiven. Außerdem dominierte das Zielkriterium „Ansprechen des Tumors“ und nicht „Überleben“. Nachdem die Schwächen von Surrogatparametern erkannt wurden, änderte sich auch das Studiendesign. Davon abgesehen ist das Ansprechen des Tumors oder des Tumormarkers trotzdem ein wichtiges Kriterium in der täglichen Versorgung. Der Vergleich zu Studien mit sorgfältig ausgewählten Kohorten belegt, dass kein nennenswerter Unterschied im Überleben ab Metastasierung besteht (8-10).

Im Widerspruch dazu steht die Arbeit von Giordano et al. vom M. D. Anderson Hospital in Houston/Texas (12). Die Schwächen dieser Arbeit sind

ganz offensichtlich. Metastasierung und Lokalrezidive werden zusammengefasst und als Progression definiert. Es gibt zudem eine deutliche Verschiebung zu prognostisch günstigeren Stadien über die Zeit. Damit steigt der Anteil der Lokalrezidive mit besserer Prognose, wie auch die Grafiken 3 und 7 mit TRM-Daten zeigen. In den 1990er-Jahren wird sogar eine Verbesserung der Überlebensrate von fast 20 Prozent belegt, die bisher in keiner Studie publiziert wurde. Zur Behandlung wird nur angegeben, dass es 1950 vier Chemotherapeutika gab, heute dagegen 25. Die Verbesserung der Prognose nach einem Lokalrezidiv (Grafik 7) kann nicht auf die Behandlung zurückgeführt werden. Vielmehr werden Primärtumoren zunehmend früher entdeckt. Deshalb treten im Krankheitsverlauf mit Lokalrezidiven weniger Metastasen auf.

Die Ergebnisse des TRM und die Literatur zeigen, wie wichtig die Diskussion eigener Daten aus dem Versorgungsalltag ist. Eine lediglich mentale Reproduktion der eigenen Erfahrung, beflügelt durch das Wissen über vergleichbares Handeln zu Studien oder zu anderen Institutionen, ist fehleranfällig, verkennt die Umsetzungsproblematik und Methodik einer empirischen Wissenschaft. Einige aus einer solchen Einstellung resultierende Kritikpunkte

Grafik 6



Überleben ab Metastasierung für 4 kalendarische Intervalle nach dem Diagnosedatum der ersten Metastase, (n = 5 546)

der TRM-Ergebnisse sind zu nennen. Es wird behauptet, dass eine sich verbessernde Versorgung in Zentren durch eine schlechter werdende außerhalb dieser Einrichtungen kompensiert werde. Dieses Argument ist nicht schlüssig und multivariat nicht zu belegen. Warum soll eine Hormontherapie besser wirken, wenn sie in Zentren verordnet wird? Darüber hinaus ist auch die Aussage, dass in Studien bessere Ergebnisse erreicht werden, nicht gesichert (13). Lediglich für aufwendige Operationen, beispielsweise an Ösophagus oder Pankreas, konnte eine Abhängigkeit vom Behandlungsvolumen dokumentiert werden (21).

Kritiker behaupten, dass eine schlechter werdende Nachsorge und die damit verbundene spätere Erkennung von Metastasen den Fortschritt im TRM zunichte mache. Dagegen wird in einem Cochrane Review gefolgert, dass eine intensive Nachsorge keinen Nutzen bringt (22). Da selbst die Hochdosistherapie bei hohem Metastasierungsrisiko ohne Vorteil ist und auch beim primären M1-Befund kein positiver Trend nachweisbar ist, scheint der Nutzen einer besseren Nachsorge fraglich.

Krebsregister mit ihren prospektiven Kohorten sind das Instrument, auf Versorgungsqualität, Fortschritte und damit auch auf Probleme in der Rou-

tineversorgung hinzuweisen. Beispielsweise sind Fortschritte bei der Therapie des Hodentumors mit Cisplatin oder beim Ovarialkarzinom durch die Radikalität der Operation in Verbindung mit einer Chemotherapie feststellbar. Wenn viele gesicherte Effekte und Trends mit den Daten des TRM belegt werden können, dann ist es nicht plausibel, weshalb speziell Aussagen zum Überleben ab Metastasierung falsch sein sollen.

Es besteht die Gefahr, dass unter dem Erwartungsdruck der Patientinnen Studienergebnisse überinterpretiert werden. Allerdings sollten keine 5-Jahres-Überlebensraten nach Metastasierung von 50 Prozent genannt werden, wenn sich mit der Literatur und mit eigenen Ergebnissen nur 25 Prozent belegen lassen.

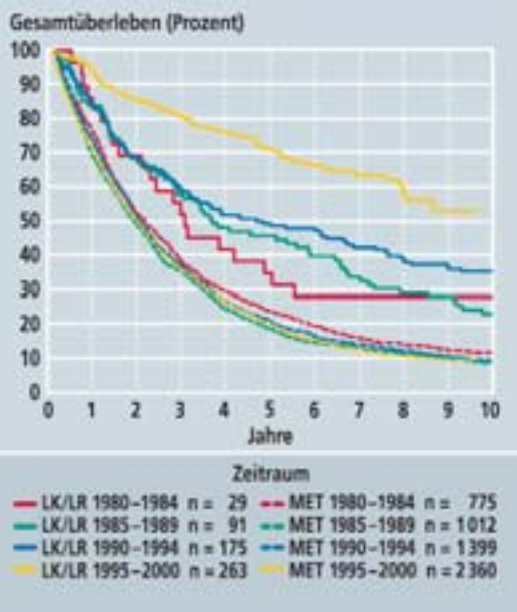
Es ist sogar bedenklich, wenn mit solchen Fehlinterpretationen auch Forschungsstrategien wie die Prüfung engmaschiger, psychisch belastender, apparativ aufwendiger Nachsorge, die in der Literatur längst widerlegt wurde (22), begründet werden. Beispielhaft ist dagegen die Diskussion im Wirtschafts-magazin Fortune. Mit der gleichen Aussage des ausgebliebenen Fortschritts wurde in den USA ein kritischer Diskurs zur Strategie der Krebsforschung geführt, in die jährlich etwa 14,4 Milliarden Dollar investiert werden (6).

Natürlich ist es unlogisch, aus der Stagnation von Überlebensraten auf Nutzlosigkeit und fehlende Fortschritte der Palliativmedizin zu schließen. Ebenso unglaublich ist es auch, jede neue Therapieoption bei offensichtlich vergleichbarer Wirkung als Fortschritt zu propagieren und dabei die Kosten unbeachtet zu lassen (23). Die mit der evidenzbasierten Medizin anerkannte Rangfolge der Outcomekriterien von Gesamtmortalität, der Lebensqualität

auf Platz 2, der tumorspezifischen Mortalität, gefolgt von Surrogatmarkern wie Senkung des Tumormarkerlevel oder der Tumorverkleinerung, ist zu akzeptieren. Dann könnte die Lebensqualität im Vergleich zur Senkung von Markerleveln und zu Tumorverkleinerungen mehr Bedeutung gewinnen. Kommunikation über Behandlungsziele und über die verfügbare effiziente Symptomkontrolle wären ein Schritt zu mehr Offenheit, die Betroffene so eher von unlauteren Heilversprechern fernhalten könnte.

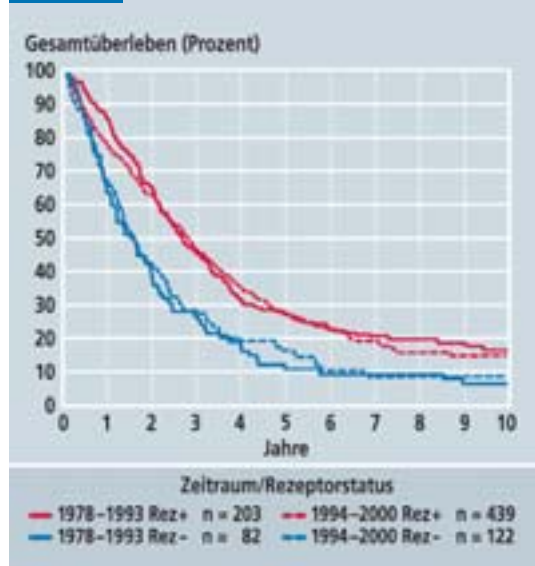
Welche Konsequenzen können aus den vorgestellten Fakten gezogen werden? Bei Brustkrebs besteht die Möglichkeit der wirksamen Früherkennung, die in Deutschland seit Jahren unzureichend genutzt wird. Eine Minimaldokumentation mit Datum, Befund, Medikamenten oder Therapieschemata und eine Ergebnisbeurteilung am Ende jedes Therapieblocks würden zu mehr Transparenz und möglicherweise zu neuen Erkenntnissen führen. Eine solche Dokumentation ist nicht bürokratisch. Sie kostet für alle Krebserkrankungen weniger als der mit dem DMP Brustkrebs verbundene Aufwand (24). Es könnten wertvolle Erfahrungen mit „natürlichen Experimenten“, beispielsweise bei Ablehnung oder bei Kontraindikationen für eine vorgese-

Grafik 7



Überleben ab Diagnose eines Lokalrezidivs und/oder Lymphknotenrezidivs (LK/LR) und ab Metastasierung (MET) für 4 kalendarische Intervalle; (n = 6 104)

Grafik 8



Überleben ab einem primären M1-Befund für 2 kalendarische Intervalle gruppiert nach dem Hormonrezeptorstatus; Rez+, rezeptorpositiv; Rez-, rezeptornegativ; (n = 846); M1, Metastase bei Primärbefund

hene Therapie, gesammelt werden. Dies gilt besonders, wenn eine Placebogruppe mit ausgefeilter Symptomtherapie in klinischen Studien als unethisch eingestuft wird. Allerdings wird die Bedeutung der Dokumentation der eigenen Erfahrung im Versorgungsalltag immer noch unzureichend vermittelt. Neugier auf und Transparenz der Versorgungsrealität sind für die Medizin ein Weg, den Druck durch unrealistische Heilsversprechen zu mindern. Allerdings fehlt bisher den Krankenkassen für die Unterstützung klinischer Krebsregister ein starker Anreiz vom Gesetzgeber. Hervorzuheben ist abschließend, dass die Erfolge des Mammographiescreenings und der adjuvanten Therapie zum erkennbaren Rückgang der Sterblichkeit führen. Die Kosten der Metastasierung nähern sich denen der heute noch erfolglosen Behandlung.

Die Autoren danken allen Ärzten und Kliniken, die mit ihrer Dokumentationsleistung zur Transparenz der Versorgungssituation in der Region München beitragen. Der Dank gilt auch den Reviewern für ihre kritisch-konstruktiven Vorschläge.

Manuskript eingereicht: 3. 1. 2005, revidierte Fassung angenommen: 30. 6. 2005

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Zitierweise dieses Beitrags:

Dtsch Arztebl 2005; 102: A 2706–2714 [Heft 40]

Literatur

1. Engel J, Eckel R, Aydemir U, Aydemir S, Kerr J, Schlesinger-Raab A et al.: Determinants and prognoses of locoregional and distant progression in breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 1186–95.
2. Schubert-Fritschle G, Schmidt M, Hölscher G et al.: Jahresbericht 2001/2002 des klinisch-epidemiologischen Krebsregisters am Tumorzentrum München – Schwerpunkt: Larynx, Lunge, Niere. München, Bern, Wien, New York: Zuckschwerdt Verlag; 2004. (alle Jahresberichte des Tumorregisters München frei zugänglich: www.krebsinfo.de)
3. Hölzel D, Engel J, Schubert-Fritschle G: Disease-Management-Programm Brustkrebs. *Dtsch Arztebl* 2004; 101: A 1810–9 [Heft 25].
4. Engel J, Eckel R, Kerr J et al.: The process of metastasisation for breast cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1794–806.
5. Blech J: Giftkur ohne Nutzen. *Der Spiegel* 2004; 41: 160.
6. Leaf C: Why we're losing the war on cancer (and how to win it). *Fortune International* 2004; 149: 42–57.
7. Kato I, Severson RK, Schwartz AG: Conditional median survival of patients with advanced carcinoma: surveillance, epidemiology, and end results data. *Cancer* 2001; 92: 2211–9.
8. Ejlersen B, Mouridsen H, Langkjer S et al.: Phase III study of intravenous vinorelbine in combination with epirubicin versus epirubicin alone in patients with advanced breast cancer: a Scandinavian Breast Group Trial (SBG9403). *J Clin Oncol* 2004; 22: 2313–20.
9. Biganzoli L, Cufer T, Bruning P et al.: Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: The European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 Multicenter Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3114–21.
10. Sledge G, Neuberger D, Bernardo P et al.: Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003; 21: 588–92.
11. Seeber S, Schütte J, Freund M: Stellungnahme des Geschäftsführenden Vorsitzenden der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) zum „Disease-Management-Programm“ Mammakarzinom. *InfOnkologie* 2002; 5: 257.
12. Giordano SH, Buzzdar AU, Smith TL, Kau SW, Yang Y, Hortobagyi GN: Is breast cancer survival improving? *Cancer* 2004; 100: 44–52.
13. Peppercorn JM, Weeks JC, Cook EF, Joffe S: Comparison of outcomes in cancer patients treated within and outside clinical trials: conceptual framework and structured review. *Lancet* 2004; 363: 263–70.
14. Sauer HH: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Mammakarzinome. Schriftenreihe des Tumorzentrums München. 10. Auflage München, Wien, New York: Zuckschwerdt Verlag, 2005.
15. National Cancer Institut: Ries L, Eisner M, Kosary C, Hankey B, Miller B et al.: SEER Cancer Statistics Review 1975–2001. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2001/results_merged/sect_04_breast.pdf (zuletzt aktualisiert 2004).
16. Andre F, Slimane K, Bachelot T et al.: Breast cancer with synchronous metastases: trends in survival during a 14-year period. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3302–8.
17. Arveux P, Grosclaude P, Reyrat E et al.: Breast cancer survival in France: A relative survival analysis based on 68,449 cases treated in the 20 French comprehensive cancer centers between 1980 and 1999. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 855 (abstr 3437).
18. Todd M, Shoag M, Cadman E: Survival of women with metastatic breast cancer at Yale from 1920 to 1980. *J Clin Oncol* 1983; 1: 406–8.
19. Debonis D, Terz J, Eldar S, Hill L: Survival of patients with metastatic breast cancer diagnosed between 1955 and 1980. *J Surg Oncol* 1991; 48: 158–63.
20. Wilcken N, Hornbuckle J, Gherzi D: Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer (Cochrane Review). Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd. The Cochrane Library 2004.
21. Hewitt M for the Committee on Quality of Health Care in America and the National Cancer Policy Board: Interpreting the volume-outcome relationship in the context of cancer care. Washington D.C.: Institute of Medicine 2001.
22. Rojas M, Telaro E, Russo A, Moschetti I, Coe L, Fosati R et al.: Follow-up strategies for women treated for early breast cancer (Cochrane Review). Art. No.: CD001768.pub2. The Cochrane Library 2005.
23. Garattini S, Bertele V: Efficacy, safety, and cost of new anticancer drugs. *BMJ* 2002; 325: 269–71.
24. Deutscher Bundestag: Antwort der Bundesregierung auf eine „Kleine Anfrage“ (Drucksache 14/4464). Bürokratie und Kosten durch Disease-Management-Programme. Drucksache 15/4593 2004.

Anschrift für die Verfasser:
Prof. Dr. rer. biol. hum. Dieter Hölzel
 Klinikum Großhadern / IBE
 Marchioninistraße 15
 81377 München
 E-Mail: hoe@ibe.med.uni-muenchen.de

Referiert **Lifestyle-Faktoren bei GERD**

Einer aktuellen skandinavischen Untersuchung aus dem Jahre 2005 zur Folge leiden immer mehr Menschen – in Schweden – 40 Prozent der erwachsenen Bevölkerung, an den Symptomen der Refluxkrankheit. Warum auch immer mehr jüngere Personen unter Sodbrennen leiden, ist unklar.

Die schwedischen Epidemiologen untersuchten an einem Kollektiv von Refluxpatienten (n = 3153) Lifestyle-Faktoren im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von 40 210 Personen ohne entsprechende Symptome.

Nikotinkonsum und Kochsalzzufuhr erwiesen sich dabei als Risikofaktoren, eine faserreiche Kost und körperliche Aktivität schützten vor Reflux. Alkohol, Kaffee und Tee waren nicht mit einem erhöhten Refluxrisiko assoziiert.

W

Nilsson M, Johnsen R, Ye W et al.: Lifestyle related risk factors in the aetiology of gastrooesophageal reflux. *Gut* 2004; 53: 1713–1735.

Dr. M. Nilsson, Department of Surgery, Karolinska Hospital, SE 171 76 Stockholm, Schweden, E-Mail: Magnus.nilsson@ks.se