

## 2.7 Gibt es Behandlungsfortschritte bei häufigen metastasierten Krebserkrankungen in den letzten 20 Jahren?

Regelmäßig wird über erfolgreiche Studien mit innovativen Chemo- oder Hormontherapien, mit neuen operativen oder strahlentherapeutischen Behandlungen von metastasierten Patienten berichtet. Dies sind Positivmeldungen, die Hoffnungen bei Bürgern, Patienten, Angehörigen und überweisenden Ärzten wecken. Ein aktuelles, als Kongreß-Abstract gern zitiertes Negativbeispiel bietet Cancer 2004; 100:44. Auch die Einschränkung, daß die Onkologie mit jeder Studie leider nur kleine Fortschritte macht, impliziert Additivität, die dann über größere Zeiträume zu bemerkenswerten Verbesserungen führen sollte. Solche Aussagen sind eine Herausforderung für Krebsregister, diese positiven Entwicklungen aufzudecken und zu belegen.

Das TRM erfaßt von Anfang an auch Progressionen und zwar differenziert nach lokalen bzw. regionären Rezidiven, nach Metastasierungen sowie Progressionen bei Systemerkrankungen. Die Erfassung der Metastasierungen und Progressionen ist nicht vollständig. Defizite sind auf die internistische Onkologie und den ambulanten Sektor zurückzuführen, die beiden bisher schwächsten Kooperationspartner im TRM. Die Defizite variieren tumorspezifisch. Bei soliden Tumoren sind z.T. über 65% der Progressionen nach einem tumorfreien Intervall verfügbar. Zudem werden bei operativen Eingriffen im Krankheitsverlauf Daten auch aus der Pathologie übermittelt. Es gibt natürlich Optimierungschancen. Deshalb ist auch hier an die Meldebereitschaft zu appellieren. **Die Meldung einer Progression an das TRM ist einfach und schnell machbar!** Das Ende des tumorfreien Intervalls kann formlos oder auf dem Folgeerhebungsbogen des TRM mit Minimalangaben dokumentiert werden. Die Identifikation des Patienten, Primärtumor und Jahr der Erstdiagnose sowie Monat, Jahr und Art der Progression reichen aus, zusammen ein Aufwand von weniger als 60 Sekunden! Zum einen werden damit die wichtigen Qualitätsindikatoren erfaßt, die die Primärtherapeuten für die Bewertung ihrer Maßnahmen brauchen. Zum anderen ist so eine Klassifikation progredienter Verläufe möglich, die nicht systematisch den Todesbescheinigungen zu entnehmen ist.

Wie sind diese Progressionsdaten im Hinblick auf eine Verbesserung in der Palliativsituation auszuwerten? Das TRM ist eine Sammlung von Beobachtungsstudien. Alle mitwirkenden Ärzte und Kliniken bringen durch ihre Dokumentation ihre eigene Behandlungskohorte ein, auf die nur zugreifen kann, wer zur Dokumentation beigetragen hat. Aus all diesen "Klinikregistern" lassen sich zahlreiche, auf der Hand liegende Kohorten definieren, z.B. nach dem Jahrgang der Behandlung, nach Behandlungsmodalitäten oder nach den Behandelnden.

Krebstodesursache in 2000	Männer		Frauen	
	n	%	n	%
Lunge	30899	28.2	10269	10.2
Darm	13556	12.4	15140	15.0
Brust	221	0.2	17814	17.6
Prostata	11107	10.1		
Summe	55783	50.9	43223	42.7
alle Krebserkrankungen	109625	100.0	101113	100.0

Tab. 19: Anteil der vier häufigsten krebsbedingten Todesursachen an allen krebsbedingten Todesursachen, getrennt nach Geschlecht für Deutschland im Jahr 2000

Für die Frage nach dem Outcome bei progredienten Patienten wurden die Tumoren der Lunge, des Darms, der Brust und der Prostata ausgewertet, die bei beiden Geschlechtern jeweils die drei häufigsten krebsbedingten Todesursachen darstellen (Tab. 19). Zusammen sind in Deutschland auf diese Erkrankungen 50,9% der krebsbedingten Sterbefälle bei den Männern und 42,7% bei den Frauen im Jahr 2000 zurückzuführen. Für das Überleben nach Metastasierung aufgrund dieser vier Erkrankungen wird anhand der Daten des TRM die Zeitperiode von 1978 bis 1989 mit der von 1990 bis 1999 verglichen. Damit ist im Minimum ein Follow-up von 4 Jahren nach Diagnose des Primärtumors gegeben. Es ist natürlich problematisch, Kohorten aus so verschiedenen Zeitperioden zu vergleichen, weil sich u.a. das Erkrankungsbild wie beim Prostatakarzinom verändert haben kann. Trotz der Untererfassung der Progressionen kann aber davon ausgegangen werden, daß die aus vielen Kliniken bereitgestellten Meldungen über die Zeit vergleichbare Kohorten progredienter Patienten ergeben haben.

Zuerst wird das Überleben ab Metastasierung betrachtet, und zwar in Abhängigkeit vom wichtigen Prognosefaktor tumorfreie Zeit. Die tumorfreie Zeit wurde gruppiert nach einem metastasierten Primärbefund, also einer tumorfreien Zeit von 0 und tumorspezifisch drei unterschiedlich langen tumorfreien Intervallen für Prostata und Mamma bzw. Darm und Lunge. Diese unterschiedlichen Einteilungen sind erforderlich, weil die Verteilungen der tumorfreien Zeit bei den betrachteten Tumoren stark variieren. Nach Tab. 10 (S32) betragen die medianen Überlebenszeiten für progrediente Patienten bei kolorektalen Karzinomen 11/14 Monate, beim Prostatakarzinom 21, beim Mammakarzinom 22 und beim Lungenkarzinom 5 Monate. Die Ergebnisse für die vier Diagnosen zeigen (Abb. 20), daß das tumorfreie Intervall ein wichtiger Prognosefaktor ist. Es ist eine Proxy-Variable für das Tumorwachstum. Andererseits hat das Tumorwachstum keinen so dramatischen Einfluß. Denn eine Brustkrebspatientin mit M1-Befund (23,6%) hat eine vergleichbare Prognose wie die 26,8% Patientinnen mit einem tumorfreien Intervall von vier und mehr Jahren. Der Lead-time-Effekt, die Vorverlegung des Zeitpunktes des Metastasennachweises durch die in Deutschland übliche systematische Metastasendiagnostik im Rahmen der Primärtherapie, ist offensichtlich größer als der Einfluß des Tumorwachstums. Aus Abb. 20 ist zum Mammakarzinom abzulesen, daß das Survival nach einem M1-Befund oder einem tumorfreien Intervall von mehr als 48 Monaten vergleichbar ist und im Median 25 bzw. 28 Monate beträgt. Ein tumorfreies Intervall von weniger als 2 Jahren ist dagegen mit einem medianen Überleben von 16 Monaten verbunden. Bei allen vier Diagnosen sind zusätzlich die 5-Jahres-Überlebensraten für M1-Patienten aus den SEER-Daten zum Vergleich eingetragen.

Das Überleben nach Metastasierung wurde für alle seit 1978 diagnostizierten Patienten zusammengefaßt, weil bei keiner Diagnose ein Trend zu Verbesserung erkennbar war. Multivariat kommt man zur Absicherung dieser Aussage, wenn im Modellansatz (Cox-Modell) die Zeitperiode als eigene Variable berücksichtigt wird. Im TRM wird nicht detailliert die Art der Palliativtherapie erfaßt. Unterschiedlichste Ansätze und Protokolle dürften entsprechend dem wissenschaftlichen Fortschritt zur Anwendung gekommen sein. In den regelmäßig erscheinenden Manualen des Tumorzentrums München werden gesichert wirksam erscheinende Innovationen empfohlen. Wenn in einem multivariaten Modell zusätzlich der Zeitraum der Diagnose berücksichtigt wird, würden Verbesserungen des Überlebens progredienter Patienten, die nach Adjustierung für bekannte Prognosefaktoren nicht erklärt werden können, als Effekt des Zeitraumes erkennbar. Der Zeitraum kann dann als Proxy-Variable für die Verbesserung der Palliativtherapien über die Zeit gewertet werden. Beim Mamma- und Prostatakarzinom ergab sich nach Adjustierung bezüglich Alter und metastasenfrier Zeit für die ab 1991 diagnostizierten Patienten eine geringe, z.T. durch die begrenzte Beobachtungszeit bedingte Verschlechterung im Vergleich zu bis

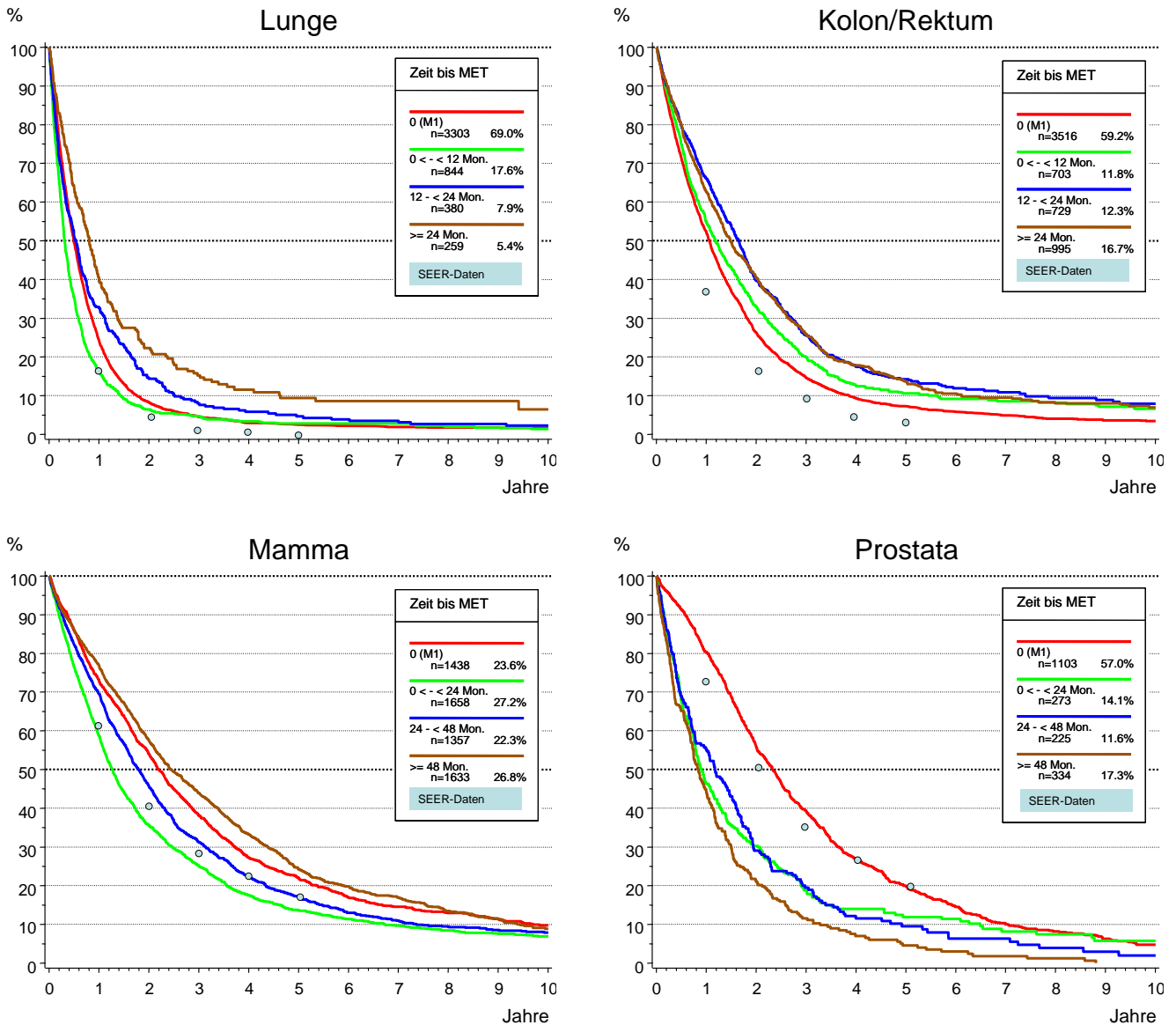


Abb. 20: Überleben ab Metastasierung für die vier häufigsten Krebserkrankungen in Abhängigkeit von der tumorfreien Zeit mit Vergleichen zum Überleben von M1-Patienten aus den SEER-Daten der letzten 25 Jahre (Cancer 2001; 92:2211: Lunge n=115.996, Kolon/Rektum n=51.485, Mamma n=18.365, Prostata n=31.727)

1990 diagnostizierten Metastasierungen, bei Darmtumoren eine Verbesserung von 11% und beim Lungenkarzinom unter zusätzlicher Berücksichtigung der Histologie keine Veränderung des Überlebens. In Abb. 21 sind die Vergleiche der Zeitperioden für die vier Diagnosen grafisch aufbereitet.

Die bisherigen Analysen bezogen sich auf das Überleben ab Metastasierung. Sie sind nicht ausreichend. Es ist zusätzlich auch die gesamte Überlebenszeit metastasierter Patienten ab Diagnose zu betrachten. Sie setzt sich aus der tumorfreien Zeit und der Überlebenszeit ab Progression zusammen. Ein Fortschritt, den man mit dem Qualitätsindikator Überleben messen kann, könnte sich entweder in einer Verlängerung des Überlebens ab Metastasierung und/oder einer Verlängerung des tumorfreien Intervalls niederschlagen. Neue adjuvante Therapien könnten zu einer stärkeren Reduktion der bereits bei Primärtherapie erfolgten Metastasierungen führen, so daß der Nachweis der Metastasen erst

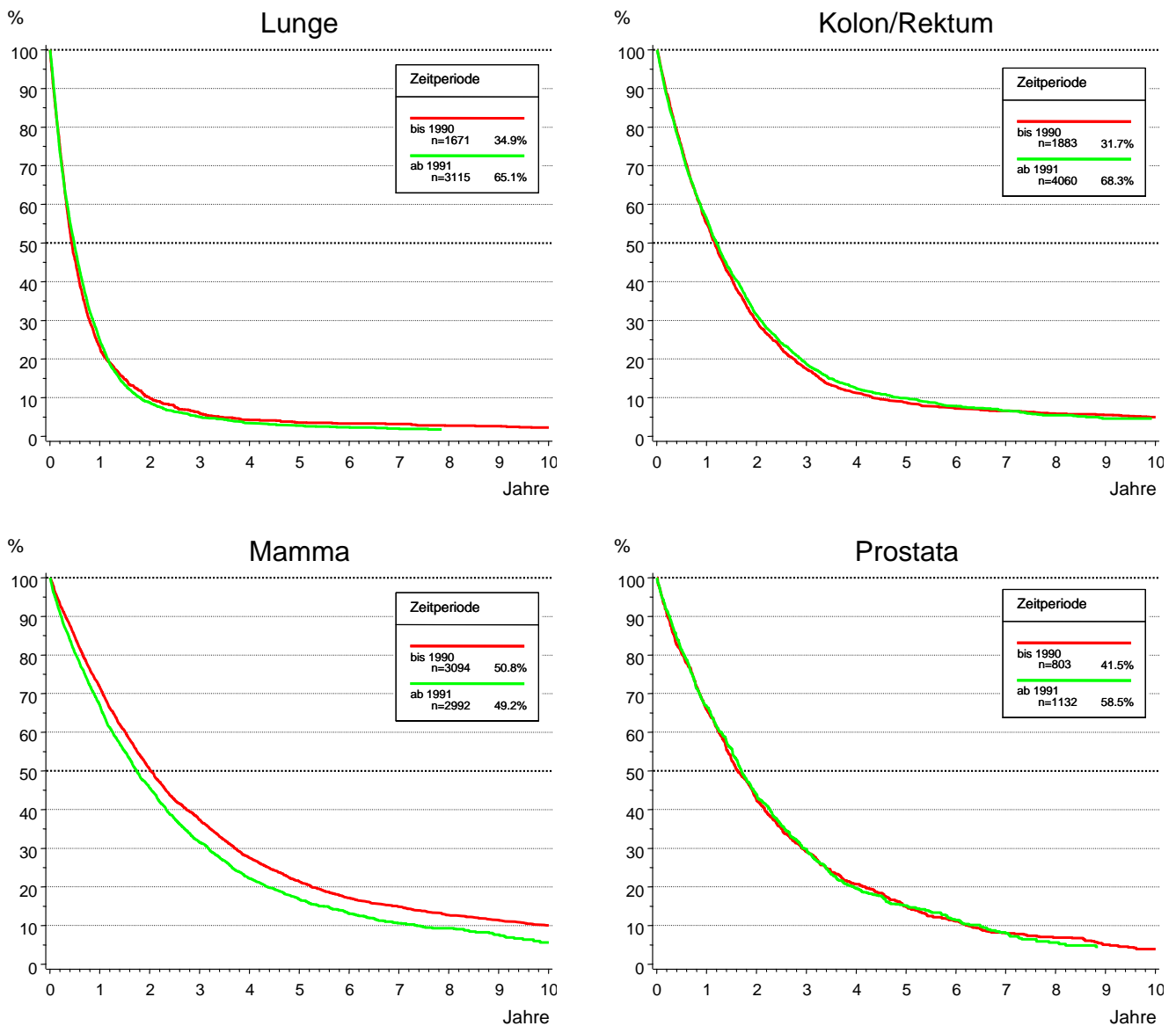


Abb. 21: Überleben ab Metastasierung für die vier häufigsten Krebserkrankungen im Vergleich der Zeitperioden bis 1990 und ab 1991

später möglich würde. Daraus müsste eine längere tumorfreie Zeit resultieren. Abb. 22 zeigt für die vier Tumordiagnosen die Überlebenszeit ab Diagnose für metastasierte Patienten und stratifiziert nach der tumorfreien Zeit im Vergleich der beiden Zeitperioden vor und ab 1990. Auch für die gesamte Überlebenszeit zeigt sich keine Verbesserung über die letzten 20 Jahre. Bei Lungen- und Darmtumoren werden der nicht nachweisbare Effekt bzw. eine geringfügige Verbesserung beschrieben. Beim Prostata- und Mammakarzinom wird ein Artefakt insbesondere für die Untergruppe mit dem längsten tumorfreien Intervall erkennbar. Für diese jeweils ab 1991 diagnostizierten Gruppen kann wegen der kürzeren Beobachtungszeit bei einem metastasenfreien Intervall von 4 Jahren noch keine Metastasierung nach 10 Jahren beobachtet worden sein. Daraus resultiert hinsichtlich des Überlebens ein großer Unterschied zwischen den Gruppen mit kurzer und langer Beobachtungszeit. Dieser Effekt wird auch aus der Verteilung der progredienten Krankheitsverläufe über die 4 Gruppen erkennbar.

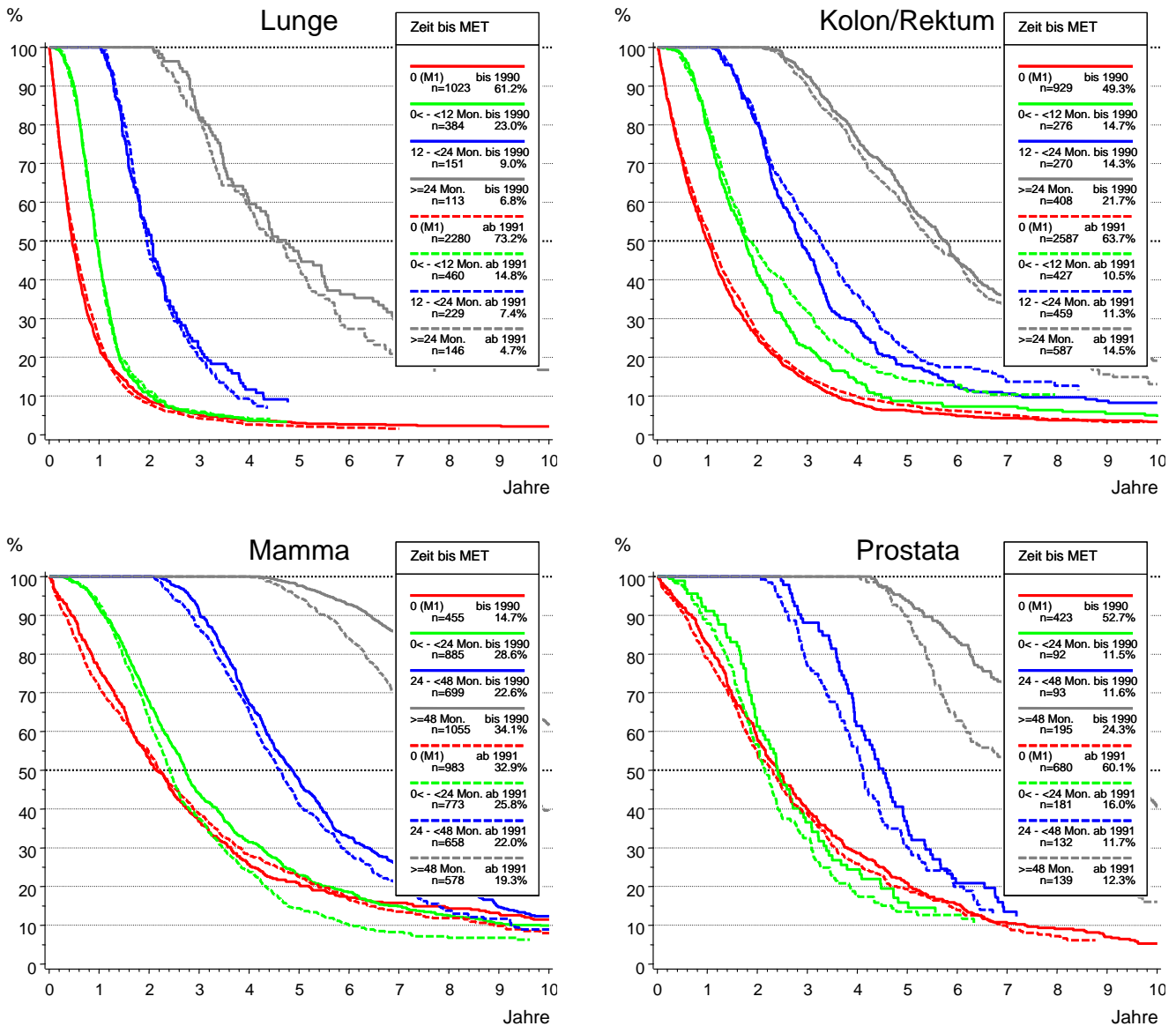


Abb. 22: Überleben ab Diagnose des Primärtumors für die vier häufigsten Krebserkrankungen in Abhängigkeit von der tumorfreien Zeit im Vergleich der Zeitperioden bis 1990 und ab 1991

Fortschritte der Onkologie für progrediente Patienten sind also bevölkerungsbezogen mit dem Qualitätsindikator Überleben nicht nachweisbar. Dies ist keine isolierte Aussage aus den Daten des TRM, die ja selektiert sein könnten. Vergleichbares wurde zu den gleichen vier Tumorerkrankungen aus den SEER-Daten der USA abgeleitet, allerdings nur bezogen auf M1-Befunde (Cancer 2001; 92:2211) und in Abb. 20 zusätzlich aufbereitet. Die aus den SEER-Daten abgeleiteten Aussagen basierten auf 18.365 M1-Befunden beim Mammakarzinom und 115.996 M1-Befunden beim Lungenkarzinom. Diese Daten reichen bis 1973 zurück. Diese Stagnation über die letzten 30 Jahre wird mittlerweile auch von Klinikern eingeräumt, die im Sinne der evidenzbasierten Medizin ebenfalls die Aussagekraft der vielen kleinen Fortschritte hinterfragen. Ein Blick in die Reviews der Cochrane Library (<http://www.cochrane.org>) zu den vielen randomisierten Studien ist mittlerweile für viele Diagnostik- und Therapiemaßnahmen eine erfolgversprechende Bewertungshilfe.

Wie sind solche eigentlich dramatischen Ergebnisse für die systemische Therapie zu interpretieren? Fünf Hypothesen können diskutiert werden.

**Erstens** wäre zu prüfen, bei welchen Studien signifikante Ergebnisse lediglich auf einen publication bias zurückzuführen sein könnten oder nur für Surrogatparameter belegt sind. Wenn bei einem innovativen Therapieansatz weltweit vielleicht 20 und mehr Studien begonnen wurden, so ist davon auszugehen, daß zumindest in einer Studie zufällig ein Effekt belegt wird, obwohl die Nullhypothese einer nicht wirksameren Therapie zutrifft. Wenn nur diese Studie publiziert wird, werden viele fälschlicherweise zu der neuen Chance greifen und die neue Strategie verfolgen – bis der nächste Fortschritt publiziert wird. Kritische Studienbewertungen im Sinne der evidenzbasierten Medizin sollten dieses Risiko der Fehlinterpretation verkleinern.

**Zweitens** ist bei einer weniger pessimistischen Annahme die Größe des kleinen Fortschrittes zu diskutieren, der durch eine valide Studie belegt wurde. Wenn mit einer innovativen Therapie wie z.B. dem Herceptin eine Lebensverlängerung von 2 Monaten erreichbar ist (N Engl J Med 2001; 344:783), so müßte ein solcher Effekt mit den im TRM verfügbaren Daten nachzuweisen sein. Wenn ein solcher Fortschritt allerdings nur bei etwa 20% aller Patienten zu erreichen ist, die zudem alle diese Therapie erhalten müssen, stößt man populationsbezogen sicherlich an die Grenzen der Nachweisbarkeit. Wenn nur bei 10% der Patientinnen eine solche Therapie angewendet wird, resultiert für die ganze Gruppe der metastasierten Patientinnen ein nicht mehr meßbarer Überlebenszeitgewinn von etwa 6 Tagen.

**Drittens** ist zu diskutieren, warum nicht ein höherer Prozentsatz der Patienten von den Fortschritten profitiert. Wenn immer wieder neue Wirkprinzipien erfolgreich geprüft und propagiert werden, so müßte sich zumindest für die meisten Patienten ein Effekt zeigen, für die sequentiell von der First-line- bis zur Fifth-line-Therapie die verschiedenen Modalitäten eingesetzt werden. Für solche Sequenzen werden ja mittlerweile Rationale angeboten. Da sich kein Fortschritt zeigt, ist auch die Evidenz dieser Empfehlungen zu hinterfragen.

**Viertens** könnte es auch sein, daß die Ein- und Ausschlußkriterien in den erfolgreichen Studien auf ganz wenige Patienten zutrafen, so daß trotz fulminanter Erfolge in Einzelfällen bevölkerungsbezogen kein auffälliger Fortschritt auszumachen ist. Die Metastasen-chirurgie ist ein Beispiel, das selbst bei Darmtumoren keine überzeugenden konsistenten Verbesserungen (Abb. 22, Untergruppe M1) über die Zeit erkennen läßt.

Als **fünfte** Hypothese sollte auch Folgendes bedacht werden: Da davon auszugehen ist, daß im Versorgungsalltag die Indikation für eine Progressionstherapie im Vergleich zu den kontrollierten Studien eher großzügiger gestellt wird, könnte es sein, daß die Patienten, die den Studienbedingungen genügen, tatsächlich profitieren, Patienten, die sie aber nicht erfüllen, sogar mit einer kürzeren Überlebenszeit rechnen müssen. Damit wäre in der Gesamtgruppe ebenfalls kein positiver Effekt nachweisbar, weil sich Nutzen und Schaden bestenfalls kompensieren bzw. sogar zu einer negativen Bilanz führen könnten.

Fortschritte bei der Behandlung metastasierter Erkrankungen, die mit dem Qualitätsindikator Überlebenszeit gemessen werden, sind in der Region München nicht nachweisbar. Sind es vielleicht einzelne, nicht auf Evidenz geprüfte Studien, das Ansprechen von Surrogatparametern, die Beobachtung von einzelnen Langzeitüberlebenden mit Metastasen unter neuen Therapiestrategien und vielleicht auch die kontinuierlich steigenden Therapiekosten, die den Ärzten den Eindruck zunehmend wirksamerer Therapieansätze vermitteln? Es ist bemerkenswert, daß gerade das Fachgebiet, das die Fortschritte propa-

giert, am schlechtesten mit dem TRM kooperiert. Die internistische Onkologie hat offensichtlich noch nicht erkannt, welche Chancen sich eröffnen, wenn man sich mit den eigenen Therapiestrategien und den Ergebnissen im historischen Vergleich auseinandersetzt. Es reicht nicht aus, nur an die in Studien eingesetzten Therapien zu glauben und sie gebetsmühlenartig zu propagieren. Eine kritische Überprüfung der historischen Entwicklung der Therapiestrategien im Sinne der evidenzbasierten Medizin ist bei solchen Ergebnissen überfällig. Dabei ist nicht nur die Signifikanz der Ergebnisse, sondern auch die erreichte Überlebenszeit in den überlegenen Therapiearmen zu beachten. Des Weiteren ist in Bezug auf die Additivität der kleinen Fortschritte die jeweilige Standardtherapie zu registrieren.

Diese Aussage zu kaum meßbaren Fortschritten ist durch eine aktuelle Arbeit (Lancet 2004; 363:263) indirekt abgesichert worden. Die Schlußfolgerung lautet, daß die Aussage, Krebspatienten würden von der Teilnahme an klinischen Studien profitieren, bisher nicht überzeugend bestätigt worden ist. Wenn dies zutreffen sollte, wäre das für Patienten und ihre Ärzte sehr erfreulich. Denn damit wäre der Vorwurf an die Ärzte aus der Welt geschafft, daß sie Patienten im Kontrollarm von Studien mit der Standardtherapie besser versorgen als außerhalb von Studien. Damit würde eigentlich gleichzeitig die oft geäußerte Aussage in Frage gestellt, daß eine Zentralisierung der Versorgung das Outcome verbessert, wofür es ebenfalls keine überzeugende Evidenz gibt.

Für ein Tumorregister ist das nicht überraschend. Das TRM schätzt, daß z.B. beim Mammakarzinom für Studien aufgrund der üblichen Ein- und Ausschlußkriterien (u.a. <70 Jahre, M0, keine gravierende Komorbidität, soziale Kompetenz) höchstens 30% einer Bevölkerungskohorte rekrutierbar sind. Daß bei einer solchen Selektion die Ergebnisse überdurchschnittlich sein können, ist zu erwarten. Daß es nicht so sein muß, wurde mit Abb. 16 gezeigt. Die Überlebensraten in Abhängigkeit von der Anzahl der positiven Lymphknoten sind beim Mammakarzinom im TRM mit anerkannten Studien vergleichbar.

Für die Argumentation dieses Abschnittes folgt aus der vergleichbaren Qualität außerhalb von Studien, daß die TRM-Ergebnisse der letzten 20 Jahre aussagekräftig sind. Es gibt zusätzlich auch keine relevante Outcome-Variation zwischen Kliniken und die aktuellen "state of the art Therapien" werden in den Neuauflagen der Manuale des TZM empfohlen. Wenn auch diese empfohlenen Innovationen zu Studien vergleichbare Ergebnisse bringen, ist die Aussage noch wahrscheinlicher, daß sich in Bezug auf Überlebensraten und Überlebenszeit in den letzten Jahren nichts wesentlich verbessert hat.

Da auch aus den USA vergleichbar ernüchternde Daten aus den letzten 30 Jahren vorliegen, sollte die Onkologie für sich selbst und die Öffentlichkeit die Vervielfachung der Therapiekosten und den damit erreichten Nutzen überzeugend darlegen. In Anbetracht dieser Realität erscheint die Intensivierung der Diskussion erforderlich, welche Evidenz die Empfehlungen zur First-line- bis zur Fifth-line-Therapie haben. Solche Empfehlungen können dazu führen, daß die tumorgerichtete Therapie den kritischen Punkt überschreitet, von dem ab Patienten und Angehörige mit einer symptomorientierten Therapie zur Ruhe kommen könnten, anstatt mit immer neuen Therapiestrategien, mit Interventionsaktivismus und einer aufwendigen Diagnostik bis wenige Tage vor dem Tod der erhofften kurativen Restchance nachzujagen.