

Nutzung der Daten eines TR für das kritische Lesen von Publikationen

Vergleichbar zur kritischen Diskussion einer Publikation zu kolorektalen Karzinomen wird hier ein Vergleich von Ergebnissen zum Mammakarzinom geführt.

1. die Literaturstelle

In der folgenden Literaturstelle werden vom M.D.Anderson Cancer Center in Houston, Texas Daten vorgelegt, die eine Verbesserung von jährlich 1% der 5 Jahres-Überlebensrate nach einer Progression seit 1974 belegen. Dies entspricht einer Verbesserung des Überlebens seit 1974 von absolut 34%.

Is Breast Cancer Survival Improving?

Trends in Survival for Patients with Recurrent Breast Cancer Diagnosed from 1974 through 2000

Sharon H. Giordano, M.D.¹
Aman U. Buzdar, M.D.¹
Terry L. Smith, M.S.²
Shu-Wan Kau, B.S.N.¹
Ying Yang, M.S.²
Gabriel N. Hortobagyi, M.D.¹

¹ Department of Breast Medical Oncology, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas.

² Department of Biostatistics, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas.

BACKGROUND. Despite advances in therapies for breast cancer, improvement in survival for patients with recurrent or metastatic breast cancer has been difficult to establish. The objective of the current study was to determine whether the survival of women with recurrent breast cancer has improved from 1974 to 2000.

METHODS. The authors analyzed the survival experience of 834 women who developed recurrent breast cancer between November 1974 and December 2000. All patients had been treated previously with adjuvant anthracycline-based protocols. Patients were divided into five consecutive groups based on year of breast cancer recurrence, and survival was compared across the five groups. Because some prognostic variables were divided unevenly among the cohorts, a multivariate model was created to determine the association of year of recurrence and survival after accounting for other prognostic factors.

RESULTS. In the unadjusted analysis, there was a statistically significant improvement in survival across the five groups, and the more recent cohorts had longer survival ($P < 0.001$). Other variables that predicted longer survival after breast cancer recurrence included smaller initial tumor size, lower stage of disease, fewer lymph nodes involved, longer disease-free interval, estrogen receptor-positive tumors, and nonvisceral dominant site of disease recurrence. In the multivariate analysis, which adjusted for these prognostic factors, year of recurrence was associated with a trend toward improved survival, with a 1% reduction in risk for each increasing year.

CONCLUSIONS. For these cohorts of patients, the authors present data suggesting that the prognosis for patients with recurrent breast cancer improved between 1974 and 2000. *Cancer* 2004;100:44-52. © 2003 American Cancer Society.

Diese Literaturstelle wird gern in Fortbildungen zitiert. Es ist die einzige Arbeit zum Brustkrebs, die über 26 Jahre einen beeindruckenden Fortschritt der Medizin mit jährlich 1% besseren Überleben belegt. Ein Vergleich mit den Daten des TRM ist deshalb von Interesse, weil es nicht nur um Ergebnisse eines Exzellenzcenters geht. Vielmehr wurde in einer Stellungnahme zum Disease-Management-Programm Mammakarzinom von Seeber S, Schütte J und Freund M zum Mammakarzinom festgestellt, dass die moderne Behandlung „in verschiedenen Serien, auch nach Erfahrungen am Essener Tumorzentrum zu einem

bemerkenswerten Anteil an Langzeitüberlebenden (vergleichbar zu diesem Artikel bis zu 46% nach 5 Jahren) geführt hat“ (In|Fo|Onkologie 2002;5:258(Heft 5)).

Durch den Bezug auf die eigenen – noch nicht publizierten - Ergebnisse, die die M.D.Anderson Spitzenleistung reproduzierten, gewinnt die Aussage eine andere Qualität. Denn wenn in einer Region in Deutschland ebenso gute Ergebnisse erzielt werden, ist unter Qualitätssicherungsaspekten nach den Gründen zu fragen. Solche Aussagen und die vorgelegte Literatur fordern ein Tumorregister, die Behandlungsergebnisse der Kooperationspartner auf tatsächliche Unterschiede kritisch zu vergleichen. Das ist der nahe liegende Grund, die Publikation von 2005 in *Cancer* genauer zu betrachten. (siehe auch *Dtsch Arztebl* 2005; 102:A 2706–2714)

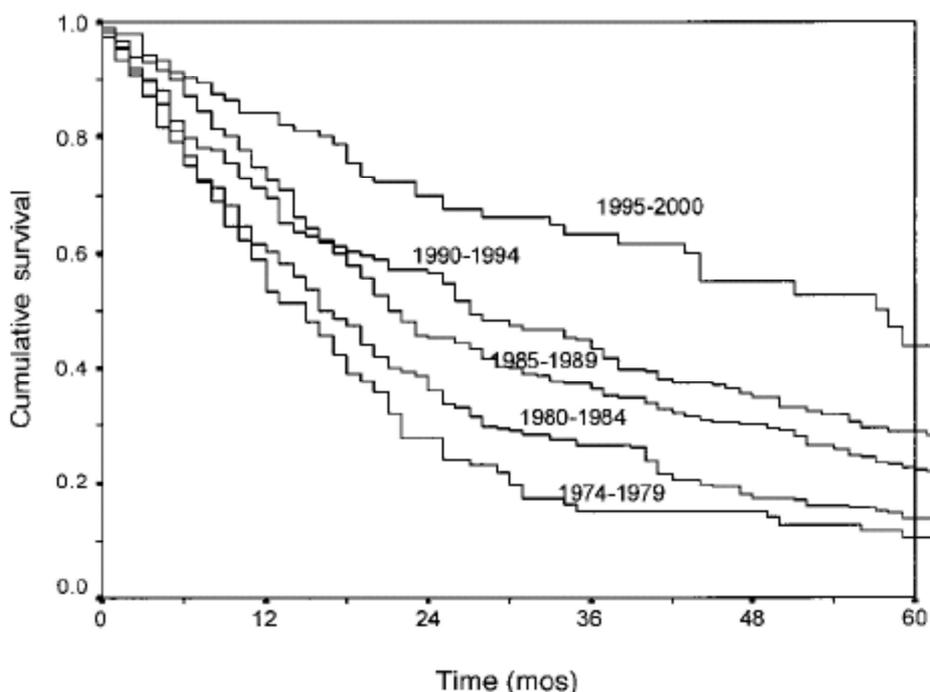


FIGURE 1. Overall survival from time of recurrence.

Schon das Abstract kann beim genauen Lesen mit der ungewöhnlichen Formulierung „recurrent or metastatic cancer“ etwas verunsichern. Genau in dieser Definition liegt die Kreativität dieses Artikels. Obwohl Lokalrezidive und Metastasierungen immer als völlig verschiedene Progressionsereignisse dargestellt und diskutiert werden – ein Lokalrezidiv ist ein Indikator für eine schlechtere Prognose nicht deren Ursache oder es ist ein de novo Karzinom – werden in dieser Publikation beide Gruppen zusammengefasst. Lokoregionäre Rezidive werden als „soft tissue–dominant disease“ und von „bone-dominant disease“ und „visceral-dominant disease“ unterschieden.

In den in Fig.1 ausgewiesenen 5 Zeitperioden seit 1974 konnten insgesamt 834 (93/215/236/185/105) Patientinnen für die Auswertung berücksichtigt werden. Bemerkenswerte Änderungen gab es über diesen Zeitraum. Stadium I und II ergaben 1974 einen Anteil von 46%, ab 1995 von 87%. Der Anteil der „soft-tissue recurrence“ stieg von 17% auf 30%, der Rückgang der visceral dominated recurrence wird mit 55% auf 37% angegeben.

Auch alle anderen Prognosefaktoren zeigen einen positiven Trend zu prognostisch günstigeren Stadien. Als 5 Jahres Gesamtüberleben wird für soft tissue 41% für bone 27% und für vizeral 13% angegeben. Da sich mit der zunehmenden Tendenz zu günstigeren Primärbefunden die Zusammensetzung der Progressionen verändert, resultiert allein daraus ein bemerkenswerter Trend im Überleben.

Tumorregister München: Mammakarzinom

Abb.1: PPS Gesamtüberleben ab Progression nach Progressionstyp (E: n=11002)

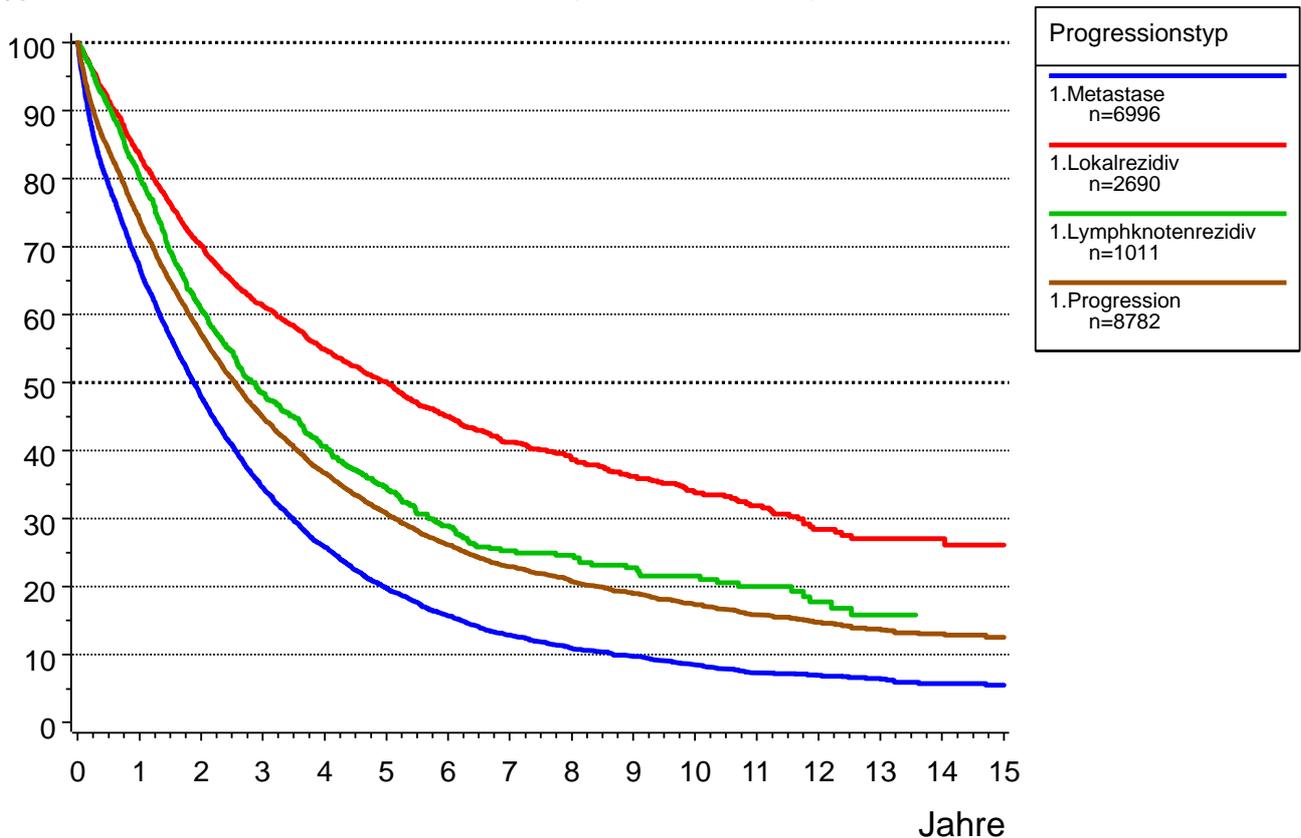


Abb.1: Gesamtüberleben ab Progression nach Progressionsform

2. Vergleiche mit dem TRM

Was zeigen nun die Ergebnissen des TRM im Vergleich zum Exzellenzcenter M.D.Anderson Cancer Center, Houston, Texas? Abb. 1 belegt den prognostischen Unterschied zwischen Lokalrezidiven mit einer 5 Jahres-Überleben für alle Formen von 47% und Metastasen mit 20%. Also sind die Münchner soft tissue Ergebnisse und die Metastasierungen praktisch vergleichbar. Um die zeitliche Entwicklung der Prognose – und damit den Krankheitsprozess beim Mammakarzinom – zu verstehen, braucht man sich nur Subgruppen (Abb.2) anschauen. Allein die Stratifizierung nach pT zeigt, dass zumindest bei primär fortgeschrittenen Erkrankungen ein Lokalrezidiv sicher ein Indikator für die systemische

Ausbreitung ist. Die günstigere Prognose bei T1 könnte dagegen eine Kombination aus Indikator und de novo Prozess sein.

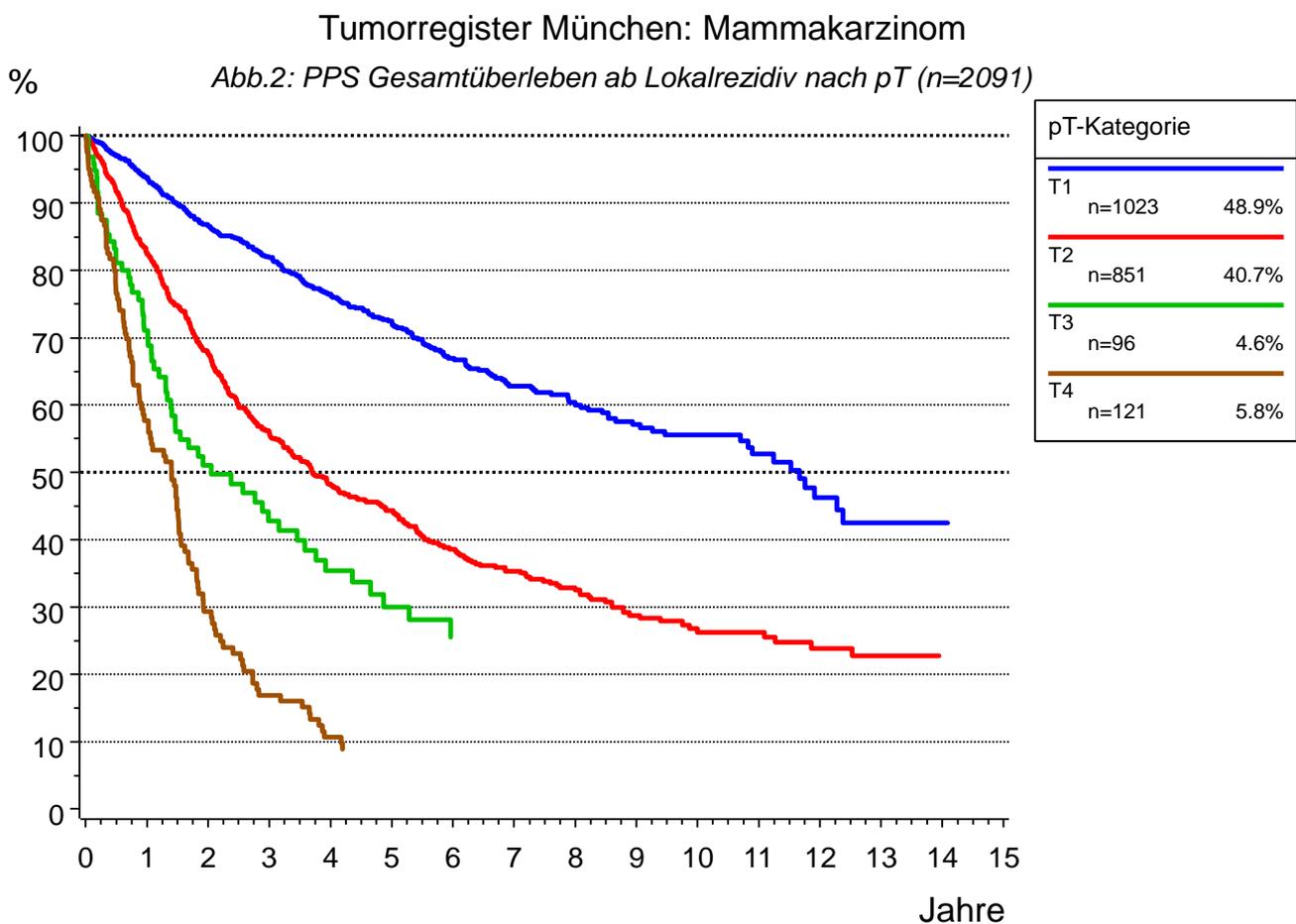


Abb.2 Gesamtüberleben ab Lokalrezidiv nach pT-Kategorie

Dies wird durch Stratifizierung nach TNM-Kombinationen nahe gelegt. (Abb.3) Lokalrezidive bei T1N0M0 Befunden erreichen fast eine zur Primärerkrankung vergleichbare Prognose, die in den 80er Jahren bei 80% lag. Wenn sich im Verlauf der Zeit das Stadium der Primärerkrankung verbessert, ergibt sich allein durch diese Verschiebung, also ohne Berücksichtigung der Therapie, eine bessere Prognose.

Tumorregister München: Mammakarzinom

Abb.3: PPS Gesamtüberleben ab Lokalrezidiv nach pTN bei Operation BET (n=1336)

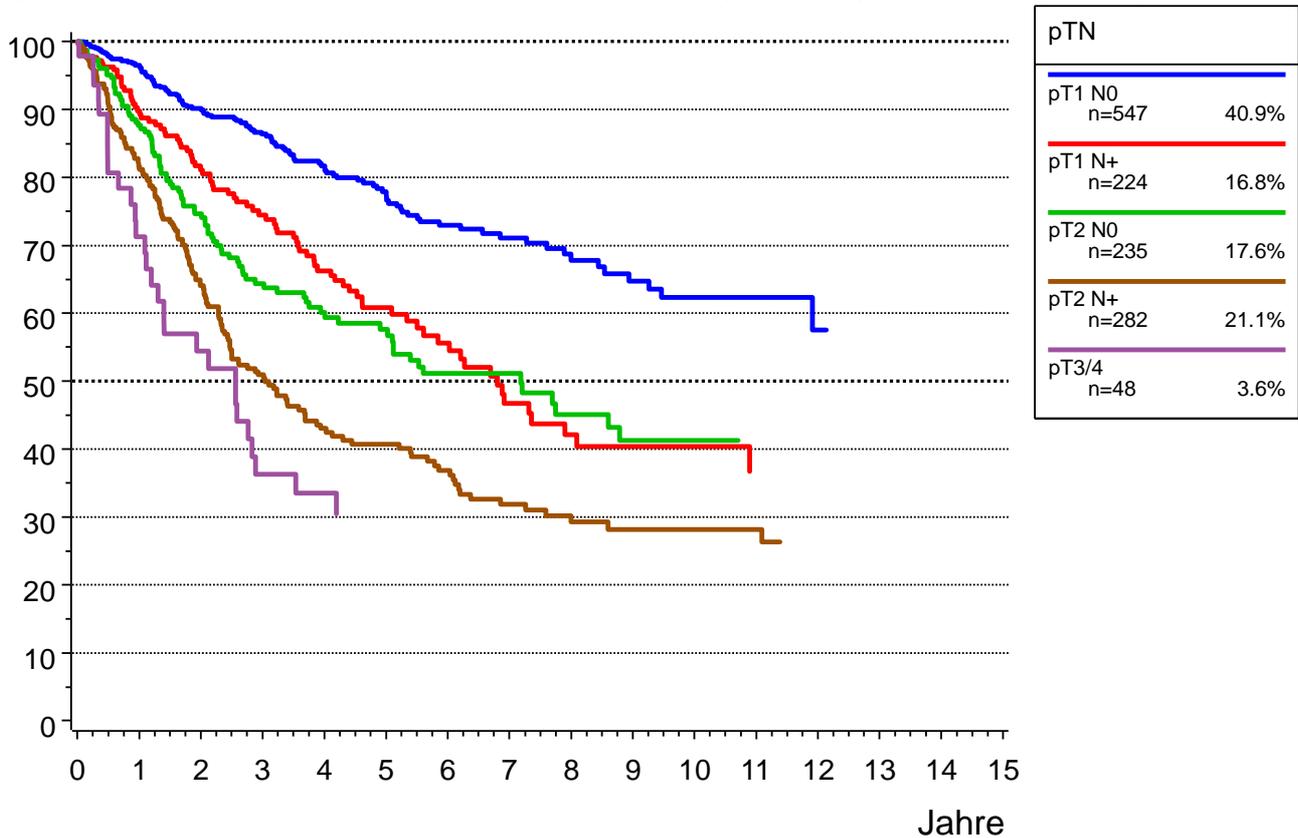


Abb.3 Gesamtüberleben ab Lokalrezidiv nach pTN bei brusterhaltender Operation (BET)

Demgegenüber kann für das Überleben ab Metastasierung kein vergleichbarer Zusammenhang belegt werden. Die univariaten Beschreibungen des Überlebens ab Metastasierung (Abb.4) ergeben für die letzten 25 Jahre fast identische Überlebenskurven. Allerdings können durch Selektion große mediane Überlebensunterschiede erzielt werden. Ein relevanter Prognosefaktor ist die metastasenfremde Zeit (Abb.5). Durch die in Deutschland etablierte Staging-Diagnostik wird der Entdeckungszeitpunkt von Metastasen offensichtlich vorverlegt. Aus diesem lead time Effekt resultiert die günstige Prognose bei M1-Befunden. Dies legt auch die Abhängigkeit von anderen Prognosefaktoren nahe. Abb.6 zeigt eine Gruppierung nach Rezeptorstatus und Grading, die für die Extreme eine Differenz von 16 Monaten im medianen Überleben ergibt. Abb.7 zeigt für die M.D.Anderson Definition das Überleben für zwei Zeitperioden. Abb.8 zeigt das Überleben ab spezieller Metastasierung und zwar unabhängig von vorhergehenden, gleichzeitig oder nachfolgenden Manifestationen. Damit ist eine Patientin mit mehreren Manifestationen auch mehrfach in den Kurven berücksichtigt.

Tumorregister München: Mammakarzinom

Abb.4: PPS Gesamtüberleben ab Metastase für 6 Zeitperioden (Diagnose) (n=16027)

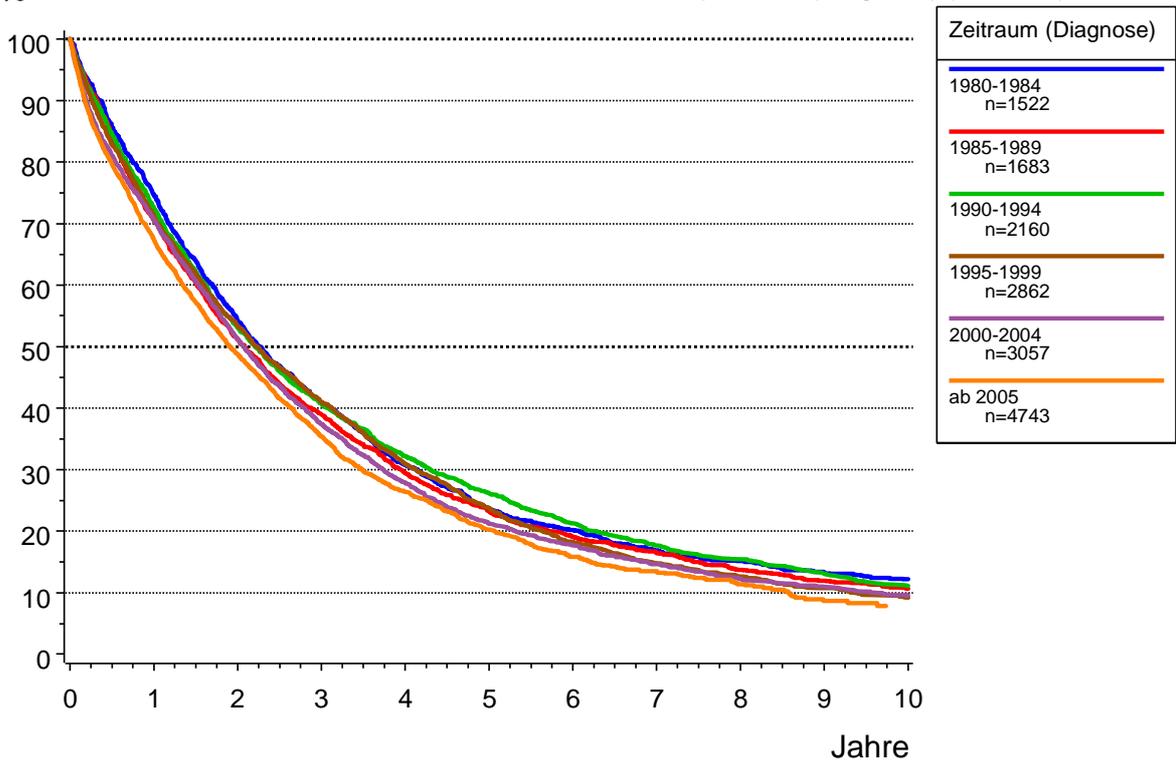


Abb.4 Gesamtüberleben ab Metastase für 6 Zeitperioden (Diagnose)

Tumorregister München: Mammakarzinom

Abb.5: PPS Gesamtüberleben ab Metastase nach progressionsfreiem Intervall ab 1980 (n=16027)

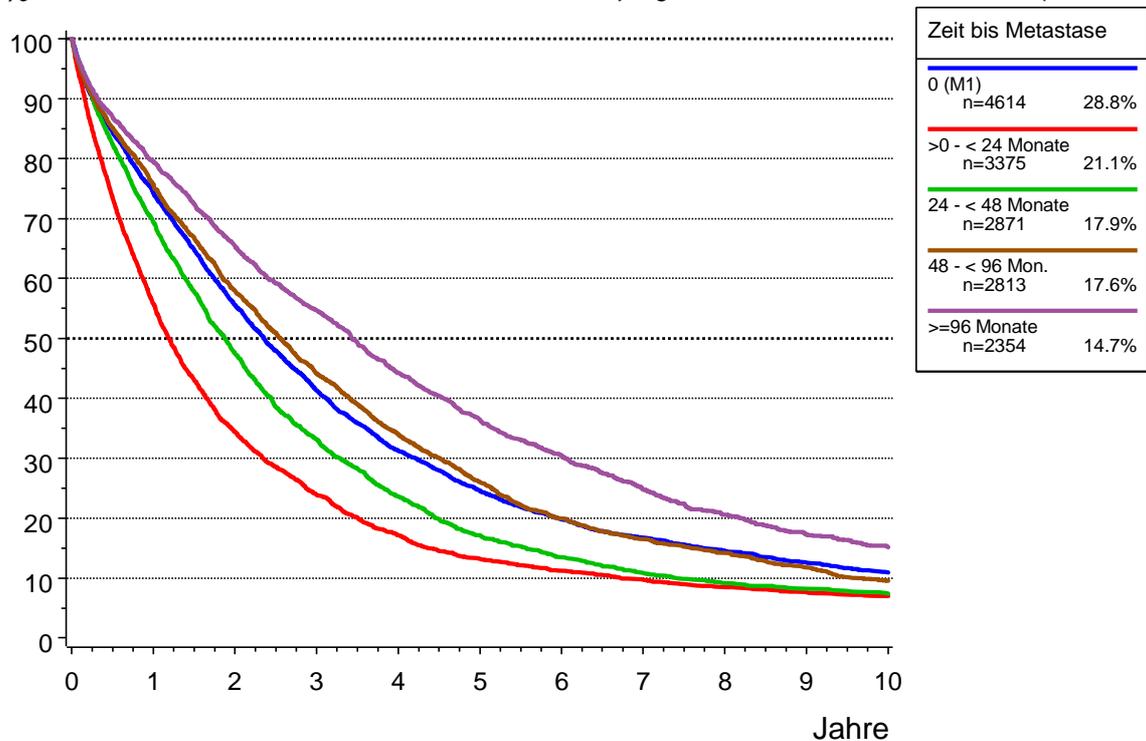


Abb.5 Beobachtetes Überleben ab Metastasierung in Abhängigkeit von der metastasenfreien Zeit

Tumorregister München: Mammakarzinom

Abb.6: Gesamtüberleben ab Metastase nach Hormonrezeptor/Grading (n= 6683)

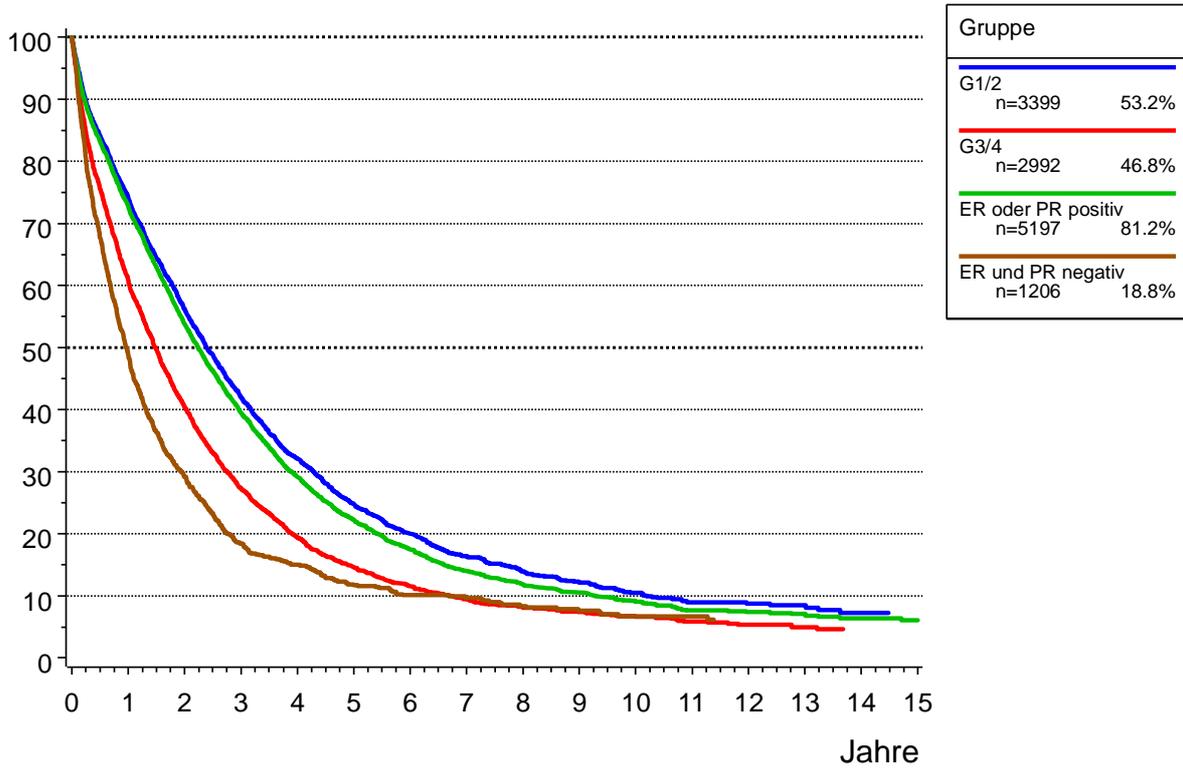


Abb.6 Gesamtüberleben ab Metastasierung für Hormonrezeptor und Grading

Tumorregister München: Mammakarzinom

Abb.7: PPS Gesamtüberleben ab Progression (3 Gruppen) für 2 Zeitperioden (n=8895)

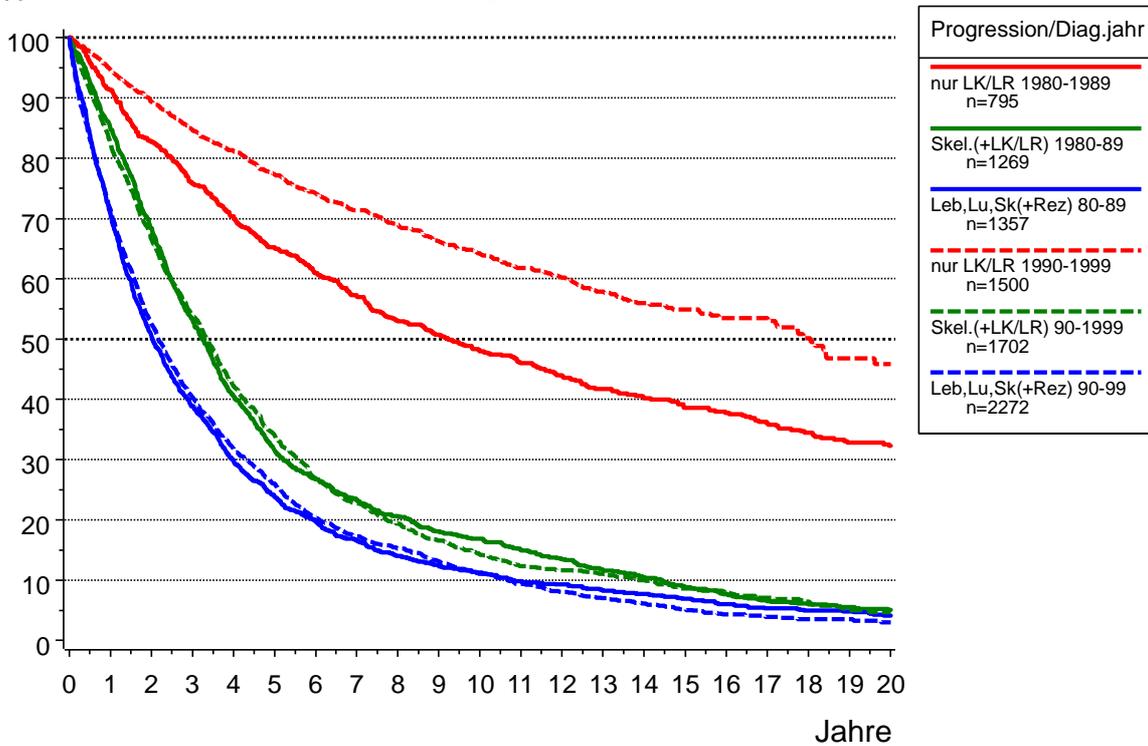


Abb.7 Gesamtüberleben ab Progression für 2 Zeitperioden (Diagnosejahr) und Progressionsart

Tumorregister München: Mammakarzinom

Abb.8: PPS Gesamtüberleben ab Metastasierung (n=10009)

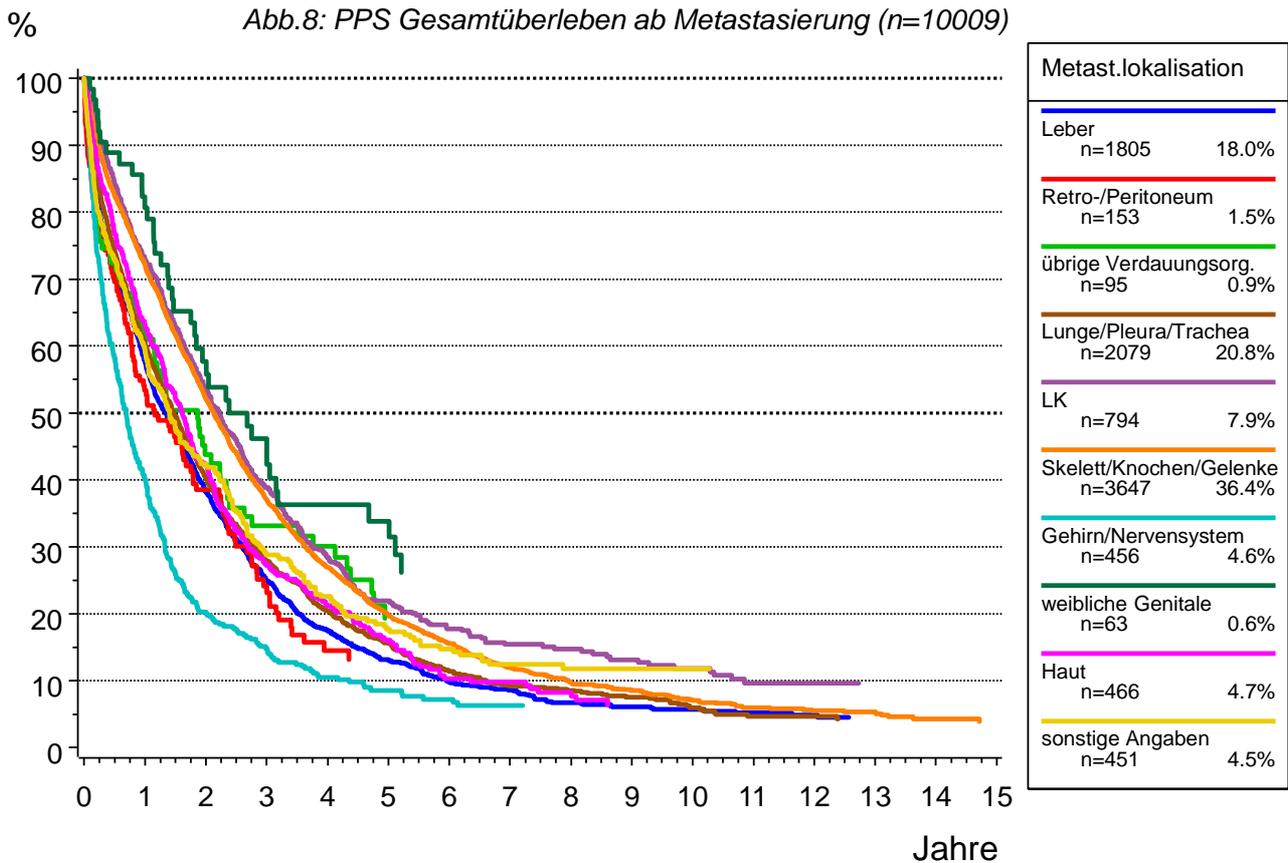


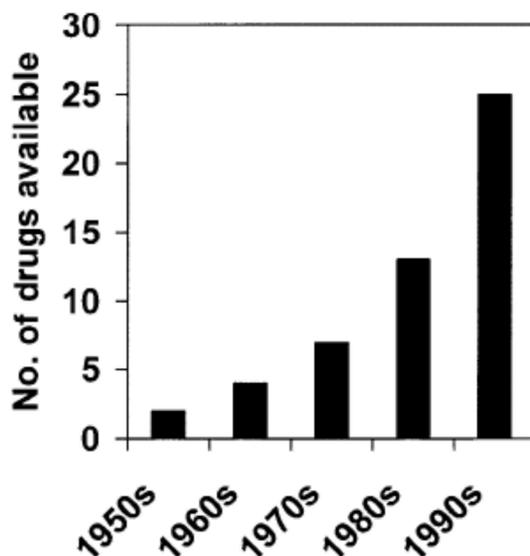
Abb.8 Überleben ab spezieller Metastasierung

Die Kreativität der Zusammenfassung der Progressionsereignisse in dem Cancer-Artikel ist bemerkenswert und die resultierenden Ergebnisse werden sicherlich formal korrekt sein. Das erstaunt beim ersten Blick und verlangt Aufmerksamkeit.

In Zweifel gerät der Leser aber in der Diskussion: „Our findings also are consistent with the national trend of a 3% annual decline in breast cancer mortality.“ Das heißt doch, dass die Progressionsbehandlung im M.D.Anderson Cancer Center bemerkenswert deutlich zur Senkung der Mortalität beigetragen hat, die in den USA mittlerweile um relativ fast 30% zurückgegangen ist. Richtig ist, dass durch die adjuvante Therapie und die Früherkennung diese Senkung erreicht wurde, wobei zum jeweiligen Anteil unterschiedliche Schätzungen vorliegen.

Die weitere Diskussion mit der Fig. 3 liefert sogar den Grund für den Erfolg. In 1950 gab es zwei Chemotherapeutica für die Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms und heute 27. Die erfolgreiche Individualisierung der Behandlung im M.D.Anderson Hospital hat dies erreicht, wobei allerdings keine Details der Strategie offenbart werden.

FIGURE 3. The number of new drugs approved by the United States Food and Drug Administration.



Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass beim kritischen Vergleich vom Exzellenzcenter M.D.Anderson Cancer Center keine entscheidend besseren Ergebnisse vorgelegt werden: die sogar bevölkerungsbezogenen Ergebnisse aus Oberbayern sind vergleichbar! Auch in Oberbayern ändert sich die Prognose beim Lokalrezidiv aufgrund der zunehmend kleineren Tumoren bei Diagnosestellung. Die Erfolge ab Metastasierung sind klein und schwerer nachzuweisen, das bisherige Ergebnis ist aber vergleichbar.

Diese Aussage den Patienten, den behandelnden Ärzten, den Forschern und den rhetorisch und literarisch in der Ausbildung und Fortbildung tätigen Ärzten zu vermitteln und die auch in Deutschland erkennbaren Fortschritte der Krebsbehandlung zu belegen, ist eine der Aufgaben jedes Tumorregisters. Es ist zugleich eine Herausforderung an jegliche Form der Scharlatanerie, die mit eigenen außerordentlichen Erfolgen, die nicht haltbar oder nicht belegt sind, Erwartungen bei Patienten und Angehörigen weckt.

Für die Studenten im L9-Mecum der Ludwig-Maximilians-Universität dient dies als weiteres Beispiel zum kritischen Lesen wissenschaftlicher Literatur.

Tumorregister München, im Januar 2009

ANHANG

Aktuelle Ergebnisse zum Überleben ab Metastasierung

Aufgrund der kontinuierlichen Dokumentation der Neuerkrankungen, der Krankheitsverläufe und des Follow-up kann das Tumorregister München mittlerweile auch Überlebenskurven zu Metastasierungen vorlegen, die ab 2005 diagnostiziert wurden.

Die Kohorte von 2000-2004 zeigt eine geringe Verbesserung des Überlebens im Vergleich zu älteren Kohorten. Allerdings scheint sich dies nicht fortzusetzen. Ein Unterschied der Kohorten 2000-2004 und ab 2005 für alle Patienten ist nicht zu erkennen.

Tumorregister München, September 2015

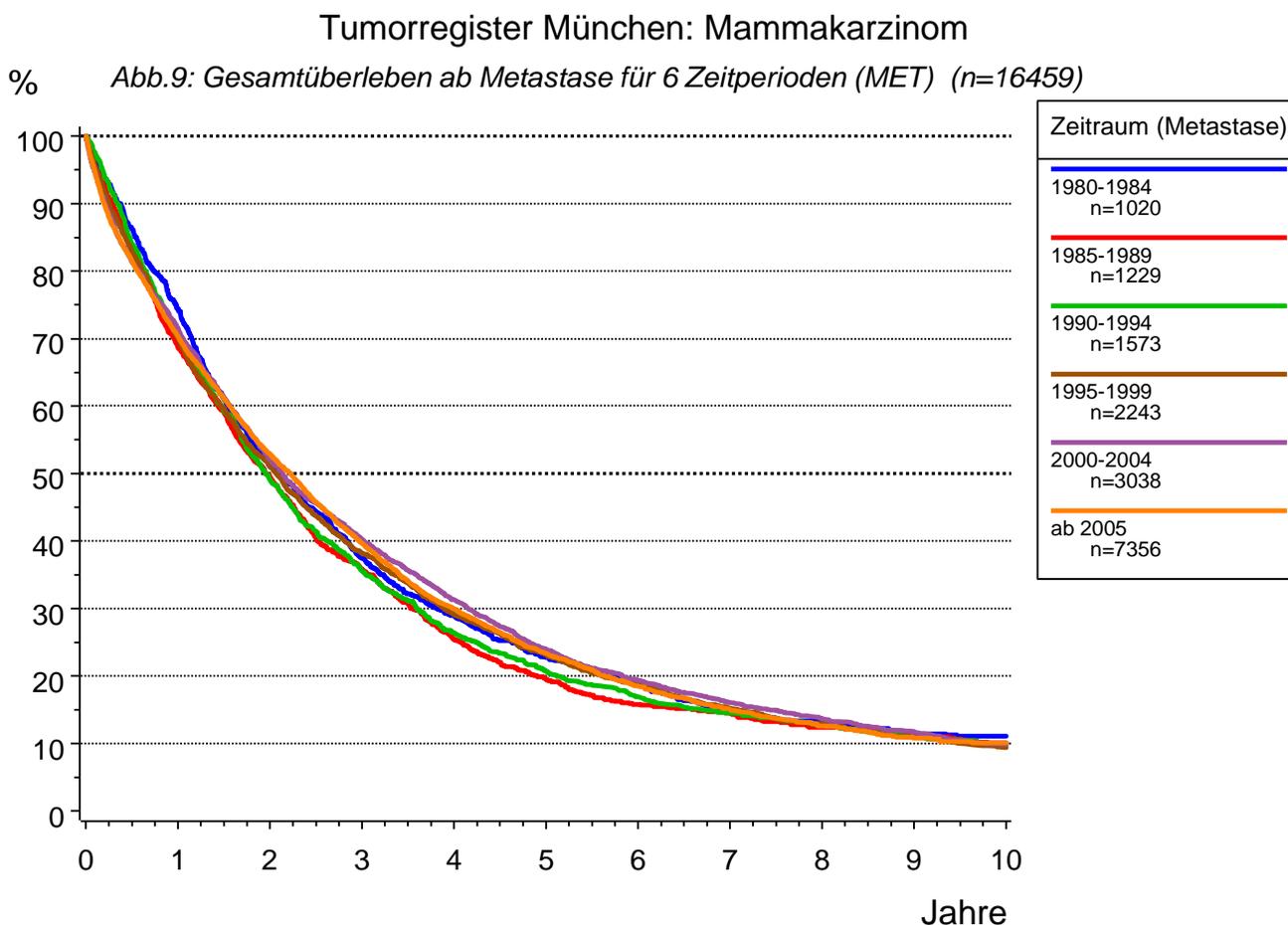


Abb.9: Stand: 28.3.2017