

Nutzung der Daten eines TR für das kritische Lesen von Publikationen für die Studenten im L9-Mecum der Ludwig-Maximilians-Universität

„How to read a paper“ wird von der Biometrie in der LMU mit Beispielen zu randomisierten Studien, zu Kohortenstudien und zu Fall-Kontroll-Studien vermittelt. Dabei werden hauptsächlich die typischen Studienaspekte exemplarisch angesprochen und interne und externe Validität der Studien diskutiert. Die externe Validität ist heutzutage zum Teil nicht beurteilbar (publication bias). Zum Teil ist bei vielen Ein- und Ausschlusskriterien allein der Anteil von allen Patienten der Grundgesamtheit kaum abschätzbar, für den die Aussage einer Studie gilt. Dies trifft auch auf Metaanalysen oder systematische Reviews zu, die einen zunehmend größeren Stellenwert in der Fort- und Weiterbildung gewinnen. Beispielhaft seien mögliche Interpretationslinien im Folgenden aufgezeigt.

1. die Literaturstelle

Zum Aufgabenspektrum eines klinischen Krebsregisters gehört auch der Vergleich zu publizierten Daten. Wie sind die publizierten Daten zu vergleichen? Werden die nachgewiesenen Fortschritte auch im Einzugsgebiet des eigenen Tumorzentrums erreicht? Als Beispiel sei der Übersichtsartikel von „Meyerhardt JA, Mayer RJ.: Drug Therapy: Systemic Therapy for Colorectal Cancer. N Engl J Med 2005; 352:476-487“ gewählt.

Originalseite (siehe nächste Seite)

REVIEW ARTICLE

DRUG THERAPY

Systemic Therapy for Colorectal Cancer

Jeffrey A. Meyerhardt, M.D., M.P.H., and Robert J. Mayer, M.D.

From the Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute; the Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital; and the Department of Medicine, Harvard Medical School — all in Boston. Address reprint requests to Dr. Meyerhardt at the Dana-Farber Cancer Institute, 44 Binney St., Boston, MA 02115.

N Engl J Med 2005;352:476-87.

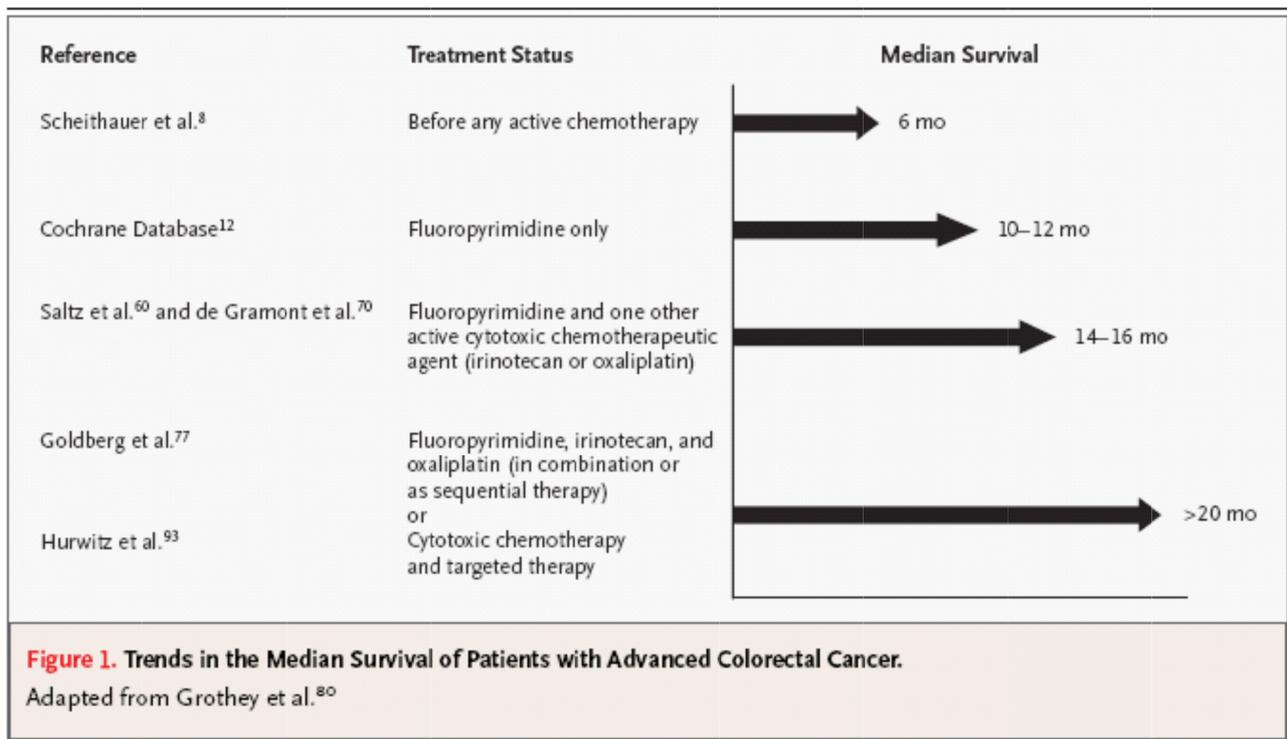
Copyright © 2005 Massachusetts Medical Society.

COLORECTAL CANCER IS THE THIRD MOST COMMON MALIGNANT DISEASE and the second most frequent cause of cancer-related death in the United States, with 145,290 new cases and 56,290 deaths anticipated in 2005.¹ Worldwide, colorectal cancer is the fourth most commonly diagnosed malignant disease, with an estimated 1,023,000 new cases and 529,000 deaths each year.²

When the role of systemic treatment for colorectal cancer was last reviewed in the *Journal*, in 1994,³ fluorouracil was the only effective chemotherapeutic drug for this cancer; much exciting progress has occurred since then. Accordingly, in this review, we will consider newer cytotoxic chemotherapies and biologic agents effective against colorectal cancer (Table 1) and will assess their uses for the treatment of metastatic disease and as components of adjuvant therapy. A discussion of combined therapeutic approaches (surgery, chemotherapy, and radiation) for patients with rectal cancer⁵ is outside the scope of this review.

In vielen Fortbildungsveranstaltungen wird aus diesem Artikel die nachstehende Fig. 1 zum Trend des Überlebens ab Metastasierung gezeigt. Die auch in den Medien wiedergegebene Aussage lautet in der Regel, dass ein riesiger Fortschritt erreicht wurde, die Patienten leben heute viermal so lang wie früher, und das kostet halt hundertmal so viel wie früher. Selten präsentieren die Redner aber ihre eigenen Daten zum Vergleich oder interpretieren und relativieren die suggestive Wirkung der in Fig. 1 für medianes Überleben stehenden Balken.

Ein Krebsregister sollte genau dieses leisten, also solche Ergebnisse reproduzieren und die tumorspezifischen Projektgruppen und die kooperierenden Kliniken und Ärzte darüber informieren, ob die beispielhaften Erfolge auch in der Region für die Patienten erreicht werden. Gegebenenfalls sind Ursachen für die Abweichungen, u.a. vielleicht ein zu zögerliches Umsetzen oder eine unzureichende Fortbildung und anderes mehr zu hinterfragen und notwendige Aktionen einzuleiten.



Zunächst fällt bei der Fig.1 auf, dass eine Zeitachse für den dargelegten Fortschritt „viermal länger als früher“ nur über die zitierten Studien zu ermitteln ist. Die zitierte Literaturstelle 8 “Scheithauer W et al.: Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. BMJ 1993;306:752-5” ist eine randomisierte Studie von 1993, in der 24 Patienten Chemotherapie erhielten und mit 12 Patienten mit palliativer Versorgung verglichen wurden. Das mediane Überleben lag in der Kontrollgruppe bei 6 Monaten. Attribuiert wird diese Arbeit in der Abbildung mit „before any active chemotherapy“. „Before“ war aber nicht 1993!

Denn als zweiter Standard wird ein Cochrane Review zitiert (Literatur 12): “Palliative chemotherapy for advanced or metastatic colorectal cancer: Colorectal Meta-analysis Collaboration. Cochrane Database Syst Rev 2000;2:CD001545“. Es werden die Ergebnisse von 13 randomisierten Studien mit insgesamt 1365 Patienten zum Fluorouracil zusammengestellt. Die älteste, den Einschlusskriterien genügende Arbeit, ist aus dem Jahr 1983, also 10 Jahre älter als die erste Studie. Das mediane Überleben erreichte 10-12 Monate. Fluorouracil selbst ist seit Ende der 50er Jahre verfügbar. Also sollten diese Ergebnisse mit medianem Überleben von 10-12 Monaten schon Ende der 70er Jahre erreicht worden sein.

Aus dem Cochrane Review ist weiter zu zitieren, dass wenige ältere Patienten in die Studien aufgenommen wurden, insgesamt nur 2,5% über 75-Jährige. Im TRM sind 50% der Patienten bei Diagnose des Primärtumors älter als 68 Jahre und 25% älter als 75 Jahre. Allein diese für randomisierte Studien typischen restriktiven Einschlusskriterien unterstreichen die Aufgabe der Versorgungsforschung, die Umsetzung von Innovationen generell, aber insbesondere in den Untergruppen zu beobachten, die in den Studien nicht den Einschlusskriterien genügten. Bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit >75 Jahre oder generell für alle wegen Komorbidität und Komedikationen ausgeschlossenen Patienten gibt es also keine belastbaren Daten.

Für den Erfolg der moderneren Therapien werden dann noch vier einzelne Studien zitiert, in denen 14-16 Monate und >20 Monate medianes Überleben erreicht wurde. Reviews zu diesen Innovationen gibt es nicht, in Zukunft noch weniger als in der Vergangenheit, weil bei solchen überzeugenden Effekten Studienwiederholungen ethisch sehr problematisch sind. Das unterstreicht die wachsende Bedeutung des Monitorings von Wirksamkeit und Sicherheit im Versorgungsalltag.

2. TRM-Daten

Wie sieht der Literaturvergleich mit TRM-Daten aus. Abb.1 zeigt das Überleben ab Metastasierung für die fünf Jahresintervalle von 1980 bis 2005 zu n=8944 Patienten mit Metastasen. Auffällig und zunächst erschreckend ist, dass der Fortschritt aus dem New England Journal Artikel im Einzugsgebiet des TRM zumindest seit 1985 überhaupt nicht zu belegen ist. Die Klassifikation nach Zeiträumen mit dem Zusatz Metastase bedeutet, dass der Diagnosezeitpunkt der Metastase und nicht der Zeitpunkt des Primärtumors klassifiziert wurde. Bemerkenswert ist aber beim zweiten Blick, dass das mediane Überleben 1980 bei 11 Monaten und ab 1985 bei 14 Monaten liegt, also die im Cochrane Review belegten Ergebnisse auch im TRM bereits in den 1980er Jahren erreicht und überschritten wurden. Diese Ergebnisse betreffen alle Patienten ohne Einschränkung des Alters. (36 % der 8944 Patienten waren beim Nachweis der Metastasen ≥ 70 Jahre, 79% ≤ 75 Jahre und 10% ≥ 80 Jahre). Bei diesen und den folgenden Abbildungen wird die Relation der (univariaten) Überlebenskurven auch durch die univariate Cox-Modellierung der Tabelle 5 widergespiegelt.

Die Altersverteilung der Patienten ist besonders zu beachten, weil es einen starken Zusammenhang mit dem Überleben gibt. Abb.2 zeigt, dass der Unterschied im medianen Überleben der metastasierten Patienten unter 55 Jahren und mit 75 und mehr Jahren etwa 15 Monate beträgt. Um fair die im TRM erreichten Ergebnisse bewerten zu können, muss die Altersabhängigkeit und damit die Verteilung des Alters in zu vergleichenden Kohorten beachtet werden.

Tumorregister München: Kolorektales Karzinom

Abb.1: Gesamtüberleben ab MET für 5 Zeitperioden (Metastase) (n=8944)

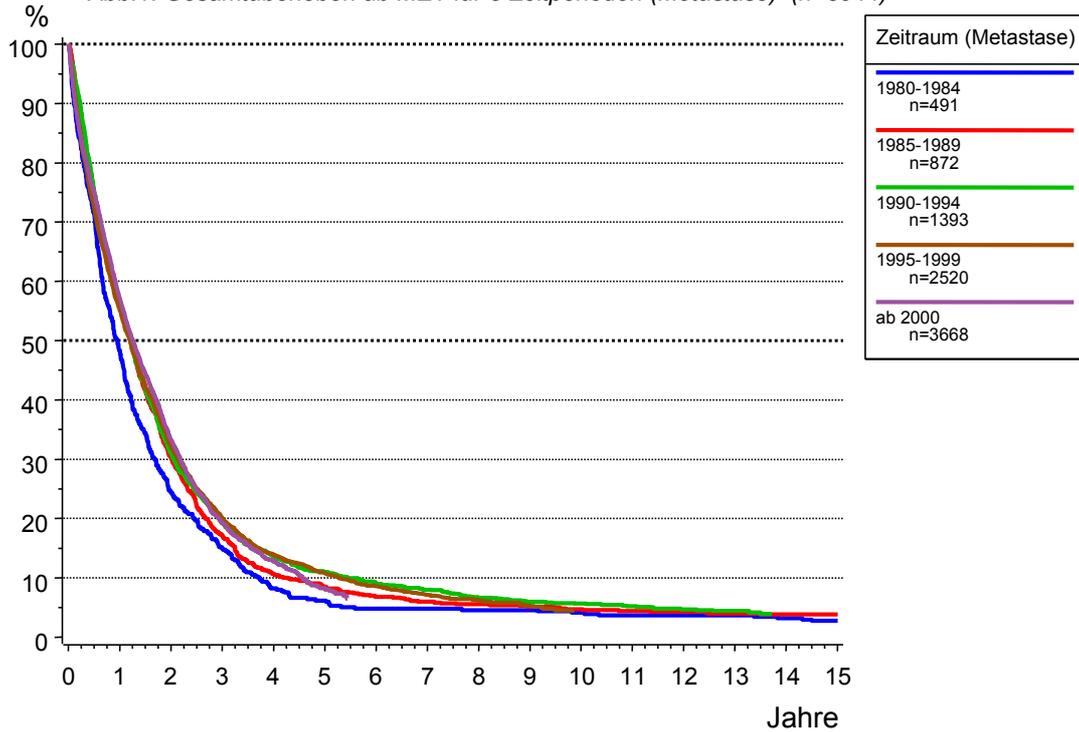


Abb.1: beobachtetes Überleben ab Metastasierung für 5 Zeitperioden seit 1980

Tumorregister München: Kolorektales Karzinom

Abb.2: Gesamtüberleben ab Metastase nach Alter bei Diagnose (n=7807)

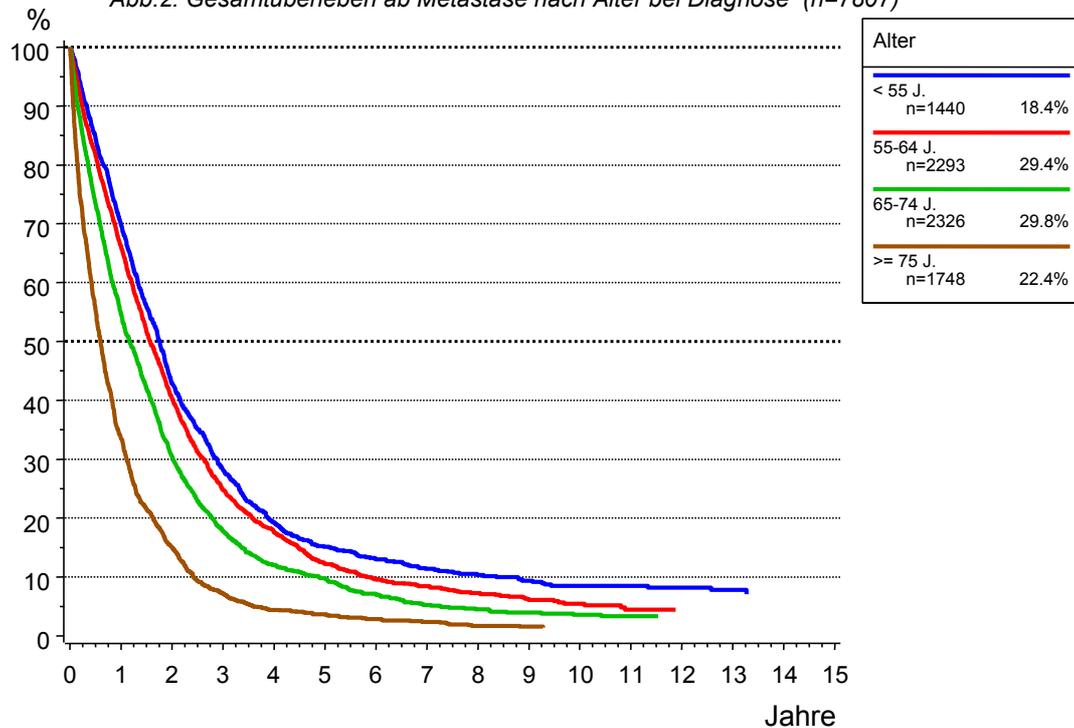


Abb.2: beobachtetes Überleben ab Metastasierung für 4 Altersgruppen

Eine weitere Dimension wird mit Abb.3 angesprochen. Zusammengestellt ist das Überleben in Abhängigkeit vom metastasenfrem Intervall. Für primär metastasierte Patienten ergibt sich im TRM ein medianes Überleben von 13 Monaten, für Patienten mit einer metastasenfremen Zeit von 12 und 24 und mehr Monaten eines von 19 Monaten. Offensichtlich ist also das mediane Überleben ohne Angabe der Zusammensetzung der Patientenkohorte nach der metastasenfremen Zeit auch nicht fair zu interpretieren. Das macht Vergleiche aufwändiger.

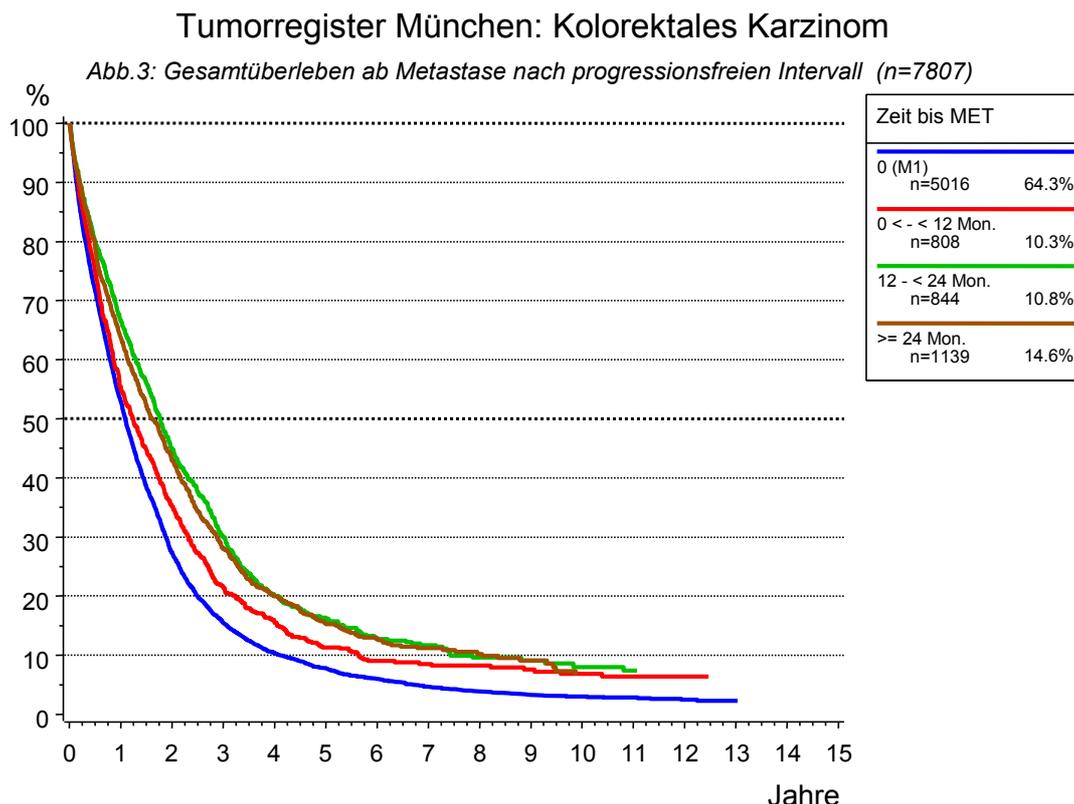


Abb.3: beobachtetes Überleben ab Metastasierung in Abhängigkeit von der metastasenfremen Zeit

Werden Alter und metastasenfrem Zeit als Selektionskriterien verknüpft, so resultiert für die < 70-Jährigen mit einem metastasenfrem Intervall von mindestens einem Jahr ein medianes Überleben von 24 Monaten (Abb.4) und nicht von 19 Monaten (Abb.3) bei keiner Alterseinschränkung.

Aus diesen Einschränkungen folgt erstens, dass faire Vergleiche über die Fortschritte im Verlauf der Zeit in einem Versorgungsgebiet nur mit multivariaten Analysen durchgeführt werden können. In Tab.5 zeigt die Spalte RR (univariat) den Einfluss der in Abb.1-4 skizzierten Faktoren im Cox-Modell. Diese Ergebnisse spiegeln notwendigerweise genau die Rangfolge der Überlebenskurven zum jeweiligen Aspekt wider. In der Spalte RR (multivariat) ist der verbleibende Einfluss bei simultaner Betrachtung aller Prognosefaktoren zusammengestellt. Nur geringfügig verändern sich die signifikanten Faktoren bei simultaner Betrachtung. Die Zeit bis Metastase wird abgeschwächt, der Zeitpunkt der Metastase wird differenzierter, mit dem niedrigsten Risiko ab 2000.

Tumorregister München: Kolorektales Karzinom

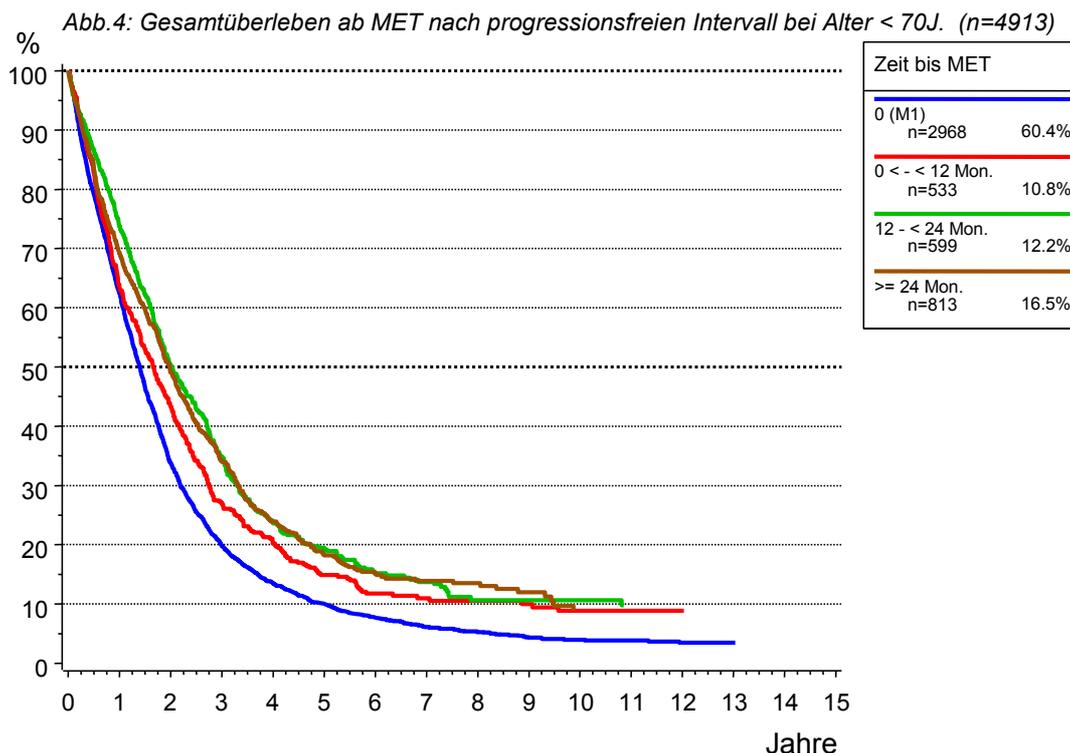


Abb.4: beobachtetes Überleben ab Metastasierung in Abhängigkeit von der metastasenfreien Zeit für unter 70-Jährige

Bemerkenswert ist, dass der Zeitraum in den TRM-Daten auch multivariat nicht den großen Effekt der Fig.1 zeigt. Das TRM hat zwar bisher keine Behandlungsdaten erfasst. Wenn Patienten einer jüngeren Jahrgangskohorte von einer neuen Therapie signifikant profitieren würden, müsste sich dies als Zeiteffekt widerspiegeln. Univariat ist entsprechend Abb.1 kein Unterschied ab 1985 zu erkennen. Multivariat bleibt der in Abb 1. univariat erkennbare Unterschied zwischen 1980-84 und 1985-1989 deutlich bestehen. Die weitere leichte Verbesserung zu 1990 bis 1999 ist nicht mehr aus der univariaten Darstellung der Abb.1 abzulesen (RR=.788 oder .789), auch nicht die ab 2000. Diese letzte, nur multivariat erkennbare, im Vergleich zu den 90er Jahren nicht signifikante Verbesserung bedeutet aber immerhin eine Überlebensverlängerung von etwa 4 Wochen für alle Patienten. Ist das real, wenn die jüngsten drei Überlebenskurven der Abb.1 identisch sind? In der Kohorte ab 2000 überwiegen die primären M1-Befunde. Deren schlechtere Prognose begründet aber ein zu früheren Zeitperioden vergleichbares Überleben bereits als Fortschritt. Wenn bei der Altersverteilung im TRM die Hälfte oder ein Drittel der Patienten innovative Therapien erhalten haben sollten, könnte die Verbesserung auf 8 oder 12 Wochen geschätzt werden.

Ist diese Interpretation realistisch? Abb. 6 zeigt für die Untergruppe der Patienten unter 70 Jahren und mit primärer Metastasierung die 5 Zeitperioden bei vergrößerter Zeitachse. Diese homogenere Patientengruppe bestätigt die Interpretation der Tabelle.

Tab.5:uni- und multivariate Cox-Analyse zum Überleben nach Metastasierung im Einzugsgebiet des TRM.

Cox/Modell Überleben ab Metastase		Patienten: (n=8944 (7297 verstorben))			
		RR (univariat)	RR (multivariat)	95%- Konfidenzintervall	
Alter	< 55 Jahre	1.000	1.000	p<0,0001*	
	55-64 Jahre	1.108	1.111		1.04 1.19
	65-74 Jahre	1.406	1.401		1.30 1.50
	>74 Jahre	2.338	2.266		2.10 2.43
Zeitraum der Diagnose der Metastase	1980-1984	1.000	1.000	p<0,0001*	
	1985-1989	0.853	0.842		0.75 0.95
	1990-1994	0.815	0.788		0.71 0.88
	1995-1999	0.829	0.789		0.71 0.87
	ab 2000	0.823	0.760		0.69 0.84
Zeit bis Metastase	0 (M1)	1.000	1.000	p<0,0001*	
	< 12 Monate	0.853	0.881		0.82 0.95
	< 24 Monate	0.697	0.749		0.70 0.81
	>=24 Monate	0.702	0.767		0.72 0.82
Lokalisation	Kolon	1.000		nicht signifikant	
	Rektum	0.883			
alle anderen Faktoren sind nicht signifikant					
		* p-Wert aus Simultan-Test 1.00 Referenz			

Tumorregister München: Kolorektales Karzinom

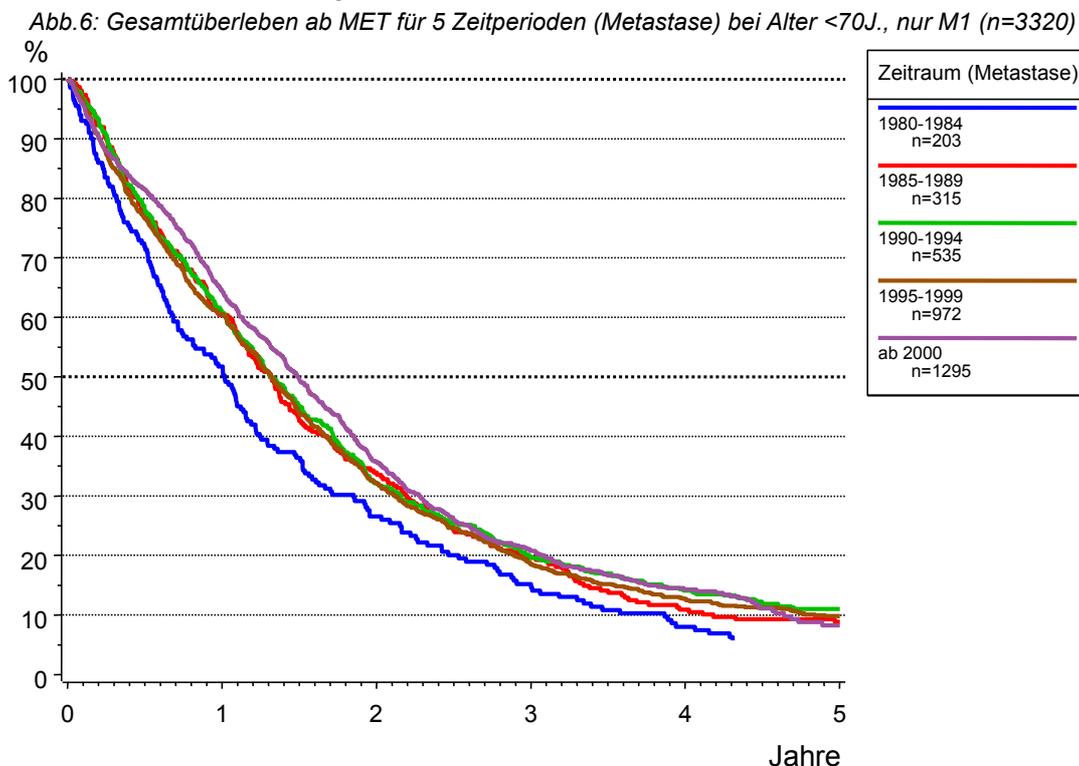


Abb.6:beobachtetes Überleben ab Metastasierung für 5 Zeitperioden seit 1980 für primär metastasierte Patienten unter 70 Jahre
Das mediane Überleben für die Untergruppe ab 2000 beträgt 18 Monate.

Diese Abhängigkeiten und die Ergebnisse beleuchten die Komplexität aber auch die Notwendigkeit solcher Literaturvergleiche. Werden die TRM-Ergebnisse mit denen der Studie von Hurwitz von 2004 verglichen, die im New England Journal für den größten Fortschritt steht, ergeben sich folgende Vergleiche (Abb.7). Eingetragen sind Ergebnisse aus dem TRM zu 3 verschiedenen einfachen Untergruppen,

- 1: „alle Patienten < 70 Jahre“,
- 2: „alle Patienten >= 70 Jahre“ und
- 3: „alle Patienten < 70 Jahre und mit einer metastasefreien Zeit von 12 und mehr Monaten“.

Hurwitz H. et al: Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer N Engl J Med 2004;350:2335-42.

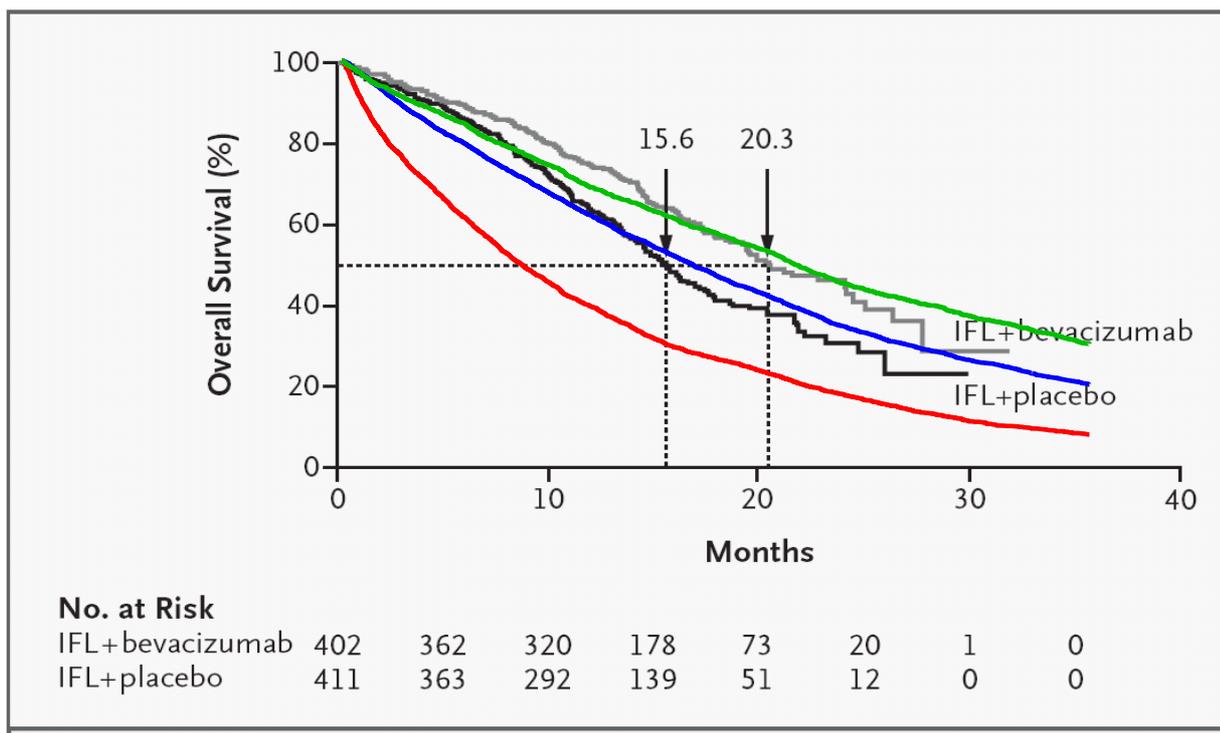


Abb.7: Vergleich von Studienergebnissen mit ausgewählten Untergruppen aus dem TRM Hurwitz H: 402 IFL+Bevacizumab, 411 Pat IFL+Placebo, mittleres Alter 59 Jahre, ECOG 0-1, medianes Follow-up ca. 15 Monate

Eingetragen sind die TRM-Ergebnisse zum Überleben ab Metastasierung für Patienten mit

- Alter >= 70 Jahre
- Alter < 70 Jahre
- Alter < 70 Jahre und metastasenfrem Zeit > 1 Jahr

Dieser Vergleich lässt die bereits diskutierte Abhängigkeit des medianen Überlebens von der ausgewählten Untergruppe (nur Alter und metastasenfrem Zeit sind Auswahlkriterien) leicht erkennen. Auffällig ist im TRM eine höhere Mortalität der Patienten kurz nach der Metastasierung. Dies resultiert von der Selektion der Studienpatienten, die u.a. mit Einschlusskriterien wie dem ECOG Performance Status 0-1 (0: Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction; 1: Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work), fehlender Komorbidität, 3-monatiger Lebenserwartung usw. Patienten rekrutieren, die zumindest am Anfang eine sehr gute Prognose haben .

Es gibt viele Beispiele im TRM, die Fortschritte über die Zeit belegen, ohne dass differenzierte Daten verfügbar sind, eben auch die Behandlung in den 1980er Jahren. Markante Erfolge lassen sich also belegen, d.h. Krebsregister sind für die Qualitätssicherung der Versorgung durchaus geeignet. Wenn ein einzelnes Ergebnis nicht passt, ist eine „pars pro toto“-Kritik nicht tragfähig. Fortschritte bei der Behandlung des kolorektalen fortgeschrittenen Karzinoms gibt es in den letzten 20 Jahren im TRM. Die Lebensverlängerung dürfte Wochen betragen, sie ist aber weit weg vom Faktor 400%.

Die Fig. 1 des Artikel aus dem N Engl Journal legt also den enormen Fortschritt nur dem schnellen Leser nahe. Die Behandlungsphase ohne jegliche Chemotherapie liegt Jahrzehnte zurück, auch wenn die entsprechende Studie erst 1993 durchgeführt wurde. Mindestens seit 30 Jahren dürften bei adäquaten Einschlusskriterien wie Alter < 70 Jahre, Allgemeinzustand mit Lebenserwartung > 3 Monate usw. Ergebnisse nahe 14-16 Monate medianem Überleben erreicht worden sein, auf denen der weitere Fortschritt der letzten Jahre aufsetzt. Diesen Effekt bevölkerungsbezogen mit einer guten Dokumentation der tatsächlichen Therapie auch zu belegen, wäre mit minimalem Aufwand möglich und sollte ein vielseitiges Interesse finden. Wer seine eigenen Daten nicht kennt, kann nur über die Schriften reden.

Auch die Aussage vierfach oder 400% verlängertes Überleben bedarf einer Bemerkung. Zum einen trifft dies sicherlich nicht für Deutschland und die letzten 30 Jahre zu. Zum anderen ist die Relativierung zu beachten. Sie ist vergleichbar mit einer aufwertenden Aussage zur Senkung der Mortalität um relativ 20%, wenn eine Verbesserung des Überlebens um absolut 2% von 90% auf 92% erreicht wird. Geht man von einer Verlängerung des medianen Überlebens von 12 Wochen in den letzten 20 Jahren aus, so entspricht dies bei einem medianen Sterbealter beim kolorektalen Karzinom von 73 Jahren einer Lebensverlängerung von 0,3%. Bezogen auf das mediane Überleben ab der Diagnose des Primärtumors bei Patienten, bei denen erst im Krankheitsverlauf Metastasen auftreten (2.9 Jahre) ergeben 12 Wochen eine Lebensverlängerung von 8%, ab Metastasierung nach Abb.1 seit 1985 17% (Median 1.3 J.). Unsere Empfänglichkeit für die größeren Zahlen könnte in diesem Beispiel vielleicht auch zu einem kritisch zu diskutierenden Maßstab führen. Die 17% sind für ein erfülltes Leben nur 0,3%, worauf ein Patient auch Wert legen könnte. Hiermit sollen keine Fortschritte klein geredet werden: es geht von der fairen Patientenaufklärung bis zur Optimierung der Versorgung, die denen zu gute kommen soll, die wirklich profitieren.

In diesem Zusammenhang ist weiter anzumerken, dass in der Regel keine Langzeitergebnisse zu solchen Therapiestudien publiziert werden. Das frühe Publizieren ist aus ethischen Gründen notwendig und aus kommerziellen Gründen verständlich. Die entscheidende Frage lautet aber, ob es eine Chance gibt, dass durch eine innovative Therapie mehr Patienten 5 und mehr Jahre erleben und vielleicht sogar eine zu nicht Erkrankten vergleichbare Lebenserwartung haben oder ob die Kurven nach 3 und 4 Jahren nahezu identisch sind, also nur eine kurze Lebensverlängerung erreicht wird. Eine echte kurative Restchance verändert die Entscheidungssituation dramatisch. Das Langzeitüberleben ist auch deshalb wichtig, weil im günstigen Fall der Therapieansatz eine Erfolg versprechende und weiter zu verfolgende Richtung sein könnte.

Insgesamt sollten deshalb von Tumorregistern u.a. folgende Fragen aus der Versorgungsforschung beantwortet werden:

Ist von einer guten Leitlinienkonformität in der Region auszugehen?

Kann der Fortschritt, der in Studien erreicht wurde, auch im Einzugsgebiet nachgewiesen werden?

Welche Versorgungsergebnisse werden primär und im Krankheitsverlauf im Einzugsgebiet erreicht?

Aufgrund der Datenlage könnten sich weitere Folgefragen ergeben:

Profitiert nur eine Untergruppe von Patienten von innovativen Therapiestrategien, die den großen Fortschritt mit bevölkerungsbezogenen Ergebnissen nicht erkennen lässt?

Könnte Patienten aus bestimmten Untergruppen gegebenenfalls auch geschadet werden, so dass sich Verbesserungen und Verschlechterungen egalieren und somit überhaupt kein Effekt zu erkennen ist?

Ein weiteres Faktum, eine Fallzahlschätzung, ist für diese Diskussion von Bedeutung. Um sicher nachzuweisen, dass das mediane Überleben von 1,2 Jahren durch eine Innovation um 3 Monate oder 12 Wochen verlängert wird, sind etwa 560 Patienten in zwei Jahren zu rekrutieren und 2 Jahre zu verfolgen. In der Studie von Hurwitz (Abb.7) wurde ein medianer Unterschied im Überleben von 4,9 Monaten mit etwas mehr als 400 Patienten je Gruppe nachgewiesen. Solche Fortschritte sind im Versorgungsalltag mit weit weniger Patienten für keinen Arzt direkt erfahrbar. Die Aussage „Wir sehen den Fortschritt täglich“ kann hier nicht zutreffen. Für den Nachweis bedarf es einer akribischen Dokumentation und einer biometrischen Analyse.

Auf jedem Fall sind verfügbare Daten systematisch auszuwerten, und das ist personalintensiv. Es sollten zumindest bei spektakulären Entwicklungen von jedem Tumorzentrum oder modernen „comprehensive cancer center“ die Ergebnisse im Einzugsgebiet mit eigenen Daten präsentiert werden. Auf dieser Basis könnte dann die „take home message“ in Fortbildungsveranstaltungen sicherlich noch problemadäquater, d.h. für die Versorgung der Bevölkerung relevanter und effektiver formuliert werden. Denn damit könnten der schwierige Prozess hin zu nachhaltigen Innovationen aufgezeigt, die große Bedeutung moderner Therapien herausgestellt, an die systematische Nutzung bestehender Chancen nachhaltiger appelliert und gegebenenfalls auch Impulse für die akribische Nutzung der eigenen Erfahrung über eine angemessene Dokumentation im Sinne der Versorgungsforschung gegeben werden.

Der Begriff Versorgungsforschung wird zunehmend geläufiger. Er umfasst viele zum Teil anspruchsvolle Aspekte. Ein Aspekt ist die einfache Qualitätssicherung in einem komplexen Versorgungsfeld, also eine Maßnahme, ohne die kein Produzent in der Wirtschaft heutzutage lange produzieren könnte. Das sollte erst recht für die Versorgung der Patienten gelten. Das TRM hat alle Voraussetzungen dafür geschaffen und wirbt um Mitwirkung und Sponsoren, die an Versorgungsqualität interessiert sind.

Insofern ist die Schlussfolgerung der Autoren des Cochrane Reviews eigentlich ein Auftrag an jedes Tumorzentrum: „Chemotherapy is effective in prolonging time to disease progression and survival in patients with advanced colorectal cancer. The survival benefit may be underestimated by this meta-analysis, as a proportion of patients in the control arms of some trials received chemotherapy. No age related differences were found in the effectiveness of chemotherapy, but elderly patients were underrepresented in trials. Treatment toxicity and impact upon quality of life and symptom control have been inadequately assessed in the majority of trials and further research is needed to clarify the palliative benefit of chemotherapy.“

Zu diesem Artikel sind auch vier Leserbriefe abgedruckt worden (N Engl J Med 2005; 352:1820), die bei einem kritischen Lesen genauso beachtet werden sollten wie die folgenden Arbeiten, die diesen Artikel zitieren. Kritisiert wird u.a. die unkritische Aufarbeitung von Studien, ohne auf die Lebensqualität der verschiedenen Therapien einzugehen.

Auch die sehr ausführliche Erklärung zu möglichen Interessenskonflikten am Ende der Arbeit ist zu beachten, die heute von den meisten Zeitschriften verlangt wird und zur Transparenz beitragen kann.

Beim kritischen Lesen eines Artikels wird immer wieder auf Literatur verwiesen. 107 Literaturstellen werden zitiert. Bemerkenswert ist, dass der Erstautor bei keiner Literaturstelle mitgewirkt hat. Vielleicht erleichtert das eine zu geringe akribische Auseinandersetzung mit Daten und die auch im Text erkennbare Distanz zu den üblichen, gewichtigen Prognosefaktoren, eine 400% Lebensverlängerung mit modernen Therapien so plakativ zu verkünden.

Tumorregister München, im August 2006

ANHANG

3. Aktuelle Ergebnisse zum Überleben ab Metastasierung

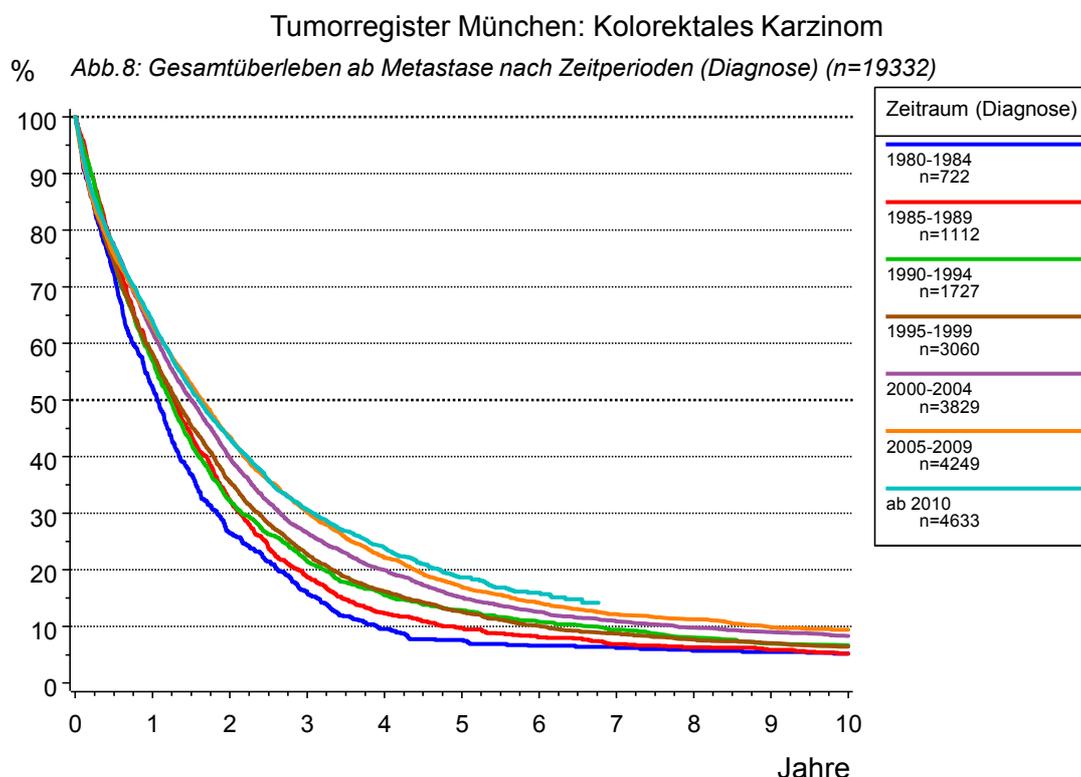
(Datenbankstand 7.05.2019)

Aufgrund der kontinuierlichen Dokumentation der Neuerkrankungen, der Krankheitsverläufe und des Follow-up kann das Tumorregister München mittlerweile auch Überlebenskurven zu Metastasierungen vorlegen, die ab 2004 diagnostiziert wurden.

Das Auslaufen der Überlebenskurve für 2004 ist noch nicht zu interpretieren. Nur wenige Patienten sind in diese Schätzung eingegangen. Der Effekt ist auf Kolonkarzinome zurückzuführen, die im Vergleich zum Rektumkarzinom nur eine sehr geringe Verbesserung des medianen Überlebens zeigen.

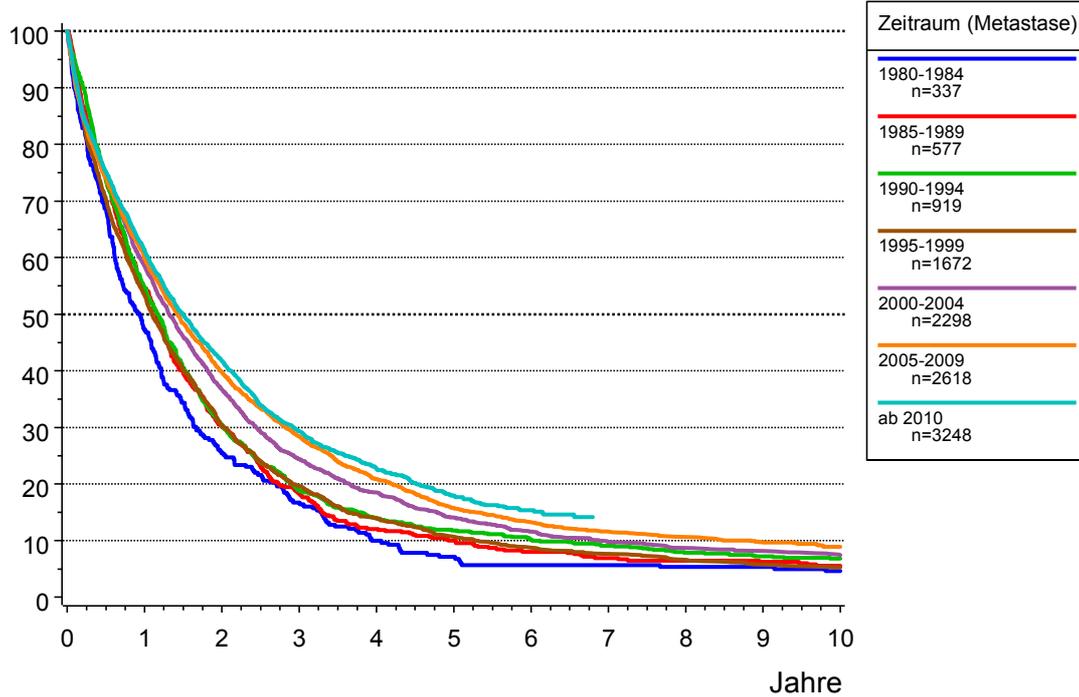
Die Kohorte von 2000-2003 zeigt eine geringe Verbesserung des Überlebens im Vergleich zu älteren Kohorten. Allerdings scheint sich dies nicht fortzusetzen. Ein Unterschied der Kohorten 2000-2003 und ab 2004 für alle Patienten ist nicht zu erkennen.

Tumorregister München, im Juni 2019



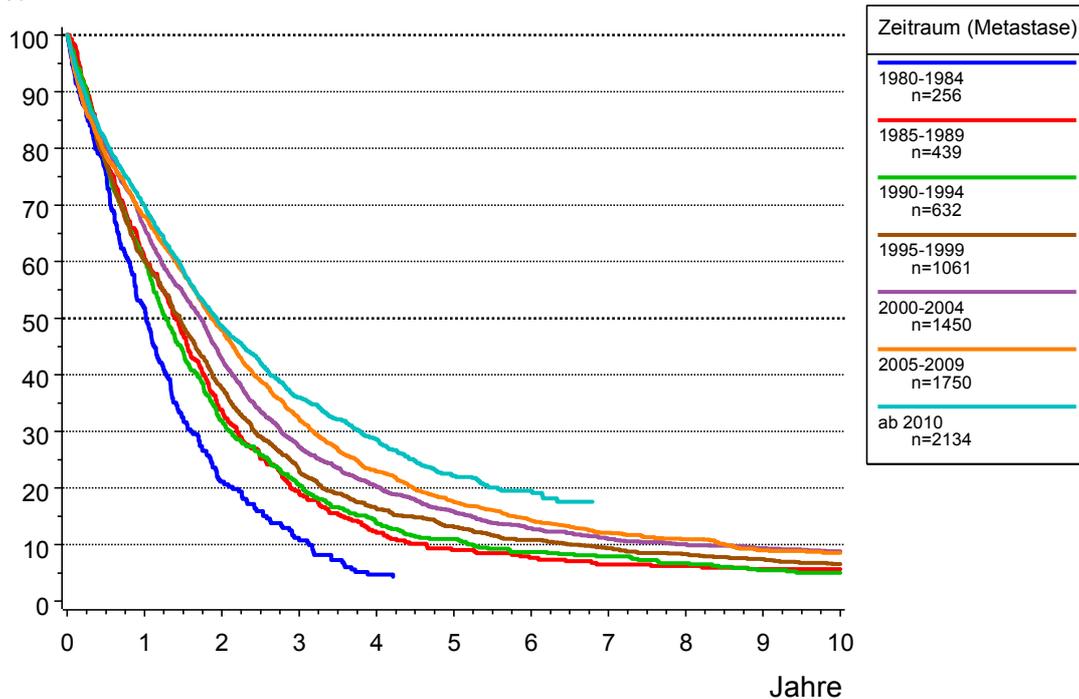
Tumorregister München: Kolonkarzinom

Abb.9: Gesamtüberleben ab Metastase nach Zeitperioden (Metastase) (n=11669)



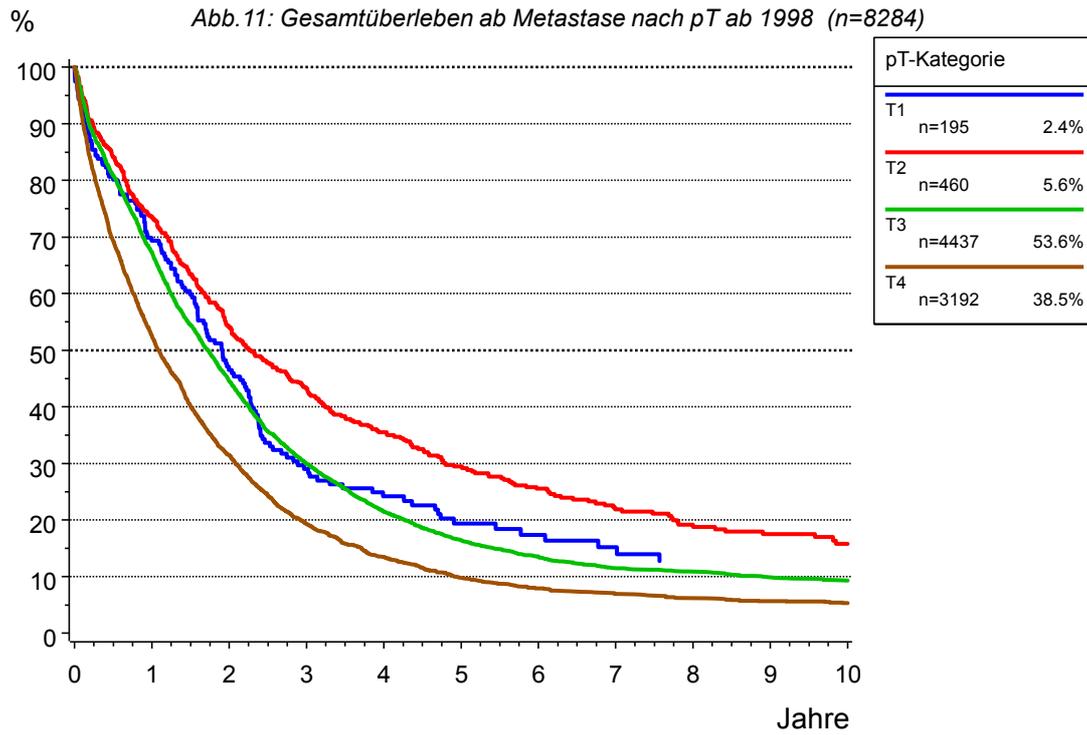
Tumorregister München: Rektumkarzinom

Abb.10: Gesamtüberleben ab Metastase nach Zeitperioden (Metastase) (n=7722)



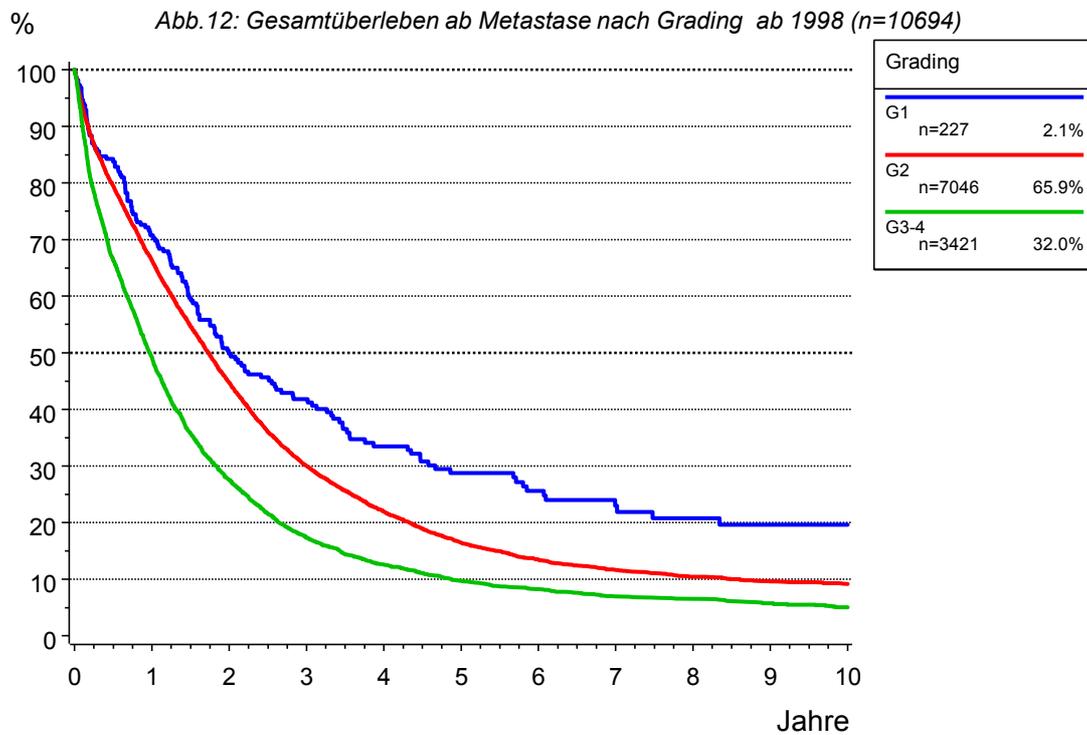
Tumorregister München: Kolorektales Karzinom

Abb. 11: Gesamtüberleben ab Metastase nach pT ab 1998 (n=8284)



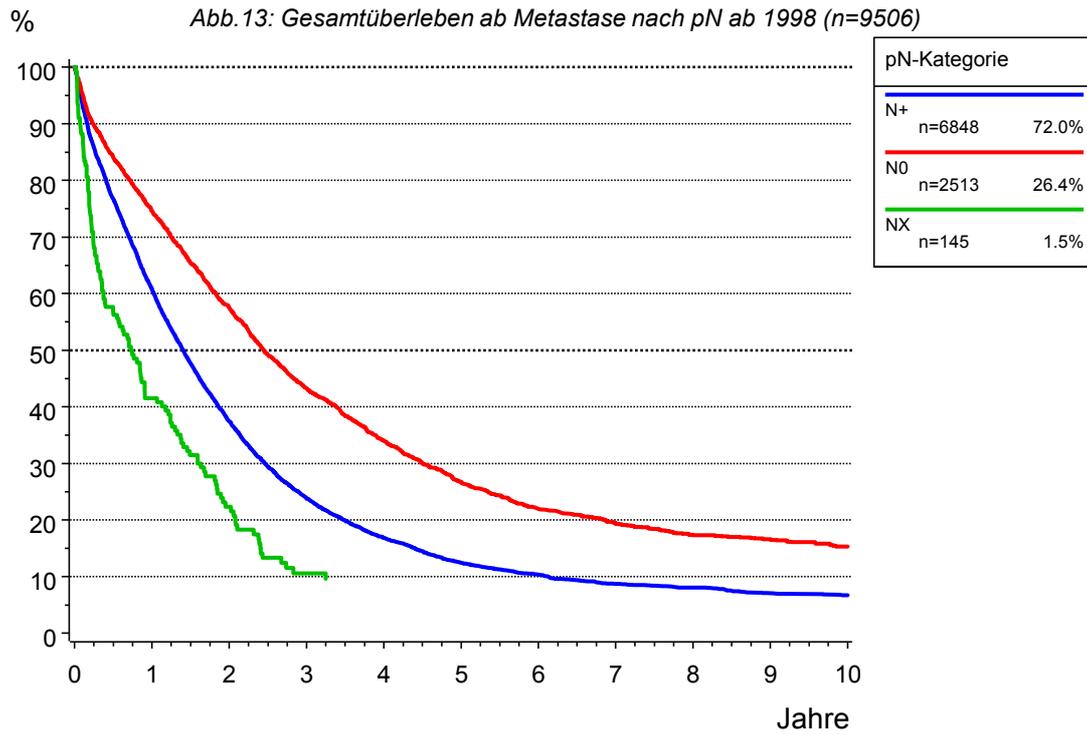
Tumorregister München: Kolorektales Karzinom

Abb. 12: Gesamtüberleben ab Metastase nach Grading ab 1998 (n=10694)



Tumorregister München: Kolorektales Karzinom

Abb. 13: Gesamtüberleben ab Metastase nach pN ab 1998 (n=9506)



Tumorregister München: Kolorektales Karzinom

Abb. 14: Gesamtüberleben ab Metastase nach Anzahl positiver LK ab 1998 (n=9363)

