



PIO Symposium  
Potsdam  
31.3.2012

***Der chronisch kranke Krebspatient -  
das medizinisch Machbare***



***Medikamentöse Krebstherapie:***

**Wann beginnen?**

**Wann pausieren?**

**Wann beenden?**



**STRUENSEE-HAUS**

*U.R. Kleeberg  
Hämatologisch-Onkologische Praxis Altona (HOPA)  
Tagesklinik Struenseehaus Hamburg*



PIO Symposium  
Potsdam  
31.3.2012

***Der chronisch kranke Krebspatient -  
das medizinisch Machbare***



***Medikamentöse Krebstherapie:***

- 1. Lebenserwartung ab Metastasierung**
  - 1.1 Externe Daten**
  - 1.2 PIO – Daten**
  
- 2. Konsequenzen ?**



**STRUENSEE-HAUS**

*U.R. Kleeberg  
Hämatologisch-Onkologische Praxis Altona (HOPA)  
Tagesklinik Struenseehaus Hamburg*



PIO Symposium  
Potsdam  
31.3.2012

***Der chronisch kranke Krebspatient -  
das medizinisch Machbare***



***Medikamentöse Krebstherapie:***

1. Lebenserwartung ab Metastasierung
  - 1.1 Externe Daten
  - 1.2 PIO – Daten
  
2. Konsequenzen ?



**STRUENSEE-HAUS**

*U.R. Kleeberg  
Hämatologisch-Onkologische Praxis Altona (HOPA)  
Tagesklinik Struenseehaus Hamburg*



PIO Symposium  
Potsdam  
31.3.2012

***Der chronisch kranke Krebspatient -  
das medizinisch Machbare***



***Medikamentöse Krebstherapie:***

**1. Lebenserwartung ab Metastasierung**

**1.1 Externe Daten**

1.2 PIO – Daten

2. Konsequenzen ?



**STRUENSEE-HAUS**

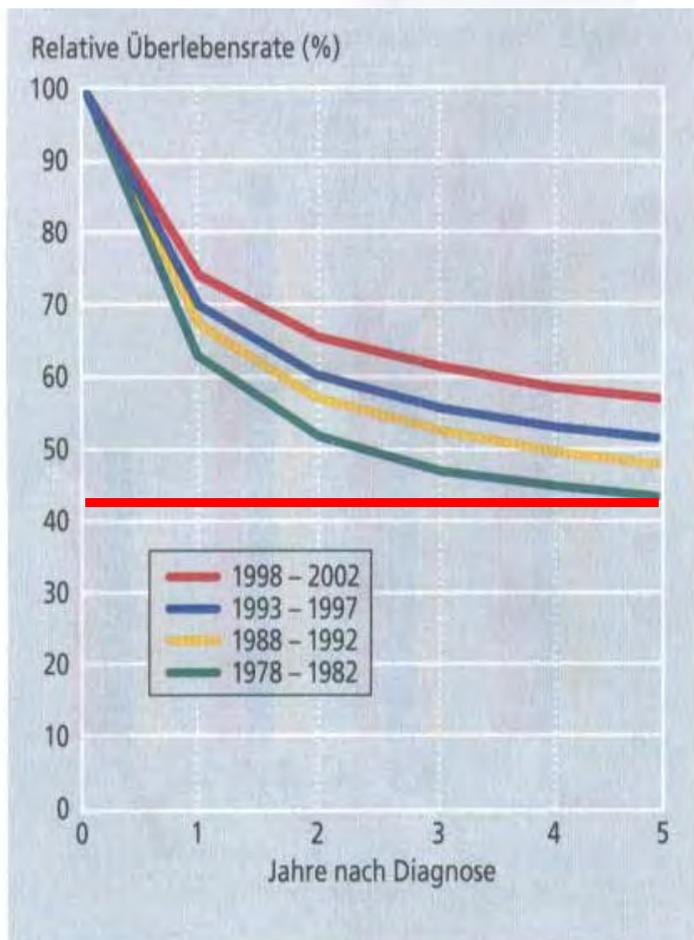
*U.R. Kleeberg  
Hämatologisch-Onkologische Praxis Altona (HOPA)  
Tagesklinik Struenseehaus Hamburg*



Hermann Brenner<sup>1</sup>  
Christa Stegmaier<sup>2</sup>  
Hartwig Ziegler<sup>2</sup>

# Verbesserte Langzeitüberlebensraten von Krebspatienten

## Die unterschätzten Fortschritte der Onkologie



Relative 5-Jahres-Überlebensraten von Krebspatienten im Saarland in verschiedenen Zeiträumen zwischen 1978-1982 und 1998-2002 (alle Krebsarten zusammen)

lebensra-  
ditionel-  
h  
zeitver-  
oden die  
In, deren  
n  
vergan-  
ahren der  
inte Peri-  
assender  
Methode  
lebensra-  
registern  
i Anwen-  
Saarland  
i bis 2002  
relative  
zent. Die-  
er als der  
Zeitraum  
e Verbes-  
rebs der  
des Dick-

darms (von 51 auf 60 Prozent), des Mastdarms (von 46 auf 58 Prozent), der Eierstöcke (von 34 auf 42 Prozent), der Prostata (von 70 auf 85 Prozent) und der Nieren (von 57 auf 67 Prozent) zu verzeichnen. Die Überlebenschancen von Krebspatienten zu Beginn des 21. Jahrhunderts sind damit deutlich höher als bisher verfügbare Überlebensstatistiken vermuten ließen.

*Schlüsselwörter: Krebsregister, Prognose, Monitoring, Epidemiologie*

### Summary

#### Long-term survival of cancer patients – underrated progress in oncology

There is a significant time lag in the detection of improvements in long-term survival rates of cancer patients, using traditional methods of survival analysis. These provide survival estimates relating to patients diagnosed many years ago. In recent years, a new method of survival analysis, the period analysis, has been

Deutsches Ärzteblatt | Jg. 102 | Heft 39 | 30. September 2005

developed. After thorough evaluation this method was applied to derive up-to date estimates of long-term survival in a number of population-based cancer registries around the world. When adapted to data from the Saarland Cancer Registry, the 5-year relative survival estimate for all cancers combined was 55.1 per cent for the 1998-2002 period, almost 8 percentage points higher than the corresponding estimate for the 1988-1992 period. Particularly large improvements between the two periods were seen for patients with cancers of the oesophagus (from 8 to 22 per cent), colon (from 51 to 60 per cent), rectum (from 46 to 58 per cent), ovaries (from 34 to 42 per cent), prostate (from 70 to 85 per cent), and kidneys (from 57 to 67 per cent). Survival expectations of patients diagnosed with cancer at the beginning of the 21st century are thus substantially higher than previously available survival statistics have suggested.

*Key words: cancer registry, documentation, survival rate, prognosis, monitoring, epidemiology*



# Is Breast Cancer Survival Improving?

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

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

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

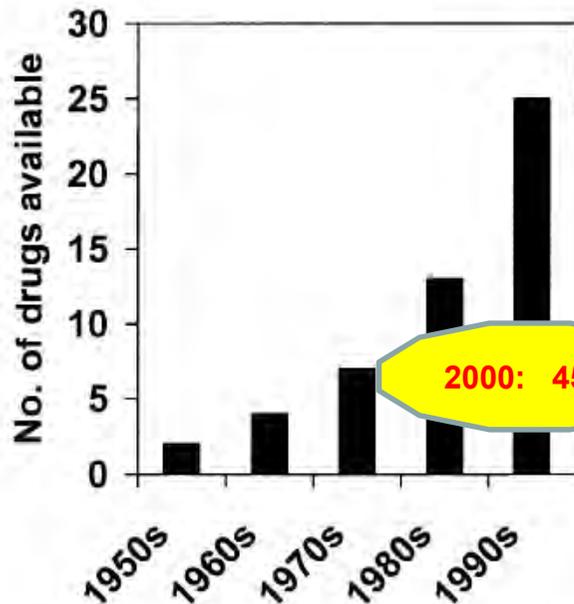
<sup>2</sup> Department of Biostatistics, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas.

**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.



- 1950s: cyclophosphamide, methotrexate
- 1960s: 5- fluorouracil, vinblastine, vincristine, fluoxymesterone
- 1970s: doxorubicin, mitomycin-C, tamoxifen
- 1980s: mitoxantrone, etoposide, aminoglutethimide, megestrol acetate, goserelin, leuprolide
- 1990s: paclitaxel, docetaxel, vinorelbine, gemcitabine, trastuzumab, capecitabine, epirubicin, pamidronate, toremifene, anastrozole, letrozole, exemestane

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

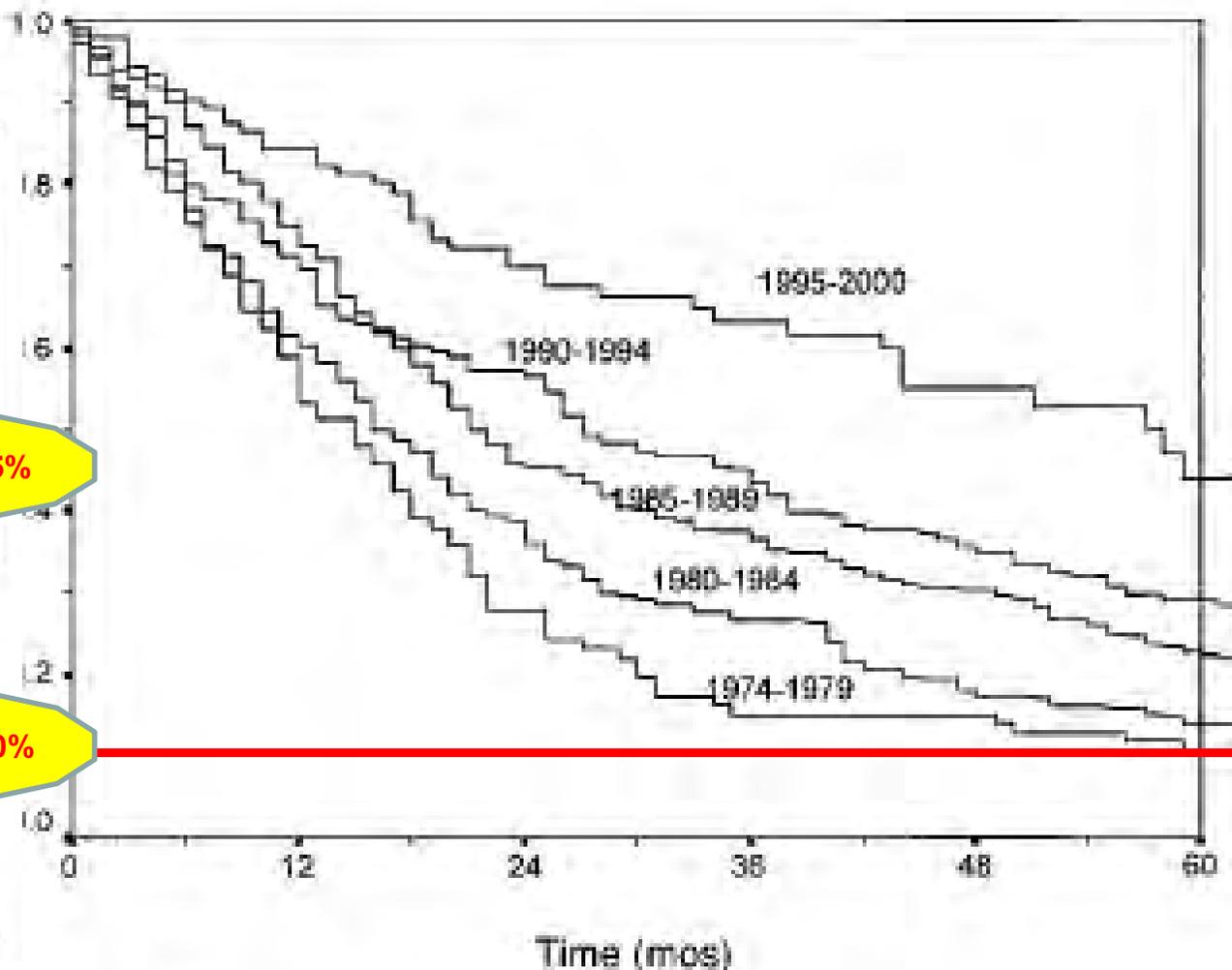


FIGURE 1. Overall survival from time of recurrence.



## Unfavourable pattern of metastases in M0 breast cancer patients during 1978-2008: a population-based analysis of the Munich Cancer Registry

Corina J. G. van den Hurk · Renate Eckel · Lonneke V. van de Poll-Franse ·  
Jan Willem W. Coebergh · Johan W. R. Nortier · Dieter Hölzel ·  
Wim P. M. Breed · Jutta Engel

Received: 20 September 2010 / Accepted: 23 January 2011  
© Springer Science+Business Media, LLC. 2011

**Abstract** Little is known about time trends in metastases in the patients treated in routine health care facilities without metastases at diagnosis (M0) and about survival after these metastases. Data on 33,771 M0 patients with primary breast cancer diagnosed between 1978 and 2003 were obtained from the Munich Cancer Registry. Survival analyses were restricted to the patients with metastases within 5 years of the initial diagnosis. The incident number of the patients approximately doubled each period and 5-year overall survival increased from 77% in the first to 82% percent in the last period. 5490 (16%) M0 patients developed metastases within 5 years after the initial diagnosis. The hazard of developing metastases was lowest in

the most recent period compared to the first period (HR = 0.50,  $P < 0.001$ ). The hazard of dying after metastases was equal for patients diagnosed between 1978–1984 and 1995–2003 (HR 1.08,  $P = 0.3$ ). The percentage of the patients that developed bone metastases decreased each time period, but the percentage primary liver and CNS metastases increased. Exclusion of site of metastases in the multivariate analysis led to a 20% ( $P = 0.02$ ) higher hazard of dying following metastases in the last versus the first period. In the period 1978–2008, unfavourable changes in the pattern of metastases were exhibited and no improvement was observed in survival of the patients after occurrence of metastases. An explanation might be the increased use of adjuvant systemic treatment, which has less effect on the highly lethal liver and CNS metastases than on bone metastases. The increased use also appeared to contribute to the overall prevention of metastases in breast cancer and therefore to improve overall survival.

C. J. G. van den Hurk · J. W. R. Nortier  
Department of Clinical Oncology, Leiden University Medical  
Center, P. O. Box 9600, 2300 RC Leiden, The Netherlands



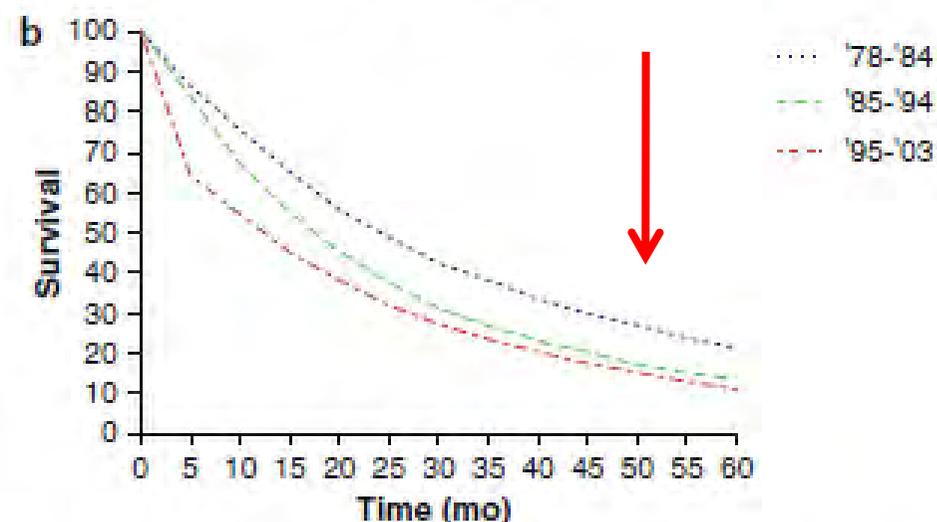
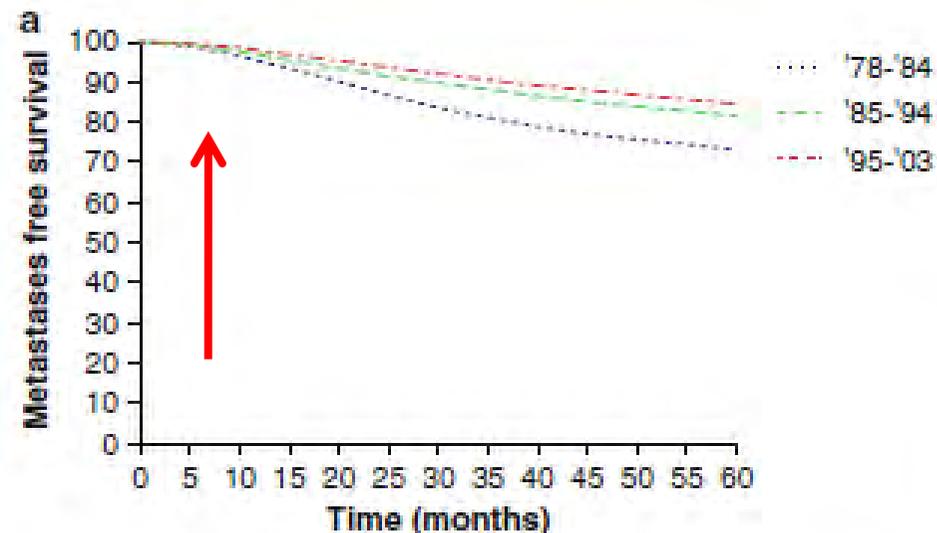
## Unfavourable pattern of metastas during 1978-2008: a population-b Cancer Registry

Corina J. G. van den Hurk · Renate Eckel · Lonke  
Jan Willem W. Coebergh · Johan W. R. Nortier · Die  
Wim P. M. Breed · Jutta Engel

Received: 20 September 2010 / Accepted: 23 January 2011  
© Springer Science+Business Media, LLC. 2011

**Abstract** Little is known about time trends in metastas in the patients treated in routine health care facilities without metastases at diagnosis (M0) and about survival after these metastases. Data on 33,771 M0 patients with primary breast cancer diagnosed between 1978 and 2008 were obtained from the Munich Cancer Registry. Survival analyses were restricted to the patients with metastas within 5 years of the initial diagnosis. The incident number of the patients approximately doubled each period and 5-year overall survival increased from 77% in the first to 82% percent in the last period. 5490 (16%) M0 patients developed metastases within 5 years after the initial diagnosis. The hazard of developing metastases was lowest

C. J. G. van den Hurk · J. W. R. Nortier  
Department of Clinical Oncology, Leiden University Medical  
Center, P. O. Box 9600, 2300 RC Leiden, The Netherlands



**Fig. 2** **a** 5-year actuarial rate of occurrence of first metastases in M0 breast cancer patients according to period of diagnosis of initial tumour. **b** Survival following first metastasis in M0 breast cancer patients who developed metastasis within 5 years of diagnosis according to period of diagnosis of initial tumour. (Color figure online)

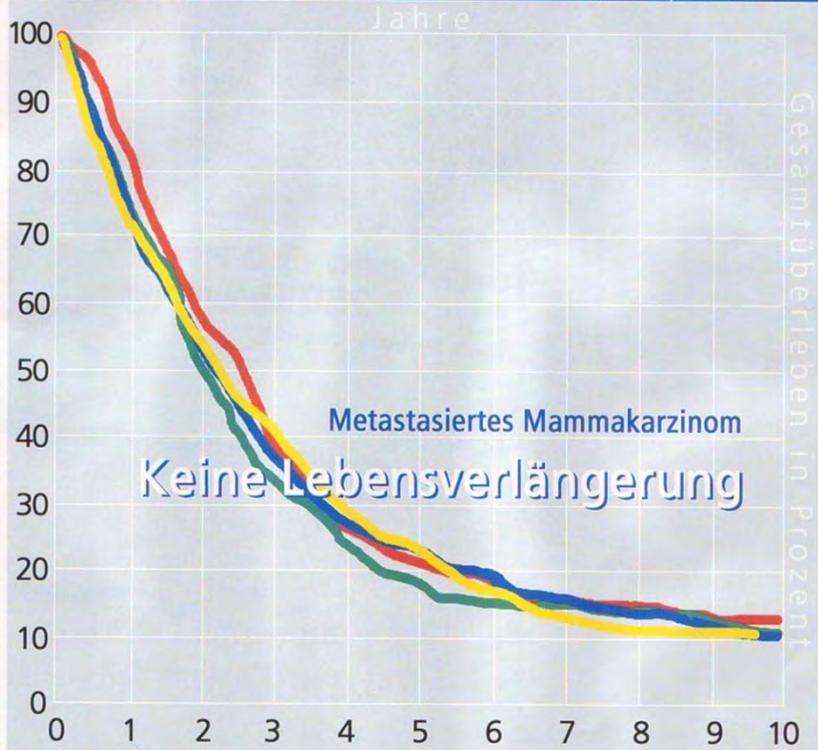


HÄMATOLOGISCH-  
ONKOLOGISCHE  
PRAXIS ALTONA

# Deutsches Ärzteblatt

40  
Ärztliche Mitteilungen

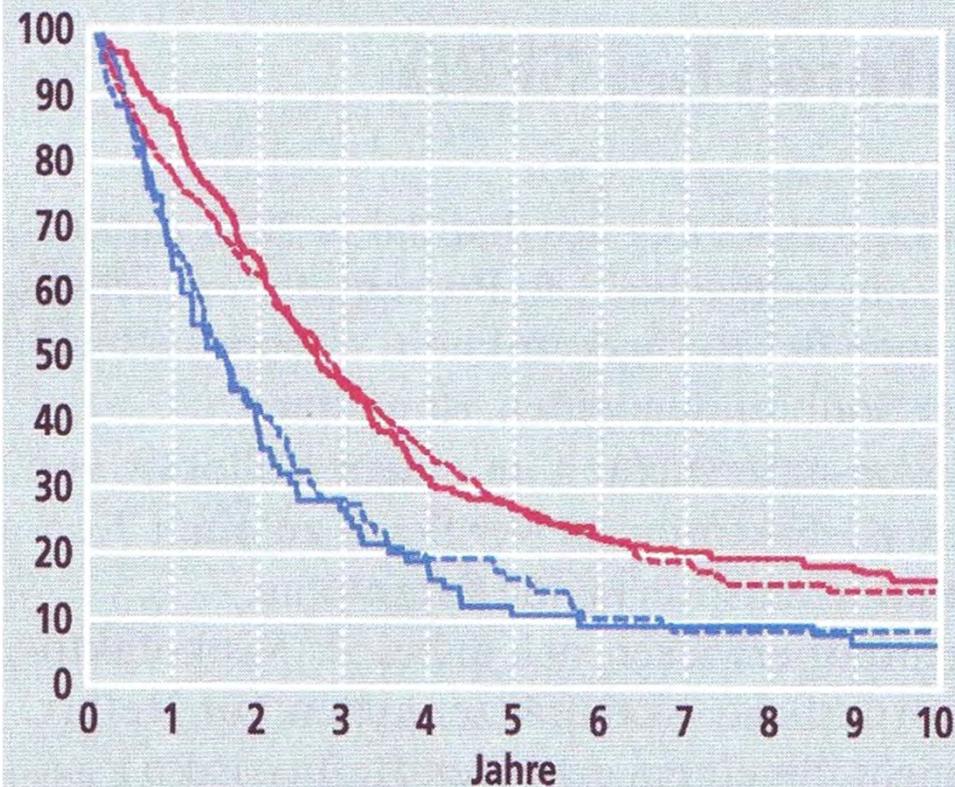
Das Organ der Ärzteschaft | Gegründet 1872 | Ausgabe A | 7. Oktober 2005



## Metastasiertes Mammakarzinom: Keine Lebensverlängerung seit 20 Jahren

Anne Schlesinger-Raab<sup>1</sup>  
Renate Eckel<sup>2</sup>  
Jutta Engel<sup>1</sup>  
Hansjörg Sauer<sup>3</sup>  
Udo Löhns<sup>4</sup>  
Michael Molls<sup>5</sup>  
Dieter Hölzel<sup>1, 2</sup>

Gesamtüberleben (Prozent)



Zeitraum/Rezeptorstatus

— 1978–1993 Rez+ n = 203    - - 1994–2000 Rez+ n = 439  
— 1978–1993 Rez- n = 82      - - 1994–2000 Rez- n = 122

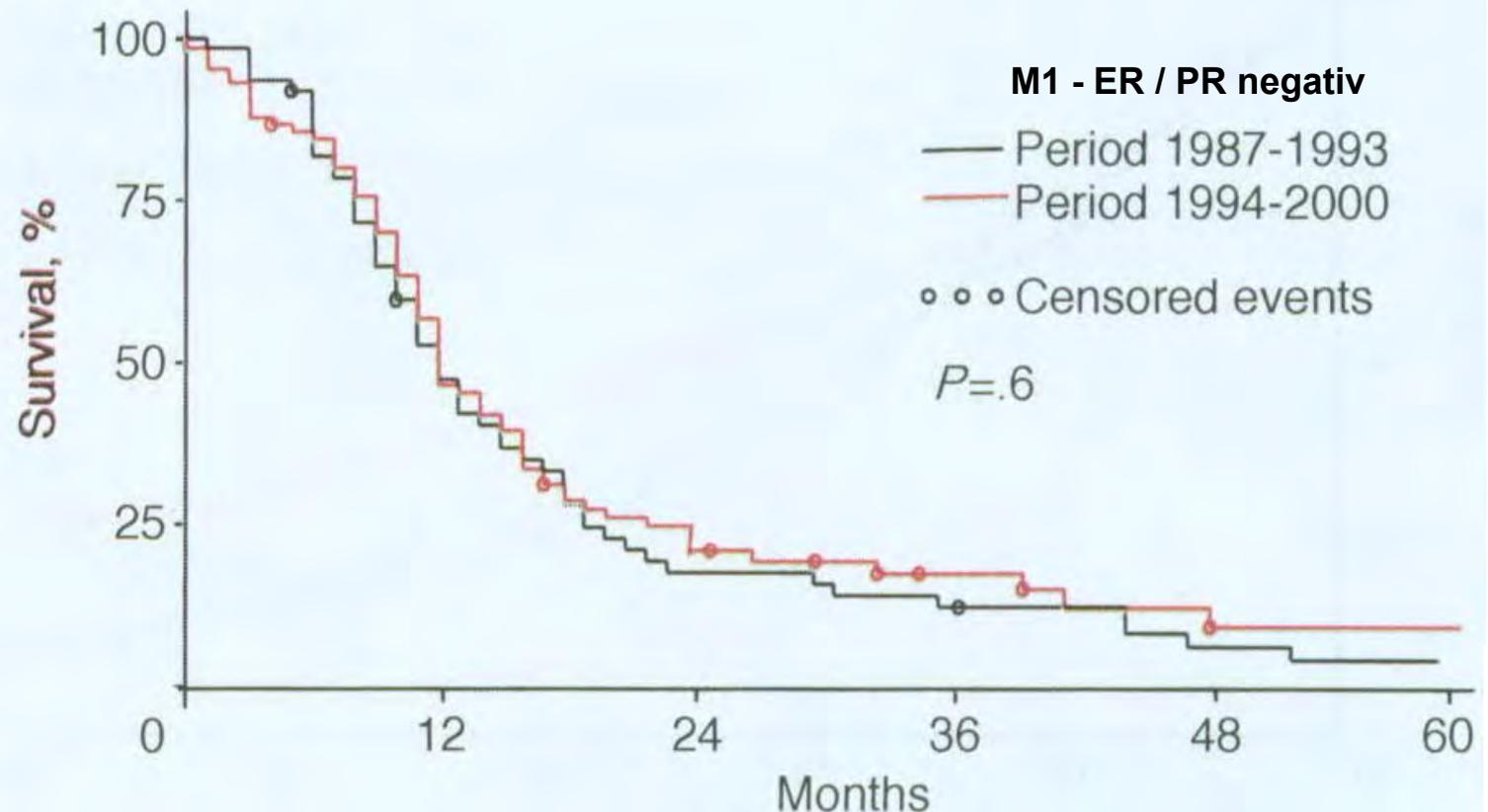


## Breast Cancer With Synchronous Metastases: Trends in Survival During a 14-Year Period

*Fabrice Andre, Khemaies Slimane, Thomas Bachelot, Arianne Dunant, Moise Namer, Alain Barrelier, Omar Kabbaj, Jean Philippe Spano, Hugo Marsiglia, Roman Rouzier, Suzette Delaloge, and Marc Spielmann*

From the Breast Cancer Unit, Institut Gustave Roussy, Villejuif; Department

### A B S T R A C T





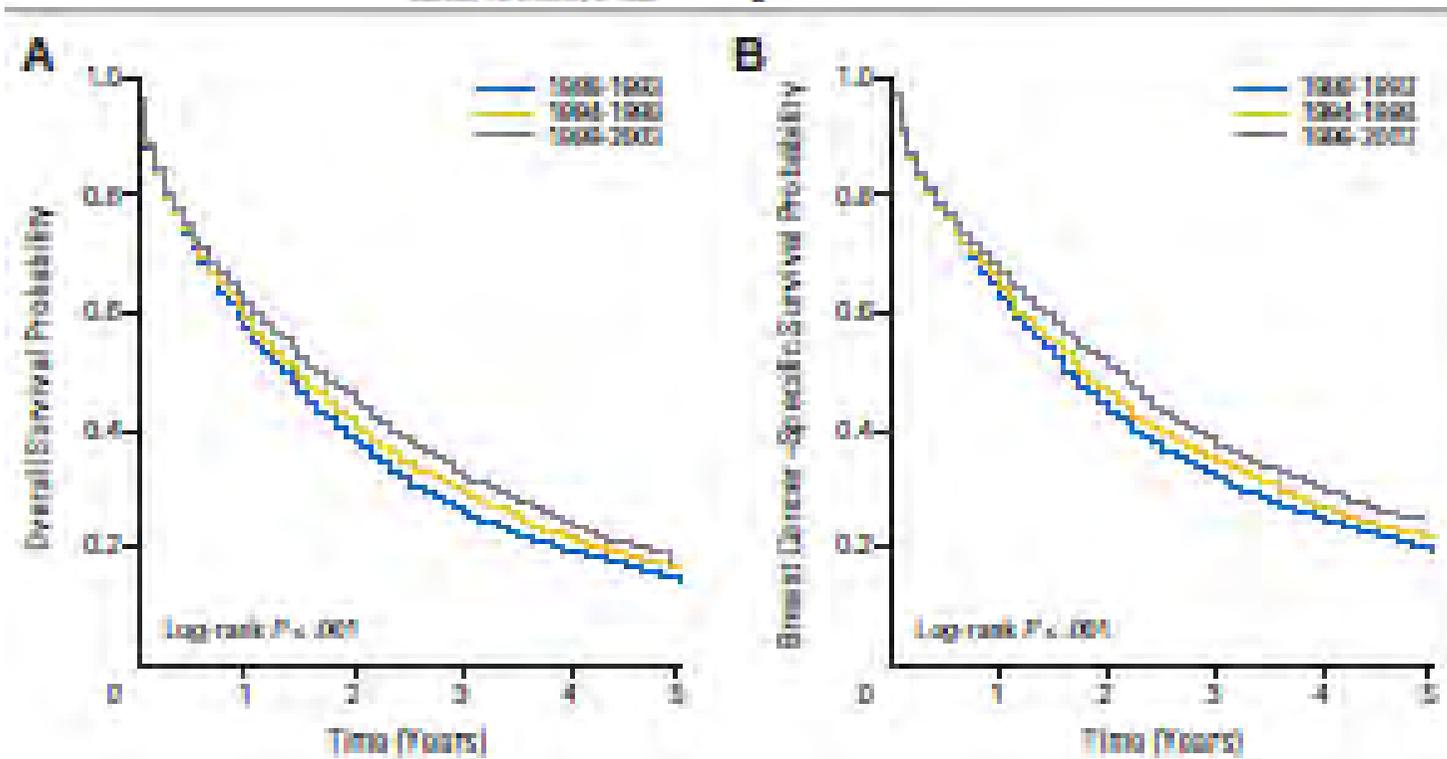
Zwischen 1988 und 2003 zeigt sich nur ein Trend zur Verbesserung der Lebenserwartung beim systemisch metastasierten Mammakarzinom auf 23 Monate

### Trends in Survival Over the Past Two Decades Among White and Black Patients With Newly Diagnosed Stage IV Breast Cancer

Shahenah Dawood, Kraine Broglio, Ana M. Gonzalez-Angulo, Aman U. Buzdar, Gabriel N. Hortobagyi, and Sharon H. Giordano

From the Departments of Breast Medical Oncology and Quantitative Sciences, The University of Texas

#### ABSTRACT



ates, but survival studies of as to evaluate trends in and with newly diagnosed stage

ry to identify female patients ents were divided into three and 1999 to 2003). Survival els were fit to determine the

slow-up was 16 months, 18 | 1999 to 2003, respectively. vanate model, earlier year of a receptor-negative disease, ll and breast cancer-specific in increasingly greater risk of 0 to 1.06;  $P = .031$ ).

has modestly improved over in black and white patients

Oncology



HÄMATOLOGISCH-  
ONKOLOGISCHE  
PRAXIS ALTONA

# Metastasiertes Mammakarzinom (M+) Hamburg 2011

C50 M1, Frauen mit Wohnsitz in Hamburg, Überleben > 0  
Alter bei Erstdiagnose



Freie und Hansestadt Hamburg

**Alice Nennecke**

Dr. med., MPH

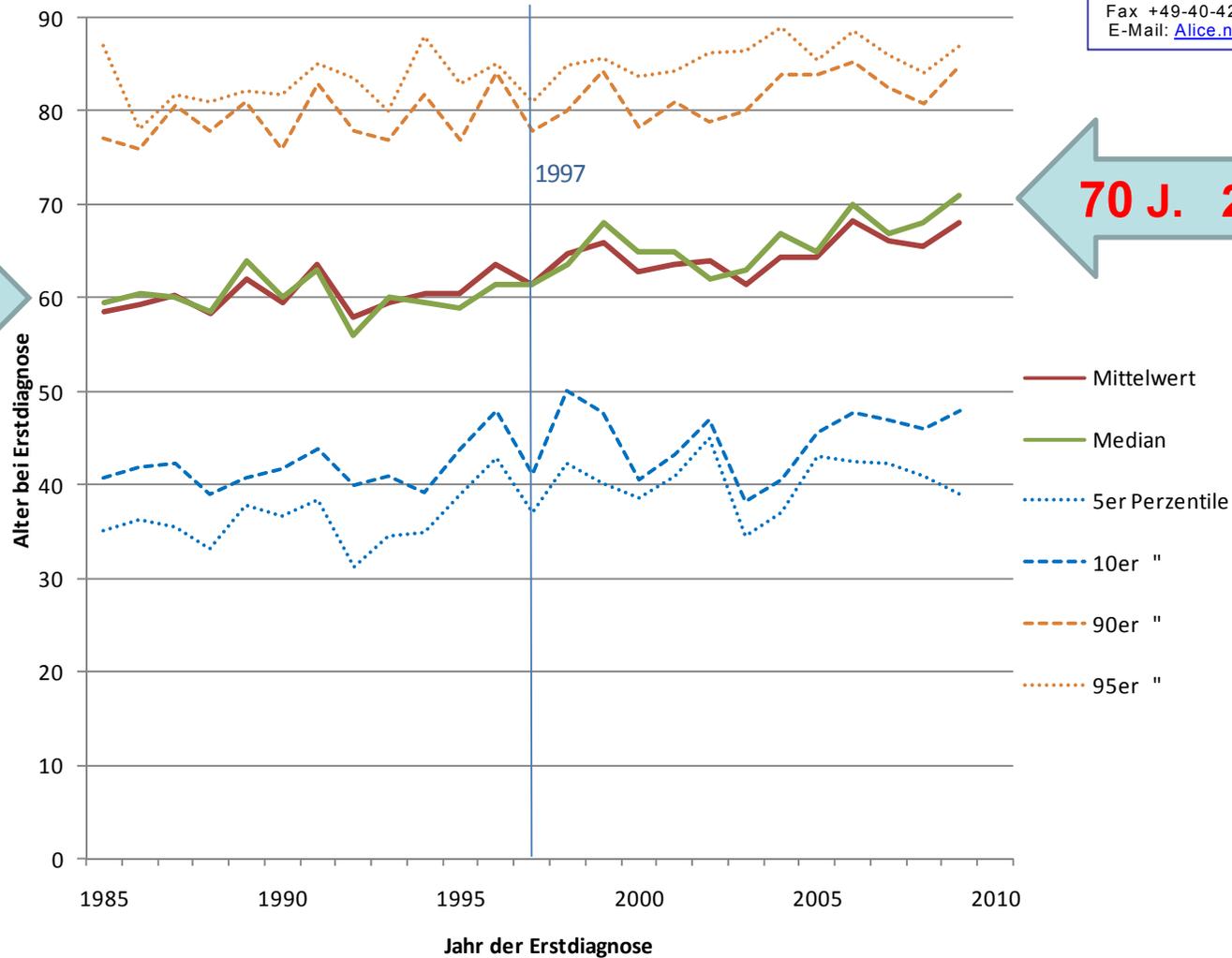
**Hamburgisches Krebsregister**

Billstraße 80 A • D-20539 Hamburg

Fon +49-40-42837-2409, -2211

Fax +49-40-42837-2655

E-Mail: [Alice.nennecke@bsg.hamburg.de](mailto:Alice.nennecke@bsg.hamburg.de)

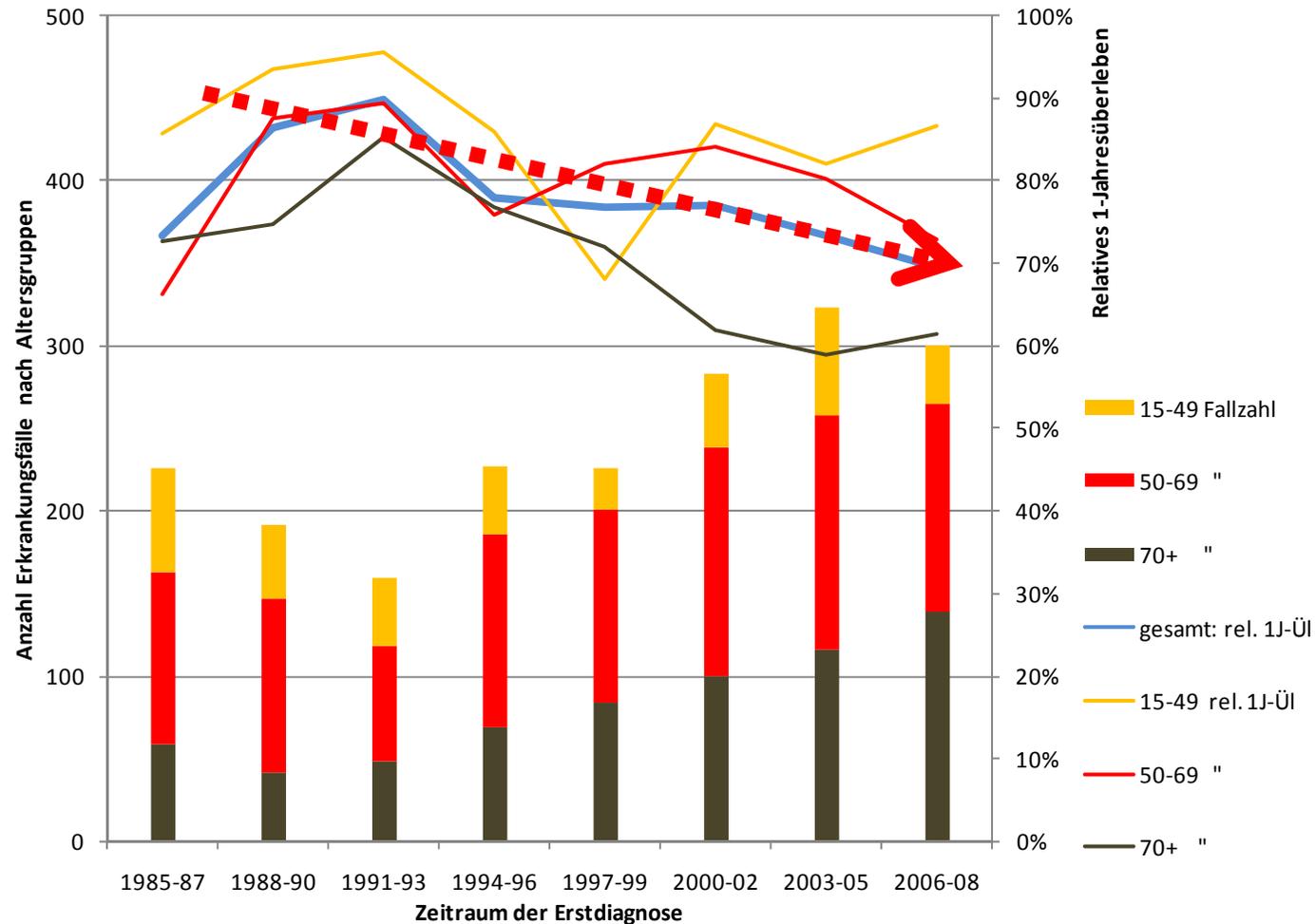


60 J. 1985

70 J. 2010

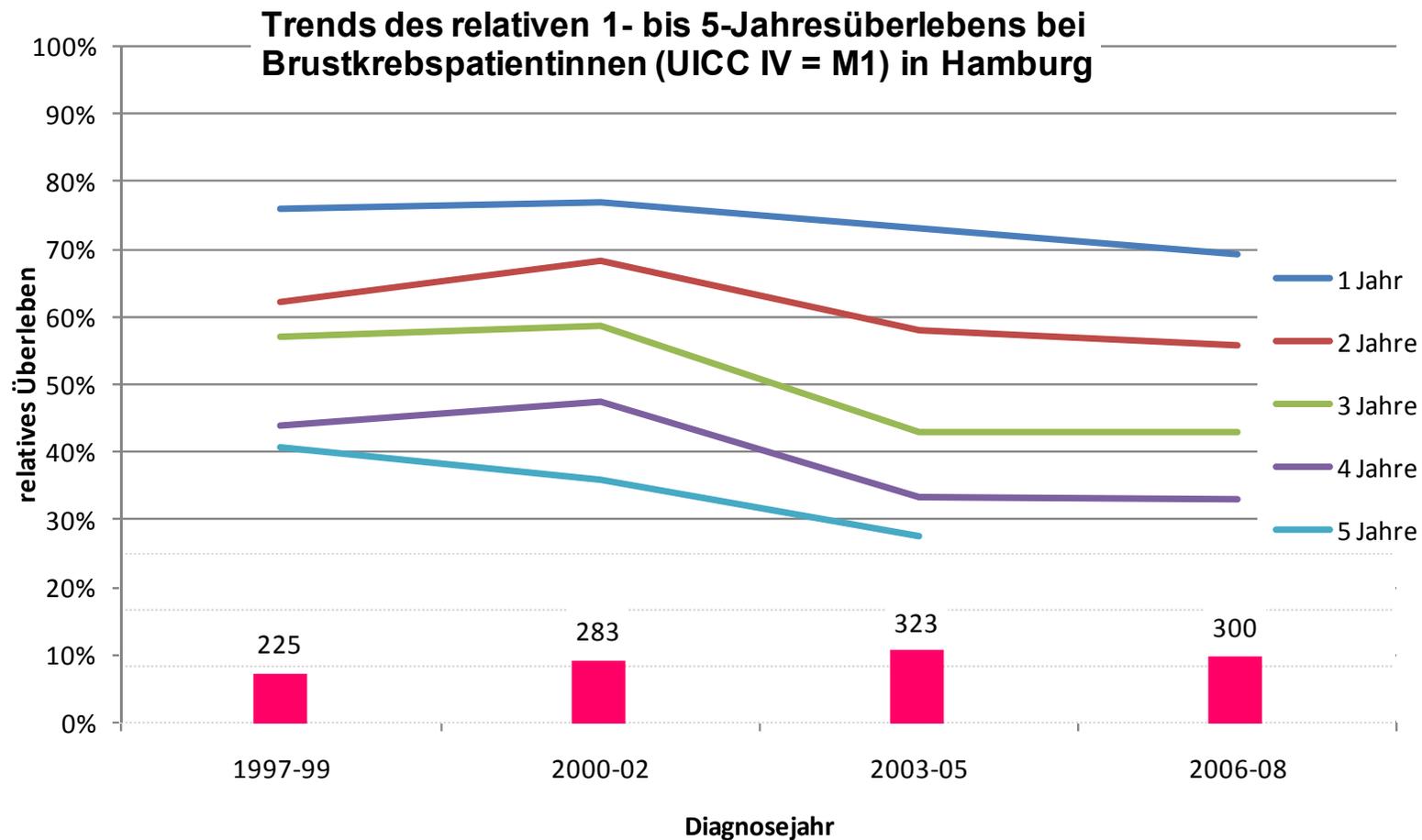
# Metastasiertes Mammakarzinom (M+) Hamburg 2011

C50 M1, Frauen mit Wohnsitz in Hamburg, Überleben > 0  
Fallzahlen und relatives 1-JahresÜL n. Altersgruppe





## Trend des Überlebens: C50 M1



## Die Beobachtung:

- Versagen der adjuvanten Therapie beim Mammakarzinom bedingt ein verkürztes Überleben unter der Palliativtherapie
- Eine ineffektive adjuvante Chemotherapie verkürzt das Überleben (ÜZ) ab Metastasierung

## Die Argumente

*M. Fink InFoOnkologie 2006; 9: 401 – 402*

*U.R. Kleeberg InFoOnkologie 2011; 14:3-5*

## Originalliteratur

- Chlebowski RT al: Cancer Res. **1981**; 41: 4399 – 403
- Chlebowski RT al: Breast Cancer Res. Treat. **1986**; 7: 23 – 29
- Venturini M al: J.Clin. Oncol. **1996**;14: 764 – 73
- Lluch A. al: Cancer **2000**; 89:2169 – 75  
*Nach adj. Rx mit A war TTP in der pall. Ther von 7 vs.12,3 m ohne*
- Alba E. al: Breast Cancer res. Treat **2001**; 66: 33 – 39  
*Überleben nach adj. Anthrazyklinen (A) 17 vs. 29 m ohne A.*
- Pierga J.-Y. al: Cancer **2001**; 91:1079 -89  
*Medianes Überleben (ÜZ): DSF 42 m bei adj. Rx → & ÜZ 19 m  
vs. 44 m ohne → & 26 mm*
- Fink M. Dt. Ärztebl. **2006**; 103: A489
- Schlesinger – Raab A. al: Dt. Ärztebl. **2005**; 102: A2706 – 14

## Das Facit aktuell

### Heterogenität

Tumoren entwickeln multiple differente Stammzell-Klone

The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 MARCH 8, 2012 VOL. 366 NO. 10

Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed  
by Multiregion Sequencing

Marco Gerlinger, M.D., Andrew J. Rowan, B.Sc., Stuart Horswell, M.Math., James Larkin, M.D., Ph.D., David Endesfelder, Dip.Math., Eva Gerlinger, M.Sc., Patrick Tarpey, Ph.D., Neil Q. McDonald, Ph.D., Adam Butler, Ph.D., Claudio R. Santos, Ph.D., Mahrokh Nazari, Ph.D., Graham Clark, B.Sc., Lisa Pickering, M.D., Ph.D., Julian Downward, Ph.D., P.A. Parsons, Ph.D., and Robert A. Cooper, Ph.D.

BACKGROUND

Intratumor heterogeneity may foster tumor personalized-medicine strategies that depend on multiple samples.

METHODS

To examine intratumor heterogeneity, we performed aberration analysis, and ploidy profiling on multiple samples obtained from primary renal carcinomas and assessed the consequences of intratumor heterogeneity on mutation functional analysis, and proliferation.

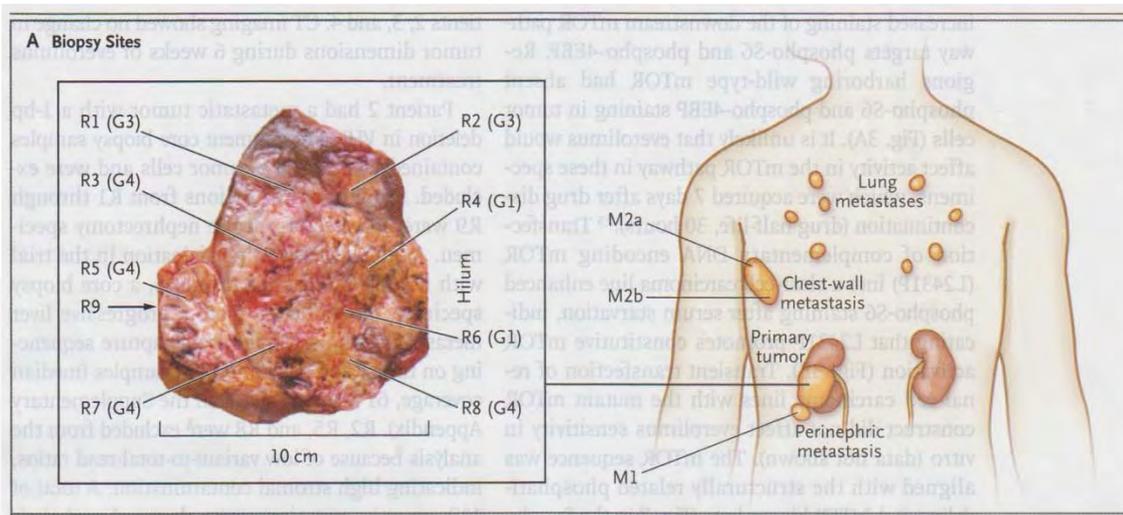
RESULTS

Phylogenetic reconstruction revealed branched evolution. 69% of all somatic mutations not detectable in single-tumor samples were observed for a mutation in the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway. Phosphorylation in vivo and constitutive activation of mTOR in vitro were observed. Mutational intratumor heterogeneity was seen in two of four tumors. Converging on loss of function, SETD2, PTEN, and spatially separated inactivating mutations were observed. Gene expression analysis revealed divergent phenotypic evolution. Gene expression profiles were detected in different regions of the tumor. Ploidy profiling analysis revealed extensive intratumor heterogeneity in two of four tumors.

CONCLUSIONS

Intratumor heterogeneity can lead to underestimation of tumor complexity. Personalized-medicine and biomarker development may require multiple samples from a single tumor. Heterogeneous protein function, clonal selection, and clonal evolution may be important in tumor progression and drug response.

N ENGL J MED 366



B Phylogenetic Relationships of Tumor Regions

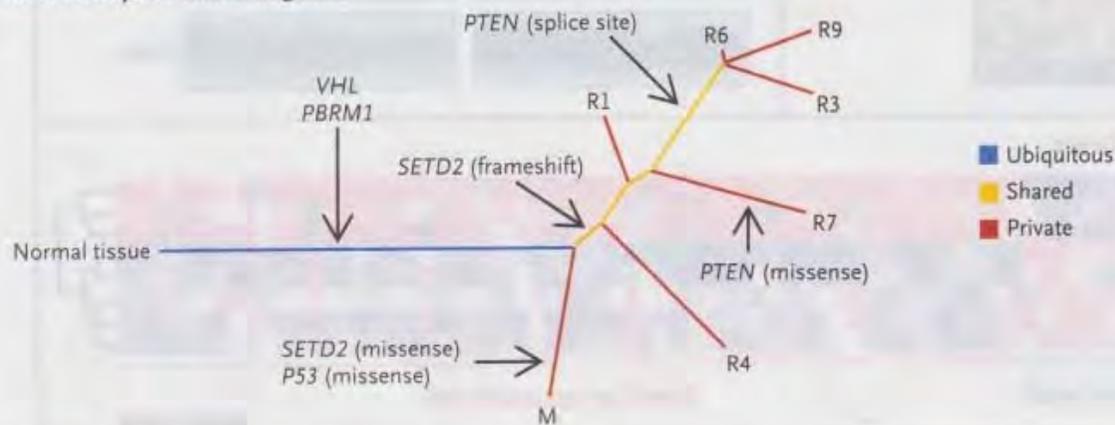


Figure 4. Genetic Intratumor Heterogeneity and Phylogeny in Patient 2.

Panel A shows the regional distribution of nonsynonymous mutations detected by exome sequencing in a heat map, with gray indicating the presence of a mutation and dark blue the absence of a mutation. The color bars above the heat map indicate classification of mutations according to whether they are ubiquitous, shared by primary-tumor regions, or unique to the region (private). For gene names, purple indicates that the mutation was validated, and orange indicates that the validation of the mutation failed. Panel B shows phylogenetic relationships of the tumor regions. Branch lengths are proportional to the number of nonsynonymous mutations separating the branching points. Potential driver mutations were acquired by the indicated genes in the branch (arrows).

## Die Beobachtung:

- Versagen der adjuvanten Therapie beim Mammakarzinom bedingt ein verkürztes Überleben unter der Palliativtherapie
- Eine ineffektive adjuvante Chemotherapie verkürzt das Überleben (ÜZ) ab Metastasierung

## Die Argumente

*M. Fink InFoOnkologie 2006; 9: 401 – 402*

*U.R. Kleeberg InFoOnkologie 2011; 14:3-5*

## Originalliteratur

- Chlebowski RT al: Cancer Res. **1981**; 41: 4399 – 403
- Chlebowski RT al: Breast Cancer Res. Treat. **1986**; 7: 23 – 29
- Venturini M al: J.Clin. Oncol. **1996**;14: 764 – 73
- Lluch A. al: Cancer **2000**; 89:2169 – 75  
*Nach adj. Rx mit A war TTP in der pall. Ther von 7 vs.12,3 m ohne*
- Alba E. al: Breast Cancer res. Treat **2001**; 66: 33 – 39  
*Überleben nach adj. Anthrazyklinen (A) 17 vs. 29 m ohne A.*
- Pierga J.-Y. al: Cancer **2001**; 91:1079 -89  
*Medianes Überleben (ÜZ): DSF 42 m bei adj. Rx → & ÜZ 19 m  
vs. 44 m ohne → & 26 mm*
- Fink M. Dt. Ärztebl. **2006**; 103: A489
- Schlesinger – Raab A. al: Dt. Ärztebl. **2005**; 102: A2706 – 14

## Das Facit aktuell

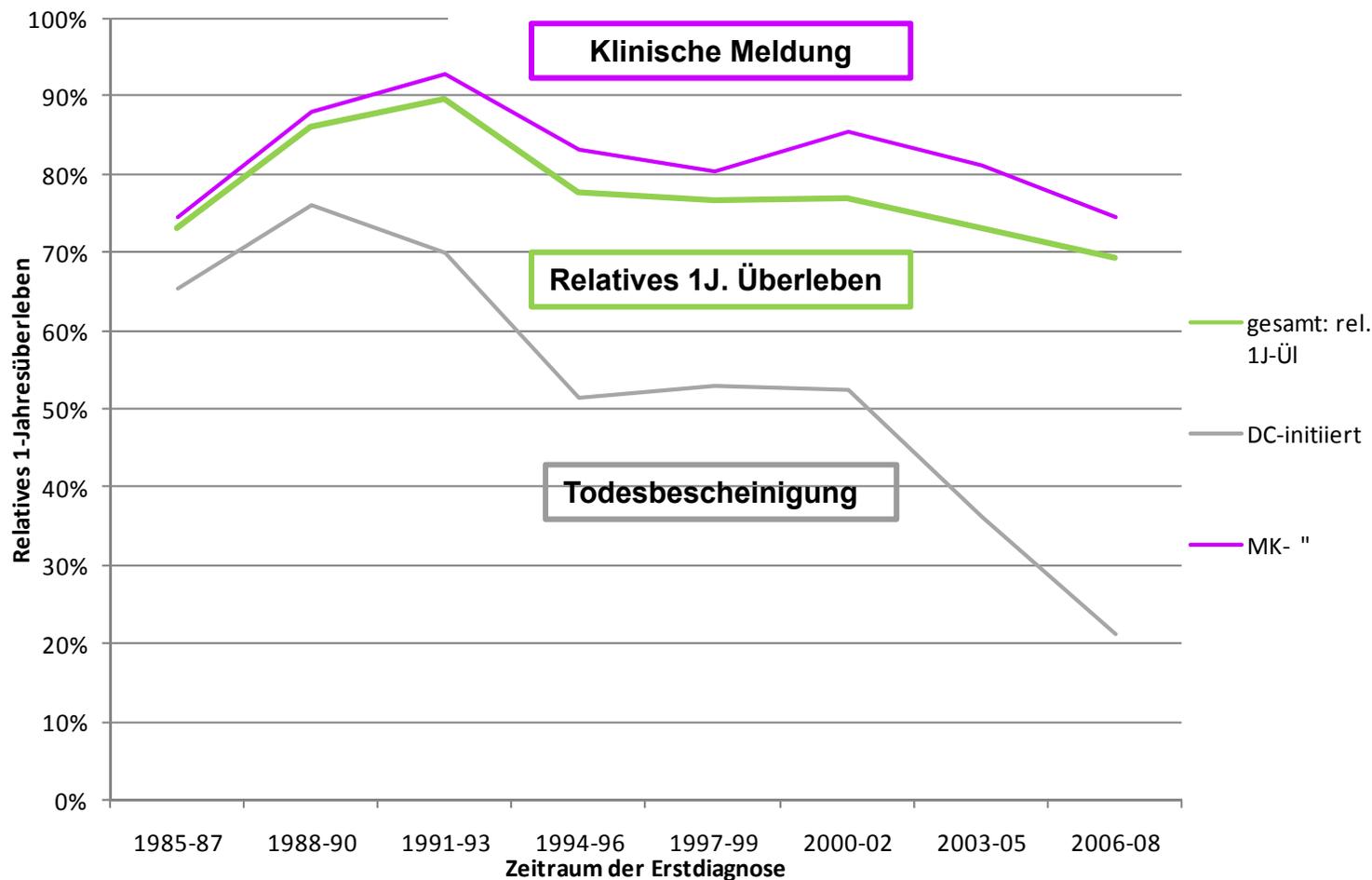
M. Fink 2012

## Heterogenität

Tumoren entwickeln multiple differente Stammzell-Klone

## C50 M1, Frauen mit Wohnsitz in Hamburg, Überleben > 0 Relatives 1-Jahresüberleben n. DC-Status

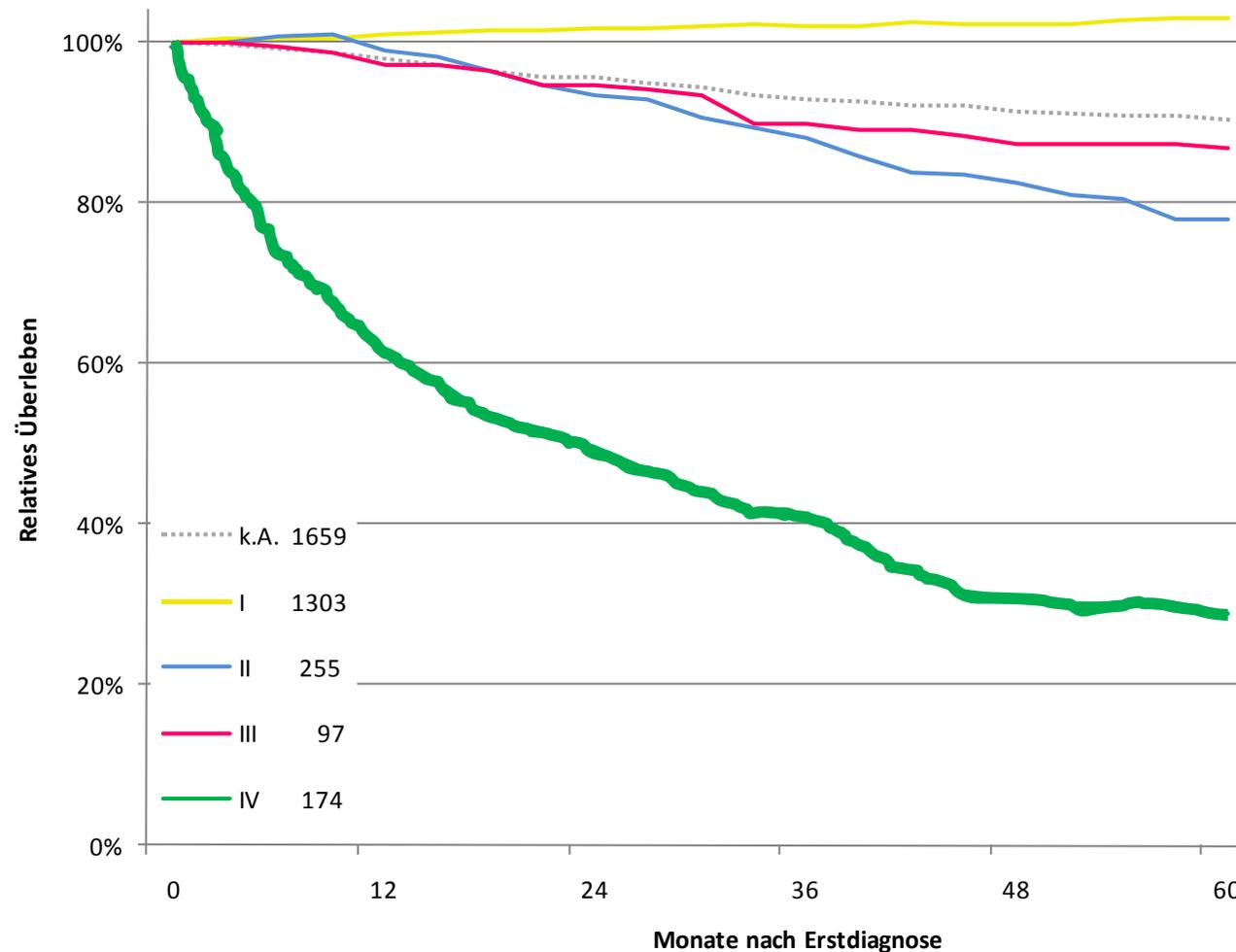
Vergleich HOPA zur Hamburger MC-M1 -Gesamtpopulation





## Malignes Melanom (ICD10 C43): Relatives 5-Jahresüberleben nach UICC-Stadien

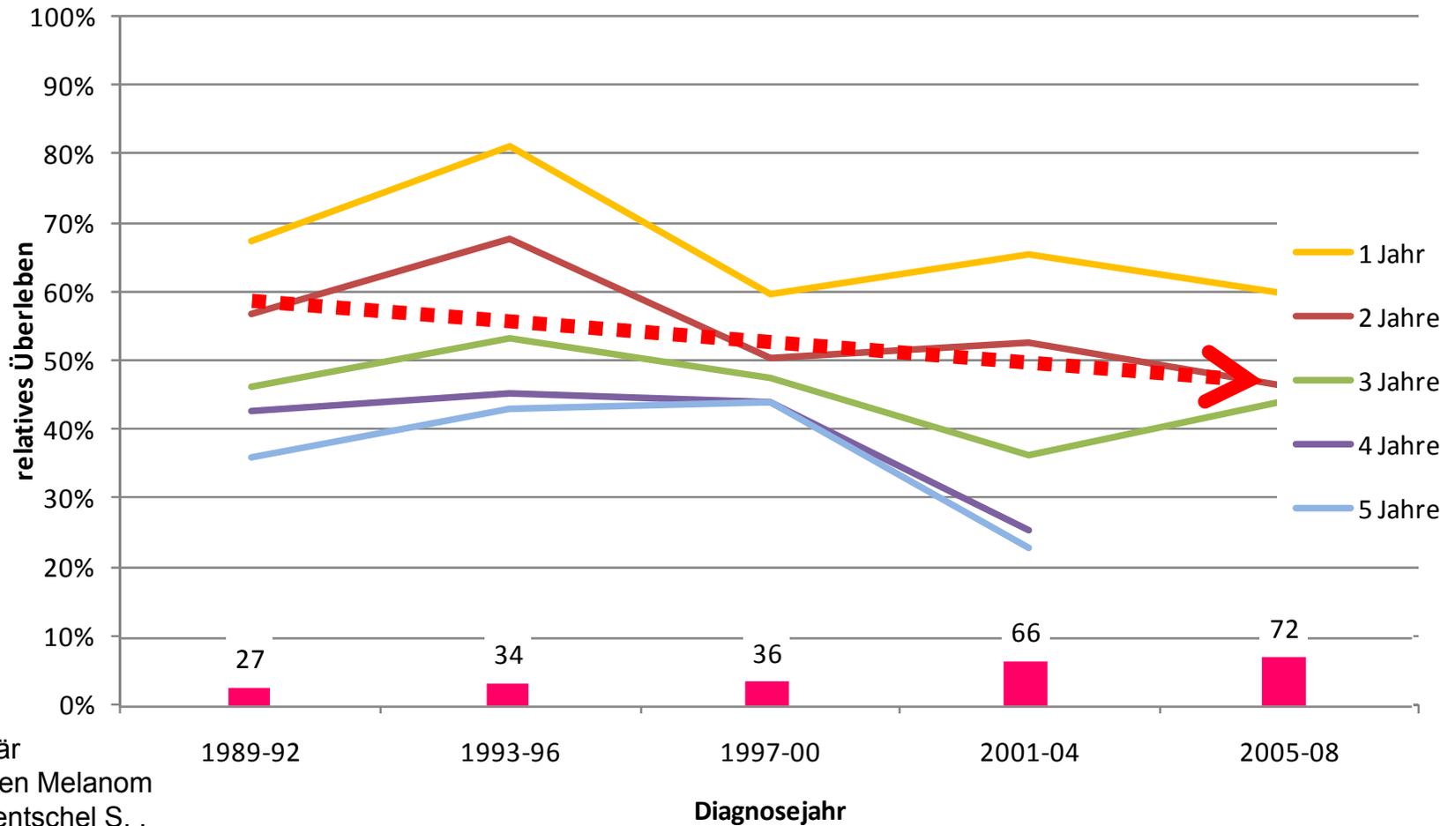
3.488 Patienten mit Wohnsitz in Hamburg,  
Erstdiagnose 1997-2008, UICC I-IV



Daten zum primär  
fernmetastasierten Melanom  
Nennecke A., Hentschel S. ,  
HKR Stand 07 / 11



## Primär fernmetastasiertes **Malignes Melanom** (C43 M1): Trend des relativen 1- bis 5- Jahresüberlebens in Hamburg



Daten zum primär  
fernmetastasierten Melanom  
Nennecke A., Hentschel S.,  
HKR Stand 07 / 11



PIO Symposium  
Potsdam  
31.3.2012

***Der chronisch kranke Krebspatient -  
das medizinisch Machbare***



***Medikamentöse Krebstherapie:***

**1. Lebenserwartung ab Metastasierung**

1.1 Externe Daten

**1.2 PIO – Daten**

2. Konsequenzen ?



**STRUENSEE-HAUS**

*U.R. Kleeberg  
Hämatologisch-Onkologische Praxis Altona (HOPA)  
Tagesklinik Struenseehaus Hamburg*



### 2.3 Kumuliertes relatives Überleben ab Erstmetastasierung

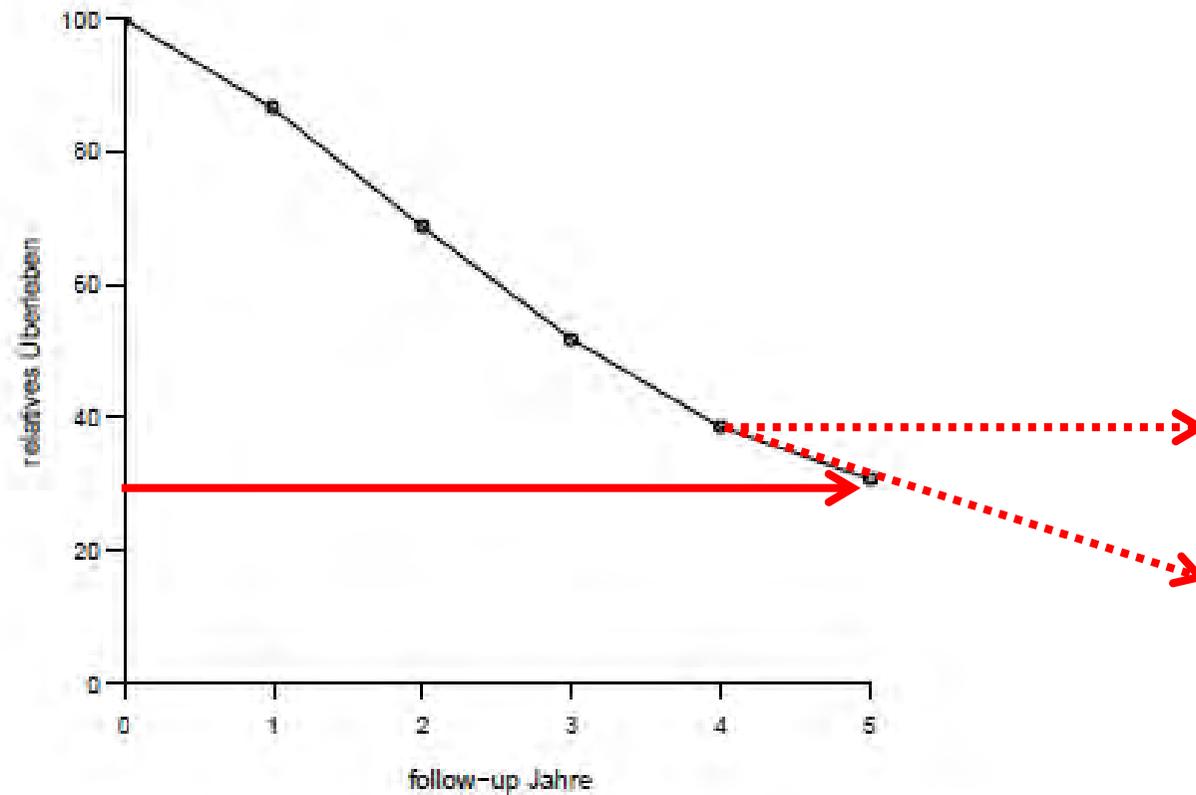


Abbildung 5: Relatives Überleben ab Erstmetastasierung von Patienten (n=1521) mit einem Mammakarzinom in Deutschland (Kalenderperiode 2003-2012).



## Daten zum relativen Überleben beim metastasierten Mammakarzinom rgb GmbH 13. Februar 2012

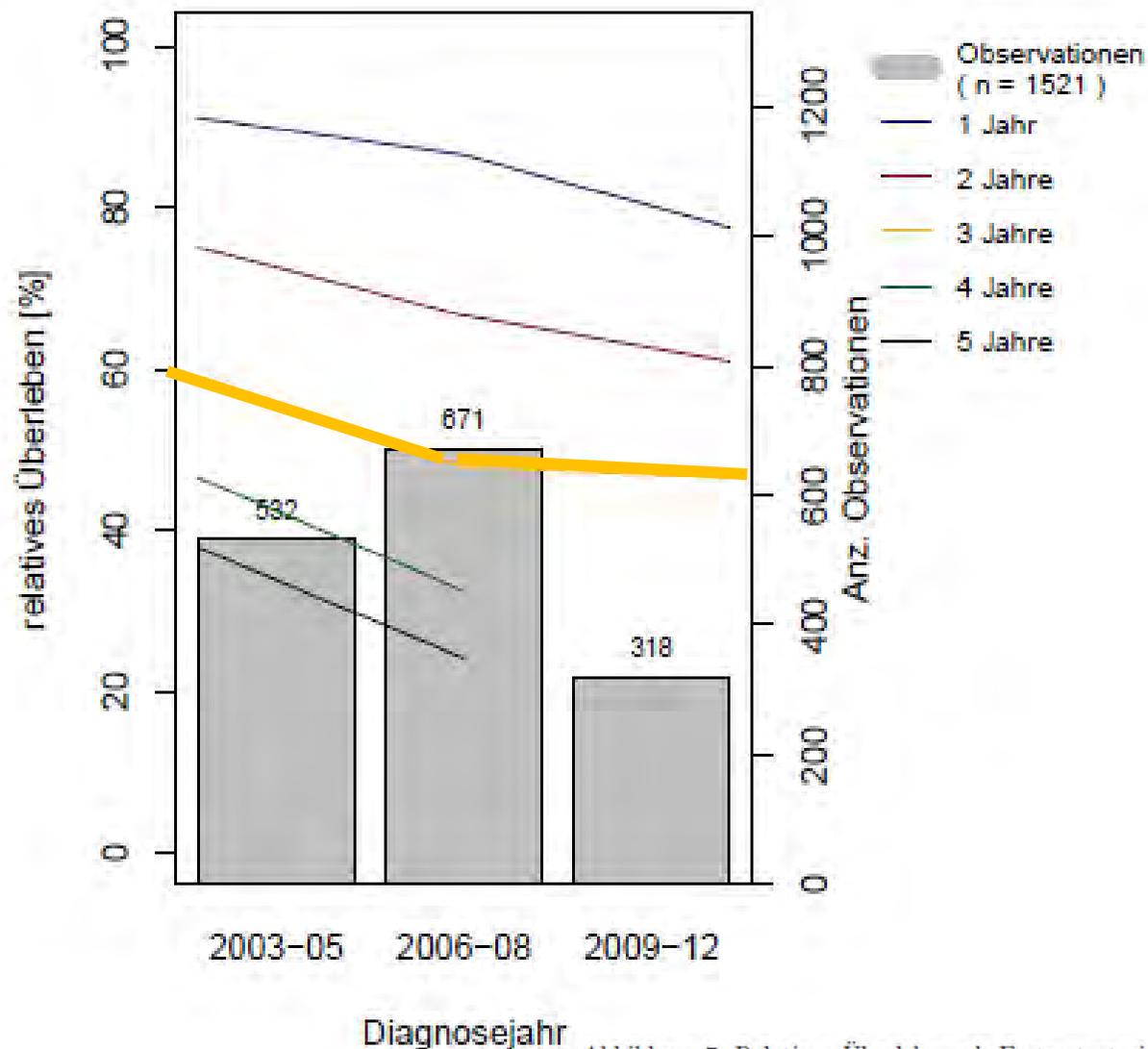


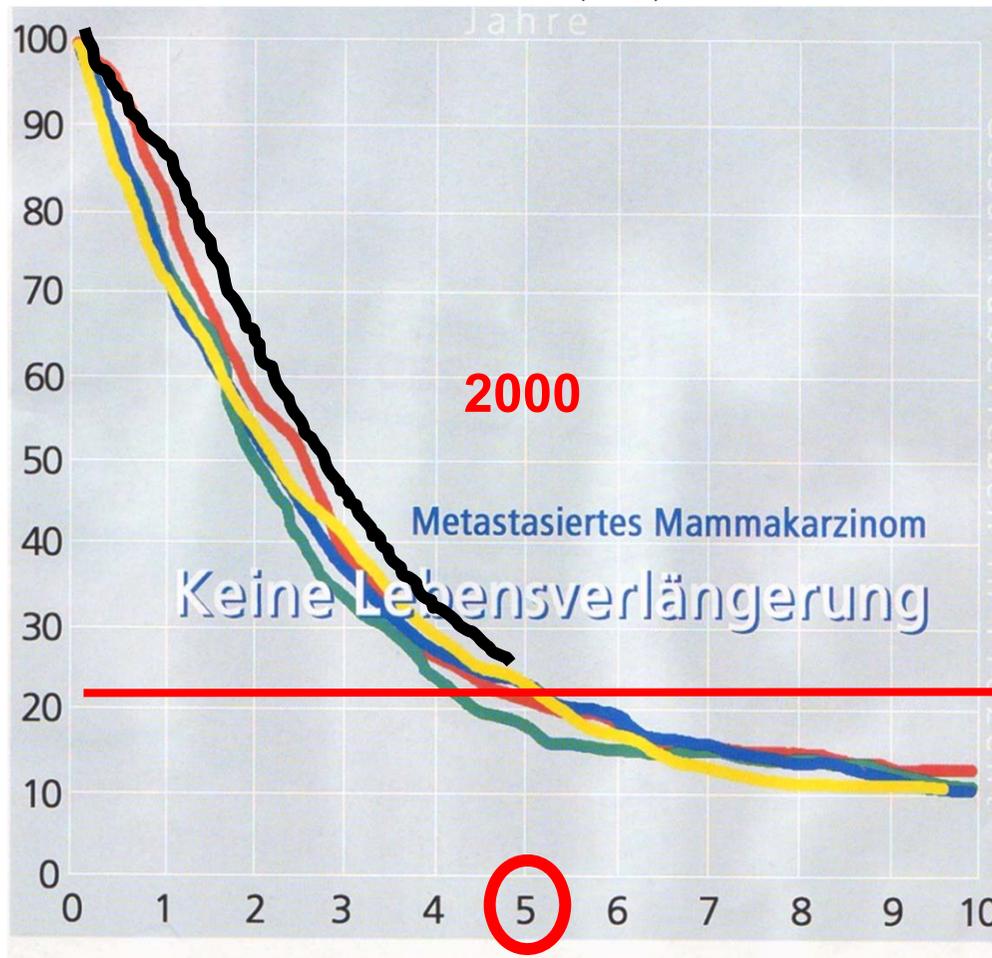
Abbildung 7: Relatives Überleben ab Erstmetastasierung nach Diagnosejahr (zusammengefasste Perioden) von Patienten mit einem Mammakarzinom in Deutschland (Kalenderperiode 2003-2012). Die Säulen zeigen die Anzahl der erfassten Patienten.



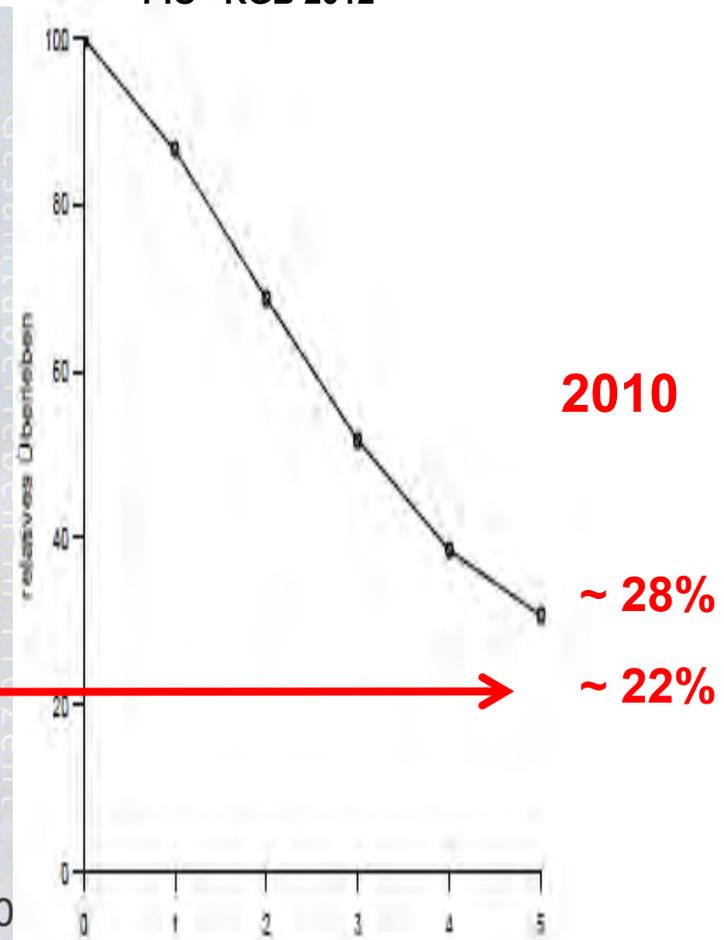
# Hypothesen generierender historischer Vergleich: ÜZ beim M+ Mammakarzinom

1978 → 2000 2010

D. Hölzel et al. Dtsch. Ärztebl. 2005; 102; A2706



PIO RGB 2012





HÄMATOLOGISCH-  
ONKOLOGISCHE  
PRAXIS ALTONA

Hypothesen generierender historischer Vergleich:  
ÜZ beim M+ Mammakarzinom

**1978 → 2000      2010**



## Daten zum relativen Überleben beim metastasierten Mammakarzinom rgb GmbH 13. Februar 2012

### 2.5 Kummuliertes relatives Überleben ab Erstmetastasierung in Abhängigkeit von der Durchführung einer adjuvanten Therapie

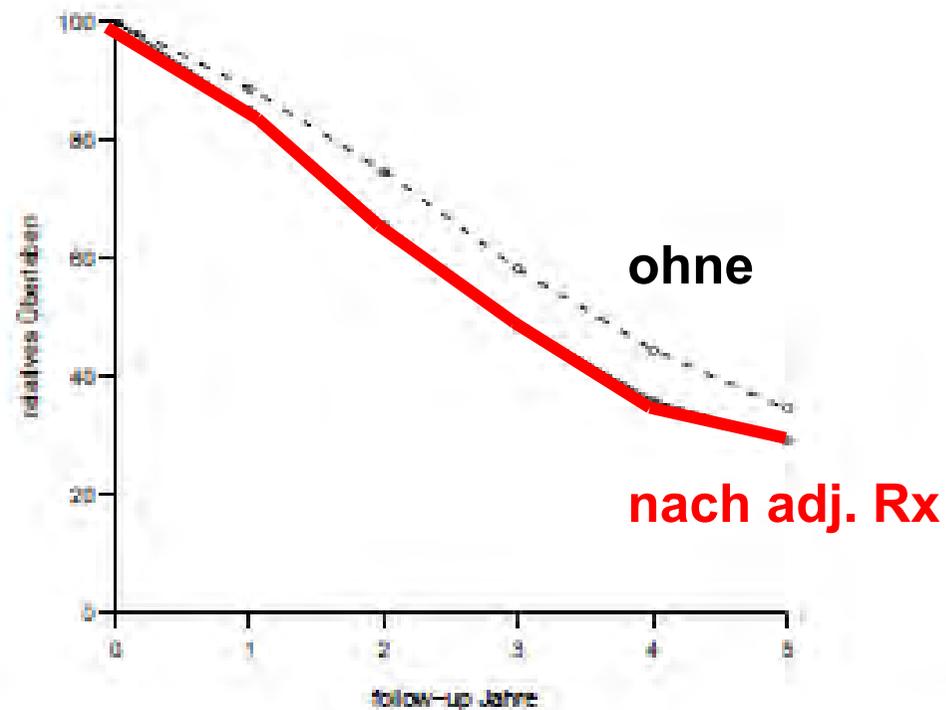


Abbildung 9: Relatives Überleben ab Erstmetastasierung von Patienten mit einem Mammakarzinom und einer adjuvanten Therapie (n=1160) gegen Patienten ohne eine adjuvante Therapie (gestrichelte Linie; n=433). Daten für die Kalenderperiode 2003-2012.



## Adjuvante Chemotherapie verkürzt das Überleben beim Mammakarzinom, wenn sie einen Rückfall nicht verhindern kann.

**n = 1430**

*Pierrg Cancer 2001; 91: 1079*

	<b>O h n e Adj. Chemotherapie</b>	<b>N a c h Adj. Chemotherapie</b>	<b>p =</b>
<b>DFS</b>	<b>44 m</b>	<b>42 m</b>	
<b>Remissions- rate</b>	<b>66 %</b>	<b>56 %</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>ÜZ nach Metastasierung</b>	<b>26 m</b>	<b>19 m</b>	<b>&lt; 0,01</b>
<b>Gesamt- überleben (OS)</b>	<b>70 m</b>	<b>61 m</b>	<b>&lt; 0,01</b>



## Daten zum relativen Überleben beim metastasierten Magenkarzinom rgb GmbH 13. Februar 2012

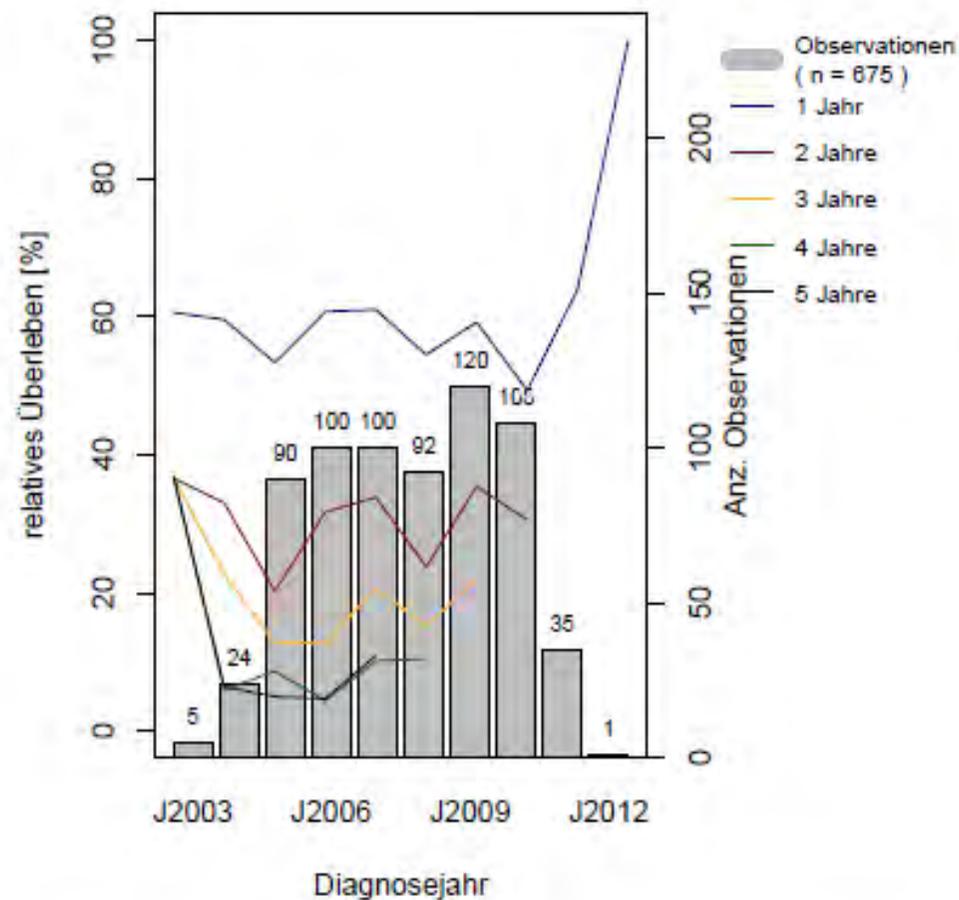


Abbildung 8: Relatives Überleben ab Erstmetastasierung nach Diagnosejahr von Patienten mit einem Magenkarzinom in Deutschland (Kalenderperiode 2003-2012). Die Säulen zeigen die Anzahl der erfassten Patienten.



## Daten zum relativen Überleben beim metastasierten Magenkarzinom rgb GmbH 13. Februar 2012

Kummuliertes relatives Überleben ab Erstmetastasierung  
in Abhängigkeit von der Durchführung einer adjuvanten  
Therapie

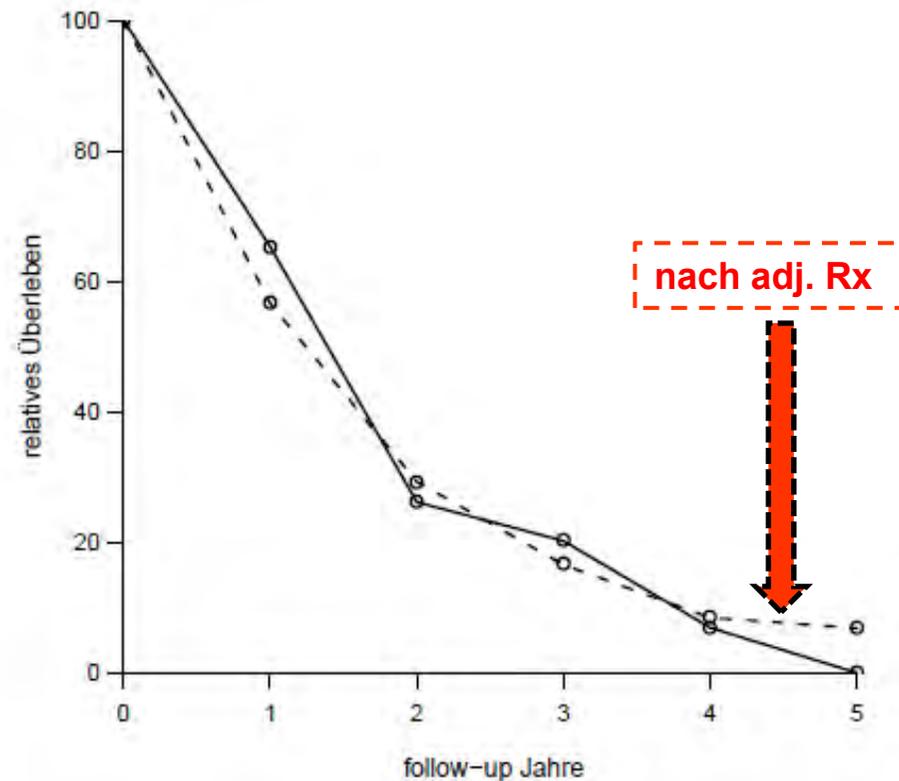


Abbildung 9: Relatives Überleben ab Erstmetastasierung von Patienten mit einem Magenkarzinom und einer adjuvanten Therapie (n=42) gegen Patienten ohne eine adjuvante Therapie (gestrichelte Linie; n=633). Daten für die Kalenderperiode 2003-2012.



## Daten zum relativen Überleben beim metastasierten Kolonkarzinom rgb GmbH 13. Februar 2012

### Relatives Überleben ab Erstmetastasierung nach Diagnosejahr

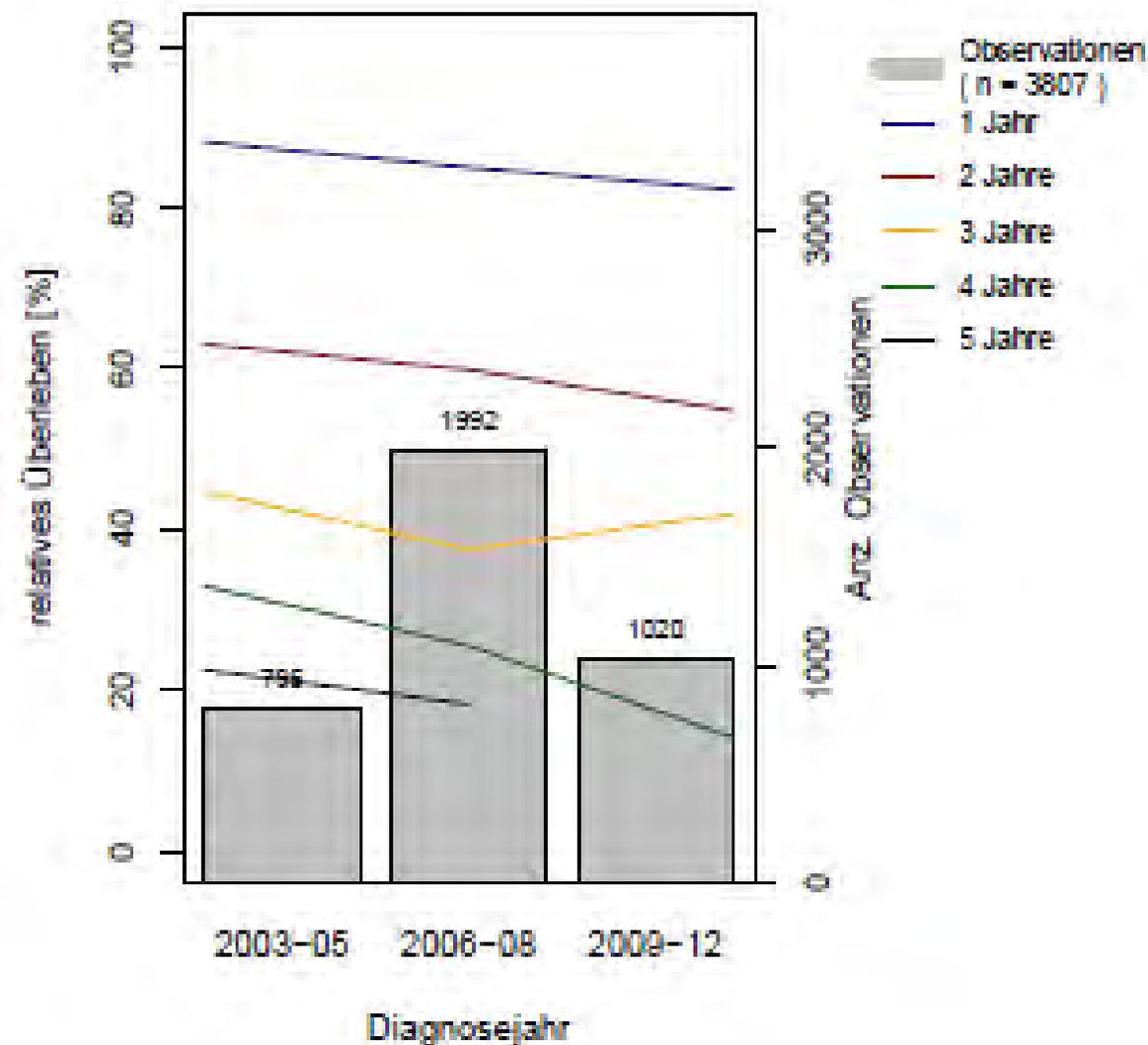


Abbildung 2: Relatives Überleben ab Erstmetastasierung nach Diagnosejahr (unvollständiger Perioden) von Patienten mit einem kolorektalen Karzinom im Deutschland (Beobachtungsperiode 2003-2012). Die Studien zeigen die Anzahl der ersten Patienten.



## Daten zum relativen Überleben beim metastasierten Kolonkarzinom rgb GmbH 13. Februar 2012

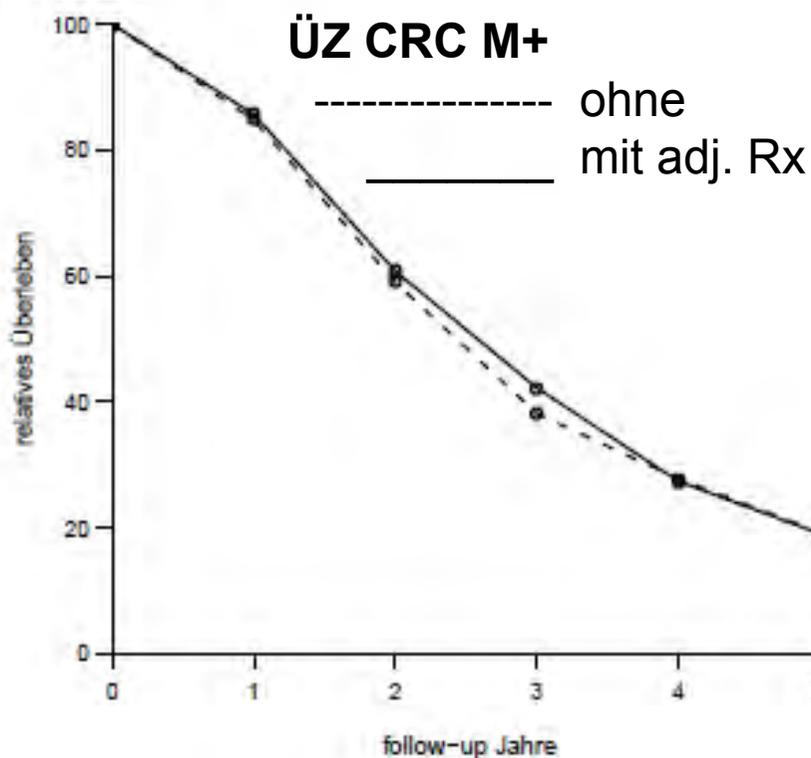


Abbildung 11: Relatives Überleben ab Erstmetastasierung von Patienten mit einem metastasierten kolorektalem Karzinom und einer adjuvanten Therapie (n=1132) gegen Patienten ohne eine adjuvante Therapie (gestrichelte Linie; n=2675). Daten für die Kalenderperiode 2003-2012.

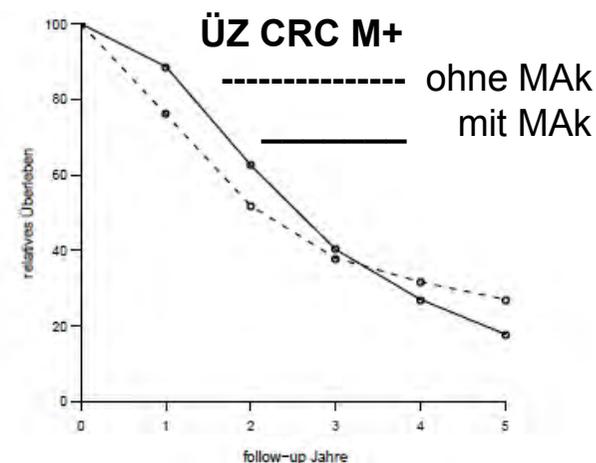


Abbildung 9: Relatives Überleben ab Erstmetastasierung von Patienten mit einem metastasierten kolorektalem Karzinom und einer Antikörpertherapie im gesamten Therapiengeschehen (n=2643) gegen Patienten ohne eine Antikörpertherapie im gesamten Therapiengeschehen (gestrichelte Linie; n=1164). Daten für die Kalenderperiode 2003-2012.

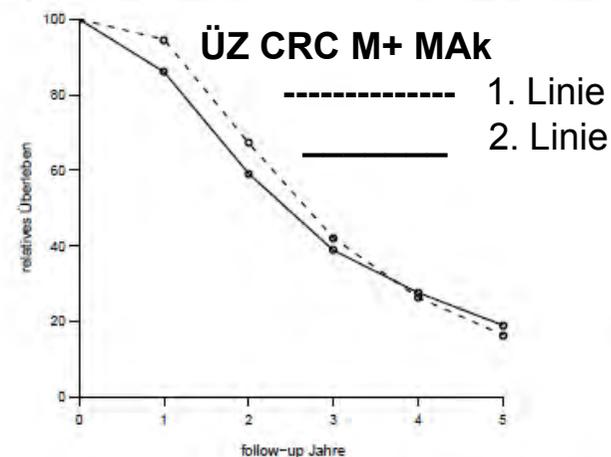


Abbildung 10: Relatives Überleben ab Erstmetastasierung von Patienten mit einem metastasierten kolorektalem Karzinom und einer Antikörpertherapie in der 1st-Line Therapie (n=1827) gegen Patienten mit einer Antikörpertherapie in der 2nd-Line (gestrichelte Linie; n=1266). Daten für die Kalenderperiode 2003-2012.

# TRM: Überleben beim metastasierten Kolonkarzinom 1980 → ab 2004

MEDIZINREPORT

KLINISCHE KREBSREGISTER

## Auf Erfahrungen aus dem Alltag kann nicht verzichtet werden

Am Beispiel des metastasierten Kolonkarzinoms wird aufgezeigt, wie klinische Krebsregister zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln beitragen können.

**M**it jeder Zulassung eines neuen Wirkstoffs, die auf Studien an hochselektierten Patientenkohorten basiert, wiederholt sich die Diskussion zu Kosten und Nutzen (1, 2). Die Sicherheit eines Arzneimittels und seinen unter Alltagsbedingungen zu erreichenden therapeutischen Nutzen müssen die Ärzte mühsam selbst in Erfahrung bringen. Klinische Krebsregister, die hierzu noch nicht flächendeckend aufgebaut sind, liefern wertvolle Hinweise.

Derartige Register geben beispielsweise Antworten auf Fragen wie: Wie viele Patienten überleben? Hängen ihre Heilungschancen davon ab, in welchem Krankenhaus sie behandelt werden? Wie gut „passt“ es mit der ambulanten Behandlung? Werden alle Patienten nicht-aktuellem Kenntnisstand bezüglich der best-

möglichen Therapie behandelt, oder gibt es deutliche Unterschiede?

Der mögliche Erkenntnisgewinn eines klinischen Krebsregisters lässt sich anhand von Daten des Tumoregisters München (TRM) zur Überlebensrate von Patienten mit Kolonkarzinom ab dem Zeitpunkt der Metastasierung ablesen (Grafiken 1–4). Anzumerken ist, dass in der Bundesrepublik jährlich mehr als 25 000 Patienten allein mit metastasiertem Kolonkarzinom diagnostiziert werden.

Die Überlebenskurven des TRM seit 1980 lassen drei Abhängigkeiten erkennen:

- vom Zeitraum (und damit von den Therapien)
- vom Alter bei Metastasierung
- und vom Auftreten der Metastase (primär oder im Verlauf).

Etwa 58 Prozent aller Patienten mit einem Kolonkarzinom sind  $\geq 70$  Jahre. Allein der Zeitpunkt der Metastasierung zeigt also über die vier Gruppen konsistente, aber stark variierende Ergebnisse, die nicht aus

der Historie und/oder aktuellen randomisierten Studien auf die Bevölkerung extrapoliert werden können. Zudem wird in Studien häufig nur das Ansprechen des Tumors und nicht patientenrelevante Endpunkte wie Überleben oder spätere Symptomkontrolle bewertet. Die Grafiken verdeutlichen also, dass für eine Kosten-Nutzen-Bewertung eine bevölkerungsbezogene Sicht vorteilhaft ist, weil sie das alltägliche All-

fund-, Komorbiditäts- und Komedikationsspektrum einbezieht. Bei differenzieller Wirksamkeit eines Arzneimittels wird die Bewertung des Zusatznutzens komplex und kann nicht durch Zulassungsdaten transparent gemacht werden. Gibt es (unabhängig von molekularbiologischen Varianten) Prädiktoren für die Definition von Patientengruppen, denen eine Therapie erspart bleiben sollte? Wie werden die älteren Patienten (Grafiken 2 und 4) wirklich behandelt? Wann wird auf moderne Therapien begründet verzichtet? Wann werden Therapien abgebrochen, oder ist das Unwahrscheinliche Realität, dass nur die Varianz der Überlebenszeiten größer geworden ist – das heißt: erzielte Überlebensverlängerungen für einige werden durch verursachte Verkürzungen für andere kompensiert.

Das Überleben aller Darmkrebspatienten ist aus Krebsregistern bekannt. Es gibt keine regionalen Unterschiede, und es wird international nicht übertroffen (5). Vergleichbare Ergebnisse sind auch für andere Krebskrankungen verfügbar, sind aber weniger homogen.

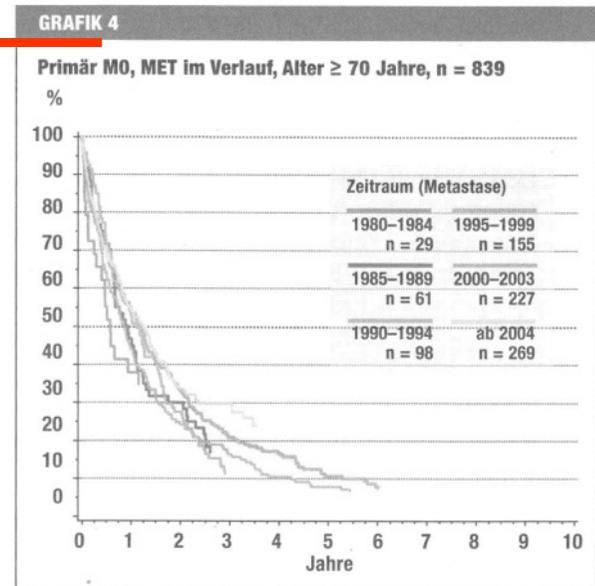
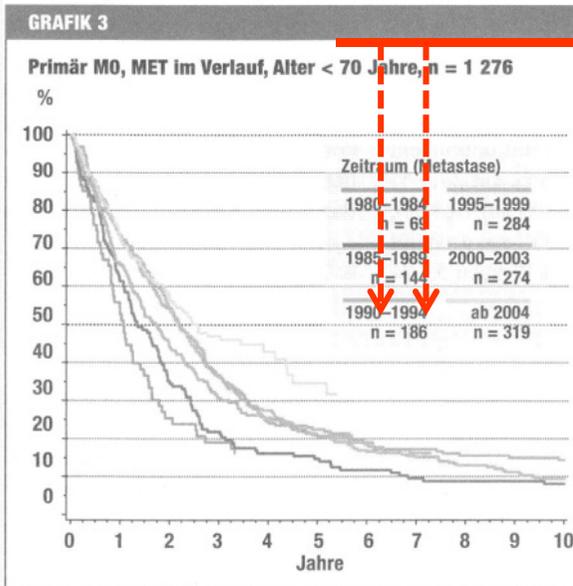
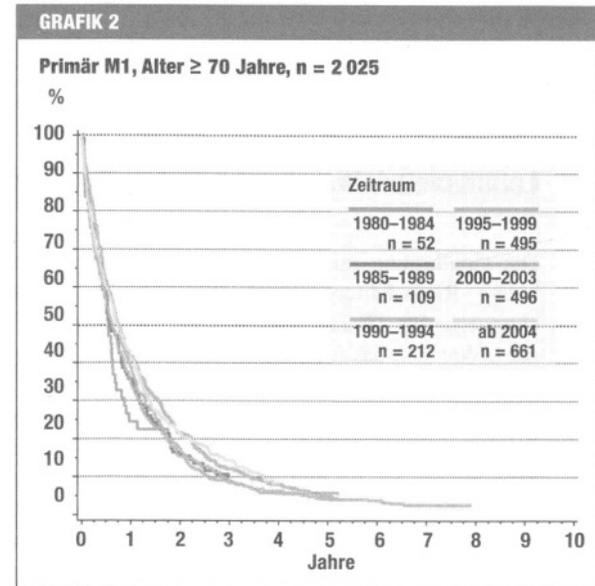
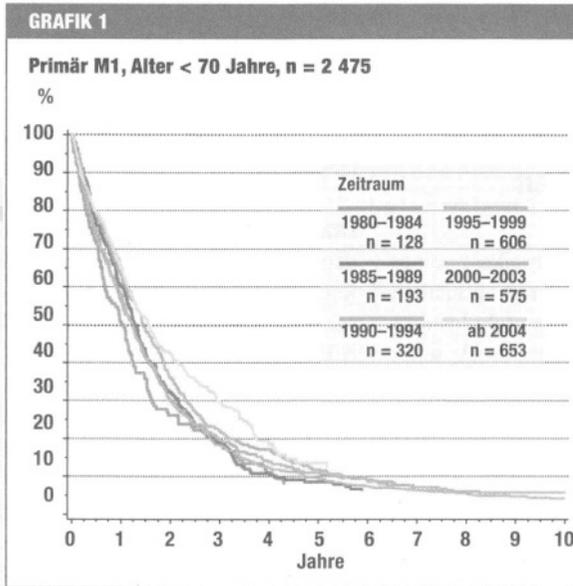
Es wird zu Recht darauf hingewiesen, dass nach der Zulassung eines Medikaments aus der klini-

METHODIK

Das Tumoregister München legt seit 1998 bevölkerungsbezogene Daten aus einem Einzugsgebiet von heute mehr als 4,5 Millionen Einwohnern vor (6). Allein zur Dokumentation des Kolonkarzinoms haben mehr als 170 Kliniken und niedergelassene Ärzte beigetragen. Die Kohorten aus den 1980er Jahren sind überwiegend aus Universitätskliniken, die ab Anfang der 90er Jahre nahezu bevölkerungsbezogen. Bezogen auf fünf Jahre tumorspezifisches Überleben von circa 63 Prozent ist mehr als die Hälfte der Starbefälle auf die primär fortgeschrittenen Erkrankungen zurückzuführen. Im Krankheitsverlauf fehlen allerdings zum Beispiel für die Kohorte von 2000 bis 2003 etwas mehr als 400 oder

23 Prozent Angaben zur Metastasierung. Solche Einschränkungen sind zu erwarten, wenn Krebsregister nicht nach den Kriterien des Nationalen Krebsplans arbeitsfähig ausgestattet sind.

Für die Interpretation dieser Ergebnisse ist weiter anzumerken, dass in der Region München die in den jeweiligen Zeiträumen verfügbaren Therapien sicherlich auch eingesetzt wurden, die seit 1987 mit regelmäßig aktualisierten Manualen des Tumorzentrums empfohlen wurden (Manual zu GITumoren, 8. Auflage 2010) (4). Eine Unterversorgung ist begründet auszuschließen, zumal diese als Ursache für die Effekte in Grafiken 1 und 2 auf die Primärtherapie in Zentren zurückzuführen wäre.





PIO Symposium  
Potsdam  
31.3.2012

***Der chronisch kranke Krebspatient -  
das medizinisch Machbare***



***Medikamentöse Krebstherapie:***

1. Lebenserwartung ab Metastasierung
  - 1.1 Externe Daten
  - 1.2 PIO – Daten
2. Konsequenzen ?



**STRUENSEE-HAUS**

*U.R. Kleeberg  
Hämatologisch-Onkologische Praxis Altona (HOPA)  
Tagesklinik Struenseehaus Hamburg*



## Does a drug do better when it is new?

R. Fossati\*, C. Confalonieri, G. Apolone, S. Cavuto & S. Garattini

*Laboratory of Clinical Research in Oncology, Department of Oncology, M. Negri Institute, Milan, Italy*

**Background:** When assessing a new, promising therapeutic approach, a clinician's perception of a drug's effectiveness may be shaped by different kinds of phenomena, and among them, a favorable attitude towards new treatments, and as a result a tendency to overestimate their efficacy (wish bias).

**Materials and methods:** A retrospective study of published randomized clinical trials of doxorubicin-based chemotherapy for advanced breast cancer was carried out. Global (complete plus partial) response rate over time with allowance for type of drug regimen (mono- or polychemotherapy) and prior adjuvant therapies was assessed in the doxorubicin-containing arm using multivariate logistic regression analysis.

**Results:** Twenty-nine studies published from 1975 to 1999 were retrieved for a total of 2234 women with advanced breast cancer enrolled in the doxorubicin-containing arms. There was a significant decrease in response rate to doxorubicin as first-line treatment over time that resisted adjustment for important differences in therapeutic management [odds ratio for global response = 0.89, 95% confidence interval (CI) 0.81 to 0.99].

**Conclusions:** Although only one drug (doxorubicin) in one clinical context (advanced breast cancer) has been analyzed, our findings support the use of double blind methodology whenever possible when assessing subjective endpoints and encourage further studies aimed at defining the clinical relevance of a wish bias in medicine.



Original article *Annals of Oncology* 13: 470–473, 2002

## Does a drug do better when it is new?

R. Fossati\*, C. Confalonieri, G. Apolone, S. Cavuto & S. Garattini



Thy wish was father to that thought ....

Shakespeare, King Henry IV

Figure 1. Global response rate by year.



## Does a drug do better when it is new?

R. Fossati\*, C. Confalonieri, G. Apolone, S. Cavuto & S. Garattini

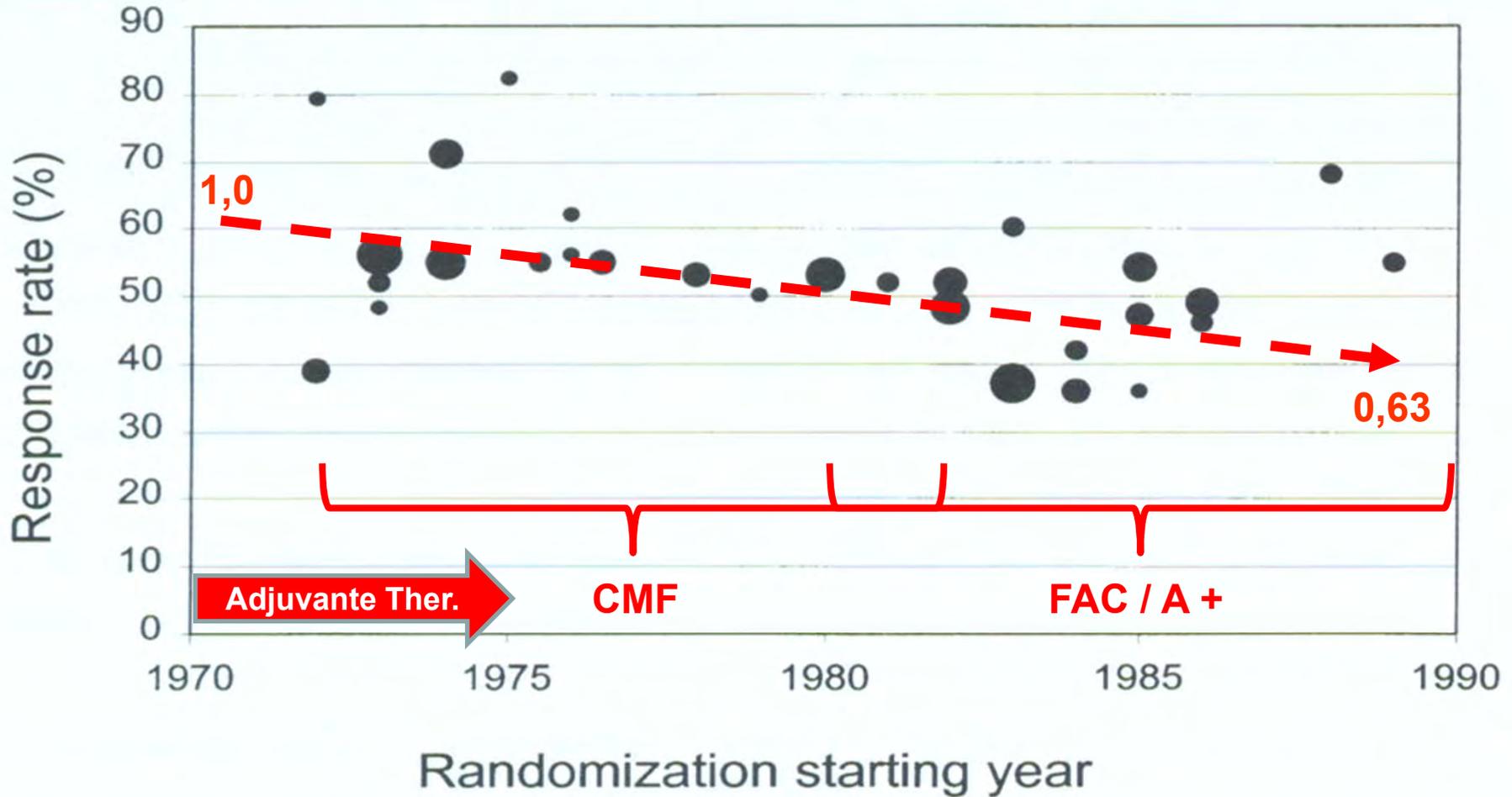


Figure 1. Global response rate by year.

## Does chemotherapy improve survival in advanced breast cancer? A statistical overview

R.P. A'Hern<sup>1\*</sup>, S.R. Ebbs<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Cancer Research Campaign, Clinical  
Dentistry, 123 Coldharbour Lane, Lon

*Response rate in arm  
with higher response rate  
(%)*

*Estimated  
median survival  
(months)*

**Summary** The relative efficacies of cytotoxic cancer are generally assessed by comparing prolong survival but trials rarely demonstrate that chemotherapy does not prolong survival.

The correlation between response rates a between arms with unequal response rates in In 73% of comparisons the group with the hi ( $P < 0.001$ ). Weighted linear regression showe rates and survival ( $P < 0.001$ ). The number c

Baseline	20	→	18.0
	30		21.4
	40		23.4
	50	→	24.4
	60		24.5
	70		23.6

## Does chemotherapy improve survival in advanced breast cancer? A statistical overview

R.P. A'Hern<sup>1\*</sup>, S.R. Ebbs<sup>2</sup>

*Response rate in arm*

*Estimated*

**Steigerung der Dosisintensität erreicht ein Plateau bei der Lebenserwartung**

**Summary** The relative efficacies of cytotoxic cancer are generally assessed by comparing prolong survival but trials rarely demonstrate that chemotherapy does not prolong survival.

The correlation between response rates and survival in trials with unequal response rates in between arms with unequal response rates in In 73% of comparisons the group with the higher response rate had a significantly longer survival ( $P < 0.001$ ). Weighted linear regression showed a significant correlation between response rates and survival ( $P < 0.001$ ). The number of patients in each arm was 1000.

	(%)		(months)
Baseline	20	→	18.0
	30		21.4
	40		23.4
	50	→	24.4
	60		24.5
	70		23.6



## Duration of Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials

Alessandra Gennari, Martin Stockler, Matteo Puntoni, Mariapia Sormani, Oriana Nanni, Dino Amadori, Nicholas Wilcken, Mauro D'Amico, Andrea DeCensi, and Paolo Bruzzi

See accompanying editorial on page 2129

From Galliera Hospital; University of Genoa; National Cancer Research Institute, Genoa; Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori, Meldola, Forlì-Cesena, Italy; Royal Prince Alfred Hospital, Sydney Cancer Center, Sydney; Westmead Hospital, Westmead, Australia.

Submitted August 6, 2010; accepted December 13, 2010; published online ahead of print at www.jco.org on April 4, 2011.

Supported by the Italian Association for Cancer Research (AIRC).

Presented at the 46th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, June 4-8, 2010, Chicago, IL, and at the 35th Annual Congress of the European Society of Medical Oncology, October 8-12, 2010, Milan, Italy.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.

Corresponding author: Alessandra

### A B S T R A C T

#### Purpose

To evaluate the effect of different first-line chemotherapy durations in patients with metastatic breast cancer (MBC) on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS).

#### Methods

We searched literature databases to identify randomized controlled trials that compared different chemotherapy durations in the first-line treatment of MBC. Only trials with unconfounded comparisons of additional cycles of chemotherapy were included. The main outcome measures for this analysis were OS and PFS. Published data from retrieved studies were analyzed according to standard meta-analytic techniques.

#### Results

We found 11 randomized clinical trials including 2,269 patients. Longer first-line chemotherapy duration resulted into a significantly improved OS (hazard ratio [HR], 0.91; 95% CI, 0.84 to 0.99;  $P = .046$ ) and PFS (HR, 0.64; 95% CI, 0.55 to 0.76;  $P < .001$ ). There were no differences in effects on either OS or PFS between subgroups defined by time of random assignment, study design, number of chemotherapy cycles in the control arm or concomitant endocrine therapy.

#### Conclusion

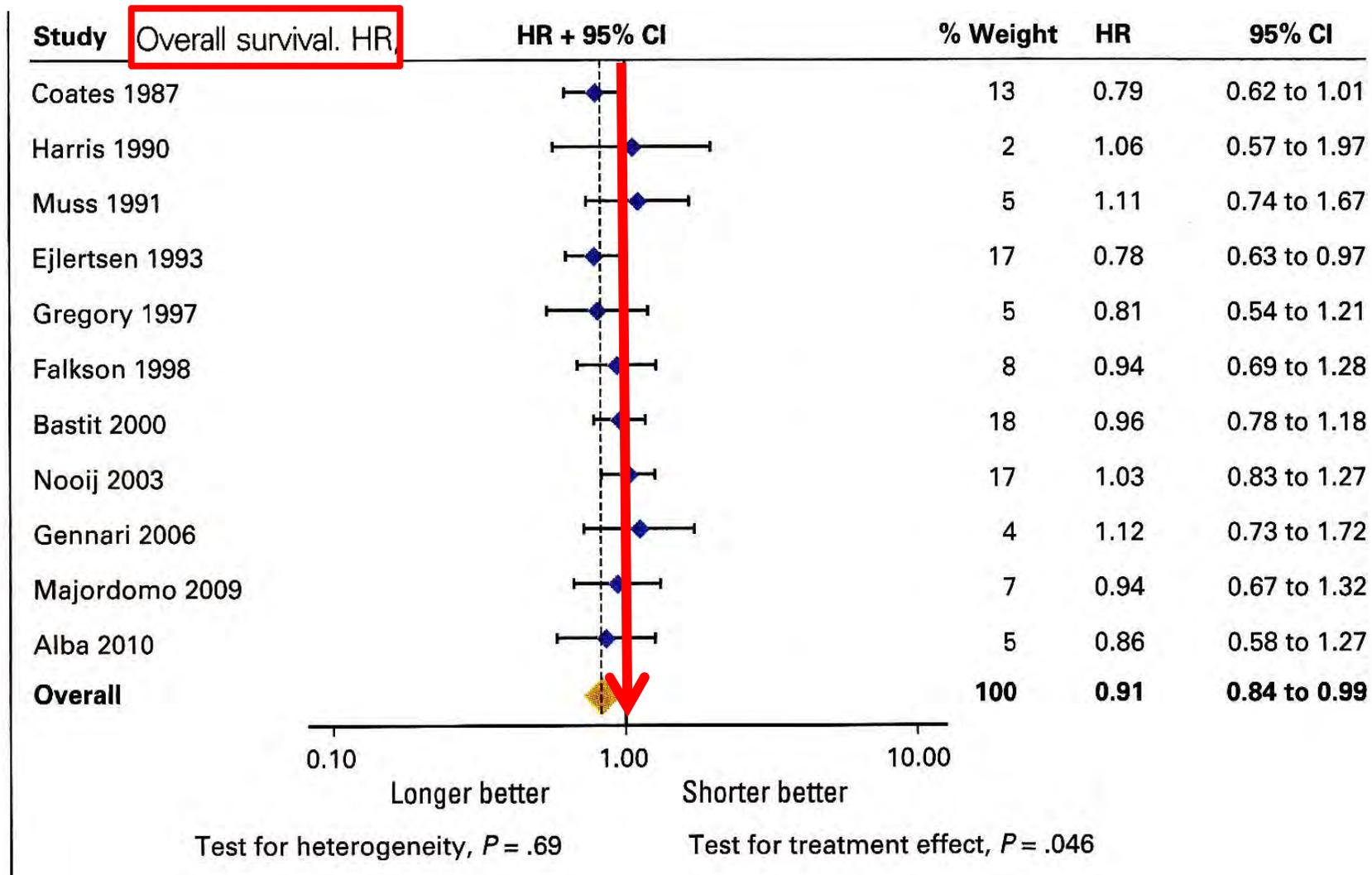
Longer first-line chemotherapy duration is associated with marginally longer OS and a substantially longer PFS.

*J Clin Oncol* 29:2144-2149. © 2011 by American Society of Clinical Oncology



# Duration of Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials

Alessandra Gennari, Martin Stockler, Matteo Puntoni, Mariapia Sormani, Oriana Nanni, Dino Amadori, Nicholas Wilcken, Mauro D'Amico, Andrea DeCensi, and Paolo Bruzzi



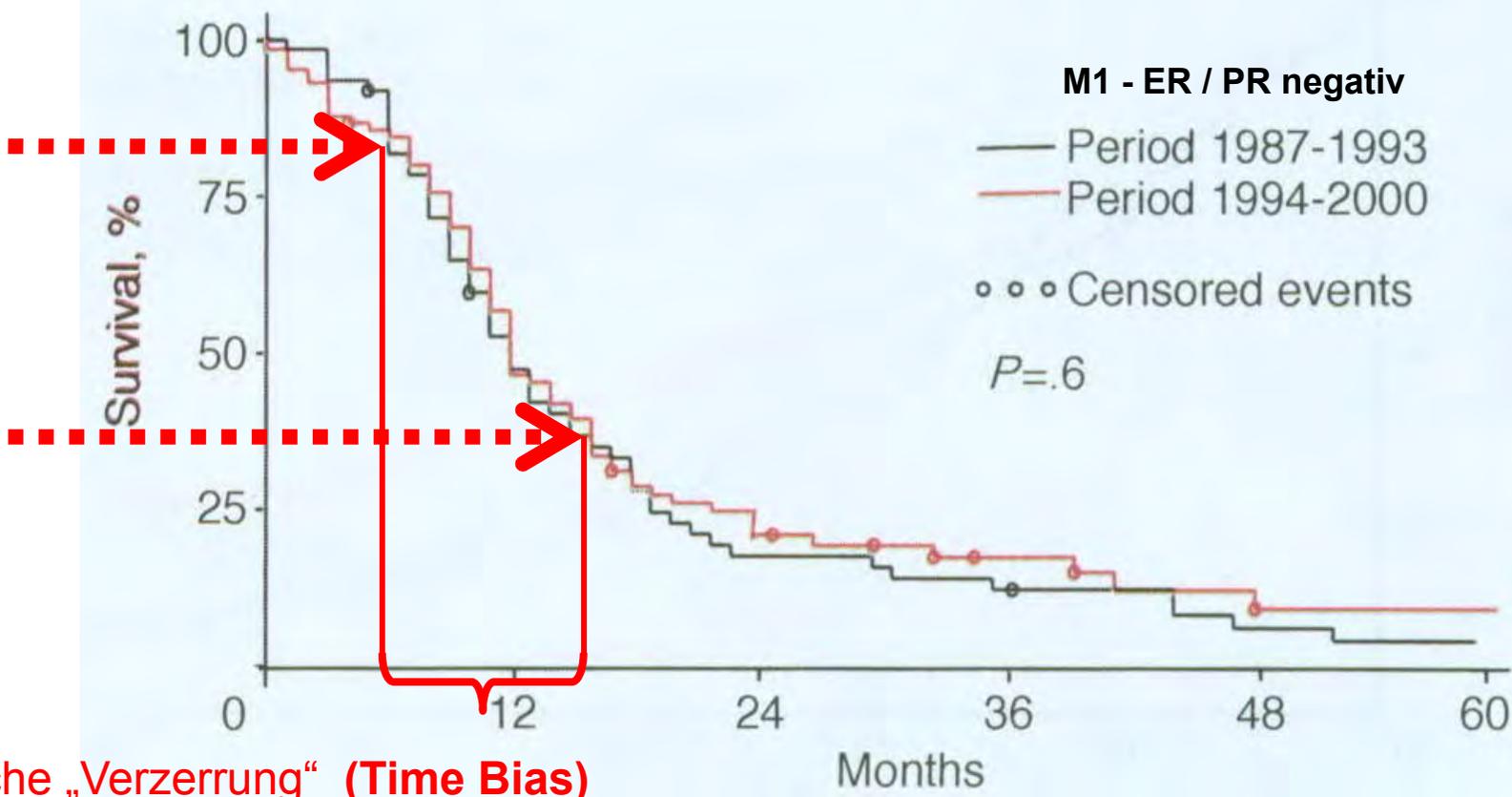


## Breast Cancer With Synchronous Metastases: Trends in Survival During a 14-Year Period

Fabrice Andre, Khemaies Slimane, Thomas Bachelot, Arianne Dunant, Moise Namer, Alain Barrelier, Omar Kabbaj, Jean Philippe Spano, Hugo Marsiglia, Roman Rouzier, Suzette Delaloge, and Marc Spielmann

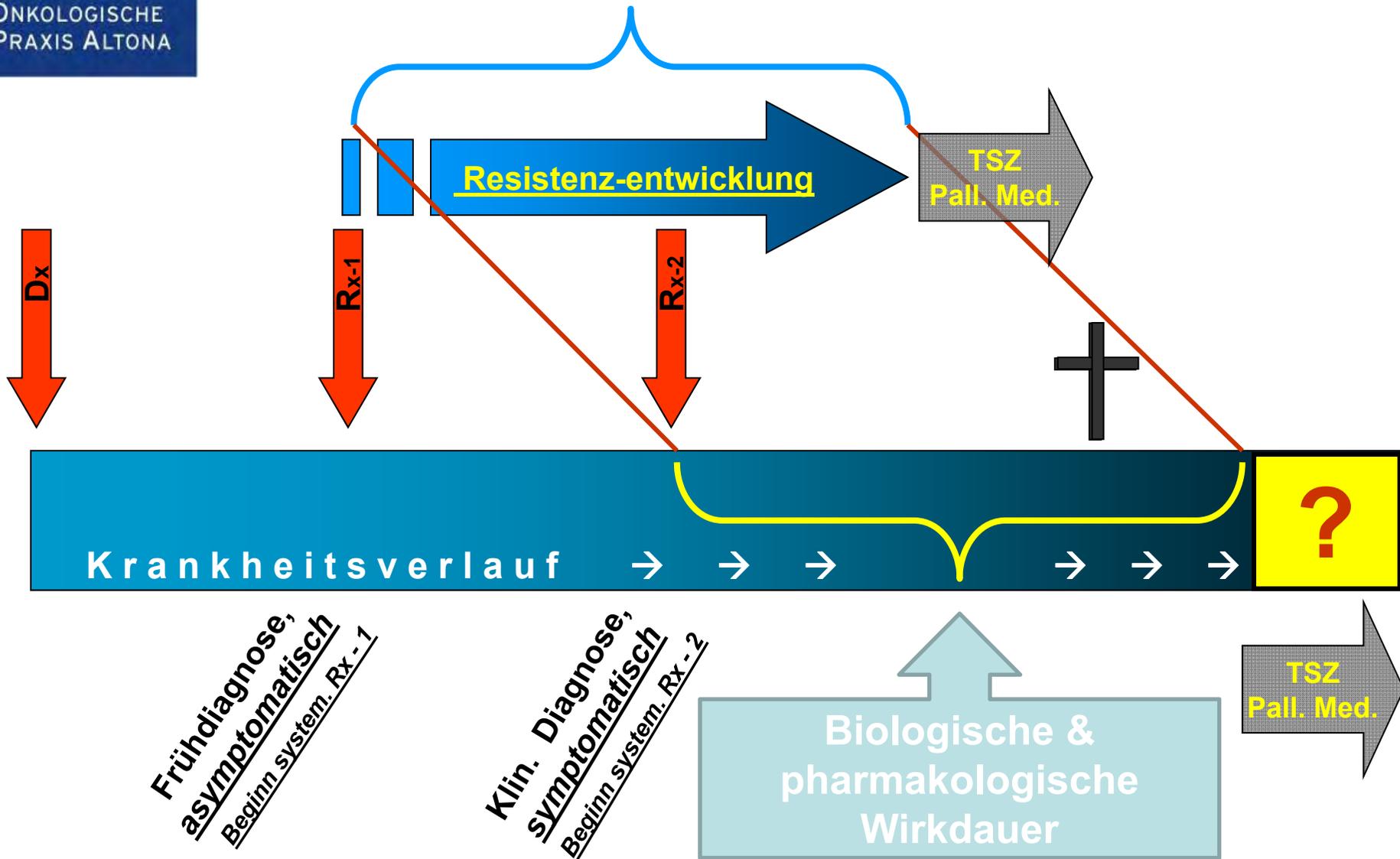
From the Breast Cancer Unit, Institut Gustave Roussy, Villejuif; Department

### A B S T R A C T



Zeitliche „Verzerrung“ (Time Bias)

# M + Stadium: Zeitlich begrenzte Wirksamkeit einer systemischen Chemotherapie: Zytostatika wie STI





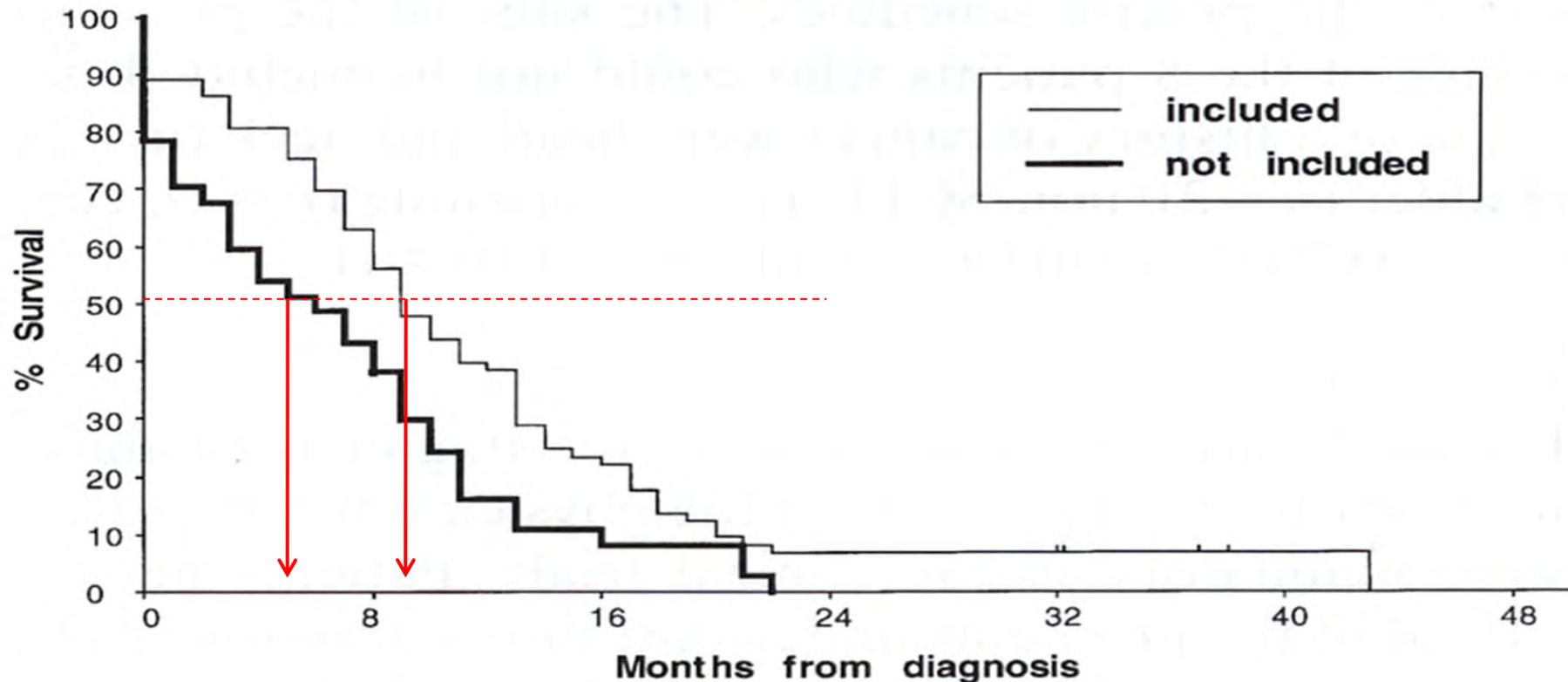
## Original article

*Annals of Oncology* 10: 809–815, 1999.

© 1999 Kluwer Academic Publishers. Printed in the Netherlands.

### Small-cell lung cancer: Patients included in clinical trials are not representative of the patient population as a whole

V. Cottin,<sup>1,2,5</sup> D. Arpin,<sup>2</sup> C. Lasset,<sup>3</sup> J.-F. Cordier,<sup>2</sup> J. Brune,<sup>2</sup> F. Chauvin<sup>3</sup> & V. Trillet-Lenoir<sup>1,4</sup>





## Does Palliative Chemotherapy Palliate? Evaluation of Expectations, Outcomes, and Costs in Women Receiving Chemotherapy for Advanced Ovarian Cancer

By Catherine Doyle, Michael Crump, Melania Pintilie, and Amit M. Oza

**Table 3. Overall Improvement in QL With Treatment**

	% of Patients With Overall Improvement	Duration of Improvement/Days	
		Median	Range
EORTC domain			
Physical	26	41	8-165
Role	22	35	9-120
Cognitive	43	30	10-135
Emotional	52	107	14-237
Social	35	55	21-215
Global	43	63.5	36-174



**Palliative therapy of melanoma patients with fotemustine. Inverse relationship between tumour load and treatment effectiveness. A multicentre phase II trial of the EORTC–Melanoma Cooperative Group (MCG)**

**Table 2.** Response to treatment with fotemustine

Response	Eligible patients (%)		Non eligible patients (%)		Total (%)	
Complete remission	2	(2)	—		2	(1.4)
Partial remission	10	(10)	2	(4.8)	12	(8.6)
<u>Objective remission</u>	12	(12)	2	(4.8)	14	(10)
No change	17	(17)	5	(11.9)	22	(15.7)
Progressive disease	29	(29.6)	9	(21.4)	38	(27.1)
Early progressive disease	36	(36.7)	15	(35.7)	51	(36.4)
<u>Early death due to progressive disease</u>	1	(1)	3	(7.1)	4	(2.9)
<u>Inevaluable</u>	3	(3)	8	(19)	11	(7.9)
Total	98	(100)	42	(100)	140	(100)



Changes in tumor load and in somatic complaints (excluding those cycles where no somatic complaints were recorded before the cycle). The entries indicate the assessments of changes in tumor load and in somatic complaints. Only cycles where somatic complaints were recorded at the beginning of the cycle ( $n = 117$ ) are included. There is no correlation between change in tumor load and somatic complaints ( $p > 0.05$ ). There is also no correlation between decreased tumor load and decreased somatic complaints ( $p > 0.05$ )

Somatic complaints	Tumor load			$\Sigma$
	Decreased	Unchanged	Increased	
Decreased	10	15	3	28
Unchanged	15	32	12	59
Increased	4	23	3	30
$\Sigma$	29	70	18	117



**EIN TRAUM**

**VOM**

**LAZARUS –**

**EFFEKT ?**

Evangeliar Heinrich III 1043  
Codex Aureus Escorialiensis

**Ludwig W.D.**  
Vorsitzender Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft.

**DGHO – Kongress Basel 1. 10. 2011**

**EMEA 1995 - 2004**

Zulassung von **14** neuen Onkologika in **27** Indikationen

In **85 %** signifikante Verbesserung der TTP / PFS / ORR

Verlängerung der Überlebenszeit liegt zwischen **0 und 3,7** Monaten

*Sullivan R., Fojo T., Grady C. et al.: Lancet Oncology 2011; 12: 933 ff*

Weltweit erkranken jährlich **12.000.000** an Krebs

Daran sterben jährlich **7.500.000** ~ **62,5 %**

Kosten ca. **895. 000.000.000 \$**



## Absolute benefits of medical therapies in phase III clinical trials for breast and colorectal cancer

B. Seruga<sup>1</sup>, P. C. Hertz<sup>1</sup>, L. Wang<sup>2</sup>, C. M. Booth<sup>3</sup>, D. W. Cescon<sup>1</sup>,  
M. Krzyzanowska<sup>1</sup> & I. F. Tannock<sup>1\*</sup>

Departments of <sup>1</sup>Medical Oncology and Hematology and <sup>2</sup>Biostatistics, Princess Margaret Hospital and University of Toronto, Toronto and <sup>3</sup>National Cancer Institute of Canada, Kingston, Ontario, Canada

Received 4 September 2009; revised 27 October 2009; accepted 28 October 2009

**Background:** Phase III randomized clinical trials (RCTs) have become larger and are powered to detect small absolute benefits. Temporal changes in absolute benefits of experimental medical therapies reported in RCTs are unknown.

**Methods:** We identified all RCTs with sample size  $\geq 200$  evaluating experimental medical therapies for breast and colorectal cancer published from 1975 to 2007. We assessed changes over three decades in absolute differences in time-to-event end points between experimental and control arms by (i) the usual method (i.e. at one point) and (ii) as the area between time-to-event curves up to a predefined time.

**Results:** We identified 236 eligible RCTs of which 57% ( $N = 135$ ) evaluated adjuvant treatments. Experimental treatments became more often compared with active treatments (48% versus 59% versus 81%;  $P < 0.0001$ ). Median absolute benefits of experimental adjuvant treatments decreased but outcomes in control arms improved with time. For RCTs evaluating metastatic disease, there were no changes in absolute benefit over time but incremental monthly costs of new approved treatments increased with time by 100-fold ( $P < 0.0001$ ).

**Conclusion:** In RCTs of breast and colorectal cancer, new effective adjuvant treatments show decreasing absolute benefit, while new treatments of metastatic disease show unchanging levels of benefit at rapidly escalating costs.



HÄMATOLOGISCH-  
ONKOLOGISCHE  
PRAXIS ALTONA



Sharon Begley enjoys making sense of complex topics in neuroscience, genetics, psychology and health care. She has covered science for Newsweek and the Wall Street Journal.

HEALTH CARE

# The Best Medicine

A quiet revolution in comparative effectiveness research just might save us from soaring medical costs

By Sharon Begley

01  
10  
01  
10

**I**T WAS THE LARGEST AND MOST IMPORTANT INVESTIGATION of treatments for high blood pressure ever conducted, with a monumental price tag to match. U.S. doctors enrolled 42,418 patients from 623 offices and clinics, treated participants with one of four commonly prescribed drugs, and followed them for at least five years to see how well the medications controlled their blood pressure and reduced the risk of heart attack, stroke and other cardiovascular problems. It met the highest standards of medical research: neither physicians nor their patients knew who was

placed in which treatment group, and patients had an equal chance of being assigned to any of the groups. Such randomized controlled trials have long been unmatched as a way to determine the safety and efficacy of drugs and other treatments. This one, dubbed ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), cost an estimated \$120

million and took eight years to complete. The results, announced in December 2002, were stunning: the oldest and cheapest of the drugs, known as thiazide-type diuretics, were more effective at reducing hypertension than the newer, more expensive ones. Furthermore, the diuretics, which work by ridding the body of excess fluid, were better at reducing the risk of developing heart failure, of being hospitalized and of having a stroke. ALLHAT was well worth its premium cost, argued the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), which ran the trial. If patients were prescribed diuretics for hypertension rather than the more expensive medications, the nation would save \$3.1 billion every decade in prescription drug costs alone—and hundreds of millions of dollars

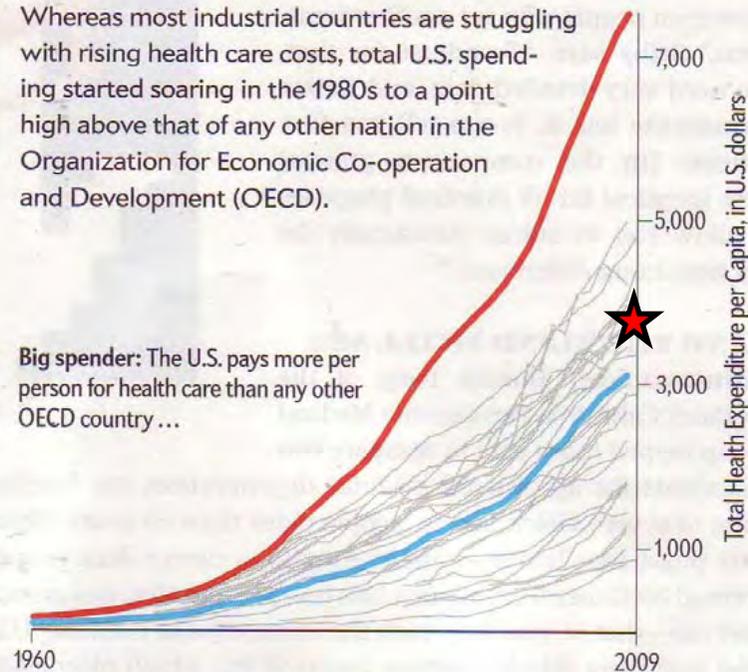
34 Scientific American, July 2011

Illustration by Alex Nabeaux

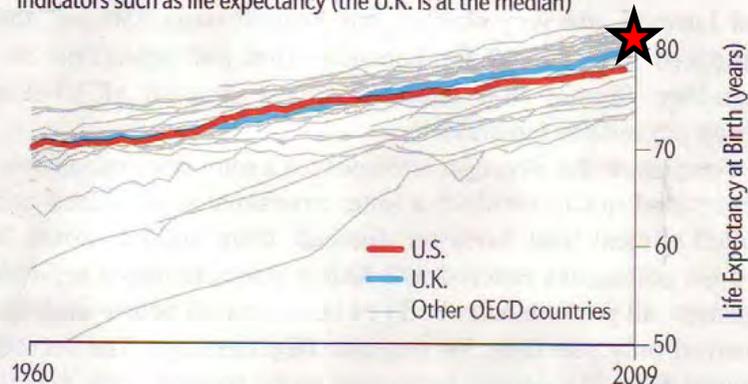
## GLOBAL CONTEXT

# Are We Getting Our Money's Worth?

Whereas most industrial countries are struggling with rising health care costs, total U.S. spending started soaring in the 1980s to a point high above that of any other nation in the Organization for Economic Co-operation and Development (OECD).



... but falls to the back of the pack when it comes to health indicators such as life expectancy (the U.K. is at the median)





## Slowing the Growth of Health Care Costs — Learning from International Experience

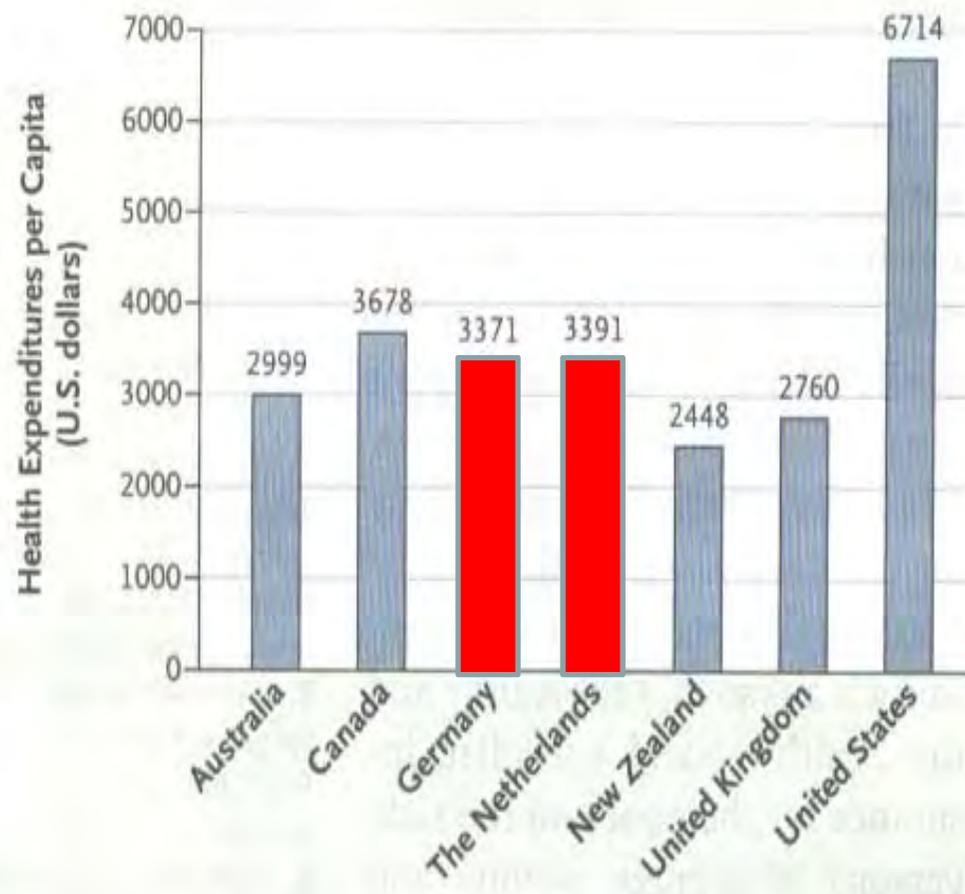
Davis K, NEJM: 2008; 359: 1751 -55

High health care expenditures and the growing number of people without health insurance set the United States apart from

health spending as high, as what is achieved in other countries (see graphs).

The United States has been

nology, including electronic repositories of patient medical information, across sites of care; easy access to primary care, including organized systems of 24-hours care; a strong role for government in negotiating payment for care; and payment systems that reward preventive care, management of chronic conditions, care coordination, and health outcomes rather than volume of services.





# Wissenschaft

## Was darf ein Monat Leben kosten?

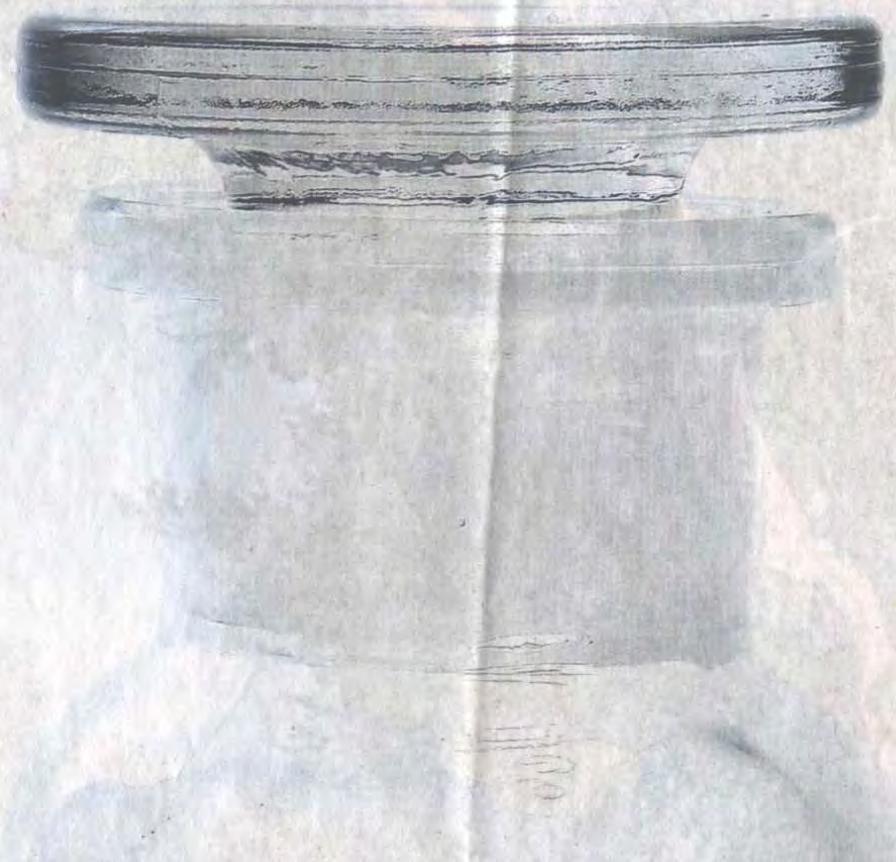
Neue Medikamente versprechen Krebskranken Hoffnung. Doch in der Praxis sind die Erfolge begrenzt und teuer erkaufte. Es ist nur noch eine Frage der Zeit, bis sie rationiert werden.

*Von Nicola Kubrt*

**D**ie Ferien sind dringend nötig. Seit einer Woche hat Anna Brinckmann „drug holidays“, auf ärztliche Anweisung. Sie soll sich erst einmal von den Nebenwirkungen ihres Medikaments erholen. Die Berlinerin kennt das, sie hat schon mehrere Chemotherapien mit Er-

der Hautausschlag, desto besser schlägt die Therapie an. „So bitter das ist“, hatte ihr die Ärztin erklärt.

Anna Brinckmann leidet an Darmkrebs im späten Stadium. Wie viel länger Darmkrebspatienten durch die Einnahme von Erbitux leben, wurde in verschiedenen Studien untersucht. Eine davon er-





HÄMATOLOGISCH-  
ONKOLOGISCHE  
PRAXIS ALTONA

SKANDINAVISCHES GESUNDHEITSSYSTEME

# Priorisierung statt verdeckter Rationierung



## Erfolge und aktueller Stand der palliativen Chemotherapie

1980 - 1990 - 2000 - 2010

### I. Patientenbezogen:

- Statt „Chemo“ des Tumors, ganzheitliche Behandlung des kranken Menschen
- Berücksichtigung psychosozialer Aspekte des Patienten und der Angehörigen [Therapiewunsch, Therapietreue, Adherence]
- Wahrhaftigkeit und Hoffnung erhalten im Umgang mit dem Kranken

### II. Arztbezogen:

- Dominierende Bedeutung des onkologischen Teams
- Interdisziplinäre und interprofessionelle Kooperation
- Sicherstellung der Struktur- und Prozeßqualität:  
Belegte Qualifikationen des Onkologen und seiner Mitarbeiter  
Wissenschaftliche begründete Krankenversorgung  
Therapie – Protokoll statt „Schema“
- Gesundheitsökonomisches Bewußtsein



# Erfolge und aktueller Stand der palliativen Chemotherapie

1980 - 1990 - 2000 - 2010

## III. Krankheitsbezogen:

➤ Allgemeine biologische Faktoren [Alter, Ko- und Polymorbidität, Geriatrie ...]

### Unterbehandlung – ein Problem bei multimorbiden Patienten

*Redelmeier DA, Tan S, Booth GL. The treatment of unrelated disorders in patients with chronic medical diseases. N Engl J Med 1998;338:1516–20.*

**F**ragestellung: Wie viele Medikamente sind für die ausreichende Behandlung eines Patienten mit multiplen Erkrankungen optimal? Liegen die Gefahren eher in einer Überbehandlung, die eine Zunahme der unerwünschten Begleiteffekte, Medikamenteninteraktionen und eine mangelhafte Compliance nach sich zieht, oder in einer Unterbehandlung, die sich nur auf die führende Problematik konzentriert, den Kranken aber bezüglich seiner Komorbidität mangelhaft versorgt?

**H**intergrund: „Mutter Natur hat kein Mitleid.“ Eine Erkrankung feilt nicht vor einer anderen. Nach den Gesetzen der Wahrscheinlichkeit stellen sich mit zunehmendem Alter bei ein und demselben Individuum mehrere Leiden unabhängig voneinander ein. Allgemein betrachtet finden Nebenerkrankungen dann eine geringere Aufmerksamkeit, wenn sie gleichzeitig mit einem größeren Problem auftreten. Selbst wenn der Arzt die Wahrscheinlichkeitsgesetze beherrscht, läuft er Gefahr, bei einem Zusammentreffen verschiedener Erkrankungen die Bedeutung der einzel-

nen zu unterschätzen. In einer einfallsreichen Untersuchung prüften Redelmeier et al. aus den Abteilungen für Innere Medizin und Klinische Epidemiologie die Medikationen, die die Senioren der Region entweder für eine einzelne oder zwei gleichzeitig behandlungsbedürftige Erkrankungen erhielten.

**P**atienten und Methodik: Untersucht wurden 1.344.145 Einwohner Ontarios, die 1995 mindestens 65 Jahre alt waren und im Rahmen des nationalen Gesundheitsprogramms (Ontario Drug Benefit Program) kostenfrei Medikamente erhielten. Patienten mit Diabetes mellitus wurden durch die Verordnung von Insulin, solche mit Lungenemphysem durch die Verordnung von Ipratropiumbromid und solche mit psychotischen Syndromen durch die Verordnung von Haloperidol identifiziert. Für jede dieser chronischen Erkrankungen wurde eine hiervon unabhängige Behandlung selektiert: eine Östrogensubstitution bei Patienten mit Diabetes, lipidsenkende Medikamente für solche mit Lungenemphysem und die Gabe

von Antirheumatika bei Patienten mit Psychosen.

**E**rgebnisse: Die 30669 Patienten mit Diabetes mellitus erhielten signifikant seltener eine Östrogensubstitutionstherapie im Vergleich zur Kontrollpopulation (2,4 vs. 5,9%,  $p < 0,01$ ). Die Wahrscheinlichkeit, keine Östrogensubstitution zu erhalten, lag bei 60% (odds ratio 0,40; 95%-Konfidenzintervall 0,37–0,43). Entsprechende Ergebnisse fanden sich bei den 56779 Kranken mit Lungenemphysem und einer lipidsenkenden Therapie (odds ratio 0,69; 95%-Konfidenzintervall 0,67–0,72;  $p < 0,001$ ) und den 17.336 Patienten mit psychotischen Syndromen, denen eine antirheumatische Therapie vorenthalten wurde (odds ratio 0,59; 95%-Konfidenzintervall 0,57–0,62;  $p < 0,01$ ).

**S**chlußfolgerung: 65jährige und ältere mit chronischen Erkrankungen werden bei gleichzeitigem Auftreten anderer Leiden diesbezüglich unterbehandelt. Ärzte, die Patienten mit chronischen Leiden betreuen, sollten sich der Gefahr einer Unterbewertung nachgeordneter Erkrankungen bewußt sein und darauf achten, ihren Patienten nicht wesentliche Medikamente vorzuenthalten.

*Korrespondenzadresse: D. A. Redelmeier, Sunnybrook Health Science Centre, G-151, 2075 Bayview Ave., Toronto, ON M4N 3M5, Canada.*

# Erfolge und aktueller Stand der palliativen Chemotherapie

1980 - 1990 - 2000 - 2010

## III. Krankheitsbezogen:

- Allgemeine biologische Faktoren [Alter, Ko- und Polymorbidität, Geriatrie ...]
- Individuelle onkologische Faktoren [Karnofsky Index, Possinger Skala...]
- Tumorbiologie [Endokr.Rezeptoren, erbb2, Ki67, p53, uPA+PAI-1..]

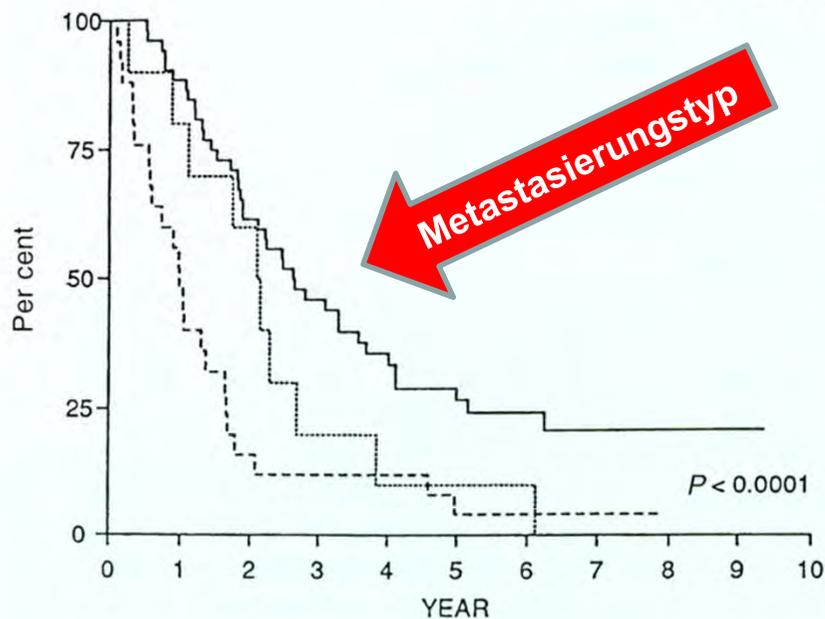
**Prognosebewertungsskala mit Gewichtung von Prognosefaktoren für systemische Therapiemaßnahmen im metastasierten Erkrankungsstadium.** (Nach Possinger 1993)

Kriterien	Punkte
<b>Krankheitsfreies Intervall</b>	
> 2 Jahre	1
≤ 2 Jahre	3
<b>Metastasenlokalisierung</b>	
Knochen, Haut, Weichteile, Erguß	je 1
Knochenmarkkarzinose (mit peripherer Zytopenie)	4
Lunge (≤ 10 Knoten)	3
Lunge (> 10 Knoten)	5
Lymphangiosis pulmonis (mit klinischer Symptomatik)	6
Leber	6
<b>Rezeptorstatus</b>	
positiv	1
unbekannt	2
negativ	3
<b>Prognoseeinstufung</b>	
günstig	< 7
intermediär	7–10
ungünstig	≥ 11



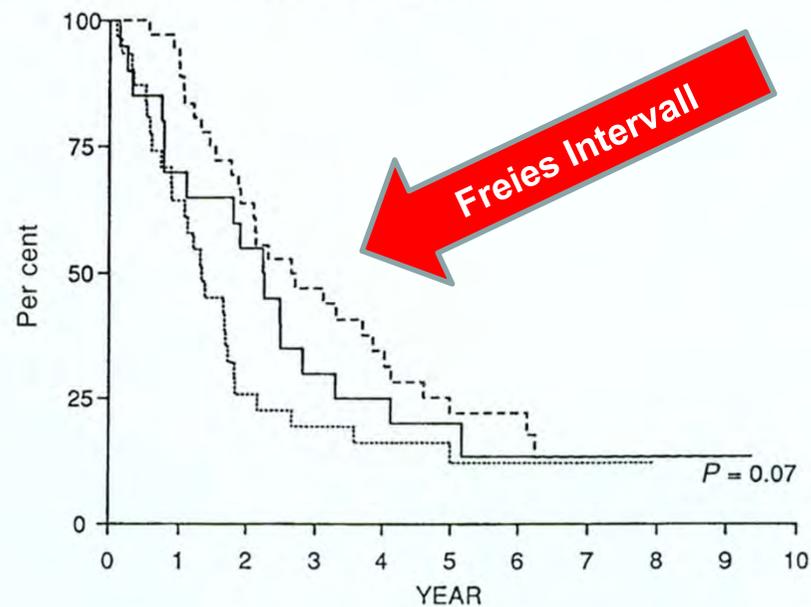
## Retreating Recurrent Breast Cancer with the same CMF-containing Regimen used as Adjuvant Therapy

M. Castiglione-Gertsch, M. Tattersall, A. Hacking, A. Goldhirsch, A. Gudgeon, R.D. Gelber, J. Lindtner, A. Coates, J. Collins, M. Isley, H.-J. Senn and C.-M. Rudenstam for the International Breast Cancer Study Group



Site	Dead	Total	% 5-yr survival	(S.E.)
— Soft Tissue	39	52	27	(6)
..... Bone	10	10	10	(9)
- - - - Viscera	24	25	4	(4)

Figure 1. Survival from start of relapse therapy according to dominant metastatic site for all 87 patients.



Interval (months)	Dead	Total	% 5-yr survival	(S.E.)
— ≤ 12	17	20	20	(9)
..... >12-24	27	31	12	(6)
- - - - > 24	29	36	22	(7)

Figure 2. Survival from start of relapse therapy according to therapy-free interval for all 87 patients.

## Erfolge und aktueller Stand der palliativen Chemotherapie

1980 - 1990 - 2000 - 2010

### III. Krankheitsbezogen:

- Allgemeine biologische Faktoren [Alter, Ko- und Polymorbidität, Geriatrie ...]
- Individuelle onkologische Faktoren [Karnofsky Index, Possinger Skala...]
- Tumorbilogie [Endokr.Rezeptoren, erbb2, Ki67, p53, uPA+PAI-1..]

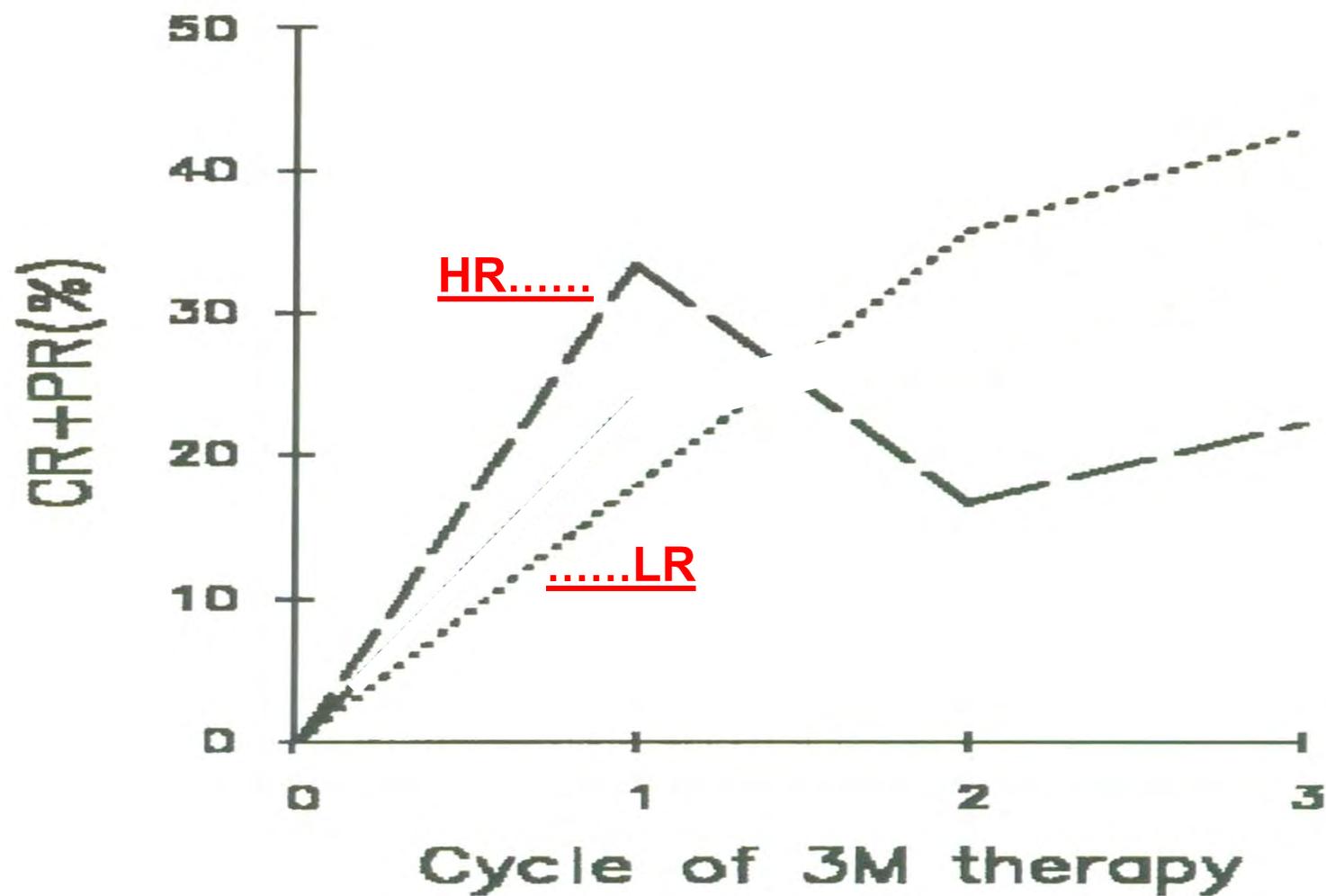
### IV. Pharmakologie:

- Risikoprofil maßgebend für Dosisintensität (Remissionsdruck)
- Umschriebene Indikation für die Polychemotherapie



## The Kinetics of Response are different in High-Risk and Low-Risk Patients with Metastatic Breast Cancer<sup>1</sup>

F. Porzsolt, G. Meuret for the Regional Breast Cancer Study Group Tumor Center Ulm





# Intensification of Chemotherapy Dosage in Advanced Breast Cancer

B. Brockmann<sup>a</sup> A. Dietzmann<sup>b</sup> P. Reitzig<sup>a</sup> K. Possinger<sup>b</sup>

Onkologie 1999;22:128–132

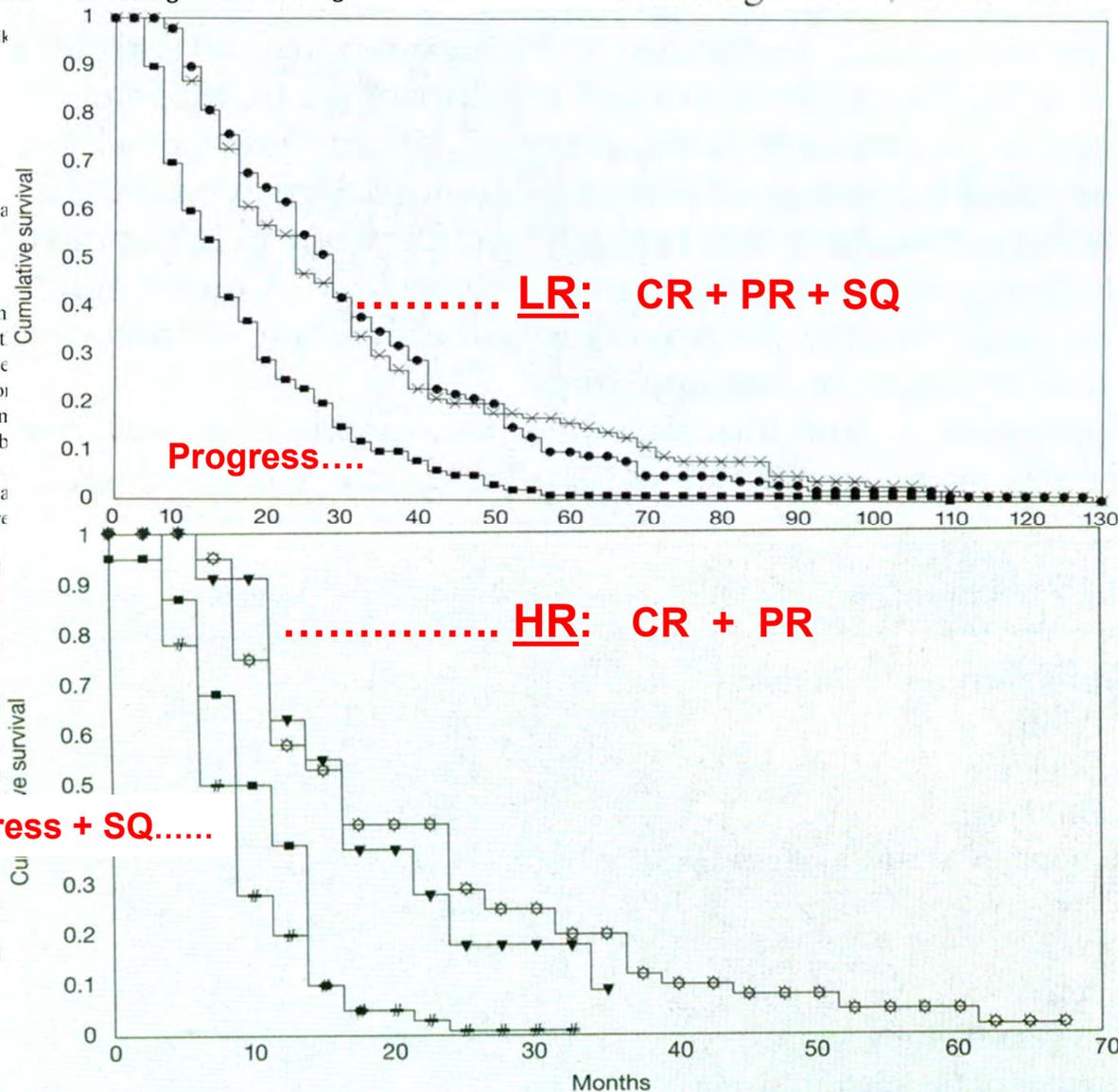
<sup>a</sup> Onkologische Fachklinik, HUMAINE Klinik  
<sup>b</sup> Medizinische Klinik II, Charité Berlin

### Key Words

Breast cancer · Chemotherapy · Metastasis

### Summary

**Background:** There has not been any median survival times in patients with cancer in the past decades. We still lack complete remission rates as a result of conventional chemotherapy. It was the aim of this study to find out whether there is a subgroup of patients who can gain survival benefit by chemotherapy. In 450 patients with metastasized breast cancer, the time to progression was measured in relation to the relative chemotherapy. Of this group, which received hormone therapy as the first therapy, those patients were selected who got complete remission as the first and exclusive therapeutic response as prognostic features. Statistical calculations according to Wilcoxon's life-table method showed that the survival time of the whole group of patients, survival time differ significantly from survival time of patients with complete remission (p=0.5). This result differed from the group of patients which received chemotherapy as the first mode of treatment. In this group, patients with complete remission (partial responders) show a significantly longer survival time (p=0.02 or 0.006) compared to patients with stable disease. **Conclusion:** In patients with advanced breast cancer, complete remission is a result of tumor regression. To gain a survival benefit in patients, it therefore is necessary to achieve complete remission as high as possible.



## Erfolge und aktueller Stand der palliativen Chemotherapie

1980 - 1990 - 2000 - 2010

### III. Krankheitsbezogen:

- Allgemeine biologische Faktoren [Alter, Ko- und Polymorbidität, Geriatrie ...]
- Individuelle onkologische Faktoren [Karnofsky Index, Possinger Skala...]
- Tumorbiologie [Endokr.Rezeptoren, erbb2, Ki67, p53, uPA+PAI-1..]

### IV. Pharmakologie:

- Risikoprofil maßgebend für Dosisintensität (Remissionsdruck)
- Umschriebene Indikation für die Polychemotherapie
- Suboptimale Dosierung nachteilig (Adherence)
- Plateau-effekt bei supra-maximaler Dosierung (Hochdosis)



## Second and subsequent lines of chemotherapy for metastatic breast cancer: what did we learn in the last two decades?

F. Cardoso, A. Di Leo\*, C. Lohrisch, C. Bernard, F. Ferreira & M. J. Piccart

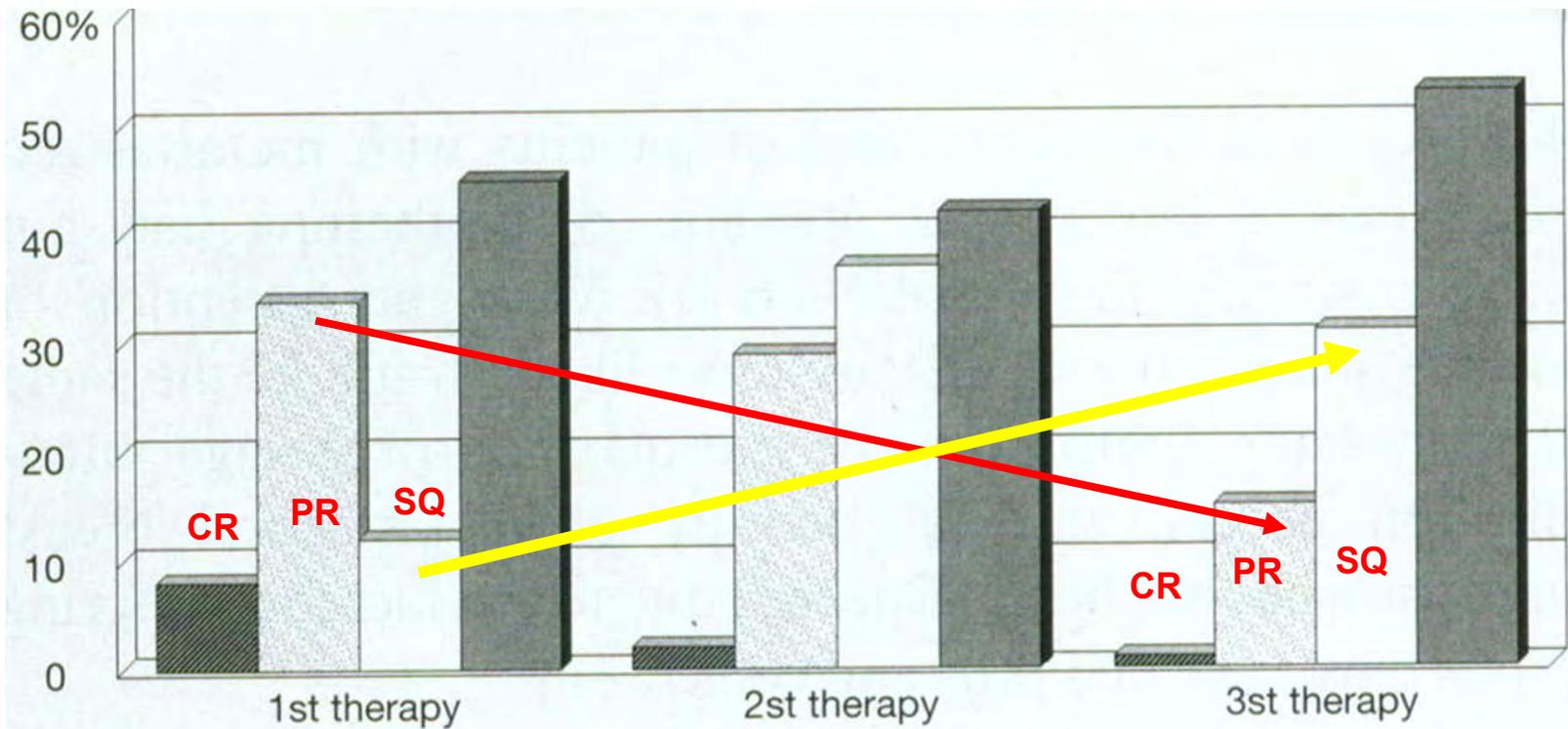
*'It matters not how long we live, but how.'*  
*Festus, Philip James Bailey*

Study						OS	QOL
Jones [33]						15 vs 31 vs <sup>a</sup>	Similar
Nabholtz [7]	Anthracycline resistant	Total 392; eligible 387	Docetaxel vs mitomycin + vinblastine	30% vs 11.6% <sup>a</sup>	19 vs 11 ws <sup>a</sup>	11.4 vs 8.7 ms <sup>a</sup>	Similar
O'Shaughnessy [34]	Anthracycline resistant	Total 511; ≥2nd line 340	Docetaxel + capecitabine vs docetaxel	41.6% vs 29.7% <sup>a</sup>	6.1 vs 4.2 ms <sup>a</sup>	14.5 vs 11.5 ms <sup>a</sup>	Similar
Sjostrom [15]	Anthracycline resistant	Total 283; eligible 267	Docetaxel vs methotrexate→5-FU	42% vs 21% <sup>a</sup>	6.3 vs 3 ms <sup>a</sup>	10.4 vs 11.1 ms <sup>a</sup>	Similar
Henderson [35] (phase II/III)	1 prior line of CT for MBC	Total 325; eligible 272	Mitoxantrone vs doxorubicin	20.6% vs 29.3% <sup>a</sup>	104 vs 70 ds <sup>a</sup>	273 vs 268 ds	Higher toxicity in arm 2
Joensuu [19]	0 or 1 prior line of CT for MBC	Total 303; eligible 294; 2nd line 162	Epirubicin→mitomycin vs CEF→mitomycin + vinblastine	14% vs 6% <sup>b</sup>		10 vs 8 ms <sup>c</sup>	Better in arm 1
Chan [28]	Prior alkylating agents	Total 326; eligible 322; 2nd line 174	Docetaxel vs doxorubicin	47.8% vs 33.3% <sup>a</sup>	26 vs 21 ws	15 vs 14 ms	Similar
Norris [37]	No prior anthracycline or vinca alkaloid	Total 303; eligible 300; 2nd line 75	Doxorubicin + vinorelbine vs doxorubicin	30% vs 24% <sup>b</sup>	4.3 vs 5.3 ms <sup>b</sup>	9.4 vs 11.3 ms <sup>b</sup>	Similar



## Second and subsequent lines of chemotherapy for metastatic breast cancer: what did we learn in the last two decades?

F. Cardoso, A. Di Leo\*, C. Lohrisch, C. Bernard, F. Ferreira & M. J. Piccart



**Fig. 3.** Rates (%) of therapy results of several kinds of systemic therapy in the **high-risk group** n = 143.

- Complete remission
- Partial remission
- Unchanged
- Progression



# A Single Scale for Comparing Dose-Intensity of All Chemotherapy Regimens in Breast Cancer: Summation Dose-Intensity

By W. Hryniuk, E. Frei III, and F.A. Wright

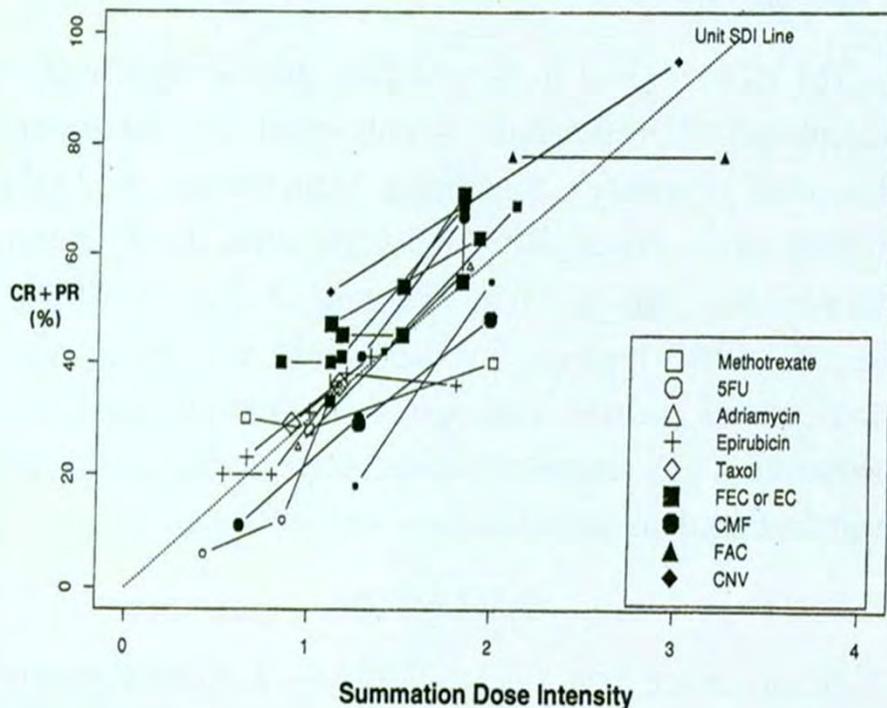


Fig 10. **CR + PR rates versus SDI** in randomized first-line chemotherapy trials that tested dose (intensity) in metastatic breast cancer. Symbol size is proportional to the number of cases. Solid lines connect the arms of individual trials. (---) Line fit to the data ( $P < .001$ ).

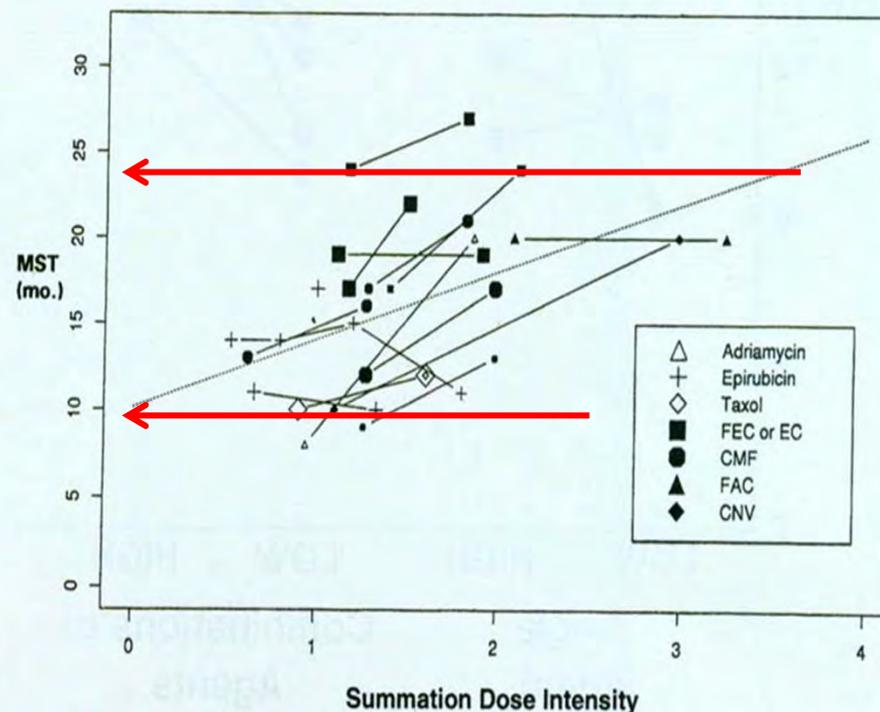
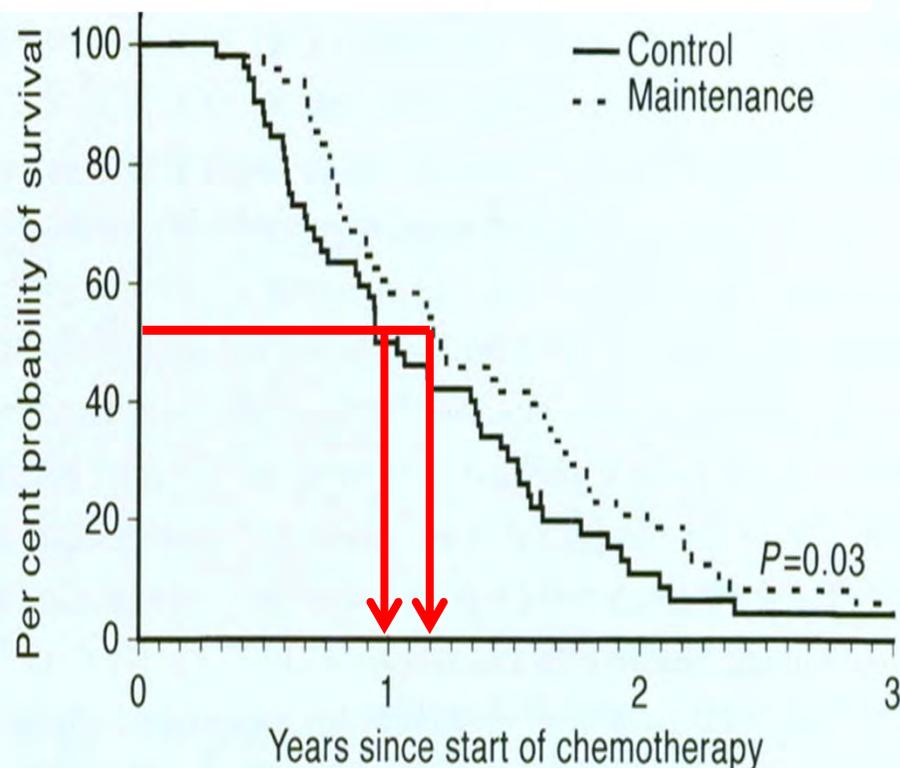
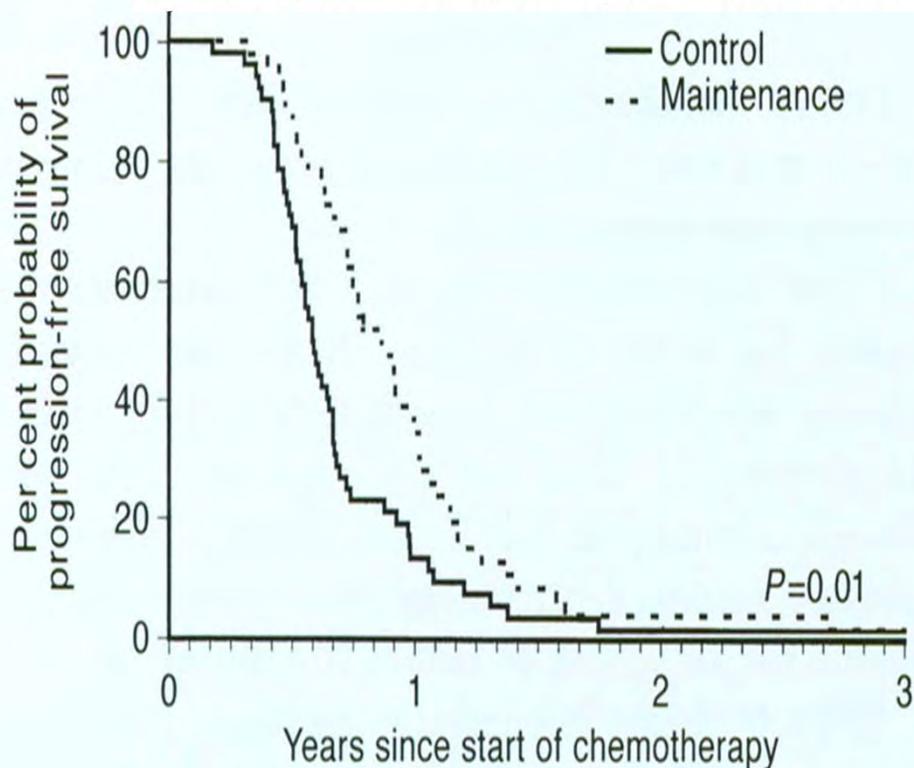


Fig 12. **Median survival (in months) versus SDI** in randomized (first-line) chemotherapy trials that tested dose (intensity) in metastatic breast cancer. Symbol size is proportional to the number of cases. Solid lines connect the arms of individual trials. (---) Fit regression line ( $P = .013$ ).



## A Randomised Trial of Six Versus Twelve Courses of Chemotherapy in Metastatic Carcinoma of the Breast

These results indicate no clinical advantage for giving maintenance chemotherapy in order to prolong survival of patients with metastatic breast cancer. © 1997 Published by Elsevier Science Ltd.

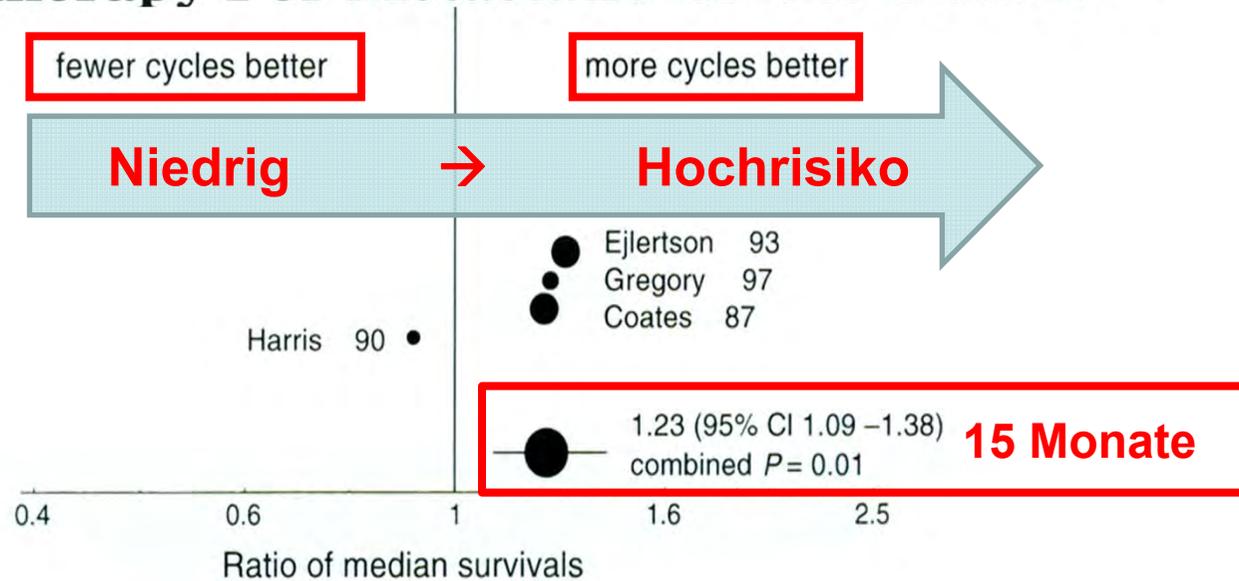




PII: S0959-8049(97)00257-8

**Editorial**

**Chemotherapy For Metastatic Breast Cancer —**



Author, Year	Experimental arm (exp)	Control arm (con)	Subjects	Median Survival (months)			Logrank P-value	Reference
				Exp	Con	Exp/Con		
Ejlertson B, 93	FEC × 24 + tam	FEC × 8 + tam	318	23	18	1.28	0.03	8
Coates A, 87	continuous AC or CMF	intermittent AC or CMF	305	11	9	1.22	0.14	2,9
Gregory R, 97	MMM or VAC or VEC × 12	MMM or VAC or VEC × 6	100	13	11	1.24	0.26	3
Harris A, 90	continuous Mitoxantrone	Mitoxantrone × 4	43	11	12	0.92	NS	10
<b>Weighted Combination</b>	<b>More Cycles</b>	<b>Fewer Cycles</b>	<b>766</b>			<b>1.23</b>	<b>0.01</b>	

## Erfolge und aktueller Stand der palliativen Chemotherapie

1980 - 1990 - 2000 - 2010

### III. Krankheitsbezogen:

- Allgemeine biologische Faktoren [Alter, Ko- und Polymorbidität, Geriatrie ...]
- Individuelle onkologische Faktoren [Karnofsky Index, Possinger Skala...]
- Tumorbilogie [Endokr.Rezeptoren, erbb2, Ki67, p53, uPA+PAI-1..]

### IV. Pharmakologie:

- Risikoprofil maßgebend für Dosisintensität (Remissionsdruck)
- Umschriebene Indikation für die Polychemotherapie
- Suboptimale Dosierung nachteilig (Adherence)
- Plateau-effekt bei supra-maximaler Dosierung (Hochdosis)
- Begleitmedikation
- Pharmakologische Interaktionen



## AGO S 3 Leitlinien Mammakarzinom:

### Palliative Chemotherapie Dauer

Oxford / AGO  
LOE GR

---

Solange wie **therapeutischer Index** positiv bleibt

- |   |                 |   |    |
|---|-----------------|---|----|
| ▪ Therapie bis zum besten Ansprechen                    | 2b              | B | +  |
| ▪ Therapie bis zur Progression                          | 2b              | B | +  |
| ▪ Wechsel auf alternatives Schema vor einer Progression | 2b <sup>a</sup> | B | -  |
| ▪ Therapiestopp bei                                     | 1c              | A | ++ |
| ▪ Progression   |                 |   |    |
| ▪ Nicht zu beherrschender Toxizität                     |                 |   |    |



**Stimmt noch die Maxime:**

*„Die Früherkennung einer systemischen Metastasierung verlängert die Leidenszeit, nicht die Lebenszeit!“<sup>1</sup>“*

**Ja, gilt weiterhin!**

**Müssen wir umdenken?**

*Eine wachsende Zahl therapeutischer Optionen trägt zu einer signifikanten Verlängerung des Überlebens bei.  
Die frühzeitige Aufdeckung einer systemischen Metastasierung ist daher entscheidend!<sup>2</sup>*

**Bisher leider nein!**

**Oder gibt es neue Perspektiven?**

**Ja, mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit!**

**Remissionsrate und Lebenserwartung lassen sich durch eigene aktive Lebensführung nachhaltig verbessern!**

<sup>1</sup> Kleeberg U.R. DKK 1976 <sup>2</sup> Seeber S. DGS Freiburg 2004



HÄMATOLOGISCH-  
ONKOLOGISCHE  
PRAXIS ALTONA

**Körperliche Aktivität  
während und nach der  
Behandlung  
verbessert die  
Lebenserwartung,  
abhängig von  
Tumorstadium,  
Therapiemodalität und  
Lebensstil.**

## Physical Exercise in Cancer Patients During and After Medical Treatment: A Systematic Review of Randomized and Controlled Clinical Trials

Ruud Knols, Neil K. Aaronson, Daniel Uebelhart, Jaap Fransen, and Geert Aufdemkampe

### A B S T R A C T

#### Purpose

To systematically review the methodologic quality of, and summarize the evidence from trials examining the effectiveness of physical exercise in improving the level of physical functioning and psychological well-being of cancer patients during and after medical treatment.

#### Methods

Thirty-four randomized clinical trials (RCTs) and controlled clinical trials were identified, reviewed for substantive results, and assessed for methodologic quality.

#### Results

Four of 34 trials met all (seven of seven) methodologic criteria on the Delphi criteria list. Failure to conceal the sequencing of treatment allocation before patient recruitment, failure to blind the outcome assessor, and failure to employ an intention-to-treat analysis strategy were the most prevalent methodologic shortcomings. Various exercise modalities have been applied, differing in content, frequency, intensity, and duration. Positive results have been observed for a diverse set of outcomes, including physiologic measures, objective performance indicators, self-reported functioning and symptoms, psychological well-being, and overall health-related quality of life.

#### Conclusion

The trials reviewed were of moderate methodologic quality. Together they suggest that cancer patients may benefit from physical exercise both during and after treatment. However, the specific beneficial effects of physical exercise may vary as a function of the stage of disease, the nature of the medical treatment, and the current lifestyle of the patient. Future RCTs should use larger samples, use appropriate comparison groups to rule out the possibility of an attention-placebo effect, use a comparable set of outcome measures, pay greater attention to issues of motivation and adherence of patients participating in exercise programs, and examine the effect of exercise on cancer survival.

From the Department of Rheumatology and Institute of Physical Medicine, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland; Division of Psychosocial Research and Epidemiology, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam; Department of Rheumatology, University Medical Center, Nijmegen; University of Professional Education, Department of Health, Faculty Chair of Health and Lifestyle and Department of Physical Therapy, Utrecht, the Netherlands.

Submitted February 20, 2004; accepted February 1, 2005.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest are found at the end of this article.

Address reprint requests to Ruud Knols, MSc, PT, Department of Rheumatology and Institute of Physical Medicine, University Hospital Zurich, Gloriastrasse 25, 8091 Zurich, Switzerland; e-mail: ruud.knols@usz.ch.

© 2005 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/05/2316-3830/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2005.02.148

*J Clin Oncol* 23:3830-3842. © 2005 by American Society of Clinical Oncology



## Cancer Survival: Time to Get Moving? Data Accumulate Suggesting a Link Between Physical Activity and Cancer Survival

Wendy Demark-Wahnefried, *School of Nursing and Department of Surgery, Duke University Medical Center, Durham, NC*

Last year, an article by Holmes et al<sup>1</sup> rocked the research community involved in cancer survivorship. The article reported a significant protective association between increased physical activity that occurred after the diagnosis of breast cancer and recurrence, cancer-related mortality, and overall mortality among a cohort of 2,987 stage I to III breast cancer survivors nested within the Nurse's Health Study. This year, Meyerhardt et al<sup>2,3</sup> add to this growing body of research with findings from two separate studies that appear in this issue of the *Journal of Clinical Oncology*. Both of these prospective studies focused on colorectal cancer and each found a protective association with postdiagnosis physical activity.

One of these studies closely paralleled the previous work of Holmes et al<sup>1</sup> as it explored the association between physical activity undertaken after diagnosis and its relationship to mortality (overall and cancer specific) using the same cohort, the same survey instrument to assess physical activity, the same exclusionary criteria, and a similar analysis plan.<sup>2</sup> Given the lower incidence of colorectal cancer, as compared with breast cancer, far fewer cases of colorectal cancer (573 v 2,987) were identified within the Nurse's Health Study cohort. Even with fewer cases, the study by Meyerhardt et al<sup>2</sup> found significant protective associations with increasing levels of physical activity. Both studies found reductions in overall risk of mortality with 9+ metabolic equivalent task (MET)-hours per week of physical activity; however, although significant benefits were observed for breast cancer-specific mortality at the 9+ MET-hours per week cut point, for colorectal cancer-specific mortality, the cut point was 18+ MET-hours per week. In translating this information into useful clinical guidelines, 9 MET-hours per week is roughly equivalent to four to five weekly 30-minute sessions of brisk walking, whereas 18 MET-hours per week assumes exercise sessions that are double in duration or frequency, or more strenuous in nature (see Table 2 in Meyerhardt et al<sup>3</sup>). In this report, Meyerhardt et al<sup>2</sup> present additional analyses and evidence that distinguishes that these protective associations are independent of premorbid levels of physical activity. Indeed, the research team is to be applauded for their careful work, which clearly suggests that it is physical activity that occurs postdiagnosis that is associated with an improved prognosis, rather than exercise habits established before disease. Such data have obvious import for clinical practice, as do the confirmatory findings of the second study by Meyerhardt et al<sup>3</sup> appearing in this journal.

This study was performed on a cohort of 832 patients participating in the Cancer and Leukemia Group B adjuvant therapy trial sponsored by the National Cancer Institute comparing weekly fluorouracil (FU) and leucovorin versus weekly irinotecan, FU, and leucovorin (CALGB 89803) in stage III colon cancer.<sup>3</sup> One of this study's primary strengths was its reliance on the clinical trial framework. As such, the effects of confounding may have been minimized, given that the sample was composed solely of individuals who underwent a complete surgical resection and were found to have regional lymph node metastases (no evidence of distant metastases), and who had received one of two specified chemotherapeutic regimens. In addition, physical activity assessments were specifically timed in relation to treatment course (6 months post-therapy) and standardized methods were used for follow-up of cancer-related end points. Indeed, this study provides a successful example of how clinical research can augment classic epidemiologic studies to answer research questions. One approach relies on well-defined, circumscribed samples and assessing outcomes specifically in relation to disease or treatment course, and the other approach relies on broad-based samples to obtain results that are more readily generalizable.

Findings of this clinical study indicated significantly lower rates of recurrence and increased disease-free survival with 18+ MET-hours per week of physical activity, with data showing relative reductions in risk of recurrence that approached 50% in both crude and adjusted analyses—associations that were durable even after the exclusion of participants who may have had underlying occult disease (such as those who had died or were found to have recurrences within 6 months of physical activity assessment). Associations with overall survival were not as strong and 95% CIs were much broader; nevertheless, the association was still significant in adjusted analyses. From the article, it is not known whether these other causes of death were from diseases where proven associations with physical activity exist, such as cardiovascular disease, or from other causes of mortality not traditionally linked to exercise.

The results of this clinical study corroborate the epidemiologic findings of Holmes et al<sup>1</sup> and Meyerhardt et al<sup>2</sup> reviewed in the preceding paragraphs and suggest reduced relative risks that approximate 50% to 60% for both recurrence and overall mortality among those who reported higher levels of physical activity, as compared with those who were sedentary.<sup>3</sup> Again, it should be



Die Einschätzung des World Cancer Research Fund (WCRF, London, [www.wcrf.org](http://www.wcrf.org)) zu den präventiven Effekten körperlicher Bewegung auf die Entwicklung von Malignomen liest sich, als habe ein Gericht ein Urteil gefällt: „Das Expertengremium kommt zu dem Ergebnis, dass regelmäßige körperliche Aktivität der Neubildung von bösartigen Tumoren vorbeugen kann. Speziell für Kolonkarzinome und für hormonabhängig wachsende Tumoren der weiblichen Brustdrüse in der Postmenopause ist die Evidenz für protektive Effekte sehr hoch.“ Das Statement steht im aktuellen Bericht des WCRF, unter anderem Grundlage für Empfehlungen der World Health Organization zur Gesundheitsprävention. Systematisch bewertet wurden die wichtigsten publizierten Studien zu der Frage, wie Faktoren des Lebensstils das Risiko für die Krebsentstehung beeinflussen.

„Die Bedeutung, die regelmäßige körperliche Bewegung für die Primärprävention von Malignomen, wahrscheinlich aber auch für die Vorbeugung von Rezidiven hat, also für die Tertiärprävention, wird bislang in Deutschland unterschätzt, und vor allem ist die Botschaft nicht konkret genug in der breiten Bevölkerung angekommen“, sagt Dr. Holger Krakowski-Roosen, Leiter der Arbeitsgruppe Sport und Krebs am Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg (DKFZ).

Gesundheitspolitisch wird die Problematik immer dringender, wie die epidemiologischen Zahlen verdeutlichen: Die relativen (zur Lebenserwartung der allgemeinen Bevölkerung ins Verhältnis gesetzten) Fünfjahresüberlebensraten steigen seit den 70er-Jahren an und wurden für Krebsdiagnosen zwischen 2000 und 2004 auf 60 Prozent für Frauen und 53 Prozent für Männer geschätzt (1). Bei Krebsdiagnosen nach diesem Zeitraum (bis 2008) dürfte es im Vergleich zu einer Diagnose fünf Jahre zuvor noch einmal ein Plus von durchschnittlich vier Prozentpunkten bei den Fünfjahresüberlebensraten geben, schätzt Prof. Dr. med. Hermann Brenner vom DKFZ. Ursache seien unter anderem Früherken-

A 444

## „Sport ist so wichtig wie ein Krebsmedikament“

Körperliche Aktivität ist mit einem geringeren Risiko für Malignome assoziiert, bei Tumorkranken bessern sich Fatigue und Kachexie. Noch aber wird Bewegung zu wenig in die Therapie integriert.



**Körperliche Aktivität** beugt offenbar der Entwicklung von Tumoren vor, wie Kolon- und Mammakarzinomen.

nungsmaßnahmen und bessere Therapieoptionen.

So wird Krebs immer häufiger eine chronische Erkrankung. Und die Inzidenz stark altersabhängiger Malignome wie des Prostatakarzinoms dürfte wegen der demografischen Entwicklung weiter steigen.

Körperliche Aktivität ist einer von vielen Lebensstilfaktoren, der mit geringeren Krebsrisiken assoziiert

ist. Eine der aktuellsten Studien, die auf primär tumorpräventive Effekte von Bewegung hinweisen, ist im vergangenen Jahr publiziert worden: eine populationsbasierte Kohortenanalyse von Forschern des Karolinska-Instituts in Stockholm/Schweden und der Harvard Medical School in Boston/USA (2). Nicola Orsini und Kollegen haben die Diagnosen von 40 708 Männern im Alter zwischen 45 und 79 Jahren seit 1998 ausgewertet und auf Korrelationen mit körperlichen Aktivitäten untersucht (durchschnittlich sieben Jahre). Die Aktivität wurde in metabolische Äquivalenten (MET; ein MET entspricht etwa einem Energieverbrauch von 1 kcal/kg Körpergewicht und Stunde) angegeben. Körperliche Aktivität von etwa vier MET-Stunden pro Tag (circa eine Stunde schnelles Gehen am Tag) war mit einer um 16 Prozent verminderten Inzidenz aller Tumoren assoziiert im Vergleich zu jenen Teilnehmern, die sich nach eigenen Angaben kaum bewegten. Schon eine halbe Stunde Bewegung korrelierte mit einer um 33 Prozent geringeren Krebsmortalität, mit höherer Aktivität nahmen die Unterschiede zur Gruppe der körperlich Trägern weiter zu.

Speziell für Kolonkarzinome werden im Bericht des WCRF insgesamt 53 Kohorten- und vier Fallkontrollstudien berücksichtigt, wobei circa zwei Drittel Reduktionen des relativen Risikos für die Entwicklung von Kolonkarzinomen zwischen zehn und 60 Prozent ergaben. Eine im Februar dieses Jahres publizierte Metaanalyse von 52 Studien konstatiert ebenfalls eine inverse Beziehung zwischen Bewegung und der Häufig-

## Konsequenzen aus den epidemiologischen Daten zur Lebenserwartung im metastasierten Stadium

**Lauterbach – Ideologie** zur vertragsärztlichen Onkologie:

- Nix gut „Ungenügend im Vergleich zur Zentrumsmedizin“
- Zu teuer „ Diagnostik und Therapie aus pekuniären Gründen“
- Korruptiert durch AWB & IGELeistungen



### **NIO – Konzept:**

- Kommunale statt Zentrumsmedizin
- Palliative Therapie gemäß „Remissionsdruck“
- Vorzug für Mono- statt Polychemotherapie
- Vorzug für „alte“ Medikamente / Generika
- Cave „Lazarus – Effekt“, kostenbewusste Ordination
- Integration Palliativmedizin (SAPV) in häusliche Versorgung
- Dokumentation in klinischen Krebsregistern



**Beginnen  
pausieren  
beenden .....**

- Wann **Beginnen**?  
Abhängig vom Remissionsstadium, Abwägung von Risiken:  
**Tumorbiologie**, Metastasierungstyp, Progredienz, Komorbidität, Verfassung  
➤ **besten wissenschaftlicher Evidenz**,  
➤ **klinischer Erfahrung**,  
➤ **Patientenwerten**  
Niedriges & intermediäres & Hochrisiko  
Erreichen einer Stabilisierung, bei > Toxizität, > Therapiemüdigkeit, Intermediäres & Hochrisiko  
& **multiprofessioneller Kooperation**  
Versuch Intervalle zu spreizen bei Hochrisiko  
Hinweis für Progress unter laufender Therapie (morpholog., serolog.)
- Wann **Beenden**?  
AZ und Wunsch des Patienten,  
Zahl & Effekt der vorausgegangenen medikamentösen Interventionen,  
Rat des interdisziplinären onkologischen Arbeitskreises
- Was **bedenken**?  
Erkenntnis einer begrenzten Lebenserwartung,  
Lazarus-Syndrom?  
Frühe Integration palliativmedizinischer Begleitung,  
schon ab Dokumentation einer systemischen Metastasierung,  
**Studien?**