

Keine Hoffnung, nirgends? S. Lochlann Jain beim SABCS 2007

 bcaction.de/keine-hoffnung-nirgends-sarah-lochlann-jain-beim-sabcs-2007

25. September 2008

(Last Updated On: 18. Mai 2022)

von Gudrun Kemper

SABCS, das alljährlich in Texas, USA stattfindende „San Antonio Breast Cancer Symposium“, ist der weltweit bedeutendste Kongress für die Brustkrebsforschung. In der 100. Ausgabe der „Source“ berichtet auch S. Lochlann Jain noch einmal nachträglich über diese Veranstaltung (Reflections on the 2007 San Antonio Breast Cancer Symposium). Selbst betroffen, setzt sich die habilitierte Dozentin von der Stanford Universität wissenschaftlich mit Brustkrebs auseinander und arbeitet zurzeit an einem Buch zu Krebs. In ihrem Blog schreibt sie, je mehr sie herausfindet, desto entsetzter ist sie. (The more I find out, the more horrified I am.)

Inhalt [[Ausblenden](#)]

Statistiken

Das erste, was Jain bei ihrer Recherche zur Behandlung von Brustkrebs mit Chemotherapie ansprang, waren die Resultate aus randomisierten kontrollierten Studien (sogenannten „RCTs“), die einheitlich Verbesserungen des Überlebens von etwa fünf bis sieben Monaten zeigten. Eine der Fragen, die sich beim Lesen der Studien bei ihr einstellten, war beispielsweise, warum jemand für sechs Monate in Therapie gehen sollte, wenn es dabei um einen Überlebensvorteil von fünf Monaten geht. Es sähe danach aus, dass fünf Monate den Durchschnitt repräsentierten. Jede individuelle Patientin kann eine von den wenigen sein, bei denen die Therapie funktioniert – oder auch nicht. Die Strategie der Chemotherapie „*Wie-passt-ein-Individuum-in-eine-bevölkerungsbezogene-Statistik*“ wird von der Wissenschaftlerin kritisch hinterfragt.

Die unvermeidliche Standardfrage: Willst Du die Chemo oder nicht?

Von den jährlich durchschnittlich rund 65.000 Frauen, die bei einer nodalnegativen Brustkrebserkrankung in den USA eine Chemotherapie erhalten, profitierten nur 5.000, so Jain. Wenn diese Zahlen stimmten, wäre das jede 13. Patientin. Jede hofft, dass sie das große Los gezogen hat. Doch es bleibe ein Lotteriespiel, bei dem viele bisher mitgemacht haben, mit einer erwähnenswerten Ausnahme: Rose Kushner. Die Brustkrebsaktivistin lehnte die Chemotherapie – ebenso wie die auf Brustkrebs spezialisierte und selbst betroffene Ärztin Annegret Bayerl aus Deutschland übrigens – ab, weil sie ihr zu toxisch war. Das ist aber auch schon alles. Wir sind schließlich alle sehr beschäftigt, beschreibt Jain den Ist-Zustand seit gut 30 Jahren und der Onkologe brauche nur eine Antwort: Willst Du die Chemo haben oder nicht?

Von Eckwerten und Surrogatmarkern

Jain fragt: Wie ziehen Patientinnen, Wissenschaft und Ärzte ihre Schlüsse aus den Informationen, die RCTs im Zusammenhang mit Brustkrebs generieren? Trotz des Status', den RCTs als „Goldstandard“ heute in der evidenzbasierten Medizin einnehmen, ist man in den meisten Bereichen dennoch weit weg von dem, was man als „unverzerrt“ bezeichnen könnte. Es wird unendlich viel geforscht. Die Ergebnisse sind jedoch weder transparent, noch leicht recherchierbar, oftmals sogar unzugänglich und langfristig werden sie oftmals auch nicht nachhaltig verfolgt. Mit anderen Worten, wir haben zwar Daten, doch deren Aussagen sind von nur beschränktem Wert. Jain beklagt beispielsweise das Fehlen von standardisierten Definitionen für solche Eckwerte wie „Time to Progression“ und „Disease Free Survival“, die für die Verzerrungen mit verantwortlich sind.

Time to Progression (TTP):

Zeitspanne, bis die Tumorerkrankung fortschreitet. Die „Time to Progression“ ist definiert als die Zeitspanne, nach der eine Tumorprogression erkennbar wird.

Disease Free Survival (DFS):

Das sogenannte „krankheitsfreie Überleben“, also das Überleben, bis wieder Krankheitssymptome diagnostiziert werden.

Nicht validiert

Beide Eckwerte werden als sogenannte „Surrogatmarker“, also als Ersatzwert für das Gesamtüberleben, genutzt. Doch Jain betont, dass diese Praxis nicht validiert ist.

Exkursion in die Landwirtschaft

Die in der Medizin eingesetzten RCTs haben ihren Ursprung in der Landwirtschaft. Düngemittel wurden auf einem identisch großen Stück Land verglichen, um die Auswirkungen von unterschiedlichen Mengen Regen, Sonne und anderen umweltbezogenen Faktoren zu untersuchen. So konnten – zumindest in der Theorie – die Düngemittel statistisch bewertet werden. Je größer die Anzahl der untersuchten Flächen war, desto sicherer konnte man sein, dass andere Faktoren als das Düngemittel für Erfolg oder Misserfolg im Wachstum ausgeschlossen waren. Und die Medizin schloss daraus, dass RCTs die Wirksamkeit einer Therapie nur in großen vergleichbaren Gruppen, in denen andere Faktoren ausgeschlossen wurden, nachweisen können.

Vergleichbarkeit?

Im Zusammenhang mit der Brustkrebsforschung wurde auch auf dem SABCS 2007 erneut die Frage aufgeworfen, wie viele unterschiedliche Faktoren vorliegen dürften, um eine Vergleichbarkeit überhaupt zu gewährleisten und eine nützliche Information ermitteln zu können. Kann ein nützliches Ergebnis erzielt werden, wenn prämenopausale und postmenopausale Patientinnen mit unterschiedlichen Hormonrezeptor-Befunden im

Krankheitsstadium I bis III in der gleichen Studie miteinander verglichen werden, oder vergleicht man hier – salopp ausgedrückt – vielmehr „Äpfel mit Birnen“? Viele Wissenschaftler behaupten „ja“, aber es gibt auch genügend Evidenz für das Gegenteil.

Manipuliert

Allein schon das Fehlen der klaren Definitionen für TTP und DSF macht deutlich, wie schwierig – wenn nicht sogar unmöglich – der Vergleich in Gruppen ist, in denen nicht einmal alle Teilnehmerinnen die Behandlung überhaupt erhalten haben müssen: In einigen Studien ist bereits die Absicht, jemanden zu behandeln, mit in die Analyse und Auswertung der Forschungen eingeschlossen worden.

Jain hält fest: Studien sind weithin manipuliert Mängel und Variabilität der Aussagen von RCTs sind in der Wissenschaft breit bekannt. Das aktuelle Buch **„False Hope“ (Falsche Hoffnung) von Richard A. Retting** u.a. zum Versagen von RCTs bei der Einführung der Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Knochenmark-Transplantation in der Behandlung von Brustkrebs unterstreicht diese Tatsache für Laien und Experten gleichermaßen sehr deutlich.

Bereits in den späten 1980er Jahren leuchtete für Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs eine vielversprechende neue Behandlung am Horizont auf: Die Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Knochenmark-Transplantation, abgekürzt HDC/ABMT. Sie wurde dann sogar – obwohl bei der fortgeschrittenen Erkrankung noch nicht wirklich erforscht, teilweise bereits auch „adjuvant“ eingesetzt. In den 1990er Jahren wurde diese Therapieform insbesondere in den USA verbreitet und vorschnell eingesetzt, bevor die Forschungsergebnisse sorgfältig ausgewertet worden waren. Mehr als 30.000 Frauen erhielten die gefährliche Therapie, die u.a. die Verkürzung ihres Lebens und unsägliches Leid brachte. „False Hope“ dokumentiert Aufstieg und Einbruch der Hochdosis-Chemotherapie bei metastasiertem Brustkrebs gründlich und analysiert die Auswirkungen. Zur Sprache kommen auch die Faktoren, die zusammenspielen im frühzeitigen klinischen Einsatz von neuen Therapien, der Nachfrage von Seiten der Patientinnen, der Begeisterung von Ärzten für neuartige Therapieverfahren, der Berichterstattung in den Medien, wirtschaftliche Ausbeutung und juristische Hintergründe. Beispielhaft werden die begrenzte Aussagefähigkeit von randomisierten klinischen Studien und entsprechende Auswirkungen dieser Mängel auf die Gesundheitsversorgung heute betrachtet. Abschließend wird die Bedeutung der Zusammenhänge, die heute bereits historisch sind, für unser heutiges Gesundheitssystem hervorgehoben. Wie alle anderen kritischen Bücher zum Thema Brustkrebs liegt auch dieses in deutscher Sprache wie üblich leider nicht vor.

Die amerikanischen Brustkrebsorganisationen haben aus den damaligen Entwicklungen sehr wohl Schlüsse gezogen und sind dementsprechend in der Regel sehr vorsichtig, wenn die Werbetrommel für neue Therapien gerührt wird. Schließlich haben sich auch andere, lange propagierte und durchgeführte Maßnahmen als unwirksam erwiesen.

Zurück zu Sarah S. Lochlann Jain, die berichtet, dass in den meisten Gesprächen auf dem SABCS die Onkologen ihr gesagt hätten, dass sie die Therapie mit Anthrazyklinen am liebsten sogleich einstellen würden, denn auf dem Kongress wurde gezeigt, dass die meisten Frauen von dieser aggressiven Therapie nicht profitieren, also keinen Vorteil und nur Schaden haben. Also wieder ein Fall, bei dem nun bezüglich des Einsatzes der aggressiveren Chemotherapien bei Frauen mit Brustkrebs Jahrzehnte später zu der bitteren Erkenntnis gelangt, dass sie häufig nichts nutzen.

Das Herzstück der Onkologie

Jain beschreibt, dass Chemotherapie das Herz des SABCS, bzw. tatsächlich das Herz der Onkologie und des Aufstiegs zu einer Profession gewesen sei. Deswegen widmet sie sich nachfolgend Gianni Bonadonna, der bei Brustkrebs dafür verantwortlich ist, dass die Chemotherapie zur adjuvanten Behandlung etabliert werden konnte. Die Therapie wurde durch die von ihm vorgelegten Forschungsergebnisse 1976 „revolutioniert“, s. dazu auch Spiegelberichterstattung von 1976.

Die Kombination der Chemotherapeutika aus den bekannten drei Wirkstoffen mit dem Kürzel CMF hatte mit einem Follow-up von lediglich 14 Monaten die Rückfallraten von 24 Prozent auf 5 Prozent gesenkt. Es gab zwar harte Diskussionen hinsichtlich der angewandten statistischen Methode und der genannten Zahlen, bei denen einige argumentierten, dass es eher 16 Prozent seien, während andere die Meinung vertraten, dass der Unterschied mit längerem Follow-up nicht mehr signifikant wäre. Auf jeden Fall führte diese Studie zu dem nahezu universellen Einsatz von CMF in den USA und nachfolgend auch in anderen Ländern.

Die Diskussionen in Europa schlossen die hormonell wirksamen Therapien ebenso ein. Die ethische Frage, ob alle Frauen zu therapieren seien, obwohl nur 10 bis 12 Prozent einen Vorteil von der Therapie haben, ist bis heute sowohl in Amerika wie auch in Europa ein Streitfall. Aus Patientinnensicht rechtfertigt die Datenlage vor allem nicht zu massiven Druck auf die Patientinnen und genau diese Datenlage müsste zumindest bei Therapieempfehlungen ehrlich zur Sprache kommen, um Frauen eine selbstbestimmte und faire Möglichkeit der Entscheidungsfindung zu eröffnen. Auch die 88 Prozent der Frauen, die statistisch betrachtet keine Vorteile von Therapien zu erwarten haben, tragen dauerhaft oft erhebliche Risiken der Langzeitschäden an Leben und Körper, was deutlich macht, wie enorm die Bedeutung von „informed consent“ – die informierte Einwilligung und „shared decision“ – die Beteiligung an der Entscheidungsfindung gerade im Zusammenhang mit Brustkrebs ist.

Ängste, weil Möglichkeiten fehlen, eine Metastasierung kurativ zu behandeln, Ängste vor medizinischen Kunstfehlern und finanzielle Anreize waren einige der Gründe, warum CMF zur Standardtherapie wurde. Neben der Zulassung von Tamoxifen 1986 und den aktuellen Zulassungen von Aromatasehemmern und Herceptin war vor allem die Ergänzung des Arsenal um die Anthrazykline eine der maßgeblichen Veränderungen bei der Therapie von Brustkrebs im Frühstadium bzw. bei der lokal fortgeschrittenen Erkrankung. Solche Anthrazykline wie Epirubicin und Doxorubicin wurden (anstelle von Methroxtat als einer der drei Substanzen aus der CMF-Therapie) breit eingesetzt und sind

bis heute ein „State-of-the-Art“-Protokoll, also Standard-Therapie. Im Vergleich zu nicht anthrazyklinbasierten Therapien hatte man sich auf einen Unterschied im Überleben von 4 bis 5 Prozent geeinigt. Die vorgelegten Zahlen bleiben verwirrend und eine Revision der Daten erscheint sinnvoll, zumal eine Revision, bei der auch die alten Forschungsergebnisse endlich für Frauen nachvollziehbar dargestellt werden.

Im Jahr 2006 waren die Ergebnisse zur Hormonersatztherapie und das Sinken der Erkrankungszahlen, wenn diese Therapie einfach weggelassen wird, die erschütterndste Nachricht vom Kongress in San Antonio. Im Jahr 2007 war es die Nachricht, dass nur diejenigen Frauen, die der Gruppe der Her-2-positiven Frauen angehören, überhaupt einen Vorteil von diesen anthrazyklinhaltigen Chemotherapien haben können. „Der Gebrauch von Anthrazyklinen in der adjuvanten Brustkrebstherapie für alle Behandlungsfälle wird durch die Datenlage nicht unterstützt.“ Angesichts der bekannten Langzeitriskien wie Leukämie und Herzscheidigungen wurde in San Antonio 2007 gefordert, dass für Frauen ohne Her2/TopoII-Überexpression andere Behandlungswege angewendet werden sollten. [1]

Unbequeme Fragen

S. Lochlann Jain schreibt, dass sie es in ihrer Rolle als Patientinnenvertreterin seltsam findet, dass die Informationen zu Anthrazyklinen nicht früher ans Tageslicht kamen. 92 Prozent der an Brustkrebs erkrankten Frauen haben keine Vorteile von Anthrazyklinen zu erwarten. Mit anderen Worten, seit vielen Jahren sind 92 Prozent der Frauen, die diese Therapien erhalten haben, teurer, aggressiver und gefährlicher behandelt worden, als notwendig gewesen wäre. Und das ist niemandem aufgefallen? In ihrer Rolle als Wissenschaftlerin merkt Jain an, dass sie es merkwürdig findet, wie die organisierte evidenzbasierten Medizin diesen scheinbar beträchtlichen, scheinbar ungeheuerlichen und scheinbar unübersehbaren Irrtum passieren lassen konnte.

Rückschritt

So wie wir nun grundsätzlich – abgesehen von den Als, Tamoxifen und den Vorteilen der Anthrazyklone für die Her2-positiven Untergruppen – bei den chemotherapeutischen Therapien zurück in den 1970er Jahren sind, sind wir es auch wieder bei der Früherkennung. In ihren Bemühungen, Krebs zu bekämpfen, hat die Amerikanische Krebsgesellschaft nicht etwa die Politik zu einer konsequenten Primärprävention aufgerufen, sondern die Bevölkerung seit 1913 mit Kampagnen, die Früherkennung in den Fokus stellen, informiert. Viele andere Organisationen machen heute das gleiche und die Empfehlungen lauten etwa: „Wenn du einen Knoten findest oder eine Blutung feststellst, geh zum Arzt.“ Was man in den Kampagnen nicht hört, ist, was der Arzt dann tun soll und was wir selbst tun sollten, wenn wir Bedenken haben, die der Arzt dann abtut. „Was ich in den vielen Selbsthilfegruppen, in denen ich mitgearbeitet habe, immer wieder gehört habe, war, dass sogar Frauen mit bereits weit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen erklärt worden war, dass sie zu jung für Krebs seien, dass Knoten, die bösartig seien, nicht schmerzten und dass sie in einem Jahr wiederkommen sollten.“

Lochlann Jain sagt deutlich, dass sie kein Verständnis dafür hat, dass diese Erfahrungen nicht als „Evidenz“ berücksichtigt werden und sieht hier Gründe für einen der häufigsten medizinischen Kunstfehler in den USA.

Depression

Jain fasst schließlich zusammen, dass sie insbesondere von den Präsentationen auf dem Kongress deprimiert war. Die Vorherrschaft der kontrollierten randomisierten Studien als Methode in der Onkologie bedeutet, dass eine Präsentation nach der anderen zu den gleichen alten Mitteln lediglich marginale Effekte hinsichtlich des Überlebens zeigt. Untersuchungen zu Grading und Staging folgen kaum Konsequenzen in der Therapie, während Forschung zu Nebenwirkungen sowohl bei alten, wie auch bei neuen Medikamenten Fehlanzeige ist. Jain nahm dies zum Anlass, die Ärzte in den jeweiligen Veranstaltungen auf diese Zusammenhänge anzusprechen, und bekam zur Antwort, dass das Geld nicht reiche, die Patientinnenvertreterinnen sollten doch mehr Geld sammeln. Drei Mal wurde ihr erklärt, dass mehr Teilnehmerinnen für klinische Studien gebraucht würden.

Wie auch immer, zusammenfassend meint sie: Weder mehr Geld noch mehr Studienteilnehmerinnen könnten etwas Wesentliches bewirken, solange die gleichen alten Dinge für winzige Bruchteile einer Überlebenssteigerung untersucht würden.

S. Lochlann Jain hat übrigens am Ende des Artikels darum gebeten, sie anzuschreiben, wenn jemand feststellt, dass sie mit ihren Beobachtungen nicht richtig liegt. Ihre Email-Adresse lautet: lochjain@stanford.edu

Auch wir freuen uns, wenn jemand uns weiterführende Infos in diesem Zusammenhang zur Verfügung stellt. Unsere Email-Adresse lautet: info@bcaction.de

Anmerkung:

Topo-IIa ist ein weiteres Merkmal der Tumorzellen, das einen individuellen Tumor charakterisiert. Die FDA hat inzwischen einen Test zur Überprüfung des Topo-IIa-Status' für Brustkrebs zugelassen.

Originalartikel

[Reflections on the 2007 San Antonio Breast Cancer Symposium by S. Lochlann Jain](#)

Mehr von Breast Cancer Action zu San Antonio 2007 bei uns: [„Die Anzahl der gescheiterten „Durchbrüche“ kommt nicht überraschend“](#)

Literatur

<https://www.lochlannjain.org/>

[Rettig, Richard A. u.a. : False hope: Bone Marrow Transplantation for Breast Cancer](#) Oxford; New York: Oxford University Press, 2007. ISBN 0195187768 = 9780195187762

Windeler, Jürgen; Antes, Gerd; Behrens, Johann; Donner-Banzhoff, Norbert; Lelgemann, Monika: Randomisierte kontrollierte Studien: Kritische Evaluation ist ein Wesensmerkmal ärztlichen Handelns, Dtsch Ärztebl 2008; 105(11): A-565

Leserbrief „Wesentliches Gegenargument ...“
<http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?id=60208>

S. Lochlann Jain: Cancer Butch
<http://www.culanth.org/articles/141-cancer-butch>

S. Lochlann Jain: Living in Prognosis: Toward an Elegiac Politics