

Krankheitsanfälligkeit und Brustkrebs – Harmlosigkeit der Krebszelle und Merkmale einer mangelnden Selbstheilung

Johannes G. Schmidt*

Allgemeinpraxis und Institut für Klinische Epidemiologie, Einsiedeln/Schweiz

Brustkrebs ist eine emotional als «böartig» bezeichnete Erkrankung, sodass die Frage nach der (relativen) Harmlosigkeit der Krebszelle vielleicht erstaunt oder gar als ketzerisch erscheinen mag.

Wie maligne ist Brustkrebs?

Doch wie maligne ist Brustkrebs etwa im Vergleich zur Koronaren Herzkrankheit?

Tabelle 1

Wie «maligne» ist Brustkrebs im Vergleich?
How "malign" is breast cancer in comparison?

	Erkrankungsrisiko* Risk of disease*	Sterberisiko* Risk of dying from disease*	Letalität Case-fatality
Brustkrebs Breast cancer	10 %	3 %	30 %
Herzinfarkt Coronary heart disease	46 %	31 %	67 %

* Lebenszeit-Wahrscheinlichkeit einer 50-jährigen Frau
* Lifetime probability of a 50-year-old woman

(Grady D et al. Ann Int Med 1992; 117: 1016-1037)

Tabelle 1 zeigt, dass das Lebensrisiko einer 50-jährigen Frau, einen Herzinfarkt zu erleiden und an der Koronaren Herzkrankheit zu versterben, mehrfach grösser ist als das gefürchtete Risiko, an einem Brustkrebs zu erkranken und daran zu sterben. Überraschend ist aber vielleicht, dass die Koronare Herzkrankheit in gut zwei Dritteln der Fälle zum Tode führt und sich somit klinisch relativ böartig verhält, während der Brustkrebs nur in knapp einem Drittel einen tödlichen Verlauf nimmt. Wenn also der Brustkrebs in unserem Alltagsdenken als bedrohlich erlebt wird, so kann man immerhin feststellen, dass eine Patientin mit Brustkrebs eine deutlich *gutartigere* Krankheit hat als eine Patientin mit einer Koronaren Herzkrankheit.

Noch einmal: Wie *maligne* ist Brustkrebs wirklich? In Tabelle 2 sehen Sie anhand einer Autopsie-Studie bei einer unselektionierten Gruppe von Frauen, dass 25% aller Frauen krebsartige Veränderungen in ihrer Brust aufwiesen. Nur bei 7% insgesamt – also bei 29% von diesen – hat sich diese Krankheit überhaupt zu Lebzeiten manifestiert und 4% sind an der Krankheit auch gestorben.

Das zeigt noch einmal, dass Brustkrebs in vielen Fällen eines sehr gutartige Erkrankung ist und noch lange nicht zum Tode führen muss (in über 80%). Brustkrebs ist sogar eine so gutartige Erkrankung, die sich in vielen Fällen (in 70%) nicht einmal als Erkrankung zeigt.

Tabelle 2

Wie «maligne» ist Brustkrebs?
How "malign" is breast cancer?

Maligne Zellen* in der Autopsie Post mortem prevalence of malignant cells*	Manifeste Krankheit während Lebenszeit Clinically manifest during lifetime	Todesursache Brustkrebs Breast cancer as cause of death	
21	6	3	
25 %	7 % 29 %	4 % 14 %	aller Frauen aller Mamma- Karzinome

bei 83 unselektionierten Frauen - in 83 consecutive female autopsy cases

* in situ und invasive

(Nielsen M et al. Cancer 1984; 54: 6126-615)

Wirkung der chirurgischen Brustentfernung

Nun möchte ich die Frage stellen, was die lokale Therapie, die Chirurgie, am Verlauf von Brustkrebs ändert.

Sie sehen in Tabelle 3 die Operationsradikalität in Bezug auf den Verlauf. Es sind alle Studien, die eine klassische Brustamputation mit einer brusterhaltenden Operation verglichen haben. Sie sehen, dass die *Überlebensrate identisch* ist. Ob Sie also radikal oder nicht radikal operieren, übt auf den Verlauf der Krankheit und auf die Sterberate kaum einen Einfluss aus. Einzelne dieser Studien enthalten Tumore bis zu 5cm Durchmesser. Bei grösseren Tumoren hat man bisher nicht gewagt, diese Frage zu stellen und das zu untersuchen.

Sie sehen schliesslich (Tabelle 4), dass sogar Studien gemacht worden sind, in welchen chirurgische Eingriffe

Tabelle 3

Operations-Radikalität und Verlauf
Radical mastectomy versus breast conservation

	Follow-Up (Jahre/years)	Brustamputation Mastectomy	Brusterhaltung* Breast conservation*
		Überlebensrate - Survival	
NSABP	8	71 %	71 %
Gustave-Roussy	10	80 %	79 %
Milano	13	69 %	71 %
Danish Group	6	82 %	79 %
NCI	10	75 %	77 %

* plus Bestrahlung - plus radiotherapy

(Jacobson JA et al. N Engl J Med 1995; 332: 907-911)

* Von D. Rosenmund erstelltes Transskript der Tonbandaufnahme. Text durchgesehen von J.G. Schmidt. Verantwortlich: Stiftung PARACELTUS HEUTE

Tabelle 4

**Chirurgie versus Tamoxifen
Surgery versus Tamoxifen**

bei Frauen ≥ 70 Jahre
in women ≥ 70 years

	Follow-Up (Jahre/years)	Lokalrezidiv Local relapse		Überlebensrate Survival	
		Chirurgie Surgery	Tamoxifen	Chirurgie Surgery	Tamoxifen
St George's Hospital	3	38 %	25 %	81 %	78 %

[Gezot JC et al. Lancet 1988; i: 679-681]

gegenüber einer rein medikamentösen Behandlung mit *Tamoxifen* verglichen worden sind. Sie können auch hier – bei älteren Frauen – sehen, dass das Resultat, ob man nun operiert oder gar nicht operiert, am Schluss ungefähr identisch ist. Diese Studie wurde natürlich hart kritisiert in den Korrespondenzspalten des *Lancet*. Aber wenn man diese Kritik anschaut, ist sie kaum gültig.

Es gibt von *Henderson und Canellos* diese bekannte Kurve (*Abbildung 1*), die einen historischen Vergleich darstellt – Mastektomie gegen Nichtbehandlung von Brustkrebs, und zwar hatten sie damals die Serie, die *Halsted* vorgestellt hat, verglichen mit einer Patientengruppe aus dem *Middlesex Hospital* in England. Sie sehen, dass der Verlauf ungefähr gleich aussieht. Man muss darauf hinweisen, dass dies keine richtig kontrolliert, also randomisiert kontrollierte Studie gewesen ist, sondern ein historischer Vergleich, der also einfach die Größenordnung des Verlaufs zeigen kann. Und wir können feststellen, das ist auch das, was *Henderson und Canellos* selbst festhalten, dass kein merklich unterschiedlicher Verlauf in diesen beiden Gruppen festzustellen ist.

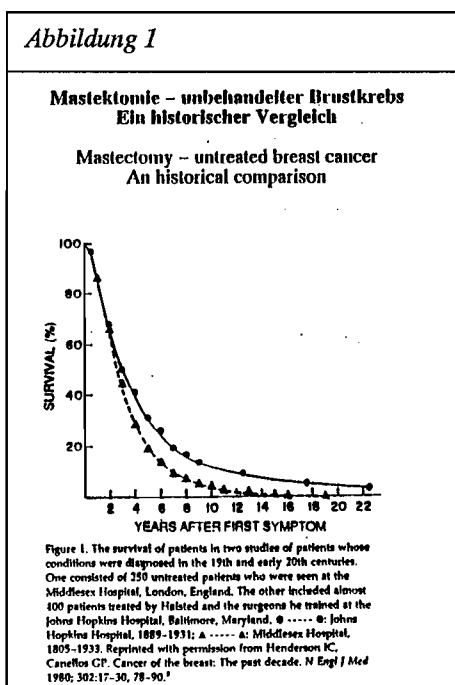


Tabelle 5

**Mastektomie plus Bestrahlung versus Mastektomie allein
Mastectomy plus radiotherapy versus mastectomy alone**

	Follow-Up (Jahre/years)	Brustamputation Mastectomy	plus Bestrahlung plus radiotherapy
Manchester *	34	43% höhere Mortalität durch Bestrahlung	
NSABP *	5	kein Unterschied - identical	
CRC *	10	kein Unterschied - identical	
Oslo *	10	kein Unterschied - identical	
Stockholm *	13.5	kein Unterschied - identical	
Denmark prämen. *	5	14% geringere Mortalität unter Bestrahlung	
Denmark postmen. *	5	kein Unterschied - identical	
Meta-Analyse **	16'000 Patientenjahre	652 Gesamtmortalität - All-cause mortality	675

* [Sacks NPM, Baum M. Lancet 1993; 342: 1402-1408]
** [Cuzick J et al. J Clin Oncol 1994; 12: 447-531]

Trotzdem ist die Chirurgie eingeführt worden. Sie hat sich durchgesetzt, und man hat eigentlich erst in letzter Zeit angefangen, wie das auch vorher bereits dargestellt worden ist, minimalere Chirurgie zu vergleichen mit der klassischen Amputation und hat eben da auch festgestellt, dass man keine Änderungen auf den Verlauf feststellen konnte.

Wirkung der lokalen Bestrahlung

Wie sieht es denn mit der adjuvanten Bestrahlung aus, also der zweiten Art der Lokaltherapie?

Sie sehen hier wieder eine Reihe von Studien, die durchgeführt worden sind (*Tabelle 5*): Eine frühere Studie hat eine Erhöhung der Mortalität durch die Bestrahlung gezeigt. Das war eine frühere Zeit, als die Strahlendosen noch viel höher waren, d.h. die Bestrahlung hat mehr Brustkrebstodesfälle erzeugt als verhindert. Es gibt aber auch einzelne Studien, die eine etwas geringere Mortalität unter der Bestrahlung zeigen. Wenn eine Metaanalyse gemacht wird, wo alle Studien zusammengefasst werden, sehen Sie auch hier wieder, dass die Gesamtmortalität mit Bestrahlung, im Vergleich zu ohne Bestrahlung, ungefähr gleich aussieht.

Hier sehen wir brusterhaltende Operation plus Bestrahlung versus brusterhaltende Operation ohne Bestrahlung (*Tabelle 6*).

Tabelle 6

**Brusterhaltende Operation plus Bestrahlung
versus brusterhaltende Operation allein
Breast conservation plus radiotherapy
versus breast conservation alone**

	Follow-Up (Jahre/years)	Lokalrezidiv Local relapse		Überlebensrate Survival	
		Rad+	Rad-	Rad+	Rad-
NSABP	9	12 %	43 %	69 %	68 %
Uppsala-Orebro	3	2 %	8 %	94 %	91 %
Ontario	3.6	6 %	26 %	92 %	91 %
Milano	3.3	0.3 %	8.8 %	-	-

[Price A et al. Lancet 1994; 343: 427]

Sie sehen hier etwas ganz Interessantes. Sie sehen, wenn wir das Lokalrezidiv, d.h. das erneute Auftreten von einem fassbaren Brustkrebstumor in der Brust, die behandelt worden ist, anschauen, sehen wir eine deutliche Verringerung dieses Lokalrezidivs. D.h. mit der Bestrahlung können wir wenigstens das erzielen, dass Krebs an der gleichen Stelle sich viel weniger wieder zeigt. Wenn wir aber wieder die Überlebensrate anschauen, kommt es aufs Gleiche heraus. D.h. wir behandeln eigentlich nur eine lokale Erscheinung und nicht die Krankheit selbst.

Man kann das so formulieren: *Die Wirkung der Bestrahlung kann als Scheinerfolg gewertet werden, denn sie verändert nur die lokale Krankheitsäusserung, ohne den Krankheits-Verlauf bremsen zu können.* Man kann es vielleicht etwas jargonhaft so sagen: *Mit der Bestrahlung lässt sich nur ein «Epiphänomen», nicht aber die Krankheit behandeln.* (Wir behandeln in der Medizin sehr viel die Epiphänomene anstatt die Krankheit).

Die Früherkennung

Wenn wir die schwedischen Studien anschauen, können wir folgende Resultate uns vergewärtigen (Tabelle 7): Wenn wir die Altersgruppe 40–74 anschauen, sehen wir eine Reduktion der Brustkrebssterblichkeit von 25%. Wenn wir uns auf diese Gruppe beschränken, wo wirklich ein Nutzen vorhanden ist, 50 bis 70 Jahre, ist diese Reduktion etwa 30%. Und Sie sehen hier, dass *bei Frauen unter 50 Jahren* die Früherkennung *keine* Mortalitätsreduktion zeigt.

Das ist auch in Übereinstimmung mit der Studie aus Kanada, die speziell zu dieser Frage durchgeführt worden ist. Und Sie sehen, dass bei älteren Frauen über 70 die Wirkung wieder nur sehr gering ist.

Es gibt andere, interessante Sachen bei der Früherkennung. Wenn wir nämlich die erste Früherkennungsstudie, den *HIP Trial* vergleichen mit den späteren schwedischen Studien (Tabelle 8), da können Sie sehen, dass der Erfolg der Früherkennung, gemessen an den Tumoren, die am Anfang gefunden worden waren, dass dieser Erfolg in der schwedischen Studie sehr viel grösser war, als in der früheren New Yorker Studie. Sie sehen auch, dass in der schwedischen Studie nur 27% der Frauen Metastasen aufwiesen. In der früheren New Yorker Studie 43%. Wenn Sie die Sterbe-Reduktion anschauen, sehen Sie, dass trotz dieser deutlich verbes-

Tabelle 7

Früherkennung Early detection	
Altersgruppe Age group	Reduktion der Brustkrebs-Todesfälle Reduction of breast cancer mortality
40 – 74	25 %
40 – 49	keine – none
50 – 69	29 %
70 – 74	marginal

(Nyström et al. Lancet 1993; 341: 973–978)

Tabelle 8

Früherkennung Early detection		
Die schwedische Studie und der HIP-Trial im Vergleich The Swedish Study and the HIP trial in comparison		
	HIP Trial	Schwedische Studie
Beginn der Studie Beginning of trial	1963	1977
Compliance	65 %	89 %
Prävalenz in 1. Screen Prevalence in initial screen	2.7 / 1000	5.0 / 1000
Metastasen Metastases	43 %	27 %
STERBE-REDUKTION MORTALITY REDUCTION	37 %	31 %

(Schmidt J. Argonazat-Sonderband 1988; 178: 102)

serten Früherkennungsleistung keine vermehrte Sterbe-Reduktion zu erzielen war.

Und es ist ganz interessant, das hat auch *James Mc Cormick* in *Follies and Fallacies* aufgeführt, je länger man die Früherkennungsstudien anschaut über die Jahre, zeigt sich etwas: Je moderner und fehlerfreier, methodisch fehlerfreier die Studien durchgeführt worden sind – oder auch vielleicht unabhängig von der Fehlerfreiheit – umso weniger Sterbe-Reduktion konnten sie erzielen. D.h. nur die frühen Studien vor 30 Jahren haben eine deutliche Sterbe-Reduktion erzielt. Heutige Mammographie-Studien haben das nicht gezeigt. Ich kann Euch auch nicht genau eine Antwort geben, weshalb das so ist. Ich vermute eben, dass die methodische Qualität der Studien zugenommen hat, so dass frühere Ergebnisse teilweise auf Fehlerhaftigkeiten der Studien zurückzuführen sind.

Es gibt eine andere interessante Beobachtung. In der *HIP-Studie* hat man nämlich festgestellt, dass Frauen mit einem fortgeschritteneren Krebs, die also bereits einen Lymphknotenbefall aufwiesen, eine grössere Moraltitäts-Reduktion durch die Früherkennung erwarten konnten als Frauen, bei denen man den Krebs erwischte hatte, bevor überhaupt Metastasen da waren.

Ist der frühe Brustkrebs besser heilbar?
Is early breast cancer better curable?

Früherkennung – Early detection

A puzzling observation is that from the fifth year after diagnosis, [the survival difference between the screened and unscreened group] is substantially greater among patients with positive nodes than is the corresponding relative difference for those with negative nodes.

(Shapiro S et al. Natl Cancer Inst Monogr 1985; 67: 65–74)

Sie sehen also auch hier: Wenn man einen Krebs früher erkennt, daraus lässt sich nicht ableiten, dass dieser Krebs dann besser heilbar ist. Es scheint eher im Gegenteil so zu sein, dass bei Frauen, die bereits fortgeschrittene Brustkrebsstadien aufwiesen, dass dort der kurative Effekt einer frühen Behandlung grösser ist als eben bei Frühformen.

Tabelle 9

Früherkennung – Early detection
in der Praxis – in practice

Auswirkung Effect	pro 100'000 Frauenjahre per 100,000 women-years	pro verhütetem Krebs Todesfall per prevented cancer death
Verhüteter Krebsfall Prevented cancer death	6.2	-
Krebszunahme Increase in overt cancer	52	8.4
Verlängerung der Krankheitsphase Lengthening of disease period	180	30
Positive Mammographie Positive mammography finding	1500	250
Früherkennungs-Mammographien Screening mammographies	39 000	6300

[Schmidt AG. J Clin Epidemiol 1990; 43: 215-225]

Wichtig ist natürlich bei der Früherkennung auch zu schauen, was das in der Praxis bedeutet (Tabelle 9). In der Praxis bedeuten diese 25% Reduktion, die ich Euch aus den schwedischen Studien vorher gezeigt habe, dass 6 von 100'000 Frauen in einem Jahr oder sagen wir 6 von 10'000 Frauen in zehn Jahren einen Nutzen erwarten können. Gleichzeitig werden etwa zehnmal so viele Frauen dem Risiko ausgesetzt, eine Krebsdiagnose zu bekommen, die sonst nicht aufgetreten wäre. Das hat damit zu tun, dass eben im Screening auch Krebse diagnostiziert werden, die keine sind, aufgrund der Fehler in der Pathologie – James McCormick hat vorhin am Beispiel des Zervix-Karzinoms darüber gesprochen –, und es kommt auch dadurch zustande, dass wir in der Früherkennung eben auch Krebse finden, die lebenslanglich stumm und klinisch gutartig verlaufen wären.

Sie sehen, dass die auch Krankheitsphase verlängert wird – etwa dreissigmal häufiger, als ein Nutzen erwartet werden kann. Sie sehen, dass nur 1 von 250 krebsverdächtige Mammographien am Schluss zu einem Nutzen für die Frau führt und dass etwa 5'000 – 10'000 Mammographien gemacht werden müssen, um einen Todesfall zu verhüten. (Diese Zahl ist klein im internationalen Vergleich, weil in den schwedischen Studien die Screening-Intervalle relativ gross waren.)

Die Früherkennung kann wahrscheinlich die Mortalität etwas senken. Ich wollte Ihnen aber am Schluss zeigen, dass in der Praxis die Früherkennung trotzdem sich kaum lohnt, weil die negativen Einflüsse, die eine Frau zu erwarten hat, wahrscheinlich grösser sind als die positiven.

In den 15 Jahren zwischen 1973 und 1988 hat in den USA die Brustkrebs-Inzidenz um 33% zugenommen; bei Frauen über 50 beträgt dieser Anstieg sogar 40%. Gleichzeitig blieb die Brustkrebs-Sterberate unverändert.

In the 15 years between 1973 and 1988 the incidence of breast cancer in the U.S. rose by 33%; in women over 50 it rose by 40%. At the same time, breast cancer mortality remained stable.

[Minerva. Br Med J 1993; 307:374]

Tabelle 10

Lokale Therapien – Local therapy

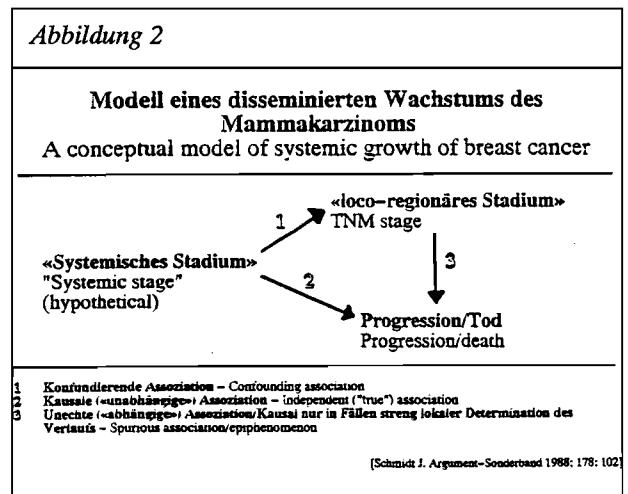
Radikale Operation – Radical surgery	-> kein Unterschied – No difference
Minimale Operation – Minimal surgery	
Lokale Bestrahlung – Local irradiation	-> kein Unterschied – No difference
Keine Bestrahlung – No irradiation	
Minimale Operation – Minimal surgery	-> nicht untersucht – Not established
Keine Operation – No surgery	

hin angesprochen habe, auch beobachten aus Zahlen in den USA. In 15 Jahren hat also die Brustkrebshäufigkeit um 33% zugenommen, ohne dass sich die Sterberate am Brustkrebs verändert hat. Also was wir mit der Früherkennung in den USA bewirkt haben, ist, dass heute viel mehr Brustkrebs diagnostiziert werden – weil eben auch falsche pathologische Diagnosen dazu gehören und weil Brustkrebs gefunden werden, die klinisch harmlos sind –, ohne dass man einen Rückgang der alterskorrigierten Sterberate feststellen konnte. (Wir haben vorhin gehört, dass jetzt aus England andere Zahlen bekannt sind. Jane Hall hat die Frage aufgeworfen, ob das die Früherkennung oder die verbesserte Therapie ist.)

Die Wirkungen lokaler Therapien auf die Mortalität sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Minimale Operation versus keine Operation ist nie richtig untersucht worden. Ich habe Euch vorhin Tamoxifen als nicht-operative Therapie und den historischen Vergleich gezeigt, die offen lassen, ob eine chirurgische Operation, die nicht aus einer palliativen Absicht gemacht wird, sondern in der Absicht, den Krebs heilen zu können – ob überhaupt eine solche Lokaltherapie nützlich ist. Das wissen wir heute nicht.

Trotzdem haben wir immer uns lange Zeit daran aufgehoben, dass wir bei einem frühentdeckten Krebs eine bessere Prognose feststellen können. (Jane Hall hat bereits den lead-time bias vorher angeführt.) Was ich Ihnen hier aber in Abbildung 2 zeigen möchte, ist ein



Man kann das Problem der Überdiagnose, das ich vor-

Tabelle 11

Konkurrierende Mortalität Competing mortality ("epidemiological discounting")		
Tumor-Stadium Tumour stage	Proportionale Mortalität – Proportionate mortality	
	Brustkrebs Breast cancer	Andere Ursachen Other causes
I	28 %	72 %
II	70 %	30 %
III	81 %	19 %

Malmö-Studie, 9 Jahre Follow-Up – Malmö trial, 9 years follow-up

[Anderson I et al. Br Med J 1988; 297: 943-948]

möglicher *confounding bias*. Wir haben immer nur die Verbindung zwischen dem TNM-Stadium, also zwischen der lokalen Äusserung des Brustkrebses und der Prognose angeschaut. Und diese Verbindung wollen wir behandeln mit einer chirurgischen Resektion. Wenn wir dieses Modell anschauen, wird uns plötzlich klar, wieso das vielleicht gar nichts nützt. Weil eben der bestimmende Faktor der Pfeil 2 sein könnte. Also es ist im Hintergrund die systemische Erkrankung im ganzen Körper, die den Verlauf bestimmt. Und wenn wir die nicht beeinflussen können und nur hier die lokale Manifestation behandeln, kann es eben – ist es leicht erklärbar, dass wir eine nur fragliche Wirkung auf den Verlauf des Brustkrebses haben.

Es ist vielleicht auch interessant, 'mal zu schauen, woran Patientinnen mit Brustkrebs denn sterben (Tabelle 11). Sie können sehen, dass Patientinnen mit einer Frühform des Mammakarzinoms viel häufiger an andern Ursachen sterben, weil eben der Brustkrebs doch nicht so bösartig ist im Verlauf; dass ein Nutzen der Früherkennung in diesen Gruppen am Schluss über die Jahre aufgeessen wird durch andere Erkrankungen. Und Sie sehen, dass in einem fortgeschrittenen Stadium die Wahrscheinlichkeit, dass eine Frau an Brustkrebs sterben wird, viel höher ist.

Diese Feststellung, dass wir ein Epiphänomen behandeln mit der lokalen Therapie, die ist auch in der Literatur und durch Studien mehrfach geäußert worden...

Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy

Ipsilateral breast tumour recurrence proved to be a powerful independent predictor of distant disease. However, it is a marker of risk for, not a cause of, distant metastasis. While mastectomy or breast irradiation following lumpectomy prevent expression of the marker they do not lower the risk of distant disease.

[Fisher B et al. Lancet 1991; 338: 327-331]

... Das ist *Fisher*, der hier feststellt: Währenddem die Mastektomie oder eben die lokale Bestrahlung die lokale Äusserung der Krankheit reduzieren kann, hat sie

offenbar keinen Einfluss auf den systemischen Verlauf ferner Metastasen.

James E Devitt:
Have we missed the forest because of the tree?
Sehen wir vor lauter Bäumen den Wald nicht mehr?

The involved regional lymph nodes are a warning of the poor prognosis not the cause of it

[Devitt JE. Lancet 1994; 244: 734-735]

Wir haben *James Devitt*, der sagt – jetzt bezogen auf die lokalen Lymphknoten: Die Lymphknoten sind offenbar nur ein Anzeichen einer schlechten Prognose, aber sie sind nicht der Grund der schlechten Prognose. D.h. wenn man die lokalen Lymphknoten entfernt, wird man die Krankheit auch nicht stoppen können.

Meine Frage:
My question:

Sind die malignen Zellen in der Brustdrüse einfach das sichtbarste Zeichen einer (undefinierten) Erkrankung und gar nicht die Krankheit selbst?

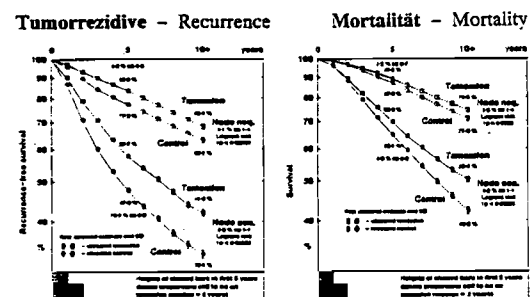
Is the involved breast tissue just the most visible warning of the disease but not the disease itself?

Wirkung systemischer Therapie

Wenn wir das systemische Geschehen anschauen, dann müssen wir einen kurzen Blick auf die adjuvante Chemotherapie werfen (Abbildung 3).

Abbildung 3

Adjuvante systemische Therapie: Antiöstrogen Adjuvant systemic therapy: anti-estrogen



[Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 1992; 339: 1-15, 71-85]

Tabelle 12

Adjuvante Chemotherapie Adjuvant cytotoxic therapy		
in der Praxis - in practice		
	node-neg.	node-pos.
Sterberate Survival	37% -> 33%	60% -> 53%
Relatives Risiko Relative risk	11 % Reduktion	12 % Reduktion
Mortalitäts-Differenz Mortality difference	4 %	7 %
(in 10 Jahren - in 10 years)		

Sie sehen hier die Ergebnisse der Antiöstrogen-Behandlung mit *Tamoxifen*. Sie können sehen, dass die systemische Behandlung – also die systemische gleichzeitig mit der Operation oder gerade im Anschluss an die Operation – ebenfalls zu einer Reduktion der Sterberate führt. Und Sie sehen hier, dass es auch keinen Unterschied macht, ob bereits befallene Lymphknoten vorhanden sind oder keine vorhanden sind. Genau das gleiche Bild zeigt sich für eine Ovariectomie, die ja auch einen antiöstrogenen Effekt hat, oder für die Polychemotherapie mit Zytostatika.

Hier stelle ich mir natürlich auch die Frage, was bedeutet das für die Praxis (Tabelle 12)?

Sie sehen, dass diese Reduktion von ungefähr 10 bis 15%, die durch die Chemotherapie erzielbar ist, am Schluss in 10 Jahren 4 von 100 Frauen zugute kommt.

Was könnte sich denn dahinter verstecken in der Praxis (Tabelle 13)?

Wenn wir mal sagen... – vielleicht liegen wir ungefähr hier. Dann heisst das, eine Patientin, die ich vor mir habe, dass sie mit einer Wahrscheinlichkeit von 20% wegen der Therapie stirbt – also die Chemotherapie kann sie umbringen. Sie kann in 24% umgekehrt von der Chemotherapie gerettet werden, es wird ungefähr in 43% die sowieso gute Prognose nicht beeinflusst, und die schlechte Prognose wird in etwa 13% ebenfalls nicht beeinflusst.

Tabelle 13

Überlebensdifferenz von 4% (63% -> 67%) Was könnte das heissen? Survival difference of 4% (63% -> 67%) What could it hide?				
	I	III	III	IV
Gruppe 1: Wegen Therapie gestorben	0%	10%	20%	30%
Gruppe 2: Durch Therapie gerettet	4%	14%	24%	34%
Gruppe 3: Gute Prognose unverändert	63%	53%	43%	33%
Gruppe 4: Schlechte Progn. unverändert	33%	23%	13%	3%
Gestorben - Dead	33%	33%	33%	33%
Am Leben - Alive	67%	67%	67%	67%
Differenz - Difference	4%	4%	4%	4%

Group 1: Died because of therapy. Group 3: No change in good prognosis
Group 2: Survived because of therapy. Group 4: No change in bad prognosis.

Ich kann Ihnen nicht sagen, wo wir zwischen Szenario I und IV genau liegen – irgendwo liegen wir einfach. Und Sie sehen plötzlich, wenn Sie die individuelle Patientin behandeln wollen, dass Sie dann durch die durchschnittlichen Resultate aus randomisierten Studien – und da bin ich mit *Jane Hall* auch einig – im Stich gelassen werden.

Die Schlussfolgerung etwa von *Henderson*, dem bekannten amerikanischen Mammologen, ist denn auch, dass eine chemotherapeutische Behandlung bei Frühformen des Brustkrebses nicht gemacht werden soll, weil eine Frau zu wenig Nutzen erwarten kann und die Nebenwirkungen diesen Nutzen übertreffen.

Für das theoretische Verständnis der Krankheit ist es aber wichtig, dass man also zeigen kann, dass mit einer systemischen Behandlung –und zwar ob Lymphknoten befallen sind oder nicht– sich die Mortalität gleichermaßen senken lässt. Eine systemische Behandlung zeigt somit im Gegensatz zur lokalen Tumorkontrolle eine mortalitätsverringemde Wirkung.

Eine andere wichtige Beobachtung zu Brustkrebs stellt diese dar:

Das Risiko, an Brustkrebs zu sterben, bleibt auch bei Brustkrebs-Patientinnen, welche lange Zeit krankheitsfrei überlebt haben, immer erhöht (gemäss Nachbeobachtungen, die bis zu 40 Jahre dauern).

Patients with breast cancer, even after long disease-free survival, retain a significantly elevated risk of death from this disease (for up to 40 years after diagnosis).

[Dunn W, Kover GIL. Br Med J 1976; ii: 781-783]
[Langlands et al. Br Med J 1979; ii: 1247-1251]
[Hibbert et al. Br Med J 1983; 286: 1777-1779]
[Tanqueret et al. Cancer 1984; 53: 1793-1800]
[Brinley D, Hayotkin JL. Lancet 1984; i: 1118]
[Kosmin PR et al. J Clin Oncol 1989; 7: 355-366]

Wenn der Brustkrebs aus dem Körper entfernt wird, also für uns von der Medizin nicht mehr sichtbar vorhanden ist, ist dennoch eine Patientin, die einen Brustkrebs gehabt hat, immer mit einem grösseren Risiko behaftet, am Schluss doch an einem Brustkrebs zu sterben, als eine vergleichbar brustgesunde Frau. Die nachweisliche Entfernung der Brustkrebszellen macht aus einer Patientin somit noch keine «brustgesunde» Frau – bleibt die Wirtsanfälligkeit bestehen?

Natürlicher Verlauf des Brustkrebses Natural history of breast cancer

The effect of early detection on mortality is so small perhaps due to the fact that many breast cancers are systemic from inception (and outcome cannot be altered by early local treatment), and that many are clinically benign (and early local treatment does not change the good prognosis). Breast cancer appears to be systemic from its inception in many cases and locally progressive in some.

[Schmitt AG. Lancet 1992; 339: 910]

Es scheint so, dass die Früherkennung in der Praxis nichts nützt, weil einerseits systemische Krebsformen

häufig sind und eine Früherkennung eben nur ein Epiphänomen beeinflussen kann – die lokale Äusserung und nicht die Krankheit selbst. Die andere grosse Gruppe die wir haben, sind Frauen, die sowieso einen gutartigen Brustkrebsverlauf haben. Und an der guten Prognose werden wir mit der Behandlung nichts wesentliches verändern. Und es bleibt eigentlich nur eine kleine Gruppe übrig, bei der offenbar durch die Vorsorgestudien gezeigt, eine gewisse Wirkung einer frühzeitigen Therapie auf das Überleben vorhanden ist. Brustkrebs ist also nicht eine einheitliche Erkrankung, sondern sie zeigt verschiedene Muster, wie ich sie hier versucht habe, zusammenzufassen.

Der Wirt – «Selbstheilung»

Ich möchte nun auf andere Faktoren eingehen, die den Verlauf des Brustkrebses beeinflussen.

**Leonard Syme:
"Control of destiny"**

The most impressive patterned regularity in morbidity and mortality rates is social class. As one moves down the social class hierarchy, one has less control of one's destiny.

(Syme SL. In Schmidt JG, Steele RE (eds). Kritik der Medizinischen Verunft. Verlag Kirchheim, Meinz 1994)

Sie sehen hier von *Leonard Syme* vom letzten Symposium, das wir hier in Einsiedeln hatten, seine Feststellung: «Control of destiny», d.h. die Fähigkeit, sein Schicksal unter Kontrolle zu haben und daraus genügend Lebensfreude ziehen zu können, hängt ab von der Sozialklasse. Und er hat festgestellt, dass bei vielen Krankheiten und Krebs gehört eindeutig dazu, dies den Verlauf weit mehr bestimmt als die medizinischen Interventionen, die wir heute zur Verfügung haben.

Es gibt sogar eine kontrollierte Studie zu dieser Frage (*Tabelle 14*). Sie wurde durchgeführt bei Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom (*Alastair Cunningham* hat diese am letzten Symposium uns auch

Tabelle 14

**Seelische Arbeit beim metastasierenden Mammakarzinom
"Psychosocial treatment" in patients with metastatic breast cancer**

	Seelische Arbeit "Psychosocial treatment"	Kontrollgruppe Control group
Überlebenszeit (Monate) Survival time (months)	36.6	18.9

(Spiegel D et al. Lancet 1989; ii: 888-891)

vorgestellt). Und Sie sehen, es scheint, dass im Gegensatz zur Chemotherapie oder zur Früherkennung oder zur Lokaltherapie, seelische Arbeit oder eben psychosoziale Gruppentherapie eine recht grosse Wirkung auf den Verlauf haben könnte.

**James E Devitt:
Have we missed the forest because of the tree?
Sehen wir vor lauter Bäumen den Wald nicht mehr?**

[The evidence] suggests [that growth and disseminated appearance of "breast" cancer is] an ongoing systemic failure of growth control

[Devitt JE. Lancet 1994; 244: 734-735]

Devitt stellt aufgrund ähnlicher Überlegungen oder der gleichen Überlegung, wie ich sie hier jetzt vorgestellt hatte, die Frage, ob ein Wachstum des Brustkrebses nicht eine mangelnde Widerstandskraft des Körpers darstelle, dem Krebsgeschehen Herr zu werden.

Jay A. Levy

**HIV research: a need to focus on the right target
AIDS-Forschung: Wo sollen wir ansetzen?**

In several ways the challenges of AIDS resemble the challenges of cancer. Maintaining tumour dormancy or HIV latency may be easier to attain than the long-sought cure.

[Levy JA. Lancet 1995; 345: 1619-1621]

Interessant ist, dass wir aus anderen Gebieten wie der AIDS-Forschung sehr ähnliche Beobachtungen heute antreffen können. *Levy* hat ganz kürzlich im *Lancet* die Schlussfolgerung aufgestellt, dass AIDS und Krebs sich in vieler Beziehung gleichen. Und er sagt, einen Krebs der schon im Körper vorhanden ist, einfach ruhig zu behalten – also die Körperkontrolle so weit zu verbessern, dass dieser Krebs gar nicht wächst –, ist vielleicht viel einfacher zu erreichen als den Krebs aus dem Körper herauszubekommen. Und er sagt, das gleiche gelte auch für den HIV-Virus.

Ist Brustkrebs ein Problem der Krebszelle oder des Wirtes?

Das führt mich zum Schluss von meinen Überlegungen. Sie sehen in *Tabelle 15*, wie Brustkrebs verstanden wird: Wir haben als «Agens» die Krebszelle mit einem stark variierenden Verlauf. Also die Krebszelle stellt man sich vor, hat eine stark variierende Aggressivität, und die führt zu den verschiedenen Verläufen. Die Anfälligkeit beim Wirt, d.h. die Abwehrkraft des Körpers ist kein Thema. Und die Prognose hat sich seit Jahrzehnten nicht verändert durch alle Bemühungen, diesen aggressiven Krebs hier entfernen zu wollen.

Wir kennen andere aggressive Krankheiten. Ich nehme die *Tuberkulose*. Die Tuberkulose wurde vor hundert Jahren vielleicht noch ähnlich betrachtet wie Brustkrebs. Heute sieht das ganz anders aus. Man sagt, das Bakterium hat eine einheitliche Aggressivität – bei Bakterien *Virulenz* genannt – und der Wirt ist entscheidend, d.h. die Anfälligkeit der Patienten. Wir wissen das heute, es sind Alkoholranke und HIV-Kranke, bei denen wir Tuberkulose finden – also der Wirt entscheidet über den Verlauf der Erkrankung und nicht das Bakterium. Und die Prognose über Jahrzehnte ist stark verbessert worden durch die Minderung der materiellen Armut, also durch Haussanierung und eine bessere, ausreichende Ernährung.

Das führt uns wieder zum Brustkrebs, *Brustkrebs Heute*: Könnte es denn nicht sein, dass die Krebszelle auch eine homogene Aggressivität aufweist? Dass eben die Anfälligkeit des Wirtes entscheidend ist für den Verlauf? Dass die Prognose verbessert werden könnte, wie ich hier etwas provokativ oder hypothetisch formuliere, durch eine Minderung der «geistigen Armut», d.h. durch eine Sanierung des «inneren Hauses» und durch «geistige Ernährung»?

Sie sehen, die Schlussfolgerung ist ganz einfach die: Ich möchte nicht sagen, dass lokale Therapien oder dass die Aggressivität der Krebszelle vielleicht gar keine Rolle spielt, aber sie haben uns in der ganzen Forschung eigentlich kaum etwas gebracht in den letzten Jahrzehnten. Und es wäre wahrscheinlich viel wichtiger, dass man anfängt den Wirt, d.h. den gesamten Menschen, der diese Krankheit bekommt, zu studieren. Und wir wollen das im *Workshop A* auch machen, indem wir einmal das alte klinische Wissen der *chinesischen Medizin* einbeziehen, um zu gewissen Hypothesen zu kommen, die dann hoffentlich zu Studien führen können.

Es ist auch lohnend, *Feinstein* (der jetzt angekommen und im Raum ist), nochmals zu zitieren, wie er sich ausgedrückt hat am 1. Einsiedler Symposium.

The necessary new taxonomies should be focused on what the patient feels and wants, and should be constructed from 'intellectual dissection' of the experience, intuition, and judgment derived from thoughtful appraisal of the phenomena, as directly observed by both clinicians and patients.

(Feinstein A.R. In Schmidt JG, Steele RE (eds). *Kritik der Medizinischen Vernunft*. Verlag Kirchheim, Meinz 1994)

Er sagt, was wir heute brauchen, um die Medizin weiter zu bringen, sind Beobachtungen, die Ärzte und Patienten ohne Instrumente direkt machen, die wieder ins Zentrum der Forschung gelangen. Und zufälligerweise ist die *chinesische Medizin* eine Medizin, die sich fast ganz an den klinischen Beobachtungen und an dem, was der Patient beschreibt und empfindet, orientiert.

DISKUSSION

Anonyma:

Es ist in den Referaten mehrmals angeklungen, wie wichtig es ist, eben nicht die *Epiphänomene* zu behandeln und zu beachten, sondern zu schauen, was die Patienten definieren. In dem Zusammenhang habe ich eine Frage an *Dr. Schmidt* und natürlich auch an das Auditorium, wo offenbar ziemlich viel Fachverstand sitzt: Welchen Wert messen Sie im Rahmen der Früherkennung der Selbstuntersuchung durch die Frau selbst bei?

Johannes G. Schmidt:

Ich selbst habe als Mann, und bis heute auch als Arzt, zu wenig Erfahrung. Deshalb kann ich Ihre Frage nur spekulativ beantworten. Ich denke, dass die Brust-Selbstuntersuchung durch eine Frau ein ganz anderer Prozess ist, als eine ärztlich vorgenommene Untersuchung. Deshalb kann man das auch nicht miteinander gleichsetzen. Was es dann bringt und ob es etwas bringen kann, hängt sicher von den Umständen ab. Wenn es aus Angst, aus einem Absicherungsdrang heraus geschieht, wird es wahrscheinlich nichts bringen. Wenn es aus einer Offenheit heraus, sich dem zu stellen, wer man wirklich ist und wie man ist, gemacht wird, kann es vielleicht etwas bringen. Ich kann nur so vage etwas dazu sagen.

Tabelle 15

«Aggressivität» «systemischer» Krankheiten "Aggressiveness" of "systemic" diseases				
Krankheit Disease	Agens Agent	Wirt Host	Prognose Outcome	Therapie Effective therapy
Brustkrebs Breast cancer	Krebszelle (stark variierende Aggressivität) Cancer cell (great variation in aggressiveness)	Anfälligkeit kein Thema. Krebs- zelle = Krankheit Susceptibility has no consideration Cancer cell = disease	Seit Jahrzehnten kaum verändert No real change for decades	?
Tuberkulose Tuberculosis	Mycobakterium (einheitliche Virulenz) Mycobacterium (homogenous virulency)	Anfälligkeit entscheidend Gesunde Bakterien- Träger möglich Susceptibility decisive Healthy infected can be observed	Stark verbessert (Milderung materieller Armut) Dramatically improved (much less poverty)	Haus-Sanierung Ernährung Better housing Sufficient diet
Brustkrebs Heute Breast cancer Today	Krebszelle (einheitliche Aggressivität?) Cancer cell (homogenously aggressive?)	Anfälligkeit entscheidend? Gesunde Krebs- trägerinnen möglich Susceptibility decisive? Healthy patients with cancer cells exist!	Verbesserung durch Minderung der geistigen Armut? Improvement by lessening of spiritual poverty?	Sanierung des «inneren Hauses»? Geistige Ernährung? Sanitation of "inner house"? Sufficient spiritual food?