



Foto: Alexander Rathis - Fotolia

Metastasiertes Kolonkarzinom

Therapieoptionen bei alten Patienten

Auch ältere Patienten können an randomisierten Studien teilnehmen, wenn die Dosis der Chemotherapie reduziert wird. In einer Studie speziell bei gebrechlichen alten Patienten offerierte Fluorouracil plus Oxaliplatin die besten Aussichten.

Fortgeschrittener Dickdarmkrebs ist nach Lungenkrebs die zweithäufigste Malignom-bedingte Todesursache. Die Erkrankung tritt meist im höheren Lebensalter auf, die Patienten sterben im Schnitt mit über 75 Jahren, über 40% der Patienten werden sogar über 80 Jahre alt.

Die palliative Behandlung des metastasierten Kolonkarzinoms hat in den letzten 10 Jahre signifikante Fortschritte gemacht: Es stehen eine Reihe von wirksamen Substanzen zur Verfügung, deren Anwendung die mittlere Lebenserwartung ab Diagnosestellung von etwa einem halben Jahr auf über zwei Jahre verlängert hat. Allerdings wurden die dies beweisenden Studien ganz überwiegend bei jüngeren Patienten durchgeführt, und nicht bei den älteren, teilweise gebrechlichen Patienten, die an diesem Karzinom in der Regel erkranken. Die wesentlichen Gründe, ältere Patienten in Studien nicht einzuschliessen, sind ärztliche Bedenken, der Patient könne die volle Dosis nicht vertragen, sowie Furcht vor Nebenwirkungen seitens des Patienten. Vor diesem Hintergrund begrüsst die Fachwelt die sog.

FOCUS2-Studie, welche Behandlungsoptionen speziell bei älteren Patienten mit metastasiertem Dickdarmkrebs untersuchte, die nach Ansicht ihrer Ärzte nicht fit genug waren für einen vollen Chemotherapiezyklus. In 61 britischen Zentren wurden 459 Patienten rekrutiert. Behandelt wurde in vier Armen, die Patienten erhielten

- Fluorouracil plus Levofolinat i.v. über 48 Std. mit Oxaliplatin
- Fluorouracil plus Levofolinat i.v. über 48 Std. ohne Oxaliplatin
- Capecitabine plus Oxaliplatin
- Capecitabine ohne Oxaliplatin.

Die Behandlung wurde mit 80% der üblichen Dosierung begonnen, die Dosis konnte ggf. erhöht werden.

In der Multivarianzanalyse zeigte sich, dass geringere Symptomatik, weniger breite Metastasierung sowie der Einsatz von Oxaliplatin die Variablen mit dem grössten Einfluss auf ein günstiges Therapieergebnis waren. Allerdings verlängerte die zusätzliche Gabe von Oxaliplatin die mittlere Überlebensdauer nur marginal (von 4,5 auf 5,8 Monate). Der Austausch von Fluorouracil durch Capecitabine hatte keinen positiven Einfluss auf die Lebensqualität. Schwere Nebenwirkungen nahmen nicht zu bei zusätzlicher Gabe von Oxaliplatin, wohl aber bei Ersatz von Fluorouracil durch Capecitabine.

▼ WFR

Quelle: M.T. Seymour et al., Lancet 2011 ; 377 : 1749-59 ; 1725-27

Raucherentwöhnung

Bessere Erfolgsraten bei längerer Vareniclin-Vorbehandlung

Wenn Raucher vier Wochen statt wie üblich eine Woche vor dem Rauchstopp die Behandlung mit Vareniclin beginnen, steigert dies die Erfolgsrate der Raucherentwöhnung signifikant.

Vareniclin ist ein partieller Nikotinagonist, der im Vergleich zu Placebo die Erfolgsraten einer Raucherentwöhnung verdreifacht. Etwa jedem vierten behandelten Patienten gelingt es, langfristig abstinent zu bleiben. Üblicherweise wird die Behandlung eine Woche vor dem Rauchstopp begonnen und dann 12 Wochen lang durchgeführt.

Die Erfolgsraten können einer neuen Studie zufolge gesteigert werden, wenn Vareniclin nicht erst eine Woche, sondern bereits vier Wochen vor dem Tag des Rauchverzichtes eingenommen wird. In einer randomisierten Studie aus Grossbritannien war die einwöchige Vorbehandlung mit einer vierwöchigen Vorbehandlung verglichen worden. Studienteilnehmer waren 101 Raucher, die in einer Entzugs-

klinik behandelt wurden. In beiden Gruppen wurde wie üblich 12 Wochen nach dem Rauchstopp weiterbehandelt.

Die längere Vorbehandlung erhöhte die Chancen auf einen erfolgreichen Rauchstopp nach drei Monaten signifikant von 21% auf 47%. Die Autoren führen diesen Effekt darauf zurück, dass Vareniclin nicht nur die Entzugssymptomatik lindert, sondern auch das Rauchvergnügen reduziert, bzw. die Befriedigung, die sich ein abhängiger Raucher von seiner Nikotindosis erhofft, blockiert. Schon vor dem eigentlichen Entzugstag reduzierten viele Raucher deshalb ihren Zigarettenkonsum. Wem dies gelang, der hatte sogar eine Entzugswahrscheinlichkeit von 66% nach drei Monaten. Wenn sich diese Ergebnisse bestätigen, sollte das Behandlungsschema von Vareniclin entsprechend angepasst werden, resümieren die Autoren.

▼ WFR

Quelle: P. Hajek et al., Arch Intern Med 2011 ; 171(8) :770-777

Frühes Prostatakarzinom

Radikale Operation langfristig besser

Bei frühem Prostatakarzinom ist die radikale Prostatektomie einer Strategie des Abwartens und Kontrollierens langfristig überlegen: Nach 13 Jahren waren signifikant weniger Patienten verstorben.

Wie bei frühem Prostatakarzinom zu behandeln ist, ist seit Jahren in der Diskussion. Viele Patienten versterben mit ihrem Prostatakarzinom, aber nicht an ihrem Prostatakarzinom, wiederholen Kritiker eines invasiven Vorgehens immer wieder. Statt die Prostata radikal zu entfernen und dabei Nebenwirkungen wie Impotenz in Kauf zu nehmen, kann unter bestimmten Voraussetzungen auch abgewartet und kontrolliert werden.

Eine Studie der schwedischen Krebsgesellschaft und des schwedischen nationalen Gesundheitsinstituts ist der Frage der richtigen

Therapie bei knapp 700 Patienten nachgegangen, bei denen zwischen 1989 und 1999 ein Prostatakarzinom diagnostiziert worden ist. Die Hälfte wurde radikal prostatektomiert, die andere Hälfte nur engmaschig kontrolliert. Bis heute wurden die Patienten im Median 12,8 Jahre nachbeobachtet.

In dieser Zeit starben 166 der 347 operierten Patienten sowie 202 der 348 nicht operierten Patienten, also 35 Patienten mehr. Todesursache war in 55 bzw. 81 Fällen das Prostatakarzinom, so dass die erhöhte Mortalität fast ausschliesslich auf das Prostatakarzinom zurückzuführen war. Auf 15 Jahre berechnet, liegt die Sterblichkeit nach der Operation bei 14,6% und bei der zuwartenden Strategie bei 20,7%, ($p = 0,01$), schreiben die Autoren. Der Überlebensvorteil der operierten Patienten zeigte sich v.a. für Männer unter 65 Jahren, war aber unabhängig davon, ob es sich um ein Karzinom mit hohem oder niedrigem Risiko handelte. Die NNT beträgt 7: Man muss sieben Patienten operieren, um einen Todesfall innerhalb von 15 Jahren zu verhindern.

Patienten, deren Tumoren zum Zeitpunkt der Operation die Kapselgrenze überschritt, hatten ein siebenfach erhöhtes Sterberisiko. In diesen Fällen empfehlen die Autoren zusätzliche adjuvante Therapien.

Quelle: A. Bill-Axelsson et al., N Engl J Med 2011 ; 364 : 1708-1717

▼ WFR

HER-2-negativer invasiver Brustkrebs

Neuartiger Test berechnet Chancen auf Therapieansprechen

Mit einem genomischen Algorithmus können Patientinnen identifiziert werden, die mit neu diagnostiziertem, invasivem, HER2- und HER2 neu-negativem Brustkrebs ein gutes Therapieansprechen sowie eine hohe Überlebenswahrscheinlichkeit auf eine klassische Chemotherapie zeigen.

Um individuelle Behandlungsstrategien zu entwerfen, wäre es hilfreich, das Ansprechen auf eine Standardchemotherapie bei Patientinnen mit neu diagnostiziertem und invasivem Brustkrebs vorherzusagen zu können, der keine ERBB2 (HER2 oder HER2 neu)-Rezeptoren aufweist. Könnte man Frauen identifizieren, die mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Behandlung ansprechen, würde man sich für die Behandlung entscheiden. Patientinnen, die nur mit geringer Wahrscheinlichkeit auf die Standardbehandlung ansprechen, wären Kandidatinnen für Studien, in denen neue Therapien untersucht werden.

Bekannt ist, dass das Ansprechen eines Mammakarzinoms vom Phänotyp abhängt, also sowohl vom Östrogen-Rezeptorstatus als auch vom ERBB2-Rezeptor-Status. Unabhängig davon haben Frauen, die komplett auf eine neoadjuvante Therapie ansprechen, gute Karten. Es fehlt aber an molekularen Tests, um den Therapieerfolg zuverlässig abzuschätzen. Eine JAMA-Autorengruppe hat nun einen genomischen Vorhersage-Algorithmus entwickelt, der den anhand einer Biopsie bestimmten Östrogen-Rezeptorsta-

tus des Tumors, die vorausberechnete Chemosensitivität, die Chemoresistenz sowie die vorausberechnete endokrine Sensitivität auf eine Hormonbehandlung kombiniert. Bei 310 Patientinnen mit neu diagnostiziertem, ERBB2-negativem invasivem Brustkrebs wurden verschiedene Genexpressionssignaturen entwickelt, um das Ansprechen auf eine neoadjuvante Standardchemotherapie mit Taxanen und Anthrazyklinen sowie anschliessend ggf. Antiöstrogenen vorherzusagen. Dies gelang: Man identifizierte 28% der Frauen, die nach Massgabe des Algorithmus gut auf die Therapie ansprechen sollten. Diese Frauen hatten dann tatsächlich eine 56%ige Wahrscheinlichkeit eines exzellenten Therapieansprechens sowie eine 92%ige Wahrscheinlichkeit, langfristig ohne Rückfall zu überleben. Die absolute Risikoreduktion gegenüber Frauen, für die ein schlechtes Therapieansprechen berechnet wurde, lag bei 18%.



Das Therapieansprechen bei Brustkrebs kann vorausgesagt werden

Quelle: C. Hatzis et al.: JAMA 2011; 305(18):1873-81

▼ WFR