

Adjuvante Therapien mindern den Nutzen der palliativen Behandlung beim metastasierten Mammakarzinom - Eigene Ergebnisse und Literaturrecherche

Tessen/Zahn, Goslar; Kleeberg, Hamburg; Bartels, rgb GmbH, Sarstedt; Hayungs/Innig, Rheine; Konias, Oranienburg; Otremba/Reschke/Zirpel/Kühn, Oldenburg; Domagalski/Hegge, Osnabrück; Spohn/Moeller, Halle; Lorenz, Braunschweig; Wehmeyer/Lerchenmüller/Kratz-Albers/Timmer, Münster; Göhler/Dorfel, Dresden; Sölling, Kassel; Pribe-Richter/Stange-Budumlu, Stadthagen; Petersen, Heidenheim; Ammon/Meyer, Göttingen; Duda/Eschenburg/Wilhelm, Güstrow; Rohrbogen/Hurtz/Schmalfeld/Frank-Gleich/Schädlich, Halle; Müller, Leer; Müller-Hagen/Bertram/Kollegen, Hamburg; Lenzen/Wamhoff, Osnabrück; Däßler, Freital; Hutzschenreuter/Sauer, Nordhorn; Kathori/Nusch, Velbert; Heilig, Spremberg; Hälbig, Eisenach; Baerens/Schmedes, Groß Ilsede; Valdik, Schwerin; Schubert, Scheibenberg; Reichert/Jansen, Westerstede; Uhlig, Nauenhof; Harich/Kasper, Hof; Sarfert, Bautzen; Penke, Lohne; Schardt/Azeh, Gelsenkirchen; Blumenstengel, Eisenach; Kittel/Klare/Wetzell, Berlin; Rubanov, Hameln; Ehscheidt, Neuwied; Josten/Klein, Wiesbaden; Schulze, Zittau; Kröning, Magdeburg; Nawka/Kuhn, Berlin; Kroger/Schütz, Bremerhaven; Broszeit-Luft, Lehrte; Franz-Werner, Otterstadt; Rodemer, Wilhelmshaven; Arzberger, Meissen; Ruhmland, Berlin; Buschmann, Bonn; Hauch, Erfurt; Schneider-Obermeyer/Schweigert/Strohbach, Berlin; Schulz, Bad Kreuznach; Eisel, Glauchau; Gröpler/Trieglaff, Wismar; Schroder/Kamal, Hannover; Mainka/Dietze/Rothe, Köln; Nusch, Ratingen; Prügl, Zwiesel; Ringel/Ringel/Wartenberg, Friedberg; Friedberger, Njmeh; Bocholt; Gaede/Ehlers/Rodewig/ Königsmann, Hannover; Baake/Leonhardt/Moegling, Pinneberg; Grundels/Teich, Chemnitz; Kingreen/Koschuth, Berlin; Resch, Brandenburg; Süttmann, Wunstorf; Kindler, Berlin; Schmittel, Berlin; Körfer, Peine; Schmidt/Klaproth, Neunkirchen; Schuback, Doberlug-Kirchhain; Schwindt, Plauen; Krafft, Eisenach; Schwittay/Stiegler, Grotzsch; Lange, Bonn; Müller, Verden; Lakner/Decker, Rostock; Mittermüller, Germering; Kairles, Greifswald; Kohlstedt, Zwonitz; Maintz/Hinske, Würselen; Peuser, Leipzig; Fries, Bamberg; Rieß, Niefern-Oschelbronn; Steffens, Stade; Stauch, Kronach; Hansen/Reeb, Kaiserslautern; Schwindt, Bonn; Widling, Berlin; Kayser, Dannenberg; Lenk/Leitsmann, Zwickau; Marquard/Titgemeyer, Celle; Papke, Neustadt/Sachsen; Buckeremann/ Fronhoff/Krauskopf, Hannover; Deertz, Essen; Groschek, Stolberg; Groß, Berlin; Hoffmeister, Bad Sackingen; Karcher/Fuxius, Heidelberg; Schwerdtfeger/Schulze/Lehmann, Köthen; Stern, Altötting; Weibenborn, Twistringen; Aldaoud/Schwarzer, Leipzig; Gabor/Strack, Köln; Gazawi, Leipzig; Prechtl/Kowolik, München; Schatz, Holzwinden; Schindler, Leipzig; Schneider-Kappus, Ulm; Schwend/Strache, Berlin; Verpoort/Zeller/von Graefe/Wierecky, Hamburg; Weiß, Weiden; Adari, Walsrode; Akrivakis, Hamburg; Deutschmann/von Ardenne, Dresden; Gauch/Gerhardt/Kanis/Schweinitz; Gera; Heim/Reichert/Mai, Berlin; Heine/Haessner, Wolfsburg; Hoffmann/ Zimmermann, Leipzig; Hornberger/Tanzer, Bad Reichenhall; Hubner, Bayreuth; Kalschefski, Waldmünchen; Keppler/ Wulfling, Nordhausen; Mohr, Berlin; Obst, Burgwedel; Sieg/Schroder, Mülheim; Vehling-Kaiser, Landshut; Weinert, Bad Salzuflen

Hintergrund

Adjuvante Behandlungskonzepte verbessern die 10-Jahres-Heilungsraten beim Mamma- und Kolonkarzinom signifikant. Dagegen stagniert im metastasierten Stadium der Nutzen neuer Therapieoptionen bei steigenden Kosten. Würde unsere Behandlung im metastasierten Krankheitsstadium Nutzen im Sinne einer Lebenszeit-Verlängerung und nicht nur eine Remissionsinduktion bewirken, hätte dies in den vergangenen 30+ Jahren auch in Krebsregistern dokumentiert werden müssen. Hierzu wurden aber widersprüchliche Ergebnisse publiziert.

Methodik

Zur Klärung dieser Diskrepanz wurden Daten des überregionalen wissenschaftlichen Verlaufsregisters ONCOReg der Projektgruppe internistische Onkologie (PIO) analysiert [1]. Das Register beinhaltet die Verlaufsdocumentation von insgesamt 30177 Patienten (Abb. 1) aus 379 Praxen, davon 9790 Mammakarzinome aus 131 Praxen in 16 Bundesländern (Abb. 2).

Abbildung 1: Anzahl gemeldeter Patienten nach Entität

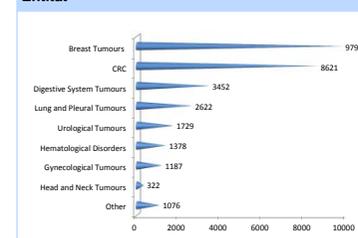


Abbildung 2: Regionale Verteilung der beteiligten Praxen beim Mammakarzinom (n = 131)

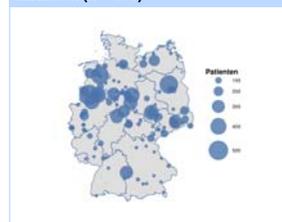


Tabelle 1: Status der Patientengruppen [n (%)]

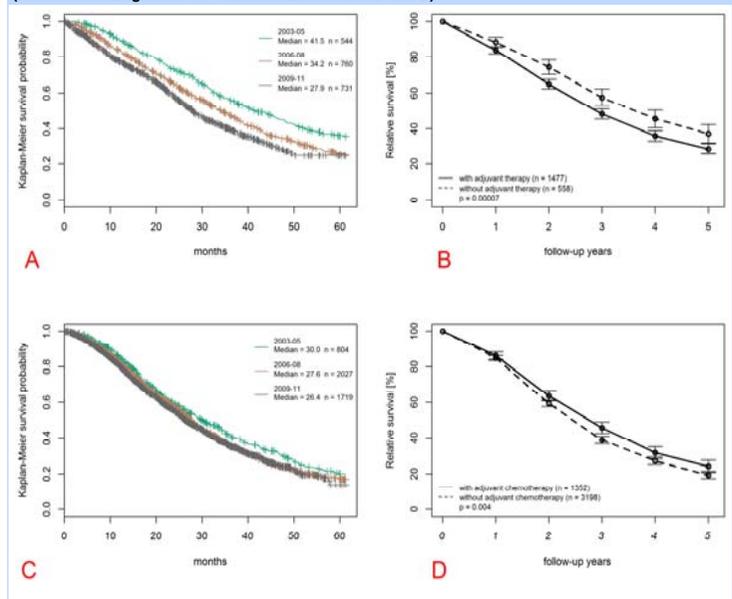
	Geschlechterverhältnis			Überlebensstatus		
	N	M	W	Lebt	Verstorben	Kontaktverlust
Met. Mammakarzinom	2035	19 (0,9)	2016 (99,1)	403 (19,8)	1302 (64)	330 (16,2)
Met. Kolonkarzinom	4550	2763 (60,7)	1787 (39,3)	703 (15,5)	2909 (63,9)	937 (20,6)

Verglichen wurde die Lebenserwartung von 6585 Patienten mit einem metastasierten Mammakarzinom [mM] (ICD-10 C50 M1) bzw. kolorektalen Karzinom [mK], (ICD-10 C18-C20 M1) ab Metastasierung mit oder ohne vorausgegangene adjuvante Behandlung. Das mediane Alter bei Metastasierung lag bei 63 (C50) bzw. 67 (C18-20) Jahren (vgl. Tab. 2). Das relative Überleben, als Verhältnis des beobachteten zum erwarteten bevölkerungsbezogenen Überleben, wurde auf Basis der deutschen Periodensterbetafeln ermittelt [2]. Zur Berechnung der kumulierten relativen Überlebensrate fand die Hakulinen-Methode [3] Anwendung. Der Vergleich der Überlebensraten erfolgt über einen nach Alter bei Metastasierung stratifizierten Logrank-Test [4].

Tabelle 2: Alter bei Erstmetastasierung [Jahre]

	N	Min	Q 25%	Mittel	SD	Median	Q 75%	Max
Met. Mammakarzinom	2035	27	53	61,6	11,8	63	70	91
Met. Kolonkarzinom	4550	19	59	65,5	10,1	67	73	92

Abbildung 3: Absolutes (A) und relatives (B) Überleben der mM-Patienten über einen 10-jährigen Beobachtungszeitraum (2003 – 2013), nach Kohorten des Jahres der Erstmetastasierung (A), mit und ohne Anwendung adjuvanter chemo +/- Immuntherapie (B) sowie absolutes (C) und relatives (D) Überleben der mK-Patienten im gleichen Zeitraum (C) mit und ohne adjuvanter Chemotherapie (D) (Fehlerbalken zeigen das 95%-Konfidenzintervall in B und D)



Ergebnisse

Besonders mM-Patienten mit einer adjuvanten Zytostatika-Therapie weisen mit einer relativen 5-Jahres Überlebensrate von 28,6% (SE=1,5) eine signifikant schlechtere Prognose auf, als adjuvant unbehandelte Patienten mit einer Rate von 37,1% (SE=2,6)(p=0,0007; vgl. Abb. 3 B)

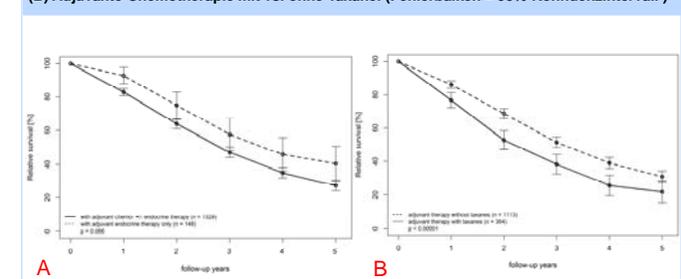
Die relativen 5-Jahres Überlebensraten beim mK unterscheiden sich mit 24,2% (SE=1,7) bei adjuvant behandelten vs. 19,4% (SE=1,0) bei adjuvant unbehandelten Patienten weniger deutlich (Abb. 3D). Adjuvant behandelte mK-Patienten weisen eine um ein Fünftel erhöhte Überlebensrate auf, wobei diese Aussage nur mit einer vergleichsweise geringen Signifikanz (p=0,004) zu treffen ist.

Beim Mammakarzinom scheint der Vergleich der relativen Überlebensrate von mM-Patienten mit einer adjuvanten Chemotherapie mit/ohne additive endokrine Therapie (5-Jahres ÜL-Rate 27,2%; SE=1,6) vs. Patienten mit einer ausschließlichen endokrinen Therapie (5-Jahres ÜL-Rate 40,5%; SE=5,3) darauf hinzuweisen,

dass eine endokrine Therapie allein keinen negativen Einfluss auf den Erfolg subsequenter palliativer Chemotherapien hat (Abb. 4A).

Abb. 4B demonstriert, dass die Gabe von Taxanen in einem adjuvanten Setting signifikant (p<10⁻⁵) den Nutzen einer sich anschließenden palliativen Chemotherapie reduziert. 5-Jahres ÜL-Rate ohne Taxanen: 30,7% (SE=1,7) vs. 5-Jahres ÜL-Rate mit Taxane: 21,7% (SE=3,2).

Abbildung 4: Relatives Überleben der Patienten mit einem met. Mammakarzinom. (A) Vergleich aller Patienten mit einer adjuvanten chemo +/- endokrinen Therapie vs. Patienten mit ausschließlicher endokriner Behandlung. (B) Adjuvante Chemotherapie mit vs. ohne Taxane. (Fehlerbalken = 95%-Konfidenzintervall)



Schlussfolgerung

Die Ergebnisse zeigen, dass eine ineffektive adjuvante Chemotherapie die Überlebenszeit beim Mammakarzinom im metastasierten Stadium im Vergleich zu Patienten ohne adjuvante Behandlung um wenigstens ein Viertel reduziert.

Wir bestätigen somit im Einklang mit der Literatur, dass bei Versagen einer adjuvanten Behandlung beim Mammakarzinom der Nutzen einer nachfolgenden Palliativtherapie signifikant vermindert ist. Ursächlich wird die Eliminierung chemosensibler oder eine Resistenzinduktion in den verbleibenden Tumorzellen angenommen. Diese nachteilige Wirkung der adjuvanten Therapie auf die Überlebenszeit ab Metastasierung wurde beim Mammakarzinom eindeutig gezeigt und ist auch bei anderen Tumoren wahrscheinlich.

Interessenkonflikt: Sponsoren des Mammakarzinom-Registers: Amgen GmbH, AstraZeneca, Axios Pharma GmbH, Bendalis GmbH, Bristol-Myers Squibb, Celgene GmbH, Cell-Pharm, Chugai, Eisai GmbH, Fresenius Biotech GmbH, HEXAL AG, Lapharm Pharmazeutische Produkte, Medac GmbH, NeoCorp AG, O.R.C.A. pharm GmbH, Onkosis, Pfizer Pharma GmbH, Ribosepharm division, Roche Pharma AG, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

[1] Kleeberg U.: Onkologie 2013; 36:348-356
 [2] Federal Statistical Office, Period life tables for Germany 1871 / 1881 to 2007 / 2009 [Internet]. Federal Statistical Office, Wiesbaden; 2012 [cited 2012 Jan 23].
 [3] Hakulinen T.: Cancer survival corrected for heterogeneity in patient withdrawal. Biometrics 1982; 38:933-42.
 [4] Esteve J., Benhamou E., Raymond L.: Statistical methods in cancer research. Descriptive epidemiology. Volume IV. IARC Sci. Publ. 1994;128: 1-302.