

Überlebensraten variieren teilweise stark

Daten von über 57 000 Erwachsenen mit 14 seltenen Tumorentitäten, erfasst auf der Basis nationaler Krebsregister, zeigen substanzielle regionale Unterschiede in den Überlebensraten. Bei der Mehrheit der Krebserkrankungen wurde eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von mehr als 50% beobachtet. Für einige seltene Tumoren, wie Analkarzinom, Hodenkrebs bei älteren Männern und Extremitätensarkom, sind zwar im Prinzip effektive Therapien verfügbar; sie werden mangels evidenzbasierter Studien aber häufig nicht eingesetzt.

Seltene Krebserkrankungen stellen für die klinische Praxis eine Herausforderung dar. Selbst grosse Krebszentren haben damit beschränkte Therapieerfahrung; neue Therapien sind schwer evaluierbar, weil die Patientenzahlen, die für den Nachweis eines statistisch signifikanten Wirksamkeitsvorteils erforderlich sind, selten erreicht werden.

Bei den meisten seltenen malignen Erkrankungen stammt die Evidenz aus Fallberichten oder kleinen retrospektiven Erhebungen, aus denen sich keine definitiven Schlussfolgerungen für die Therapie ziehen lassen. Nur aus populationsbezogenen Krebsregistern lassen sich genügend Daten gewinnen. Die EURO-CARE-Studien, die 67 populationsbezogene Register von 22 europäischen Ländern erfasst haben, bieten eine Möglichkeit, die Epidemiologie seltener Krebserkrankungen zu erforschen.

14 seltene Malignome in 18 Ländern

Die EURO-CARE-Arbeitsgruppe hat die bisher umfassendste epidemiologische Untersuchung zu Häufigkeit und Überlebensraten sowie beeinflussenden Faktoren seltener Krebsformen durchgeführt auf der Basis von Daten aus 39 Krebszentren. Nur Erstdiagnosen wurden analysiert. Eine Inzidenz von weniger als 2 pro 100 000 galt als Kriterium für «selten». Dieses erfüllten:

- ▲ Angiosarkom der Leber
- ▲ Mesotheliom
- ▲ Zervixadenokarzinom
- ▲ Uterussarkom
- ▲ Anales Plattenepithelkarzinom

- ▲ Hodenkrebs bei Männern über 65 Jahre
- ▲ Extremitätensarkom
- ▲ Plazentachorionkarzinom
- ▲ Medulläres Schilddrüsenkarzinom
- ▲ Plattenepithelkarzinom der Blase
- ▲ Nebennierenrindenzarzinom
- ▲ Endokrine gastrointestinale Tumoren
- ▲ Lungenkarzinoid
- ▲ Ovariales Keimzellkarzinom.

Da die Daten aus 18 europäischen Ländern mit erheblichen Unterschieden der ökonomischen Entwicklung, sozialen Struktur und Gesundheitssysteme stammen, sind vier geografische Gruppen gebildet worden, in denen die Überlebensraten häufiger Krebserkrankungen weitgehend ähnlich sind: Nordeuropa, Westeuropa, Grossbritannien und Osteuropa.

Analysiert wurde die absolute Gesamtüberlebensrate nach einem, drei und fünf Jahren sowie die relative Überlebensrate nach fünf Jahren (= Krebsmortalität relativ zur alters- und geschlechtsspezifischen Mortalität der Gesamtbevölkerung). Die Tumordiagnose war bei 95% der erfassten Fälle mikroskopisch bestätigt. Nur 0,3% der Patienten konnten nicht über den gesamten Zeitraum verfolgt werden. Da das Krankheitsstadium aber nur bei 40% der Patienten erfasst war, wurde auf eine stadienspezifische Analyse verzichtet.

Tumoren in vier Prognosegruppen

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate lag bei den meisten Tumoren zwischen 39% und 85%. Das Plazentachorionkarzinom

schnitt mit 85% am besten ab. An zweiter Stelle der Gruppe mit relativ guter Prognose stand das medulläre Schilddrüsenkarzinom mit 72%, gefolgt vom ovarialen Keimzelltumor mit 73%, Lungenkarzinoid mit 70% und Zervixadenokarzinom mit 66%.

Im mittleren Prognosebereich lagen Hodenkrebs bei älteren Männern mit 64%, Extremitätensarkom mit 60% und endokrine gastrointestinale Tumoren mit 56%. Eine schlechte Prognose fand sich für das Nebennierenrindenzarzinom (33%) und das Plattenepithelkarzinom der Blase (20%). Eine besonders schlechte Prognose wiesen das Angiosarkom der Leber (6,4%) und das Mesotheliom (4,7%) auf.

Die Zahlen für das relative Überleben lagen um bis zu 10% höher, je nach mittlerem Alter der Patienten bei der Diagnosestellung. Um mehr als 20% überstieg das relative das absolute

merksätze

- ▲ Eine relativ gute Prognose (Fünf-Jahres-Überlebensrate von mindestens 70%) haben Plazentachorionkarzinom, medulläres Schilddrüsenkarzinom, ovarialer Keimzelltumor, Lungenkarzinoid und Zervix-Adenokarzinom.
- ▲ Eine besonders schlechte Prognose (Fünf-Jahres-Überlebensrate unter 10%) haben das Angiosarkom der Leber und das Mesotheliom.
- ▲ Frauen weisen ausser beim Blasenkrebs eine bessere Prognose auf.
- ▲ Geografische Unterschiede in der Mortalität spiegeln wahrscheinlich Unterschiede im Zugang zu Spezialzentren wider.

Überleben bei Hodenkrebs. Der Grund dafür ist, dass nur Männer betrachtet wurden, die mit über 65 Jahren erkrankten, ein Alter, in dem andere Todesursachen stärker zur absoluten Sterblichkeit beitragen.

Verbessertes Outcome für Frauen, Jüngere, Nord-europäer

Auch nach Korrektur für Alter, geografische Gruppenzugehörigkeit, Zeitraum der Erstdiagnose und klinische Variablen blieb die Tatsache bestehen, dass Frauen insgesamt bessere Überlebensebenen hatten. Nur beim Nebennierenrindenzonkarzinom gab es keine Geschlechtsunterschiede; und beim Plattenepithelkarzinom der Blase wiesen Frauen eine schlechtere Prognose als Männer auf. Zu den Erklärungen gehört, dass Frauen mehr Körperbewusstsein haben und dadurch früher auf körperliche Veränderungen aufmerksam werden, womit die Diagnose früher gestellt wird. Auch besseres biologisches Ansprechen auf die Therapie wird diskutiert. Der Vorteil der Männer beim Blasenkarzinom könnte darauf beruhen, dass in der männlichen Blase wegen der längeren Urethra, des kräftigeren Detrusormuskels und der Existenz der Prostata ein höherer Druck herrscht. Dies könnte dazu beitragen, dass die Perfusion und damit die metastatische Streuung gehemmt wird.

Bei jüngeren Patienten fand man durchwegs bessere Überlebensraten als bei älteren. Das muss nicht nur mit altersabhängigen biologischen Unterschieden zu tun haben, wie die Autoren in der Diskussion anmerken. Möglicherweise werden ältere Patienten nicht so prompt in Spezialzentren diagnostiziert und werden teilweise wegen Komorbiditäten auch weniger radikal behandelt.

Die Überlebensraten der meisten Malignome waren in Nordeuropa besser als in den anderen Regionen – mit Ausnahme des Blasenkarzinoms, Nebennierenrindenzonkarzinoms und Chorionkarzinoms. Eine hohe geografische Variation der Überlebenszeiten fand sich bei endokrinen gastrointestinalen Tumoren, Mesotheliom, Lungenkarzinoid und Nebennierenrindenzonkarzinom. Die geografischen Unterschiede können durch unterschiedliche Verfügbarkeit von Spezialzentren erklärt werden, was unterschiedliche Qualität in Diagnostik und Therapie mit sich bringt. Epidemiologische Studien aus Grossbritannien zeigen, dass die Betreuung in Spezialzentren beispielsweise das Outcome von Brustkrebs und Ovarialkarzinom verbessert. Andererseits räu-

men die Autoren ein, dass nationale und regionale Vergleiche mit Vorsicht zu interpretieren sind: Nur einige der berücksichtigten nationalen Krebsregister umfassten Patientendaten des gesamten Landes. Die regional gefundenen Daten könnten nicht repräsentativ für das gesamte Land sein.

Auch die *Tumorlokalisation* beeinflusst die Prognose bei den meisten Krebserkrankungen. Zum Beispiel ging das Sarkom an kurzen Knochen mit besseren Überlebensraten einher als das an langen Knochen. Endokrine Tumoren an Pankreas, Leber und Gallenblase verliefen ungünstiger als solche im übrigen Gastrointestinaltrakt.

Überlebensraten überwiegend besser geworden

Mit drei Ausnahmen (Chorionkarzinom, Mesotheliom und Lungenkarzinoid) haben sich die Überlebenschancen der meisten Krebserkrankungen mit der Zeit verbessert. Im Vergleich der letzten zur ersten Diagnoseperiode war die Verbesserung signifikant beim Analkarzinom, Angiosarkom der Leber und Extremitätensarkom sowie bei ovariellen Keimzelltumoren und endokrinen Tumoren des Gastrointestinaltrakts. Beim Analkarzinom wirkte sich offenbar die Einführung von 5-Fluorouracil und der Bestrahlung in den Achtzigerjahren positiv aus, beim Ovarialkarzinom wirkte wohl die Gabe von Cisplatin in den Siebzigerjahren weithin lebensverlängernd. Verbesserte Chemotherapie und breitere Verfügbarkeit der Lebertransplantation haben möglicherweise die Prognose des Angiosarkoms verbessert.

Die Überlebensraten des Mesothelioms und Lungenkarzinoids sowie des Hodenkrebses bei älteren Männern sind dagegen auf gleichem Niveau geblieben. Dies spiegelt in den beiden ersten Fällen wider, dass keine effektive Therapie vorhanden war. Beim Hodenkrebs wurden zwar wirksame Therapien verfügbar, sie wurden aber wohl bei alten Patienten nicht entsprechend eingesetzt. Bei den übrigen Malignomen war nach Adjustierung für verschiedene Einflussvariablen kein signifikanter Prognoseunterschied mehr vorhanden für den Zustand lang und kurz zurückliegender Krebsdiagnose.

Zukunftswunsch

Ob neue Therapien auch für seltene Tumoren evaluiert und verfügbar gemacht werden, hänge, so betonen die Autoren, entscheidend davon ab, ob diese Medikamente den «orphan drug»-Status erhalten. Diese Entscheidung wird üblicherweise auf der Basis der Prävalenz der Erkrankung gefällt. Das Dilemma besteht jedoch darin, dass die Prävalenz vieler seltener Krebserkrankungen unbekannt ist. Nur in europaweiten Netzwerken lassen sich epidemiologische Daten erhalten, die auch als Basis für solche Entscheidungen dienen können. Darüber hinaus ermöglichten solche europaweiten Netzwerke die Koordination ausreichend geworbener Studien, aus denen Therapiestandards entwickelt werden könnten, so die Leiter der Analyse. ▲

Angelika Bischoff

Quelle:

Gatta, G. et al.: Survival from rare cancer in adults: a population-based study. *Lancet Oncol* 2006; 7: 132–140.