

ZB MED

MUSKELINVASIVES UND FORTGESCHRITTENES HARNBLASENKARZINOM

Gemcitabin-Chemotherapie – aktuelle Standards und Trends

- ▶ Gemcitabin: Breites Aktivitätsspektrum, gut wirksam beim Harnblasenkarzinom
- ▶ Besseres Sicherheitsprofil der Gemcitabin/Cisplatin-Therapie

ZUM THEMA

Die systemische Chemotherapie als einzige Behandlungsoption beim metastasierten Harnblasenkarzinom ist palliativ, kann aber krankheitsbedingte Symptome gut lindern und auch das Leben um einige Monate verlängern. Seit Mitte der 80er Jahre hat sich das MVAC-Schema (Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin, Cisplatin) als ein Standard etabliert. Allerdings ist dieses Regime sehr nebenwirkungsbelastet.

Gute Ergebnisse lassen sich bei geringerer Toxizität mit der Kombination des Nukleosid-Analogons Gemcitabin und Cisplatin erreichen, wie die größte randomisierte Studie, die je beim fortgeschrittenen Harnblasenkarzinom durchgeführt wurde, gezeigt hat. Seit Anfang März 2002 ist diese Kombination für die Behandlung des fortgeschrittenen Harnblasenkarzinoms offiziell zugelassen. Mit Dreifachkombinationen unter Einbeziehung von Gemcitabin sind in ersten Studien Ansprechraten bis zu 100% dokumentiert. Auch für die adjuvante Therapie nach Zystektomie bietet Gemcitabin Perspektiven.



U. VI
Z. A. B. T.
ZB MED

Mit rund 15.000 Neuerkrankungen pro Jahr steht das Harnblasenkarzinom in Deutschland auf Platz 6 der „Rangliste“ maligner Tumoren (Dachdokumentation Krebs, Zahlen für 1998). Männer sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Frauen, der Erkrankungsgipfel liegt um das 70. Lebensjahr. Obwohl in etwa 80% der Fälle in einem frühen, oberflächlichen und prinzipiell durch lokale Therapie heilbaren Stadium diagnostiziert, kommt es doch häufig zur Metastasierung. Rund ein Drittel der Patienten mit pT1-Tumoren geringer Differenzierung – Grading 3 – verstirbt dann innerhalb von 5 Jahren an der Erkrankung. Bei primär muskelinvasiven Tumoren, die durch Zystektomie behandelt werden müssen, ist die Progressionsrate weit höher, die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt bei T4-Stadien nur etwa 24%.

Gemcitabin – ein selbstpotenzierender Wirkmechanismus

Als fluoriertes Cytidin-Analogon wird Gemcitabin bei ausreichendem Angebot anstelle von Cytidin maskiert als „falscher“ Baustein in die DNA eingebaut, was zum Kettenabbruch und zum Stop

der Replikation führt. Intrazellulär weist Gemcitabin einen zweifachen selbstpotenzierenden Mechanismus auf: Zum einen hemmt das durch Phosphorylierung entstehende Gemcitabin-Triphosphat den Abbau von Gemcitabin in einen unwirksamen Metaboliten, zum anderen wird die Bildung des um den DNA-Einbau konkurrierenden Cytidins gehemmt. Demzufolge liegt mehr Gemcitabin und weniger Cytidin in der Zelle vor und die Wahrscheinlichkeit des Einbaus von Gemcitabin in die DNA ist erhöht. Die Belastung für den Patienten erweist sich als relativ gering. Sie beschränkt sich im Wesentlichen auf eine gewisse Myelotoxizität. Insbesondere bei Einsatz in der palliativen Therapie ist auch die fehlende Alopezie vorteilhaft.

Gemcitabin: Breites Aktivitätsspektrum, gut wirksam beim Harnblasenkarzinom

Eine antitumorale Wirksamkeit von Gemcitabin ist u.a. beim Pankreaskarzinom – die erste Zulassungsindikation – beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom, bei Mamma- und Ovarialkarzinom und beim Harnblasenkarzinom belegt, wo in

TABELLE 1

Ergebnisse einer Gemcitabin-Monotherapie beim metastasierten Harnblasenkarzinom (nach Miller)

Studie	Chemotherapie zuvor	Patienten (n)	CR/PR (n)	RR % (CR %)	Überleben (Monate)
Pollera	J	15	1/3	27 % (7 %)	NR
Lorusso	J	31	4/3	23 % (13 %)	5
Stadler	N	39	4/7	28 % (10 %)	13,5
Moore	N	37	3/6	24 % (8 %)	8
Gebbia	J	24	1/6	29 % (4 %)	13+
Albers	J	28	2/1	11 % (7 %)	NR