

ECCO 13: Aktuelle Informationen zu Brustkrebs

Die beiden europäischen Krebskongresse, der «ECCO» sowie der «ESMO», die sich jährlich abwechseln, führten lange Zeit ein eher unauffälliges Dasein gegenüber dem amerikanischen Krebskongress «ASCO». Dass auch Europa inzwischen eine führende Rolle in der Krebsforschung spielt, zeigte die 13. Europäische Krebskonferenz nicht nur durch die beeindruckende Teilnehmerzahl von über 10 000 Ärzten und Wissenschaftlern aus aller Welt, sondern auch durch die Vielzahl vorgestellter neuer Studien, vor allem bei neuen Brustkrebstherapien.

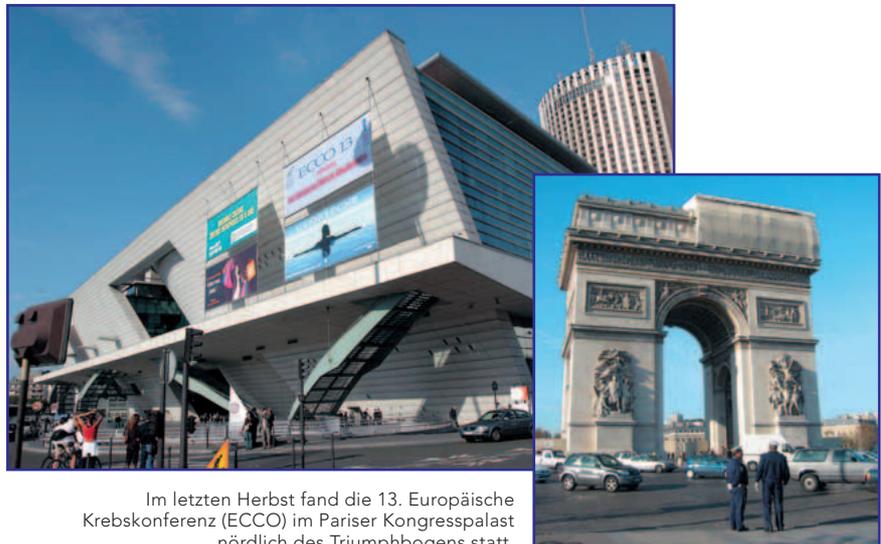
BETTINA REICH

Die weltweit steigende Inzidenz an Krebserkrankungen, insbesondere aufgrund der Altersentwicklung der Bevölkerung in den modernen westlichen Staaten, ist in Europa besonders deutlich zu beobachten. Dabei ist die Anzahl der Erkrankungen bei Männern und Frauen fast gleich hoch. Während im Vorjahr bei Europas Männern über 1,5 Millionen neue Krebsfälle diagnostiziert wurden – mit knapp 20 Prozent der Fälle stehen Lungenkarzinome an der Spitze, gefolgt von Prostatakrebs (15,5%), Darm- und Magenkrebs – erkrankten 1,3 Millionen Frauen an Krebs, mehr als ein Viertel davon am Mammakarzinom. Weitere häufige Tumoren bei Frauen sind gynäkologische Karzinome und Kolonkarzinome. Leider trägt das zunehmende Rauchen unter Frauen dazu bei, dass auch 100 000 neue Fälle von Lungenkarzinomen bei Frauen diagnostiziert wurden.

Aktuell gibt es wohl kaum ein Gebiet in der Medizin, welches eine dynamischere Entwicklung erfährt als die Onkologie, so der diesjährige Kongresspräsident Professor Harry Bartelink, Amsterdam, Niederlande. Neben neuen Hormon-, Chemo- und Radiotherapiestrategien erweitert sich das Spektrum um zielgerichtete Behandlungen wie monoklonale Antikörper sowie Vakzine gegen Krebs.

BIG-Studie mit adjuvanten Trastuzumab

Beim letzten amerikanischen Krebskongress (ASCO) wurde bereits deutlich, dass der monoklonale Antikörper Trastuzumab (Herceptin[®]) das Potenzial hat, die adjuvante Behandlung von Frauen, die



Im letzten Herbst fand die 13. Europäische Krebskonferenz (ECCO) im Pariser Kongresspalast nördlich des Triumphbogens statt.

neu an HER2-positivem Brustkrebs erkrankt sind, wesentlich zu verbessern. Weitere, auf dem ECCO 13 vorgestellte erste Studienergebnisse untermauern seinen therapeutischen Nutzen.

Im Rahmen einer dreiarmigen multizentrischen Studie der Breast International Group (BIG) wurden 5090 Patientinnen aus 478 Zentren in Europa, Kanada, Südafrika, Israel, Japan und Lateinamerika eingeschlossen. Alle Frauen wiesen einen HER2-positiven primären Brustkrebs auf und hatten zuletzt mindestens vier Zyklen einer (neo-)adjuvanten Therapie erhalten. Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom bekamen zudem eine endokrine Therapie, die in den meisten Fällen aus Tamoxifen bestand. Primäres Ziel dieser Studie war es, Vergleichsdaten über das krankheitsfreie Überleben der Frauen zu gewinnen,

die während einem Jahr Trastuzumab alle drei Wochen erhalten hatten, und denjenigen, die bislang nur die Chemotherapie bekommen hatten. Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, das rezidivfreie Überleben sowie das fernmetastasenfreie Überleben. In einem dritten Arm der Studie wurde Trastuzumab über einen Zeitraum von zwei Jahren gegeben.

Die präsentierten Einjahresergebnisse zeigten, dass der Antikörper zu einem signifikant besseren krankheitsfreien Überleben führte (85,8% vs. 77,4%, $p < 0,001$). Bezüglich der sekundären Endpunkte erwies sich die Antikörpertherapie ebenfalls als überlegen, allerdings konnte beim Gesamtüberleben nach dieser kurzen Zeit noch keine statistische Signifikanz erzielt werden. Bei insgesamt guter Verträglichkeit zeigte sich

ein erhöhtes kardiales Risiko in der Trastuzumab-Gruppe: Rund 0,5 Prozent mehr Patientinnen als in der Beobachtungsgruppe entwickelten eine Kardiotoxizität.

Vorläufige Daten aus dem Zweijahresarm können die insgesamt positiven Resultate unter der Trastuzumab-Therapie stützen. Auch in diesem Kollektiv verbesserte sich das krankheitsfreie Überleben signifikant ($p < 0,0001$). Studienleiter Professor Michael Untch, Frauenklinik der LMU München: «Diese Daten zeigen erneut, dass die zusätzliche Gabe von Trastuzumab, die Chance auf ein Langzeitüberleben bei den betroffenen Frauen wesentlich erhöht.»

Kardiotoxizität – wichtiger Aspekt

In Paris wurden weitere Ergebnisse aus grossen internationalen Studien mit Trastuzumab vorgestellt, die den Nutzen dieser Therapie bei HER2-positiven Frauen untermauern. Edith Perez, Jacksonville, USA, präsentierte die aktuellen Studienergebnisse der North Central Cancer Treatment Group (NCCTG N9831): Durch die zusätzliche einjährige Therapie mit Trastuzumab zu der sequenziellen Gabe von Doxorubicin/Cyclophosphamid und Paclitaxel konnte eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens um 52 Prozent und des Gesamtüberlebens um 33 Prozent erzielt werden. Obwohl die zeitgleiche Verabreichung beider Therapien die besten Ergebnisse im Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben zeigte, ist diese Therapieform laut Perez nur mit Einschränkungen zu empfehlen, denn dabei stieg die Rate der kardialen Komplikationen (Herzinsuffizienz und Todesfälle) auf 3,3 Prozent in der Studie. Unter der sequenziellen Verabreichung kam es bei 2,2 Prozent der Patientinnen zu Kardiotoxizitäten, ohne Trastuzumab-Gabe wurde keine kardiale Nebenwirkung beobachtet.

Da in der ähnlich angelegten Studie des National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP B-31) die Ergebnisse analog ausfielen, empfahl das Expertenkomitee in Paris einen Abbruch der Randomisierung und den Verzicht auf die zeitgleiche Verabreichung. Die Rate an kardialen Ereignissen lässt sich durch die Verabreichung einer nicht-

anthrazyklinhaltigen Kombination vermindern, wie die vorgestellten Daten aus der BCIRG-006-Studie belegen. Unter dem anthrazyklinhaltigen Regime (Doxorubicin/Cyclophosphamid) kam es bei 2,3 Prozent der Patientinnen zu Kardiotoxizitäten, während die Kombination Docetaxel/Carboplatin/Trastuzumab diese unerwünschten Wirkungen auf die Hälfte absinken liess (1,2%).

Professor Martine Piccart, Brüssel, Belgien, verwies in der Diskussion auch auf die gerade veröffentlichte HERA-Studie (Piccart-Gebhart M.J.; N. Engl. J. Med. 2005; 353: 1659–1672). Ein Jahr Trastuzumab senkte in dieser Studie die Rezidivrate nach median einem Jahr um 46 Prozent im Vergleich zur Beobachtungsgruppe. Das Gesamtüberleben unterscheidet sich in diesem kurzen Zeitraum noch nicht signifikant, aber die Kardiotoxizität liegt in dieser Studie mit 0,5 Prozent unter Trastuzumab ausgesprochen niedrig. Piccart abschliessend: «Trastuzumab ist unzweifelhaft von grossem Nutzen in der adjuvanten Therapie für Frauen mit HER2-positiven Tumoren. Allerdings ist es essenziell, Nutzen und Risiko für jede Patientin individuell abzuwägen».

Angiogenesehemmung mit Erfolgen beim Mammakarzinom

Mittlerweile gibt es auch Hinweise, dass Bevacizumab (Avastin®), ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) und Hemmer der Angiogenese, nicht nur beim metastasierten kolorektalen Karzinom, sondern auch beim Mammakarzinom wirksam ist. Professor Kathy Miller, Indiana University Medical Center in Indianapolis, USA, präsentierte eine vom National Cancer Institute (NCI) geförderte Studie, an der insgesamt 722 Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Mammakarzinom teilnahmen, die vorher keine Chemotherapie erhalten hatten. Sie wurden randomisiert und erhielten entweder eine standardmässige Monotherapie mit Paclitaxel oder Paclitaxel plus Bevacizumab. Durch die Kombinationstherapie wurde das Ansprechen der Therapie signifikant erhöht (28,2% vs. 14,2%, $p < 0,0001$). Ebenso konnte durch die kombinierte Angiogenesehemmung das progressionsfreie

Überleben (= primärer Studienendpunkt) signifikant verlängert werden (10,97 Monate vs. 6,11 Monate, $p < 0,001$). Obwohl noch nicht alle Daten ausgewertet sind, gibt es durch das momentane Follow-up Hinweise darauf, dass auch das Gesamtüberleben durch diese Kombinations-therapie signifikant verbessert werden kann.

Gene und ruhende Brustkrebszellen

Neben diesen therapeutischen Ansätzen spielten auch weiterführende Forschungen in Paris eine Rolle. So könnte nach Auffassung der Forscher langfristig auch die Identifizierung wesentlicher Gene bei Metastasen des Mammakarzinoms neue Therapiechancen eröffnen. Eine Arbeitsgruppe um Professor M. Saghatchian aus Frankreich konnte verschiedene Gene identifizieren, die für die Kinaseaktivität, Zellzyklen, Zellerhaltung und -adhäsion verantwortlich sind. Insgesamt wurden 666 Gene gefunden, die möglicherweise mit Karzinogenese assoziiert sind.

Hamburger Forscher beschäftigen sich mit dem hohen Rückfallrisiko von Brustkrebs. Bis zu zehn Jahre nach der primären Therapie kann der Krebs «noch einmal zurückkehren». Schuld daran sind nach Auffassung der Arbeitsgruppe um Professor Klaus Pantel, Hamburg, so genannte disseminierte Zellen, die sich im Körper über einen längeren Zeitraum «schlafend stellen können» (dormant cells). Laut Pantel sind bei 20 bis 25 Prozent der Patientinnen zwar die Lymphknoten frei von Tumorzellen, aber das Knochenmark ist mit einzelnen Tumorzellen befallen. Mittels speziell entwickelten Antikörpern lassen sich solche Dormant-Cells sehr genau identifizieren. In einer Langzeitstudie an 5000 Brustkrebspatientinnen konnte nachgewiesen werden, dass diese Tumorzellen im Knochenmark von prognostischer Bedeutung sind. Momentan wird nach Möglichkeiten gesucht, diese disseminierten Zellen aufzuspüren und dann zu eliminieren. Konventionelle Chemotherapien versagen in diesem Umfeld. Erste Versuche mit Trastuzumab und anderen Antikörpern laufen aber bereits. ■

Bettina Reich