

Highlights am ECCO 2005

Die 13. European Cancer Conference (ECCO 13) fand im letzten Herbst mit mehr als 11 000 Teilnehmern in Paris statt. Am grössten europäischen Krebskongress wurden neuste Ergebnisse vor allem von klinischen Phase-III-Studien sowie aktuelle Forschungsergebnisse von international ausgewiesenen Experten präsentiert und diskutiert. Resultate der medikamentösen, Strahlen- und chirurgischen Therapien der häufigsten Tumorentitäten, ebenso wie Fortbildungsangebote für Onkologiepfleger, ein dreitägiges Patientenprogramm sowie gesundheitspolitische Fragen umfassten die Themenpalette.

Das europäische Pendant zum jährlich im Frühsommer stattfindenden Kongress der American Society of Cancer Organisation (ASCO) zeigte an vier Tagen ein breites Feld multidisziplinärer Ansätze in allen onkologischen Disziplinen, welche die Federation of European Cancer Societies (FECS) als Schlüsselergebnisse in der Krebsforschung und -behandlung anerkennt. Bei der Themenauswahl steht die Relevanz neuer Ergebnisse der Grundlagenforschung für die tägliche klinische Praxis im Vordergrund. Bestätigt hat sich auf der ECCO 13, dass vor allem zielgerichtete Therapien wie monoklonale Antikörper bei einer Reihe von soliden Tumoren den Durchbruch geschafft haben. Anerkannt wird ferner die Möglichkeit, Proteomics und Mikroarrays für die Festlegung einer individuell zugeschnittenen Therapie hinzuzuziehen, ebenso wie die so genannten i-RNA-Screens zur Ermittlung von Pathomechanismen und zur Wirksamkeit neuer Medikamente.

Die präsentierten neuen Studien betrafen aber vor allem die Tumorentitäten respektive Themen, die im Folgenden vorgestellt werden.

Neue Optionen bei Prostatakarzinom

Drei Studien in der Behandlung des Prostatakarzinoms verdienen besondere Beachtung:

Eine niederländische Phase-III-Studie (1) fand heraus, dass höhere Strahlendosen die Erfolgsraten der Radiotherapie in einem Fünfjahreszeitraum signifikant erhöhen im Vergleich zur Standarddosis.



Palais de Congrès, Paris, Standort der ECCO-13-Tagung

669 Patienten mit nodalnegativem Prostatakarzinom in verschiedenen Stadien (T1b-T4NOMO, zu 63% T1- bis T2-Tumoren) mit einem mittleren PSA-Basiswert von 13,0 ng/ml waren eingeschlossen. Die Männer wurden in die drei prognostischen Gruppen Niedrigrisiko- (18%), mittleres Risiko- (27%) und Hochrisikokollektiv (55%) eingeteilt, wobei einige der Kollektive mit medianem und hohem Risiko zusätzlich eine Hormontherapie bekamen. Sie erhielten randomisiert entweder die höhere Dosis von 78 Gy oder die konventionelle Dosis von 68 Gy. Nach einem fünfjährigen Follow-up hatten Patienten mit der hohen Strahlendosis signifikant bessere Therapieergebnisse, de-

finiert als «kein Rückfall» («freedom from failure») respektive kein erneuter Hormontherapiebedarf. Am meisten profitierten die Männer mit mittlerem Risiko (74% vs. 58%, $p = 0,03$) und mit hohem Risiko (52% vs. 44%, $p = 0,1$), dagegen war bei niedrigem Risiko kein Nutzen feststellbar (84% vs. 86%, $p = 0,7$). Auch das Gesamtüberleben unterschied sich unter den beiden Dosierungen nicht (83% vs. 82%). Nach Ansicht der Studienleiter sollte die höhere Strahlendosis bei Patienten mit mindestens mittlerem Risiko vorgezogen werden, zumal sie gut verträglich war.

In der grössten jemals geführten Hormontherapiestudie («The Early Prostate

Cancer Program» [2]) zeigte sich, dass Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren am meisten von einer frühen anti-androgenen oder adjuvanten Behandlung profitieren. Die 8113 Männer mit lokal begrenztem (T1–2, NO/NX) oder lokal fortgeschrittenem (T3–4, kein N, oder kein T, N+) Prostatakarzinom erhielten randomisiert entweder 150 mg Bicalutamid (Casodex®) oder Placebo einmal täglich zu ihrer Standardtherapie (Radiotherapie, radikale Prostatektomie oder «watchful waiting»). Nach einem mittleren Follow-up von 7,4 Jahren zeigte sich, dass allein die Patienten mit lokal fortgeschrittener Krankheit hinsichtlich des objektiven progressionsfreien Überlebens (overall survival, OS) signifikant von der Antiandrogengabe profitieren, und zwar unabhängig von der Basistherapie. Das Gesamtüberleben war bei diesen Patienten unter der Kombination Bicalutamid und Radiotherapie signifikant höher (Hazard Ratio 0,56, $p = 0,0276$). Kein Benefit bezüglich des OS wurde nach radikaler Prostatektomie beobachtet.

In zwei noch laufenden Phase-III-Studien stand ein neues Immuntherapeutikum (APC8015) zur Untersuchung bei Androgen-unabhängigem metastasiertem Prostatakarzinom (AIPC). Die vorläufigen Ergebnisse der ersten dieser Studien (3) zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil in der Intention-to-treat-Analyse verglichen mit Placebo. Die ersten Beobachtungen der zweiten, unabhängigen Studie bestätigen diesen Trend.

Neue Hoffnung für Patienten mit Pankreaskarzinom

Auch wenn die Prognose bei fortgeschrittenem Pankreaskarzinom insgesamt immer noch sehr ungünstig ist, ist mit der neuen Kombination aus Gemcitabin (Gemzar®) und Capecitabin (Xeloda®) eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens ohne signifikante Erhöhung der Toxizität erreicht worden. Die grosse, internationale, randomisierte Phase-III-Studie GEMCAP (4) schloss 533 vormals unbehandelte Patienten mit zytologisch nachgewiesenem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Karzinom ein. Die Patienten erhielten entweder Gemcitabin allein (1000 mg/m² pro Woche [Wo] x 7 alle 8 Wo, dann 1 Wo Pause, dann wöchentlich x 3 alle 4 Wo)

Tabelle:

Überlebensraten in der HERA-Studie nach einjähriger Trastuzumab-Gabe gegenüber dem Beobachtungsarm (8) (1694 Patienten in der Studiengruppe)

| | DFS* | RFS | DDFS** | OS |
|---------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Hazard Ratio | 0,54 | 0,50 | 0,51 | 0,76 |
| 95%-KI | 0,43–0,67 | 0,40–0,63 | 0,40–0,66 | 0,47–1,23 |
| p-Wert | < 0,0001 | < 0,0001 | < 0,0001 | 0,26 |
| Ereignisse | 127 vs. 220 | 113 vs. 209 | 98 vs. 179 | 29 vs. 37 |
| Überlebensrate im 2. Jahr | 85,8% vs. 77,4% | 87,2% vs. 78,6% | 89,7% vs. 81,8% | 96,0% vs. 95,1% |

* schliesst ein: lokale, regionale, distale Rezidive, kontralateralen Brustkrebs, Zweitumoren, Tod ohne vorangegangenes Ereignis.

** schliesst ein: distale Rezidive, kontralateralen Brustkrebs, Zweitumoren.

oder die Kombinationsbehandlung mit Capecitabin (Gemcitabin 1000 mg/m² pro Wo x 3 alle 4 Wo plus Capecitabin 1660 mg/m²/Tag über 3 Wo, dann 1 Wo Pause) bis zur Krankheitsprogression. In der ersten Interimsanalyse verdoppelte sich die Gesamtansprechrate signifikant auf 14 Prozent (Gemcitabin allein = 7%; $p = 0,008$). Das mediane Gesamtüberleben verlängerte sich dank Kombinationsbehandlung mit Capecitabin signifikant auf 7,4 Monate (Gemcitabin allein = 6 Monate; $p = 0,026$). Der Anteil der Patienten, die nach einem Jahr Nachbeobachtungszeit weiterlebten, erhöhte sich ebenfalls signifikant auf 26 Prozent (Gemcitabin allein = 19%; $p = 0,026$). Nach Auskunft von Dr. med. Ian Chau, einem der Studienleiter, könnte das Gesamtüberleben der Patienten durch Zugabe einer zielgerichteten, gegen den epidermalen Wachstumsfaktor gerichteten, molekularen Therapie zu der Kombinationsbehandlung mit Gemcitabin und Capecitabin noch weiter verlängert werden.

Prävention vor Zervixkarzinom dringlich und möglich

Die weltweite Inzidenz des Zervixkarzinoms steigt, und zwar durch den Anstieg der neuen Fälle in Ländern der Zweiten und Dritten Welt. Eine präsentierte Studie (5) aus China mit über 22 000 Frauen mit primärem Zervixkarzinom (rekrutiert zwischen 1981 und 2000) zeigte zwar eine zwischenzeitlich markante Abnahme, insbesondere bei über 40-Jährigen, aber auch einen neuerlichen Wiederanstieg der Inzidenz. Diese entsteht durch eine deutliche Zunahme der neuen Karzinom-

fälle bei den jungen, 20- bis 39-jährigen Frauen. Die Studienleiter führen dies auf neue Lebensstile der jungen Menschen in China mit frühem Sexualkontakt und insgesamt mehreren Partnern zurück, was für die Infektionen mit einem der onkogenen HPV-Typen verantwortlich ist.

Der vor der Zulassung stehende neue Impfstoff (Gardasil®) kann – gemäss neuesten Studiendaten – eine effektive Prophylaxe bieten. Der quadrivalente Impfstoff richtet sich gegen die vier kausalen, onkogenen Typen 6, 11, 16, 18 des humanen Papillomavirus (HPV) sowie gegen Präkursorläsionen, anogenitale Warzen und niedriggradige Zervixläsionen (CIN 1 bis 3) des zervikalen Plattenepithelzell- und Adenokarzinoms.

Für den Einsatz der Impfung bei jungen Frauen spricht eine grosse, von Finnland aus geführte Studie (6) mit knapp 18 000 Frauen aus Europa (51%), Lateinamerika (30%), Nordamerika (15%) und aus der asiatischen Pazifikregion (4%) im Alter von 15 bis 26 Jahren, welche nicht mehr als vier Sexualpartner gehabt hatten. Bei diesen Frauen wurde im Rahmen von Routineuntersuchungen ein Pap-Abstrich entnommen und in einem Zentrallabor analysiert: Hier zeigte sich, dass auf zehn Abstriche im Schnitt mehr als ein anomaler Befund kommt.

Vier weitere Studien (7) mit 20 500 ebenso jungen Frauen aus drei Kontinenten bestätigten den effektiven Einsatz des Impfstoffs. Im randomisierten, plazebokontrollierten Design erhielten die Frauen in drei Studien die Impfung in drei Intervallen (Tag 1, nach 2 und nach 6 Monaten) und in einer Studie nur den

monovalenten Impfstoff gegen HPV 16 (bzw. Plazebo). Pap-Abstriche respektive HPV-DNA-Tests sowie erforderliche weitere Untersuchungen erfolgten an Tag 1 und in sechs- bis zwölfmonatigen Abständen (bis maximal 48 Monate nach der Impfung). Es zeigte sich ein 100-prozentiger Schutz vor den HPV-16/18-induzierten Präkursorläsionen des Zervixkarzinoms, CIN2/3 und Adenokarzinoms in situ. Der Einsatz des Impfstoffs ist nach Folgerung der Studienleiter bei den jungen Frauen sehr sinnvoll.

Monoklonale Antikörper bei Brustkrebs

Zwei Studien in der adjuvanten Therapie und in der Behandlung im metastasierten Stadium bei Brustkrebs, welche mit Chemotherapien in Kombination mit Trastuzumab (Herceptin[®]) beziehungsweise Bevacizumab (Avastin[®]) erfolgten, fanden besonders grosses Interesse an der ECCO in Paris.

Die erste und einzige Interimsanalyse der internationalen, dreiarmligen HERA-Studie (8) fand einen signifikanten Anstieg des krankheitsfreien Überlebens (DFS) schon nach einem Jahr bei Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs und nach abgeschlossener adjuvanter Chemotherapie (mindestens 4 Zyklen). Die von der Breast International Group geführte Studie mit drei Armen (1 Jahr versus 2 Jahre Trastuzumab versus Beobachtung) schloss über 5000 Patientinnen (medianes Alter: 49 Jahre) an 478 Zentren weltweit ein. Der ausgewertete Arm 1 verglich die Wirkung der Trastuzumab-Infusionen in dreiwöchentlichem Abstand über ein Jahr mit der reinen Beobachtung hinsichtlich der Überlebensrate: Hinsichtlich des DFS wurden signifikante Unterschiede gefunden, mit 85,8 Prozent in der Trastuzumab- gegenüber 77,4 Prozent in der Kontrollgruppe. Signifikante Unterschiede zeigten sich auch gegenüber den weiteren Überlebensparametern, wie rezidivfreies Überleben (RFS) und ferntumorfreies Überleben (DDFS), wobei das Gesamtüberleben (OS) allerdings ähnlich war (96,0 vs. 95,1%) (Details vgl. *Tabelle*). Unter dem Studienmedikament litten die Patienten häufiger unter kardialen Nebenwirkungen (0,5%). Die Überlebensvorteile des einjährigen Therapiearms

Zielgerichtete Therapien setzen weitere Signale

Demonstriert wurde in Paris, dass verschiedene zielgerichtete Therapien («targeted therapies») auch Hoffnung bei bis jetzt schlecht zu behandelnden Tumorarten wecken. Dies wurde unter anderem am Beispiel des metastasierten Nierenzellkarzinoms (RCC) deutlich. Die aktuelle Zwischenauswertung der klinischen Phase-III-Studie TARGET (= Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Study) an Patienten mit RCC deutet darauf hin, dass eine Behandlung mit Sorafenib zu einer geschätzten 39-prozentigen Verlängerung der Überlebenszeit im Vergleich zu Plazebo führen könnte. Die bisherigen Daten haben eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,018$ und eine Hazard Ratio von 0,72 zugunsten von Sorafenib (Nexavar[®], aktuell in den USA zugelassen, in der EU ist die Zulassung von Bayer AG beantragt. Anm. der Redaktion). Der Wirkstoff ist der erste Multi-Kinase-Inhibitor, bei dem nachgewiesen werden konnte, dass er die Serine/Threonine-Kinasen (Raf) und die Rezeptor-Kinasen (PDGFR, VEGFR) in den Tumorzellen und in den sie umgebenden Tumorgefässen blockiert. Sorafenib wurde zunächst als Raf-Kinase-Inhibitor entwickelt. In späteren Untersuchungen zeigte sich, dass der Wirkstoff auch gegen die Kinasen VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- β , c-Kit, RET und Fit-3 aktiv ist. Verschiedene Studien mit diesem Wirkstoff laufen ebenfalls beim metastasierten Brustkrebs, Melanom, bei Kopf- und Halstumoren sowie Prostatakrebs.

Das «Human Cancer Genome Project»

Im Zusammenhang mit zielgerichteten Therapien soll auch die Rolle der Onkogene im Tumorgeschehen weiter aufgeklärt werden. Professor Harold Varmus, Direktor des Sloan-Kettering Memorial Cancer Center in New York und Medizin-Nobelpreisträger von 1999, beschäftigte sich im Rahmen einer Key-Notes-Lesung mit dieser Fragestellung. Er erläuterte, dass viele genetische Veränderungen zur Entwicklung eines bösartigen Tumors führen. Durch Mutationen werden Proto-Onkogene, zu denen auch die Kinasen gehören, zu Onkogenen aktiviert. Diese beschleunigen das Wachstum von Krebszellen. Erste Forschungen zeigen, dass die Onkogene nicht nur für die Initialisierung der Tumorentstehung, sondern auch für die Aufrechterhaltung des malignen Zustands der Krebszellen erforderlich sind. Varmus hofft, dass im Anschluss an die Aufklärung von Strukturen und Vorgänge rund um die Onkogene zielgerichtet Therapiestrategien entwickelt werden können. In diesem Zusammenhang favorisiert er auch das «Human Cancer Genome Project», in dem in den nächsten Jahren mit einem Milliarden-Dollar-Aufwand in jeweils 250 Proben von 50 der häufigsten Tumortypen etwa tausend der relevantesten Gene sequenziert werden sollen. Kann das Muster der Veränderung durchschaut werden, so lassen sich vielleicht auch eher Behandlungsformen entwickeln, die nicht erst die aktiven Krebszellen, sondern bereits in einem früheren Stadium angreifen können, so Varmus. Vielleicht klingt dies momentan noch nach Zukunftsmusik, der amerikanische Forscher sieht aber beim gegenwärtigen Entwicklungstempo in der Onkologie durchaus realistische Chancen für solche Ansätze.

Bettina Reich

gegenüber dem Beobachtungsarm werden von inzwischen erhobenen präliminären Daten aus dem zweijährigen Therapiearm bekräftigt. Die fortgesetzte Studie erhebt gegenwärtig weitere Vergleichsdaten, auch zur Evaluierung möglicher Langzeitwirkungen.

Der Kommentar des Studienleiters, Prof. Michael Untch, München: «Wenn die Rezidiv- und Metastasenentwicklung durch die Zugabe von Trastuzumab auf die Hälfte im ein- bis zweijährigen Zeitraum gesenkt werden kann, bedeutet dies einen markanten Gewinn an

Lebensqualität und Überlebenschancen der Frauen.»

Der neue monoklonale Antikörper Bevacizumab gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF), welcher die Tumorangiogenese hemmt, wurde in einer kürzlich abgeschlossenen Phase-III-Studie in der Firstline-Therapie zusammen mit Paclitaxel (Taxol[®]) eingesetzt. Die 722 Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom erhielten entweder Paclitaxel allein oder die Kombination. Die vorläufigen Ergebnisse zeigten Raten des progressionsfreien Überlebens (PFS als primärer Endpunkt) von 10,97 versus 6,11 Monate. Die Studienleiterin hofft, Bevacizumab bald auch in Adjuvantstudien bei Brustkrebs einsetzen zu können. ▲

Bärbel Hirrle

Interessenkonflikte: keine.

Referenzliteratur:

1. Lebesque, J.V. et al.: Radiation dose-response in prostate cancer. Abstract: Presidential symposium.
2. Iversen, P. et al. (EPC-Studiengruppe): Adding bicalutamid to standard care for localized or locally advanced prostate cancer. Abstract: Presidential symposium.
3. Higano, C. et al.: Immunotherapy (APC8015) for androgen independent prostate cancer. Abstract: Presidential symposium.
4. Cunningham, D. et al: Phase II randomised comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *European Journal of Cancer Supplements*, Vol 3, No 4, Oct 2005: 4; Abstract PS11.

5. Wang, P.P. et al: Increasing incidence rates of cervical cancer in young women in Tianjin, China 1981–2000. Abstract 558.

6. Paavonen, J.: Prevalence of abnormal Pap smears among young adult women participating in Human Papillomavirus L1 Virus-like Particle-Vaccine Clinical trials. Abstract 551.

7. Ault, K.: Prophylactic Use of Quadrivalent in Human Papillomavirus L1 Virus-like Particle-Vaccine

Reduces CIN 2/3 and AIS-Risks. Abstract: Presidential symposium.

8. Untch, M.: Herceptin after adjuvant chemotherapy significantly improves DFS in HER2-positive early breast cancer. Abstract: Presidential symposium.

9. Miller, M. et al.: First-line bevacizumab and paclitaxel in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer. Abstract 275.

FECS und ECCO

Die Vereinigung der europäischen Krebsgesellschaften, Federation of European Cancer Societies (FECS), schliesst als Schirmorganisation alle in der Krebsforschung und -therapie involvierten Fachdisziplinen Europas ein. Die Non-Profit-Gesellschaft koordiniert die Zusammenarbeit mit dem Ziel, für alle Krebspatienten die bestmögliche Behandlung und Pflege bereitzustellen. Mehr als 18 000 Experten in Forschung, Therapie und Pflege sind der Organisation angeschlossen. Mit ihrer einzigartigen Position will die FECS den multi- und interdisziplinären Austausch fördern und sieht sich als Expertisenquelle für den Austausch mit nationalen und internationalen Institutionen, Gesundheitsdienstzentren und mit Patientenorganisationen. Die alle zwei Jahre stattfindenden und über die FECS konzipierten European Cancer Conferences (ECCO) sowie andere kleinere Konferenzen für die Mitgliedergesellschaften fördern die Erweiterung von Fähigkeiten und Kenntnissen aller involvierten Gesundheitsberufe. Darüber hinaus engagiert sich die FECS politisch bei EU-Parlament, -Rat und -Kommission für die verbesserte Versorgung von Krebspatienten.

Federation of European Cancer Societies (FECS)

Avenue E. Mounier 83

B-1200 Brussels

Tel. +32 (0) 2 775 02 01

Fax +32 (0) 2 775 02 00 / +32 (0) 2 775 02 45

E-Mail: ECCO13@fecs.be

Internet: www.fecs.be

Angeschlossene Vollmitglieder:

- ▲ European Association for Cancer Research (EACR): www.eacr.org
- ▲ European Oncology Nursing Society (EONS): www.cancerworld.org
- ▲ European Society for Medical Oncology (ESMO): www.esmo.org
- ▲ European Society of Surgical Oncology (ESSO): www.esmo.org
- ▲ European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO): www.estro.be
- ▲ European Branch of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP Europe): www.siop.nl

Ferner sind 12 weitere europäische Krebsgesellschaften fest assoziiert.