

Der Onkologe

Organ der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Elektronischer Sonderdruck für

A. Junker

Ein Service von Springer Medizin

Onkologe 2014 · 20:72–74 · DOI 10.1007/s00761-013-2625-7

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

A. Junker

Europäischer Krebskongress (ECC) 2013

Gemeinsame Tagung von ECCO, ESMO und ESTRO – Amsterdam, 27.09.–01.10.

Diese PDF-Datei darf ausschließlich für nichtkommerzielle Zwecke verwendet werden und ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen – hierzu zählen auch soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Austauschplattformen.

Europäischer Krebskongress (ECC) 2013

Gemeinsame Tagung von ECCO, ESMO
 und ESTRO – Amsterdam, 27.09.–01.10.

Alle 2 Jahre organisiert die ECCO mit Partnergesellschaften den interdisziplinären Europäischen Krebskongress (ECC), die größte onkologische Fach- und Fortbildungstagung in Europa. In diesem Jahr kamen über 18.000 Teilnehmer aus 120 Ländern nach Amsterdam, rund 3300 wissenschaftliche Beiträge wurden präsentiert.

Brustkrebs – Überlebensvorteil durch erweiterte Lymphknotenbestrahlung bei medialem Tumorsitz

Bestrahlung der Lymphknoten entlang der Mammaria interna und medial-supraklavikulär verlängert der EORTC-Studie 22922-10925 zufolge das Gesamtüberleben sowie das krankheitsfreie und das metastasenfremde Überleben bei guter Verträglichkeit und ohne Anstieg der nicht brustkrebsbedingten Mortalität [1]. Die internationale Studie schloss zwischen 1996 und 2004 an 43 beteiligten Zentren 4004 Patientinnen mit Brustkrebs der Stadien I, II oder III und medialem Tumorsitz ein. In etwas mehr als der Hälfte der Fälle waren die axillären Lymphknoten betroffen. Drei Viertel der Frauen waren brusterhaltend operiert, überwiegend mit Nachbestrahlung der Restbrust. Nach Mastektomie war bei 3 von 4 Patientinnen eine Brustwandbestrahlung erfolgt.

Außerdem hatten fast alle mit axillärem Lymphknotenbefall und drei Viertel derer ohne axilläre Lymphknoten eine systemische adjuvante Therapie. Die Randomisierung erfolgte 1:1 für Bestrahlung

der Mammaria-interna- und der medialen supraklavikulären Lymphknoten (IM-MS) mit 50 Gy in 25 Fraktionen oder Verzicht auf diese zusätzliche Maßnahme. Nach einem medianen Follow-up von 10,9 Jahren waren in der IM-MS-Gruppe 382 Patientinnen verstorben, in der Nicht-IM-MS-Gruppe 429. Die Differenz ergab sich allein durch die geringere Zahl brustkrebsbedingter Todesfälle; die Mortalität durch andere Ursachen war in beiden Gruppen gleich. Das Gesamtüberleben nach 10 Jahren betrug 82,3 vs. 80,7% zugunsten der IM-MS-Bestrahlung mit einer HR von 0,87 (95%-KI 0,76, 1,00; $p=0,056$). Für das krankheitsfreie Überleben war der Vorteil mit 72,1% vs. 69,1% signifikant ($p=0,044$). Angesichts der gezeigten Vorteile ohne erhöhte Toxizität empfehlen die Autoren die IM-MS-Bestrahlung bei Patientinnen mit medialer Tumorlokalisation. Diese Ergebnisse weisen auch erneut auf den Nutzen einer Lymphknotenbestrahlung ergänzend zur Radiatio der Restbrust hin.

Malignes Melanom – Langzeitüberleben möglich mit Ipilimumab

Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen, die mit dem monoklonalen Antikörper Ipilimumab behandelt wurden, können 10 Jahre und länger überleben, wie eine gepoolte Analyse von 1861 Patienten aus 12 prospektiven und retrospektiven Studien sowie der Daten von fast 3000 Fällen aus einem Expanded-Access-Programm ergab [2]. Zwei Drittel der Stu-

dienpatienten waren vorbehandelt. Ipilimumab wurde mit 3 mg/kg ($n=965$) oder in der experimentellen Dosis von 10 mg/kg ($n=706$) eingesetzt. Auf die Induktion mit 4 Zyklen folgte meist eine Weiterbehandlung. Bei den Studienpatienten, von denen 254 mindestens 3 Jahre nachbeobachtet wurden, betrug das mediane Gesamtüberleben 11,4 Monate (95%-KI 10,7–12,1). Die Dreijahresüberlebensrate betrug 26% ohne und 20% mit Vorbehandlung. In der Kaplan-Meier-Überlebenskurve beginnt zu diesem Zeitpunkt ein Plateau, das bis 10 Jahre reicht, unabhängig von der Therapielinie, der Dosierung von Ipilimumab und/oder Erhaltungstherapie.

Im gesamten Analysekollektiv unter Einschluss der Expanded-Access-Patienten lag das mediane Gesamtüberleben nur bei 9,5 Monaten (95%-KI 9,0–10,0), aber auch hier war nach etwa 3 Jahren für ein Fünftel der Patienten ein Plateau in der Überlebenskurve erkennbar, das sich über mindestens 10 Jahre erstreckt. Die Langzeitdaten dieser bisher größten Analyse zum Gesamtüberleben von Patienten, die mit Ipilimumab behandelt wurden, sollten nach Auffassung der Autoren als Benchmark für zukünftige Melanomtherapien angesehen werden.

Überlebenszeit bei Krebs korreliert mit den Gesundheitsausgaben eines Landes

„Jeder Mensch hat das Recht auf Zugang zur Gesundheitsvorsorge und auf ärztliche Versorgung nach Maßgabe der ein-

zelstaatlichen Rechtsvorschriften und Gepflogenheiten. Bei der Festlegung und Durchführung der Politik und Maßnahmen der Union in allen Bereichen wird ein hohes Gesundheitsschutzniveau sichergestellt“, – so lautet Artikel 35 der Charta der Grundrechte der Europäischen Union. Vor diesem Hintergrund analysierte eine deskriptive Studie den Zusammenhang zwischen Gesundheitsausgaben in den 27 Mitgliedsstaaten der EU und der Krebsinzidenz und -sterblichkeit. Sie zeigt, dass die Krebsmortalität umso geringer ist, je mehr vom Bruttoinlandsprodukt pro Kopf der Bevölkerung in Gesundheit investiert wird [3].

Die Analyse stützt sich auf Daten der Weltgesundheitsorganisation, des Internationalen Währungsfonds und der Weltbank. Während die Bevölkerung in Westeuropa mit ca. 400 Mio. Einwohnern ungefähr 4-mal größer ist als die Osteuropas, beträgt deren Bruttoinlandsprodukt das 10-Fache. Auch die Investitionen in Gesundheit sind in Westeuropa deutlich höher. Zwischen dem Pro-Kopf-Bruttoinlandsprodukt und der Pro-Kopf-Ressourcenallokation für Gesundheit besteht ein direkter Zusammenhang. Weiterhin zeigte sich in Westeuropa eine höhere Krebsinzidenz, aber eine geringere Krebsmortalität als in Osteuropa – besonders deutlich für Brustkrebs. Wo jährlich weniger als 2000 \$ pro Kopf für Gesundheit ausgegeben wird, wie in Rumänien, Polen und Ungarn, beträgt die krebspezifische Mortalität rund 60%, bei Ausgaben zwischen 2500 und 3500 \$, wie in Portugal, Spanien und Großbritannien, ca. 40–50%. Und in Ländern wie Frankreich, Deutschland und Belgien mit über 4000 \$ Pro-Kopf-Ausgaben liegt sie unter 40%. Die höheren Krebsinzidenzen in Westeuropa führen die Autoren u. a. auf die intensiver durchgeführten Screenings zurück.

Tumorscreening

Klarer Vorteil für Darmspiegelung und Okkultbluttest

Ein systematisches Screening auf Krebserkrankungen hat unterschiedliche Erfolgsgeschichten. Als belegt gilt der Nutzen für Brustkrebs [4]. Auch für kolorektale Karzinome erhärtet sich die Daten-

lage zunehmend: Sowohl Screening mit dem Okkultbluttest als auch mit Endoskopie konnten in randomisierten Studien eine Senkung der Mortalität zeigen. Eine auf dem Kongress vorgestellte Studie ging der Frage nach, ob und wie Veränderungen der Sterblichkeit durch kolorektale Karzinome mit einem Screening in Zusammenhang stehen [5]. Aus dem in 11 europäischen Ländern durchgeführten SHARE-Projekt (Survey of Health, Ageing, and Retirement in Europe) wurden Daten zum Screening mit FOBT und Endoskopie bei Männern und Frauen ab 50 Jahren extrahiert und mit der Todesursachendatenbank der WHO von 1989 bis 2010 abgeglichen.

Die Ergebnisse waren eindeutig: Je mehr Menschen in einem Land an einem Screening teilgenommen hatten, desto stärker war die Mortalität durch kolorektale Karzinome zurückgegangen. In Österreich z. B., wo in dem betrachteten Zeitraum 61% der Bevölkerung mit FOBT gescreent worden war und 35% mindestens einmal eine endoskopische Untersuchung des Dickdarms durchführen ließen, sank sie um 39% bei Männern und um 47% bei Frauen. Im Vergleich dazu wurden im gleichen Zeitraum in Griechenland nur 8% der Männer endoskopierte, und die spezifische Mortalität stieg hier im Untersuchungszeitraum um 30%. Insgesamt lässt sich der Analyse zufolge der Rückgang der Mortalität durch kolorektale Karzinome zum größten Teil auf die Durchführung mindestens einer endoskopischen Untersuchung oder Okkultblutuntersuchung in den letzten 10 Jahren zurückführen – für die Endoskopie 73% bei Männern und 82% bei Frauen. Die Evidenz könne nicht deutlicher sein, fasste Philippe Autier, Lyon, für die Autoren zusammen. Sie sprechen klar für ein organisiertes Darmkrebscreening.

Überwiegend Nachteile für PSA-Test

Anders sieht es für das Screening auf Prostatakrebs mit dem PSA-Test aus. Seit Mai 2013 empfiehlt die amerikanische Urologie-Gesellschaft das routinemäßige PSA-Screening nicht mehr. In Frankreich ist es allerdings nach wie vor weit verbreitet: Über die Hälfte der Männer zwischen 50

und 60 erhalten jährlich einen PSA-Test, über 75% alle 3 Jahre.

Dies war für Paul Perrin, Lyon, und Kollegen Grund genug, die Sinnhaftigkeit dieser Maßnahme erneut zu hinterfragen und eine Nutzen-Schaden-Rechnung aufzustellen. Sie übertrugen die Ergebnisse einer systematischen Literaturanalyse zu Ergebnissen des PSA-Screenings, Biopsieraten sowie Komplikationsraten nach Biopsie und tumorspezifischer Therapie sowie die Ergebnisse der europäischen Studie zum PSA-Screening (ERSPC) hinsichtlich der Mortalität auf ein virtuelles Kollektiv: jeweils 1000 Männer mit und ohne regelmäßige PSA-Tests. Bei den gescreenten Männern würden danach 270 vs. 116 Biopsien durchgeführt und 96 vs. 60 Prostatakarzinome diagnostiziert. Bei gleicher Gesamtmortalität wären 4 vs. 5 Todesfälle durch Prostatakrebs zu verzeichnen. Dieses eine gerettete Leben würde durch 154 zusätzliche Biopsien – nicht immer komplikationslos – und 35 zusätzliche Krebsdiagnosen erkauft. Die nachfolgende Therapie hätte nach der Modellrechnung Impotenz in 12, Harninkontinenz in 2 und Stuhlinkontinenz in einem zusätzlichen Fall zur Folge. Bei Männern über 70 Jahren verdreifacht sich außerdem das Risiko der operationsbedingten Mortalität. Bei geringer Effizienz führt das Screening nach dieser Modellrechnung zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität nicht weniger Männer, im schlimmsten Fall zum Tod durch die Operation. Damit hätte das routinemäßige PSA-Screening mehr Schaden als Nutzen, insbesondere bei Männern über 70 Jahren [6].

Diabetes und Krebs

Diabetes erhöht das Risiko, an Brust- und Darmkrebs zu erkranken, um 23% bzw. 26%, daran zu sterben um 38% bzw. 30%. Das war das Ergebnis einer Metaanalyse von 20 Studien mit 1.930.309 Patienten, die nach 2007 publiziert wurden [7]. Es war die erste Metaanalyse, die sowohl Inzidenz als auch Mortalität für die beiden Krebsentitäten bei Diabetikern berücksichtigte und außerdem alle anderen Todesursachen ausschloss. Es wird vermutet, dass bei übergewichtigen Diabetikern eine erhöhte Zellproliferation und/oder

eine verringerte Apoptose die Krebsentstehung begünstigen könnten. Außerdem haben sie erhöhte Risiken bei Krebsoperationen, wodurch Komplikationen vorprogrammiert sind. Diese aktuelle Metaanalyse untermauert den Zusammenhang zwischen Diabetes und Risikoerhöhung für Inzidenz und Mortalität von Mammakarzinomen und kolorektalen Karzinomen. Angesichts der erwarteten weiteren Zunahme von Übergewicht und Diabetes raten die Autoren zu verstärkten Aufklärungs- und Präventionsmaßnahmen, um die Zunahme der beiden Tumorarten und die krankheitsbedingte Mortalität zu begrenzen.

CUP – Entschlüsselung der Tumorbiologie sinnvoller als Primärtumorsuche

Entscheidend für die Behandlungsplanung bei einem Tumor mit unbekannter Primärlokalisation (CUP) ist die Identifizierung seines molekularen Profils, so die Folgerung aus einer aktuellen Untersuchung. Bisher war es bei CUP üblich, nach Biomarkern zu suchen, die einen Hinweis auf den Primärtumor geben, und dann die Therapie entsprechend zu wählen. In der vorgestellten Arbeit waren mehr als 1350 Proben von CUP aus einem großen Referenzlabor u. a. mit Mutationsanalyse, In-situ-Hybridisierung und Immunhistochemie erneut analysiert worden, um mögliche „druggable targets“ – Ansatzpunkte für zielgerichtete Therapien – zu finden [8]. In 77% der Proben wurden Veränderungen wie Überexpression bestimmter Proteine (z. B. Steroidrezeptoren, MET), Proteinverlust (z. B. PTEN), aktivierende Mutationen (z. B. in EGFR, BRAF, PIK3CA) und Genamplifikationen (z. B. von HER2, TOP2A und MET) festgestellt, die sich zumindest bereits heute therapeutisch nutzen lassen. In einem Fall führte die Identifizierung einer krankheitsspezifischen Genmutation sogar zur Reklassifizierung der ursprünglichen Diagnose. Für viele der molekularen Veränderungen stehen bereits zielgerichtete Therapien zur Verfügung. Daher sollte, anders als bisher üblich, nicht die Identifizierung der Primärerkrankung, sondern die molekulare Entschlüsselung der Tumorbiologie die

Wahl einer effektiven Therapie bei CUP leiten, so das Resümee der Autoren.

HLA-I-Expression prädiktiv für Überlebensvorteil durch ASS bei Darmkrebs

Wenn auch eine Reihe früherer Studien schon Hinweise darauf gegeben haben, dass niedrige Acetylsalicylsäure (ASS)-Dosen das Outcome von Patienten mit kolorektalen Tumoren verbessern können, wusste man bisher nur wenig über die zugrunde liegenden biologischen Mechanismen. Es wird angenommen, dass der hemmende Effekt von ASS auf Thrombozyten eine Rolle spielt. Er verhindert die Abschirmung von Tumorzellen in der Blutbahn durch Thrombozyten und ermöglicht es dem Immunsystem, sie zu erkennen und zu eliminieren. Damit würde auch das Metastasierungsrisiko verringert.

Niederländische Wissenschaftler gingen der Frage zum Wirkungsmechanismus nach und analysierten Tumorproben von 999 Kolonkrebspatienten, die im Eindhoven Krebsregister registriert waren und für die Daten zur Einnahme von ASS vorlagen, im Hinblick auf die Expression von HLA-Klasse-I-Antigenen, Cyclooxygenase-2 (COX-2) und Mutationen im PIK3CA-Gen [9]. Ihre Hypothese ist folgende: Wird die Plättchenaggregation um Tumorzellen in der Blutbahn durch ASS verhindert, so löst die Anwesenheit von „freiliegenden“ HLA-I-Antigenen eine Immunreaktion gegen die Tumorzellen aus. Tatsächlich zeigte sich, dass die regelmäßige Einnahme niedriger ASS-Dosen (80 mg täglich) nach der Krebsdiagnose das Überleben nur bei den Patienten verlängerte, bei denen die Tumorzellen HLA-I exprimierten: Hier war die Mortalität innerhalb von 4 Jahren nach der Diagnose nur halb so hoch wie bei Patienten, die kein ASS eingenommen hatten. Stratifizierung für COX-2-Expression und PIK3CA-Mutation änderte an diesem Ergebnis nichts. Die Expression von HLA-I-Antigenen könnte somit möglicherweise als Biomarker dienen, um den Nutzen einer ASS-Einnahme bei Darmkrebs vorherzusagen. Die Ergebnisse müssen sich allerdings zunächst in prospektiven Studien bestätigen.

Korrespondenzadresse

Dr. A. Junker

Apothekerin für klinische und onkologische Pharmazie
Sellscheid 100, 42929 Wermelskirchen
junker.wermelskirchen@t-online.de

Interessenkonflikt. A. Junker gibt gelegentliche Reisekostenunterstützung durch Pfizer, Novartis, Celgene und Boehringer Ingelheim an.

Literatur

- Poortmans P et al (2013) Best abstract: Irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph nodes in stage I to III breast cancer: 10 years results of the EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups phase III trial 22922/10925. The European Cancer Congress (abstr. 2)
- Schadendorf D et al (2013) Late breaking abstract: pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in metastatic or locally advanced, unresectable melanoma. The European Cancer Congress (abstr. 24)
- Ades F et al (2013) Discrepancies in cancer incidence and mortality and its relation to health expenditure among the 27 European Union member states. The European Cancer Congress (abstr. 1400)
- Kooperationsgemeinschaft Mammographie (2012) Evaluationsbericht 2008–2009: Ergebnisse des Mammographie-Screening-Programms in Deutschland. <http://www.mammo-programm>
- Autier P et al (2013) Trends in colorectal cancer mortality and screening activities in European countries. The European Cancer Congress (abstr. 1405)
- Perrin P et al (2013) Number needed to harm in prostate cancer screening with PSA. The European Cancer Congress (abstr. 1481)
- De Bruijn K et al (2013) A meta-analysis on breast and colorectal cancer in diabetic patients: higher incidences and mortality rates. The European Cancer Congress (abstr. 1402)
- Gatalica T et al (2013) Late breaking abstract: molecular profiling of cancers of unknown primary site (CUP): paradigm shift in management of CUP. The European Cancer Congress (abstr. 39)
- Reimers MS et al (2013) COX-2 expression influences the prognostic effect of aspirin use after diagnosis in colon cancer patients. The European Cancer Congress (abstr. 2183)