

Zusammenfassung Highlights DKK 2006

(Deutscher Krebs Kongress 2006)



PD Dr. med. Wolfgang Janni, stellv. Klinikdirektor der Frauenklinik Innenstadt –
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität, München

Auf dem Deutschen Krebskongress 2006 in Berlin wurden zwar erwartungsgemäß
wenig wirklich neue wissenschaftliche Erkenntnisse vorgestellt, aber zahlreiche
nationale und internationale Studienergebnisse dem deutschen Fachpublikum
präsentiert und von diesem kritisch bewertet.

„Der 27. Deutsche Krebskongress hat viel Raum für die Diskussion zur Verbesserung
der Strukturen der Krebsversorgung eingeräumt. Wir müssen jetzt handeln -

gemeinsam!“, erklärte Prof. Werner Hohenberger, Kongresspräsident des 27. Deutschen Krebskongresses zur Eröffnung der Tagung.

Die Deutsche Krebsgesellschaft hatte schon zu Beginn des 5-tägigen Kongresses einen Forderungskatalog zur optimalen Krebsversorgung in Deutschland vorgelegt. Dieser soll in der Umsetzung eine flächendeckende qualitätsgesicherte Versorgung, Innovationen und die Finanzierung in der modernen Krebsmedizin sicherstellen.

Im Bereich des erblichen Brustkrebs stehen wir möglicherweise vor einem deutlichen Fortschritt: Seit den neunziger Jahren sind die Gene BRCA1 und BRCA2, die für die erblichen Brustkrebserkrankungen verantwortlich sind, bekannt. Demnächst wird eine gezielte Therapie für die an Brustkrebs erkrankten Frauen mit einer Mutation in den BRCA-Genen zur Verfügung stehen. Ab Herbst 2006 wird die Substanz im Rahmen einer Phase 2-Studie angeboten. Die Identifizierung der „Brustkrebsgene“ hat sich also gelohnt, weshalb die Suche nach weiteren Risikogenen weiter forciert wird.

Die Deutsche Krebsgesellschaft möchte den Studienstandort Deutschland leistungsfähiger machen und bietet ab sofort für alle Studien, die das Gütesiegel A für Studienprotokolle erlangt haben, eine Probandenversicherung an, die für alle versicherungspflichtigen Studien die Prämienhöhe im Vorfeld kalkulierbar macht. Dem fatalen Trend immer höherer Prämien wird so entgegengewirkt und Studien wieder leichter finanzierbar gemacht. Die Deutsche Krebsgesellschaft fordert und fördert zudem Interdisziplinäre Studienverbände.

Ferner wurde auf dem DKK 2007 der translationalen Forschung, vor allem auch im Bereich von Brustkrebs, deutlicher Raum gegeben. Ein treffliches Beispiel hierfür ist etwa die translationale Forschung zu minimalen Tumorresiduen (minimal residual disease, MRD). Die deutschen Forschergruppen, vor allem aus München,

Heidelberg, Tübingen, Rostock, Hamburg und Augsburg, beschäftigen sich seit Mitte der 80er Jahre mit der prognostischen Relevanz von hämatogen disseminierten Tumorzellen im Knochenmark. Die Ergebnisse dieser Arbeiten, und auch ihre publizistischen Früchte sind international einmalig.

Die Ergebnisse wurden nicht nur in einer Reihe von höchstrangigen Veröffentlichungen (u.a. New England Journal of Medicine, Journal of the National Cancer Institute, Journal of Clinical Oncology, Cancer) festgehalten, sondern werden gerade im angelsächsischen Raum als weltweit führend betrachtet.

Alleine die zwei jüngsten Arbeiten aus diesem Jahr im New England Journal of Medicine und in Cancer haben internationale Standards gesetzt. In den aktuellen Veröffentlichungen wird überzeugend begründet, warum die prognostische Relevanz von disseminierten Tumorzellen im Knochenmark inzwischen das höchste Evidenzniveau (Oxford Level I of Evidence) erreicht hat und wissenschaftlich nicht mehr angezweifelt werden. Die Persistenz von Tumorzellen im Knochenmark über Jahre und deren Detektion im Rahmen der onkologischen Nachsorge vermag jene Patientinnen zu identifizieren, die auch nach durchgeführter Primärtherapie ein weiterhin erhöhtes Rezidivrisiko aufweisen.

Freilich stößt die Methodik der Knochenmarkspunktion im klinischen Alltag an ihre Grenzen, da sie im Vergleich zu einer Blutabnahme relativ aufwändig ist. Die seit September 2005 aktiv rekrutierende SUCCESS-Studie (www.success-studie.de) wird neben der Therapieoptimierung in der Adjuvanz auch die wichtige Frage der prognostischen Relevanz zirkulierender Tumorzellen im peripheren Blut untersuchen. Die KollegInnen verwenden hierbei eine im MD Anderson Cancer Center, Houston, USA, entwickelte Methodik und praktizieren erfolgreich somit auch wissenschaftlichen Technologietransfer.

Die auf dem DKK 2006 intensiv geführte Diskussion um aktuelle Therapiestandards beim primären Mammakarzinom wurde im Wesentlichen von vier Kontroversen geprägt:

- Tamoxifen vs. Aromataseinhibitoren als antihormonelle Therapie
- Anthrazyklintherapie vs. Taxantherapie als Chemotherapie
- Konventionelle Dosierung vs. dosisdichte Therapie
- Antikörpertherapie mit Trastuzumab nach der Chemotherapie.

In verschiedenen Sitzungen wurden diese vier Themen ausführlich diskutiert.

Aromataseinhibitoren (Aromatasehemmer):

Derzeit weisen wenigstens fünf große randomisierte Studien auf einen Vorteil des Einsatzes von Aromataseinhibitoren anstatt oder in Sequenz zu Tamoxifen hin. Alle vorliegenden Studien haben eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens durch den Einsatz von Aromataseinhibitoren von ca. 3-5% nachgewiesen, auf dem ASCO 2005 Meeting in einer Studie erstmals auch einen Gesamtüberlebensvorteil. Die verfügbare Evidenzbasis lässt derzeit den Einsatz von Aromataseinhibitoren in drei Situationen zu:

- *„Up-front“* Therapie: Initiale Therapie mit einem Aromataseinhibitor über fünf Jahre. Dieses Vorgehen ist auf jeden Fall indiziert bei Kontraindikationen gegen oder Unverträglichkeit von Tamoxifen.
- *„Switch“*-Therapie: Nach 2-3 Jahren Tamoxifen Fortsetzung der endokrinen Therapie mit einem Aromataseinhibitor bis zu einer Gesamtdauer von insgesamt 5 Jahren. Es wird derzeit kontrovers diskutiert, ob der Up-front oder der Switch Therapie der Vorzug zu geben ist.

- ‚Extended‘ adjuvante Therapie: Nach 5 Jahren Tamoxifen Fortsetzung der endokrinen Therapie mit einem Aromataseinhibitor bis zu einer Gesamtdauer von insgesamt 10 Jahren. Patientinnen, die eine fünfjährige Therapie mit Tamoxifen komplettiert haben, profitieren von dieser Behandlungssequenz. (Abb. 1)

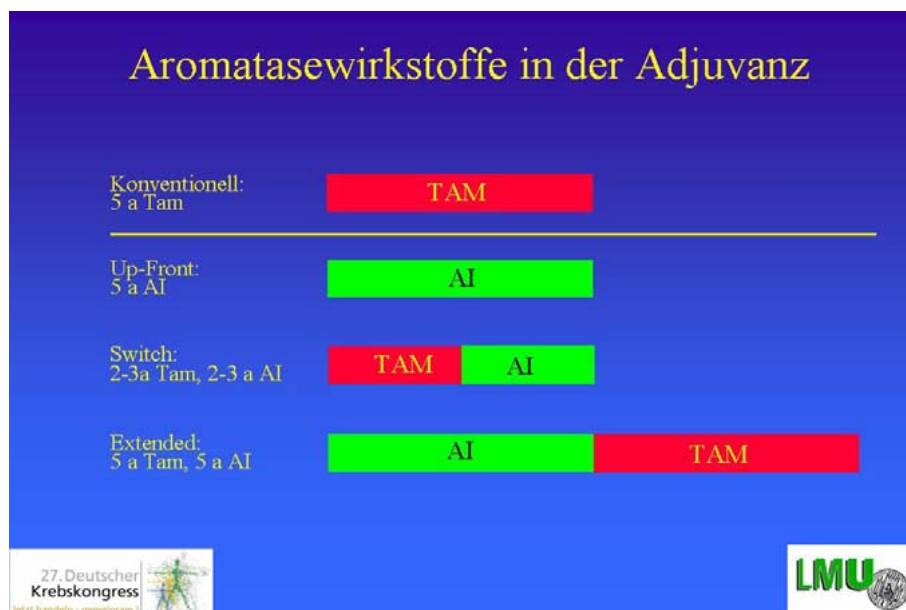


Abb 1: Möglichkeiten zum Einsatz eines Aromataseinhibitors

Allen Aromataseinhibitoren gemeinsam war eine Reduktion der Knochendichte und Zunahme von Muskel- und Gelenksbeschwerden. Aromataseinhibitoren dürfen außerhalb von Studien nur bei postmenopausalen (nach den Wechseljahren) Patientinnen eingesetzt werden. Auf dem DKK 2006 waren sich die Experten einig, dass die endokrine Therapie des hormonrezeptorpositiven, postmenopausalen Mammakarzinoms optimalerweise einen Aromataseinhibitor beinhalten sollte.

Taxane (Chemotherapie):

Derzeit liegen Ergebnisse von sechs großen randomisierten Studien zum Einsatz von Taxanen in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms vor.

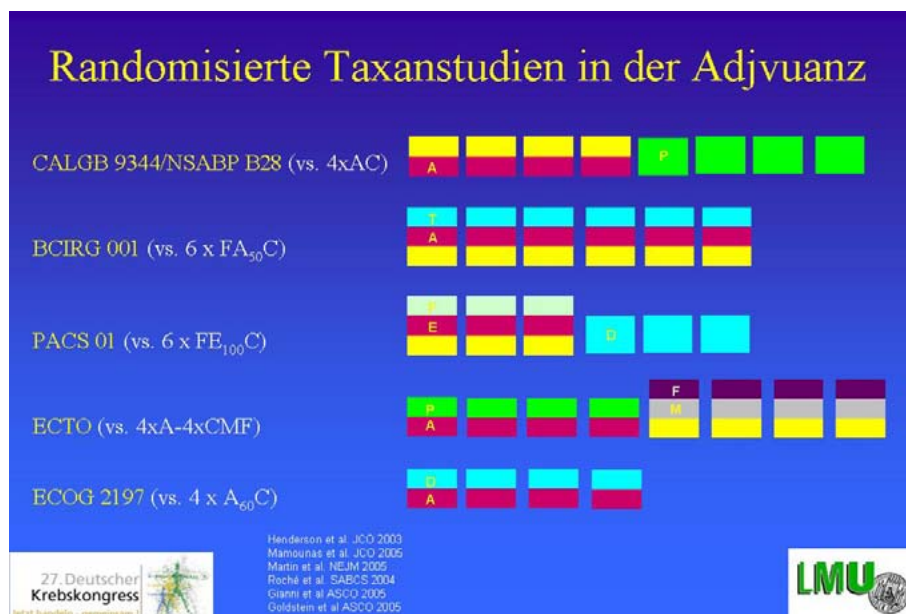
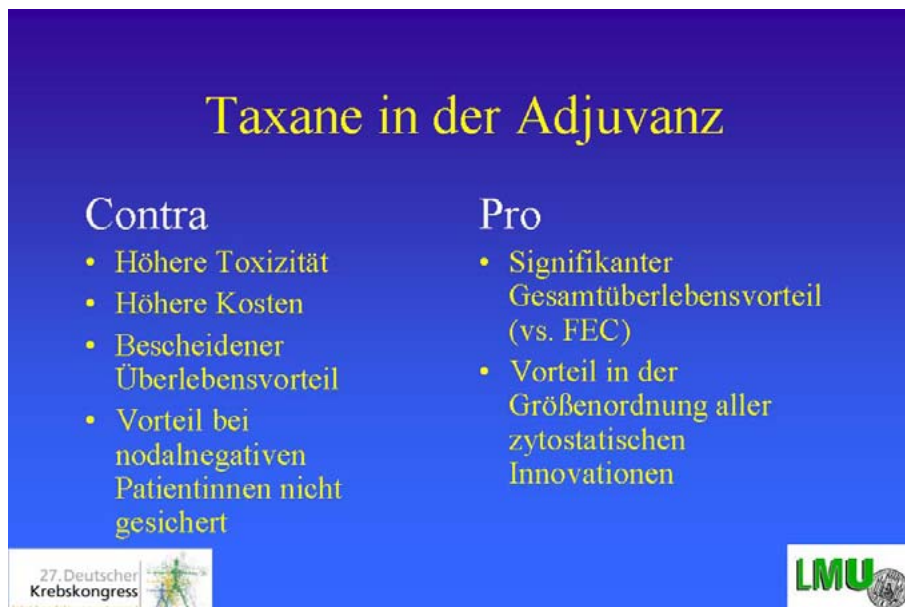


Abb 2: Taxanhaltige Chemotherapieschemata

Die Gesamtheit dieser Daten begründet, dass die AGO Leitlinien erstmals taxanhaltige Schemata als therapeutische Option zur adjuvanten Behandlung nodalpositiver (lymphknotenpositiver) Patientinnen vorsehen. Es ist offensichtlich, dass diese Studienergebnisse darauf hindeuten, dass der zukünftige Chemotherapiestandard aus einem anthrazyklin- und taxanhaltigen Schema bestehen wird.

Allerdings lässt die Heterogenität der vorliegenden Studienergebnisse zur Rolle der Taxane in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms noch eine Vielzahl von Fragen offen (Abb. 3). Die Behandlung mit taxanhaltigen Chemotherapien sollte deshalb innerhalb der auch in Deutschland sehr erfolgreichen Phase III Studien (ARA, GAIN, NNBC-3, SUCCESS) erfolgen.



Taxane in der Adjuvanz

Contra	Pro
<ul style="list-style-type: none"> • Höhere Toxizität • Höhere Kosten • Bescheidener Überlebensvorteil • Vorteil bei nodalnegativen Patientinnen nicht gesichert 	<ul style="list-style-type: none"> • Signifikanter Gesamtüberlebensvorteil (vs. FEC) • Vorteil in der Größenordnung aller zytostatischen Innovationen






Abb 3: Kontroverse zum Einsatz von Taxanen in der adjuvanten Chemotherapie

Dosisdichte Therapie (Chemotherapie):

Die Resultate von zwei randomisierten Studien weisen darauf hin, dass sich eine Erhöhung der Dosisdichte, also eine Verkürzung der Zeitintervalle zwischen den Zyklen positiv auf die Therapieeffizienz auswirkt. In einer amerikanischen und einer deutschen AGO-Studie zeigte sich, dass die dosisdichte Behandlung in einer signifikanten Reduktion des Rezidivrisikos resultierte. Die Ergebnisse deuten auf eine

potenzielle Steigerung der Therapieeffizienz durch Erhöhung der Dosisdichte in der Ära der Anthrazyklin- und Taxantherapie hin, ohne jedoch zum derzeitigen Zeitpunkt einen neuen Therapiestandard zu begründen (Abb. 4).



Dosisdichte Therapie in der Adjuvanz

Contra	Pro
<ul style="list-style-type: none">• Hohe Toxizität bei bescheidenem Überlebensvorteil• Schwieriges Management• Höhere Kosten• Up-Date Analyse: reduzierter Vorteil	<ul style="list-style-type: none">• Nachgewiesener Überlebensvorteil in zwei unabhängigen Studien• In erfahrenen Händen ausreichend sicher• Bestimmte Subgruppen könnten besonders profitieren

27. Deutscher
Krebskongress
Jetzt handeln - gemeinsam!

LMU

Abb 4: Kontroverse zum dosisdichten Ansatz in der adjuvanten Chemotherapie

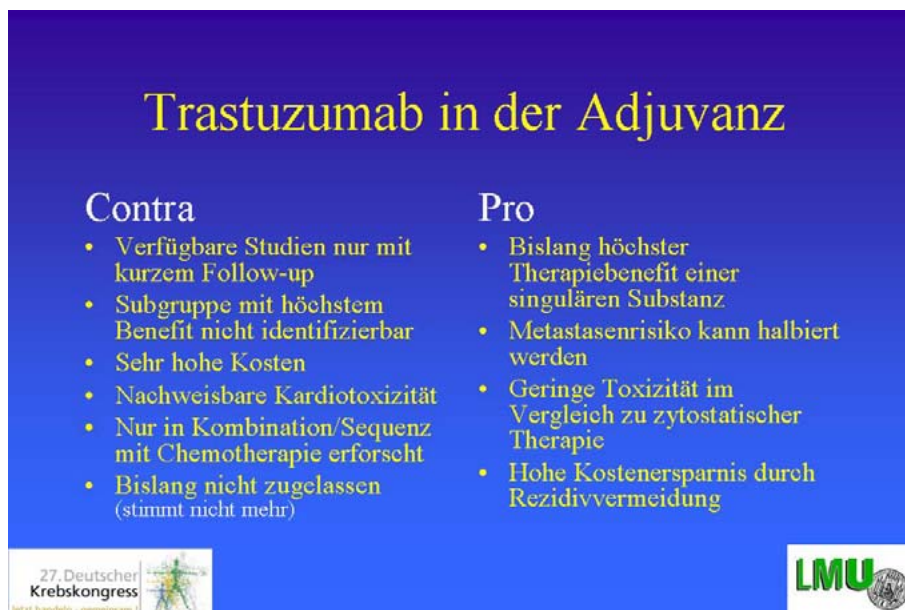
Die AGO Leitlinien sprechen deshalb derzeit keine eindeutige Empfehlung für oder gegen eine dosisdichte Chemotherapie aus. Eine dosisdichte Therapie sollte derzeit nur innerhalb von Studien durchgeführt werden.

Antikörpertherapie:

Aufgrund der aktuellen, auf den beiden ASCO Annual Meetings und in San Antonio 2005 präsentierten Datenlage, erscheint der adjuvante Einsatz von Trastuzumab im Anschluss an eine Chemotherapie bei Patientinnen mit einer gesicherten HER2-neu

Überexpression am Primärtumor über ein Jahr gerechtfertigt. Obwohl auch bei dieser Therapieform noch eine Reihe von Fragen offen bleiben, empfehlen die Experten auf dem DKK-Kongress einheitlich den Einsatz von Trastuzumab bei gegebener Indikation (Abb. 5). Keine Trastuzumabgabe sollte erfolgen bei:

- Mangelndem Nachweis einer HER2-Überexpression
- Ohne Chemotherapie
- Sekundär-adjuvant außerhalb von Studien



Trastuzumab in der Adjuvanz

Contra	Pro
<ul style="list-style-type: none"> • Verfügbare Studien nur mit kurzem Follow-up • Subgruppe mit höchstem Benefit nicht identifizierbar • Sehr hohe Kosten • Nachweisbare Kardiotoxizität • Nur in Kombination/Sequenz mit Chemotherapie erforscht • Bislang nicht zugelassen (stimmt nicht mehr) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bislang höchster Therapiebenefit einer singulären Substanz • Metastasenrisiko kann halbiert werden • Geringe Toxizität im Vergleich zu zytostatischer Therapie • Hohe Kostenersparnis durch Rezidivvermeidung

27. Deutscher Krebskongress
letzt handeln - gemeinsam!

LMU

Abb 4: Kontroverse zum adjuvanten Einsatz von Trastuzumab

Der Deutsche Krebskongress zeigte sich auch 2006 erneut als ein Kongress mit einem sehr breiten, interdisziplinären Spektrum, mit vielen Möglichkeiten für eine lebhaft Diskussion.

Alle Rechte dieses Kongressberichtes vom Brustkrebskongress „DKK 2006“ liegen beim Verein Brustkrebs Deutschland e.V. und dürfen nur mit ausdrücklicher Genehmigung anderweitig veröffentlicht oder dupliziert werden.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne per E-Mail unter info@brustkrebsdeutschland.de oder telefonisch unter 089-41 61 98 00 zur Verfügung.

Brustkrebs Deutschland e.V. April 2006