

33. Deutscher Krebskongress (DKK)

Breite Übersicht zu verschiedenen Tumorentitäten

Der alle zwei Jahre in Berlin stattfindende DKK schloss mit einem Teilnehmerrekord ab: Knapp 12.000 onkologische Experten verschiedener Fachdisziplinen tauschten sich in den zahlreichen Sitzungen über Fortschritte in der Krebsmedizin aus und stellten neue Forschungsdaten vor.

Reife Langzeitdaten zur Toxizität der IORT

Die brusterhaltende Operation (BCS; breast-conserving surgery) kombiniert mit einer externen Strahlentherapie ist heute ein Standardvorgehen beim frühen Mammakarzinom. Dabei wird bevorzugt intraoperativ mittels Boost bestrahlt, um die Bestrahlungsdauer kurz zu halten. Aus den Unikliniken Mannheim und Heidelberg liegen jetzt Daten über bis zu zehn Jahre zur Langzeittoxizität der intraoperativen Radiotherapie (IORT) bei fast 400 Patientinnen vor. Das Behandlungskonzept beinhaltete einen IORT-Boost mit median 20 Gy während der BCS, postoperativ gefolgt von einer Ganzbrustbestrahlung mit median 48 Gy.

Die Patientinnen werden mittlerweile median 6,5 Jahre nachbeobachtet. Als häufigste mäßig schwere bis schwere Toxizitäten wurden Fibrosen und Schmerzen dokumentiert, über die 42% bzw. 28% der Frauen nach fünf und 56% bzw. 38% nach zehn Jahren klagten. In mehr als der Hälfte der Fälle traten diese Beschwerden innerhalb der ersten drei Jahre auf. Anhaltende Fibrosen vom Grad 3 oder permanente Schmerzen vom Grad 3-4 entwickelten jedoch weniger als 25% bzw. 10% der Patientinnen im Langzeit-Follow-up. Seltener und nur in den ersten vier Beobachtungsjahren wurden Ulzerationen und Hyperpigmentierungen berichtet. Schwere Brust- und Lymphödeme waren selten. Laut Dr. Matthias Pez, Mannheim, stimmen diese Langzeitergebnisse gut mit historischen Daten überein. Er wertete die IORT mit niedrig dosiertem Boost abschließend als sichere Methode, die im Vergleich zu anderen Boost-Optionen ein günstiges Toxizitätsprofil besitzt.

Starker Anstieg bei Vulvakarzinomen

Eine Auswertung des epidemiologischen Krebsregisters Saarland weist auf einen steilen Anstieg in der Inzidenz von Vulvakarzinomen in Deutschland hin, der in diesem Ausmaß bislang für kein anderes europäisches Land

berichtet wurde. Die Analyse umfasst 1.136 Frauen, bei denen zwischen 1974 und 2013 ein Vulvakarzinom diagnostiziert wurde. Die altersstandardisierte Rate (ASR) an diesen Tumoren stieg von 1,6 Fällen pro 100.000 in der Periode von 1974-78 auf 7,9 Fälle pro 100.000 zwischen 2009-13. Ab 1980-1993 betraf die Zunahme zum einen überwiegend kleine Karzinome von maximal 2 cm, deren ASR von 1,2 auf 6,6 Fälle pro 100.000 zunahm. Die ASR von auf die Vulva begrenzten Tumoren im klinischen Stadium T1 nahm von 1,1 zwischen 1999 bis 2003 auf heute 4,5 Fälle pro 100.000 zu. Auffällig war zum zweiten die Zunahme von Plattenepithelkarzinomen mit einem Anstieg der ASR von 1,7 auf 7,1 pro 100.000 zwischen 1999 und 2013. Der beobachtete Inzidenzzuwachs lässt sich überwiegend auf die Zunahme dieser Karzinome zurückführen. Dagegen blieb die Häufigkeit größerer Tumoren und Karzinome anderer Histologien im Beobachtungszeitraum relativ konstant.

Die Zunahme insbesondere von Plattenepithelkarzinomen der Vulva kann laut Dr. Bernd Holleczeck, Saarbrücken, sowohl mit Infektionen durch humane Papillomaviren (HPV) als auch nicht-infektiösen Faktoren erklärt werden. Seine Arbeitsgruppe wies abschließend darauf hin, dass sich durch die HPV-Vakzinierung bis zu zwei Drittel aller intraepithelialen Läsionen und etwa die Hälfte aller Vulvakarzinome bei jungen Frauen verhindern lassen.

Ovarialkarzinom: kein OS-Vorteil durch Nintedanib

Selbst nach optimalem Debulking und adjuvanter Chemotherapie erleidet die Mehrzahl der Ovarialkarzinompatientinnen ein Rezidiv. Daher ist der Bedarf nach einer Optimierung derzeitiger Therapien hoch. In der multinationalen Phase-III-Studie AGO-OVAR 12 wurde daher der Nutzen der zusätzlichen Gabe von Nintedanib, der als Tyrosinkinase- und Angiokinase-Inhibitor die Rezeptoren von VEGF, PGF und PDGF blockiert, zur Chemotherapie geprüft. Die große Studie umfasste 1.366 Frauen mit einem Ovarialkarzinom der FIGO-Stadien IIB-IV, die nach Debulking-Operation sechs Zyklen Carboplatin/Paclitaxel und randomisiert im Verhältnis 2:1 bis zu 120 Wochen lang Nintedanib oder Placebo erhielten. Eine erste Analyse hatte eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) durch die Nintedanib-Addition ergeben, die sich im Update bestätigte (17,5 vs. 16,6 Monate; HR 0,86; p=0,024). Die nach 605 Todesfällen durchgeführte Auswertung zum Gesamtüberleben ging jetzt jedoch negativ aus: Zusätzlich mit Nintedanib behandelte Patientinnen überlebten median 62,0 Monate, die im Placeboarm 62,8 Monate (HR 0,99;

p=0,86). Auch Subgruppenanalysen ergaben keine Vorteile zugunsten von Nintedanib. Die Gabe von Nintedanib zur Chemotherapie wurde insgesamt gut vertragen. Nebenwirkungen mit Todesfolge traten im Verumarm bei 3,3%, im Placeboarm bei 3,6% der Teilnehmerinnen auf. Zwar könne Nintedanib eine Aktivität beim Ovarialkarzinom zugeschrieben werden. In translationalen Untersuchungen müsse aber zunächst geklärt werden, welche Patientinnen von der Addition der Substanz zur Chemotherapie am meisten profitierten, konstatierte die Arbeitsgruppe um Dr. Nikolaus de Gregorio, Ulm.

Hohes HCC-Risiko auch nach antiviraler Therapie

Bei chronisch mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) infizierten Patienten liegen die Heilungsraten bei einer Therapie mit den neuen direkt antiviral wirkenden Medikamente (DAA; direct-acting antivirals) selbst bei bereits manifester Zirrhose bei über 90%. Dennoch haben geheilte Patienten weiterhin ein hohes Risiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC). Das verdeutlicht die Analyse einer großen Kohorte von 819 mit DAA behandelten Patienten, die median 263 Tage lang nachbeobachtet wurden. Während des Follow-up trat bei 25 Patienten ein HCC auf (3,6 HCC/100 Personenjahre). Das Intervall bis zur HCC-Diagnose betrug median 312 Tage. Betroffene Patienten waren überwiegend männlich, in höherem Alter, hatten niedrigere SVR- (sustained virologic response) Raten nach zwölf Wochen und höhere Spiegel an Entzündungsparametern in der Leber. Ein besonders hohes HCC-Risiko hatte die Subkohorte der 263 Zirrhose-Patienten mit 8,9 HCC pro 100 Personenjahre. Eine fehlende SVR nach zwölf Wochen wurde als unabhängiger Risikofaktor für die HCC-Entwicklung identifiziert. Als Vergleich diente eine historische Kohorte von 351 mit Interferon behandelten HCV-Patienten. Hier lag die Rate bei 1,3 HCC pro 100 Personenjahre. Die mediane Zeit bis zur Tumordiagnose betrug 38,8 Monate.

Damit scheint die DAA-Therapie zumindest kurzfristig nicht zu einer Risikoreduktion für die HCC-Entwicklung zu führen. Besonders gefährdet sind Patienten mit fehlender SVR nach zwölf Wochen, resümierte Dr. Fabian Finkelmeier, Frankfurt. Diese Patienten sollten daher sehr eng, z.B. mittels Ultraschall alle drei Monate, überwacht werden, empfiehlt die Frankfurter Arbeitsgruppe. Da das Erreichen einer SVR für die Prävention eines HCV ausgesprochen wichtig erscheint, sollten Patienten sofort nach Detektion der HCV-Infektion und insbesondere vor Manifestation einer Zirrhose behandelt werden.

PARP-Inhibitor beim Prostatakrebs

Bei einem beachtlichen Anteil von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) kann im Tumorgewebe ein Funktionsverlust von Genen für die homologe Rekombination (HRR) wie BRCA 1 und 2 nachgewiesen werden, erinnerten Dr. Johann de Bono, London, und Mitarbeiter. Diese genetischen Anomalien machen den Tumor sensibel für PARP-Inhibitoren. So erwies sich Olaparib in der Phase-II-Studie TOPARP-A bei 33% der mCRPC-Patienten mit Progress nach Enzalutamid, Abirateron oder einer Chemotherapie als aktiv. Dabei war die Ansprechrate bei Patienten mit HRR-Anomalien wesentlich höher als bei denen ohne HRR-Funktionsverlust (88% vs. 6%). In der Phase-III-Studie PROfound soll Olaparib jetzt bei mCRPC-Patienten mit zentral nachgewiesenem HRR-Defekt (BRCA1-, BRCA2- oder ATM-Mutation) nach Versagen zumindest einer neuen antihormonellen Therapie mit einer Therapie nach Wahl des Prüfarztes (Abirateron oder Enzalutamid) verglichen werden. Die Randomisierung erfolgt im Verhältnis 2:1 zu Olaparib oder dem Kontrollarm. Primärer Studienendpunkt ist das radiologisch ermittelte PFS. Die Rekrutierung startete im April 2017; auch Deutschland wird sich an der Studie beteiligen.

33. Deutscher Krebskongress, Berlin, 21. bis 24. Februar 2018

Dr. Safi A. Baborie