

Annik Steiner¹

Fortschritte in der Krebsbehandlung

Neue Ansätze auf dem Weg zur bestmöglichen Krebstherapie

Personalisierte Therapien, Immuntherapie, Überwindung von Resistenzen und der Patienteneinbezug bei der Entwicklung von Forschungsprojekten: Eine Übersicht zu aktuellen Themen aus der klinischen Krebsforschung.

Die Verbesserung der Behandlung ist nur dank patientenorientierter klinischer Forschung möglich. Die bestmögliche Krebstherapie für Patientinnen und Patienten – diesen Ansatz verfolgt die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) in der Krebsmedizin seit 50 Jahren. Der Schwerpunkt der Forschungstätigkeit der SAKK liegt auf der Behandlung von Brustkrebs, Tumoren des Magen-Darm-Trakts, Leukämien, Lungenkrebs, Lymphomen und

die Diagnose bei den meisten Patienten erst in einem fortgeschrittenen Tumorstadium gestellt wird und die Wirksamkeit konventioneller Chemotherapien beschränkt ist. Heute werden mehr als 11 verschiedene prädiktive Marker untersucht und sind teilweise schon therapeutisch relevant.

Der Mutationsstatus des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) ist als prädiktiver Faktor für die Wirksamkeit der medikamentösen Therapie beim nicht-kleinzelligen, fortgeschrittenen Bronchialkarzinom bekannt. Bei Patienten mit einer Mutation des EGFR-Rezeptors ist die Ansprechrate und Verträglichkeit von Erlotinib, einem Tyrosinkinase-Inhibitor, besser als die einer Chemotherapie. Die SAKK hat in der Studie SAKK 19/09 [1] untersucht, ob eine massgeschneiderte Therapie gemäss Tumorhistologie und EGFR-Mutationsstatus zu einem längeren Überleben der Patienten bei optimaler Lebensqualität führt. Dazu erhielten die Patienten mit EGFR-Mutation eine Therapie mit Erlotinib und Bevacizumab (anti-VEGF), Patienten ohne Mutation eine neu kombinierte Chemotherapie (Bevacizumab + Pemetrexed + Cisplatin gefolgt von Pemetrexed + Bevacizumab Erhaltungstherapie). Die gute Wirksamkeit der Kombinationstherapie konnte in der Studie bestätigt werden. Zusätzlich wurde bei verschiedenen Biomarkern überprüft, ob sie Aussagen dazu liefern, wie der Tumor von Patienten ohne EGFR-Mutation auf die Chemotherapie + Bevacizumab reagiert oder ob die Therapie einen Effekt auf das progressionsfreie Überleben oder auf das gesamte Überleben hat. Dabei konnte für den Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) gezeigt werden, dass bei hohem VEGF-

Wert das progressionsfreie Überleben und das gesamte Überleben insgesamt tiefer sind. Mit KRAS wurde zudem ein weiteres Gen überprüft. Es konnte bestätigt werden, dass das progressionsfreie Überleben geringer ist, wenn KRAS mutiert ist. Eine weitere Analyse der Studie steht noch an und das gesammelte Patientenmaterial wird in mehreren Forschungslabors weiter untersucht mit dem Ziel, personalisierte Behandlungsansätze zu identifizieren.

Mit Immuntherapie den Behandlungserfolg verbessern

In den letzten Jahren hat die Immuntherapie zu beachtlichen Erfolgen in der Krebsbehandlung geführt – nachdem sie sich vorher jahrzehntelang nur bescheiden entwickelt hatte. Insbesondere die Behandlungserfolge beim malignen Melanom haben sich drastisch verbessert.

Die SAKK will in der Studie SAKK 16/14 [2] einen neuen Therapieansatz für das lokal fortgeschrittene, nicht-kleinzellige Lungenkarzinom im Stadium IIIA untersuchen. Dabei wird ein als anti-PD-L1 bezeichneter Antikörper zur Standardtherapie hinzugefügt. Die Standardtherapie besteht heute aus einer neoadjuvanten Chemotherapie gefolgt von einer Chirurgie. Gemäss aktuellem Wissensstand scheint es schwierig, mittels Änderungen bei den klassischen Behandlungsformen einen Durchbruch zu erzielen, die Prognosen für Betroffene sind schlecht. Die Ergänzung der Behandlung mit einer Immuntherapie könnte den Behandlungserfolg verbessern, ohne die Toxizität zu erhöhen. Anti-PD-L1 ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen das extrazelluläre Protein PD-L1 gerichtet ist und dieses daran hindert,

Die SAKK verfolgt die Strategie, Patientinnen und Patienten mit ihren Erfahrungen und Bedürfnissen künftig stärker in ihre Forschungsprojekte einzubeziehen.

urogenitalen Tumoren. Die SAKK untersucht insbesondere in diesen Forschungsschwerpunkten, wie die Behandlung unter Einbezug neuer Ansätze in Chirurgie, Radiotherapie und medikamentösen Therapien und der Kombination der verschiedenen Verfahren weiterentwickelt und verbessert werden kann.

Personalisierte Therapien werden immer wichtiger

Grosse Fortschritte in der Krebstherapie werden heute dank der personalisierten Medizin erreicht. Dabei werden insbesondere prädiktive Biomarker, die vor der Behandlung eine bessere Einschätzung des Therapieerfolges erlauben, immer wichtiger. Gerade beim Lungenkrebs sind personalisierte Therapien äusserst vielversprechend, da

¹ Annik Steiner, Kommunikationsbeauftragte SAKK Koordinationszentrum, Bern

mit seinen Rezeptoren PD-1 und B7.1 zu interagieren. Beide Interaktionen führen zu hemmenden Signalen für die T-Zellen. Der Unterbruch dieser Interaktionen kann folglich die körpereigene tumorspezifische T-Zell-Antwort verstärken.

Überwindung von Resistenzen dank Re-Sensibilisierung

Eine weitere wichtige Herausforderung in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Krebs ist die Überwindung von Resistenzen. Hierzu forscht die SAKK beispielsweise in der Studie SAKK 39/13 [3]. Diese untersucht die Wirksamkeit und die Nebenwirkungen einer Kombinationstherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Bortezomib-resistenten Multiplen Myeloms. Eingesetzt wird der Protease-Inhibitor Nelfinavir, der zur Behandlung von HIV zugelassen ist.

Die meisten Patienten mit Multiplem Myelom entwickeln im Laufe der Therapie eine Resistenz gegen die zur Verfügung stehenden Therapien Lenalidomid und Bortezomib. Für diese Patienten gibt es in der Schweiz derzeit keine wirksamen Therapeutika. In dieser Situation liegt das mediane Gesamtüberleben daher bei nur neun Monaten. Eine vielversprechende Alternative ist eine Re-Sensibilisierung der resistent gewordenen Myelomzellen gegenüber aktuell nicht mehr wirksamen Medikamenten. Die Hypothese der Studie SAKK 39/1 ist, dass die Hinzunahme des Protease-Inhibitors Nelfinavir zur Standardbehandlung mit Bortezomib und Dexamethason die Resistenz der Myelomzellen überwindet und so wieder ein Ansprechen auf die Therapie ermöglicht.

Erfahrungen und Bedürfnisse der Patienten sollen in Forschung einfließen

Die SAKK will ihren patientenorientierten Ansatz weiter stärken und in Zukunft noch einen Schritt weiter gehen. Sie verfolgt die Strategie, Patientinnen und Patienten mit ihren Er-

fahrungen und Bedürfnissen künftig stärker in ihre Forschungsprojekte einzubeziehen. Diese sollen ihr Wissen dabei in den drei Bereichen Forschungsstrategie, Studienentwicklung und Kommunikation einbringen können. In einer ersten Phase Anfang 2015 will die SAKK ein Konsortium von Patientinnen auswählen und gemeinsam ein Pflichtenheft entwickeln. Der Einbezug von Patientinnen und Patienten ist nicht nur eine weitere Konsequenz der Qualitätssicherung der SAKK, sondern widerspiegelt auch die zentralen Werte des Forschungsnetzwerks SAKK: Patientinnenorientierung und Good Governance im Sinne einer gemeinnützigen Non-Profit-Organisation.

Korrespondenz:
Annik.Steiner@sakk.ch

50 Jahre SAKK

Als Non-Profit-Organisation will die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) die Heilungschancen von krebskranken Patientinnen und Patienten verbessern. Die SAKK wurde 1965 als Schweizerische Chemotherapiegruppe gegründet und ist heute das nationale Krebsforschungsnetzwerk, dessen Mitglieder alle Universitätsspitäler sowie viele Kantons- und Regionalspitäler in der ganzen Schweiz sind. Seit 1965 sind 25 000 Patienten in Studien der SAKK behandelt worden. Gegenwärtig nimmt die SAKK jährlich rund 1000 Patientinnen und Patienten in klinische Studien auf und hat ein Budget von 15 Mio. Franken. Die SAKK wird durch eine Leistungsvereinbarung mit dem Staatssekretariat für Bildung, Forschung und Innovation (SBFI), durch Partner wie Krebsliga Schweiz und Krebsforschung Schweiz sowie durch Stiftungen und private Spender unterstützt.

Des progrès dans le traitement du cancer – nouvelles approches en vue du meilleur traitement anticancéreux possible

La meilleure thérapie anticancéreuse possible pour les patients: voilà l'approche que poursuit le Groupe Suisse de Recherche Clinique sur le Cancer (SAKK) en cancérologie depuis 50 ans. Le SAKK étudie comment développer et améliorer le traitement anticancéreux en y intégrant de nouvelles approches en matière de chirurgie, de radiothérapie et de traitement médicamenteux, ainsi qu'en y combinant les différents procédés. Au cours des dernières années, aussi bien les thérapies personnalisées que les immunothérapies ont entraîné des progrès dans le traitement du cancer. Un autre grand défi dans le traitement des patients atteints d'un cancer est de surmonter les résistances. Le SAKK veut continuer à consolider son approche orientée vers le patient et, à l'avenir, aller encore plus loin. Sa stratégie consiste à inclure toujours plus les patients, avec leurs expériences et leurs besoins, dans ses projets de recherche.

Referenzen

- 1 SAKK 19/09: Bevacizumab, pemetrexed and cisplatin, or erlotinib and bevacizumab for advanced non-squamous NSCLC stratified by EGFR mutation status. A multicenter phase II trial including biopsy at progression (BIO-PRO trial). Coordinating Investigator: PD Dr. med. Oliver Gautschi, Luzerner Kantonsspital
- 2 SAKK 16/14: Perioperative anti-PD-L1 antibody MEDI4736 in addition to standard neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with mediastinal lymph node metastases (stage IIIA, N2). Coordinating Investigator: Dr. med. Sacha Rothschild, Universitätsspital Basel
- 3 SAKK 39/13: Nelfinavir as Bortezomib-sensitizing drug in patients with proteasome inhibitor-nonresponsive myeloma. Coordinating Investigator: Prof. Dr. med. Christoph Driessen, Kantonsspital St.Gallen