

# Onkologie und Versorgung in Fach- und Publikumsmedien

**PROBASE-Studie: PSA-Test ab wann und wie häufig? – Neue Immuntherapie bei CLL – Schluckimpfung gegen Bauchspeicheldrüsenkrebs? – Nussverzehr und Krebsmortalität – Wirkstoffe der Stachelannone zur Krebstherapie?**

## Die Rubrik

Der Krebsinformationsdienst (KID) des Deutschen Krebsforschungszentrums greift in Fachpublikationen, Presse- und Informationsdiensten verarbeitete Ergebnisse und Entwicklungen in onkologischer Forschung, Klinik und Versorgung tagesaktuell auf. Für eine orientierende Einordnung werden wissenschaftlicher Hintergrund und Stellenwert beleuchtet. Die kurze Darstellung der Sachverhalte, ihrer praktischen Relevanz und der zugrunde liegenden Forschungsergebnisse kann auch Ihnen bei der Beantwortung von Patientenfragen helfen.

## PROBASE-Studie zur Früherkennung von Prostatakrebs: PSA-Test ab wann und wie häufig?

### Hintergrund

Der Stellenwert eines allgemeinen PSA-Screenings ist weiter umstritten. Der ggf. im Einzelfall früheren Diagnose und erfolgreicher Behandlung stehen bei breitem Screening (zu) viele Fälle von Überdiagnose und Übertherapie nicht behandlungsbedürftiger Tumoren mit poten-

ziell belastenden Folgen gegenüber. Ziel der 2014 startenden, von der Deutschen Krebshilfe geförderten PROBASE-Studie ist die Definition eines optimierten und risikoadaptierten PSA-Screenings, das Überdiagnosen und Übertherapie minimiert. PROBASE untersucht, ab welchem Alter der PSA-Wert erstmals bestimmt werden sollte – ab 45 oder ab 50 Jahren – und ob eine risikoadaptierte Staffelung des Intervalls weiterer Tests möglich ist. Primärer Studienendpunkt ist die Häufigkeit bestätigter metastasierter Prostatakarzinome im Alter von 60 Jahren, die nach der Hypothese der Forscher bei späterem Beginn des Screenings nicht höher sein sollte. Über einen Zeitraum von 5 Jahren werden insgesamt 50.000 gesunde 45-jährige Männer zur Teilnahme an der Studie eingeladen und für einen ersten PSA-Test mit 45 oder mit 50 Jahren randomisiert. Das sich jeweils anschließende risikoadaptierte PSA-Screening ist identisch: Bei einem PSA-Ausgangswert <1,5 ng/ml erfolgen weitere PSA-Tests im Abstand von 5 Jahren, bei einem Ausgangswert von 1,5–2,99 ng/ml mit höherem Erkrankungsrisiko im Abstand von 2 Jahren. Liegt der PSA-Wert über 3 ng/

ml (zu Beginn oder in den Nachfolgetests), schließen sich weiterführende Untersuchungen an. Die Studie endet für alle Teilnehmer bei Erreichen des 60. Lebensjahres. Selbsteinladung zur Teilnahme ist nicht möglich, um Verzerrungen zu vermeiden. An der Studie sind unter Leitung von Peter Albers, Düsseldorf, und Nikolaus Becker, Heidelberg, vier universitäre Zentren beteiligt: Düsseldorf, Hannover, Heidelberg und München (Klinikum rechts der Isar; [1, 2]).

### Was könnte sich aus der PROBASE-Studie ergeben?

Würde sich bestätigen, dass der Beginn eines risikoadaptierten PSA-Screenings im Alter von 50 Jahren ausreicht, könnte die Prostatakarzinomvorsorge künftig 10 Jahre später einsetzen. Derzeit empfiehlt die S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Männer im Alter ab 40 Jahren mit einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren über die Vor- und Nachteile des PSA-Screenings aufzuklären. Durch ein risikoadaptiertes Screening, wie im Studienkonzept vorgesehen, ließe sich bei über 90% der Männer – die der Erwartung zufolge

der niedrigsten Risikogruppe angehören – ein Großteil unnötiger Diagnostik und Therapie vermeiden. Für sie wären insgesamt nur 3 PSA-Tests zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr ausreichend, um die Entstehung eines Prostatakarzinoms in ihrem weiteren Leben mit hoher Sicherheit auszuschließen [1].

### Neue Immuntherapie bei CLL – besser als Rituximab?

#### Hintergrund

Obinutuzumab (GA101) ist ein monoklonaler Anti-CD20-Antikörper der zweiten Generation, der durch eine spezielle Technik („glycoengineering“) in seiner Wirksamkeit verbessert wurde. Im Vergleich zu Rituximab führt der modifizierte Antikörper in der Zellkultur zu einem deutlich ausgeprägteren Absterben CD20-positiver Zellen. Obinutuzumab wurde im November 2013 in den USA unter dem Handelsnamen Gazyva™ nach einem beschleunigten Verfahren in der Kombination mit Chlorambucil für die Erstlinientherapie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) zugelassen. Grundlage waren die bisher vorliegenden Daten aus der randomisierten dreiarmligen CLL11-Studie bei älteren Patienten mit Begleiterkrankungen. Die Ergebnisse der Zwischenanalyse legen nahe, dass die Kombination des Antikörpers Obinutuzumab (GA101) mit Chlorambucil bei diesen Patienten von Vorteil ist. Die Immunchemotherapie mit Obinutuzumab verlängerte im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie bei guter Verträglichkeit in diesem Kollektiv die Zeit bis zur Progression – primärer Endpunkt der Studie – statistisch signifikant von 11 auf 23 Monate [3]. In einer zweiten Analyse ergab sich für Obinutuzumab + Chlorambucil ebenfalls eine signifikante Verlängerung des PFS im Vergleich zur Rituximab-Kombination (26,7 vs. 15,2 Monate; [4]). Dieser Vorteil galt für alle Subgruppen, einschließlich derer mit ungünstigen zytogenetischen Merkmalen. Die Rate hämatologischer Vollremissionen ohne minimale Resterkrankung lag mit Obinutuzumab 10-mal höher als mit Rituximab (29,4 vs. 2,5%). Häufigste Nebenwirkung im Obinutuzumab-Arm waren allergische Reak-

tionen, insbesondere nach der ersten Infusion, und Neutropenie.

### Ist Obinutuzumab auch in Deutschland verfügbar?

In Europa ist die Zulassung von Obinutuzumab für die First-line-Therapie ebenfalls beantragt, aber noch nicht erfolgt. Der neue Antikörper wird auch bei Patienten mit bereits vorbehandelter und progredienter CLL geprüft. Die deutsche CLL-Studiengruppe DCLLSG plant die Beteiligung an einer Studie (CLLR3), in der die Kombination Obinutuzumab + Bendamustin mit der Kombination Obinutuzumab + Fludarabin + Cyclophosphamid verglichen wird.

### Schluckimpfung gegen Bauchspeicheldrüsenkrebs?

#### Hintergrund

Die Sendung „NDR Visite“ berichtete im November 2013 über eine Studie an der Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg mit einer oral verabreichten Vakzine – daher *Schluckimpfung* – bei Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs. Der Impfstoff der Fa. VAXIMM mit der Bezeichnung VXM01 basiert auf einem als Träger für Impfungen bereits vielfach genutzten Stamm attenuierter Bakterien, in deren Erbgut die genetische Information für den VEGF-Rezeptor 2 eingeschleust wurde. Er löste in präklinischen Untersuchungen eine starke zelluläre Immunreaktion gegen den für die Gefäßbildung wichtigen Rezeptor auf Endothelzellen aus. Das angestrebte Ergebnis ist eine Hemmung der Angiogenese. Die erwähnte randomisierte Dosisfindungsstudie untersuchte bei 45 Patienten zusätzlich zur Therapie mit Gemcitabin VXM01 vs. Placebo im Hinblick auf Sicherheit, Verträglichkeit und, sekundär, die Immunresponse sowie Hinweise auf antiangiogene Effekte. Eine mögliche antitumorale Wirksamkeit war nicht Gegenstand dieser ersten Studie mit VXM01 beim Menschen. Ergebnisse wurden bisher nur als Poster präsentiert [5]. Danach war der Impfstoff gut verträglich und in der Lage, eine VEGFR2-spezifische T-Zell-Antwort auszulösen. Der Effekt auf die Tumorper-

fusion korrelierte mit der Immunantwort und mit hoher Tumordurchblutung vor der Behandlung.

### Wie ist der Stellenwert dieser Therapie?

Es handelt sich um einen interessanten, aber experimentellen Ansatz, der noch weit von der klinischen Routine entfernt ist. Zurzeit startet eine erweiterte Phase-I-Studie mit geplanten 27 Patienten. Hier soll eine Nachimmunisierung mit der Vakzine erfolgen. Ob und wann die Wirksamkeitsprüfung von VXM01 in der Phase II beginnt und ob Studien bei anderen Tumorarten folgen werden, ist bislang noch offen. Derzeit lässt sich lediglich sagen, dass das postulierte Prinzip zu funktionieren scheint. VAXIMM plant die Entwicklung weiterer Tumorstoffe auf dieser bakteriellen „Plattform“.

### Senken Nüsse die Krebssterblichkeit?

#### Hintergrund

Zwei große Langzeitstudien aus den USA haben bei knapp 120.000 Personen untersucht, ob der Verzehr von Nüssen einen Einfluss auf die Gesamtmortalität sowie auf kardiovaskuläre und Tumormortalität hat. Die zusammengefassten Ergebnisse sind nun in einer Fachzeitschrift veröffentlicht [6]. Die Studienteilnehmer wurden bezüglich ihres Konsums von Nüssen sowie zur Kontrolle der Resultate zu weiteren allgemeinen Ernährungs- und Lebensstilfaktoren befragt. Ausgeschlossen wurden u. a. Raucher und Diabetiker. Die Nachbeobachtung erfolgte über bis zu 30 Jahre. Insgesamt wurden im Studienzeitraum 27.000 Todesfälle registriert. Die Auswertung zeigte eine statistisch signifikant verringerte Gesamtmortalität bei Nussessern ( $p < 0,001$ ). Das relative Risiko war umso geringer, je häufiger Nüsse verzehrt wurden – von weniger als 1-mal pro Woche bis zu mindestens 1-mal täglich. Auch das Risiko, an Herzkrankungen und Krebs zu sterben, reduzierte sich mit der Häufigkeit des Nusskonsums signifikant. Insgesamt war die Differenz zu „Nie-Nuss-Essern“ mit  $p < 0,001$  und  $p = 0,03$  signifikant. Zwischen den ver-

## Infobox

Der Krebsinformationsdienst bietet Informationen zu allen krebsbezogenen Fragestellungen – aktuell, individuell, evidenzbasiert und unabhängig, für die allgemeine Öffentlichkeit und für Fachkreise.

Telefondienst:  
0800 420 30 40, täglich 8 bis 20 Uhr

E-Mail-Service:  
krebsinformationsdienst@dkfz.de

Internet:  
www.krebsinformationsdienst.de

Facebook:  
www.facebook.de/krebsinformationsdienst

schiedenen Nussarten – Erdnüsse vs. andere – war kein Unterschied festzustellen.

## Viel und mehr Nüsse essen?

Konkrete Empfehlungen lassen sich auf der Grundlage dieser Ergebnisse nicht aussprechen. Die Auswertung hat zwar eine signifikante Assoziation zwischen Nussverzehr und Mortalitätsrisiko gezeigt, allerdings lassen solche epidemiologischen Beobachtungsstudien keine Schlüsse hinsichtlich einer Kausalität zu. Dennoch bestätigen diese Resultate die Vielzahl von vorliegenden Daten, die für einen gesundheitlichen Nutzen von Nüssen sprechen: Sie sind wertvolle Nährstofflieferanten und enthalten überwiegend ungesättigte Fettsäuren. Der Gehalt an Pflanzenfasern, Vitaminen und Spurenelementen ist hoch. Laut den Empfehlungen des World Cancer Research Fund sollten sie als ein Teil der üblichen Kost verzehrt werden [7].

## Stachelannone als Heilmittel gegen Krebs?

### Hintergrund

In einer RTL-Sendung wurde behauptet, die Stachelannone wirke 10.000-mal stärker gegen Krebs als herkömmliche Chemotherapeutika. Dies ist nicht richtig. Die unter verschiedenen Namen in Mittel- und Südamerika und Asien angebauten Obstbäume aus der Familie der Annonaceae liefern Früchte, die in den Anbauländern traditionell als Obst und Gemüse gegessen werden. Sie sind je nach Her-

kunftsland und Unterart unter den Namen Guanabana, Guyabana, Indianerbanane u. a. bekannt. Frisch sind sie wegen ihrer schlechten Lagerfähigkeit bei uns selten im Handel, am ehesten die verschiedenen Cherimoya-Arten. Für den Export erfolgt meist die Verarbeitung zu Saft oder Grundlagen für Konserven. Von Herstellerseite werden die Früchte der Annonengewächse als besonders gesund propagiert.

Die Arzneimittelforschung beschäftigte sich in erster Linie mit den Samen der Früchte. Sie sind fast bei allen Arten sehr giftig und können zu schweren irreversiblen Nervenschäden führen. Zu den zahlreichen bisher isolierten Toxinen zählen z. B. verschiedene Acetogenine. In der Hoffnung, daraus tumorwirksame Medikamente zu gewinnen, wurde entsprechende Extrakte in vielen Ländern bereits präklinisch untersucht. In die Klinik haben diese Forschungen bisher nicht geführt: Es gibt keine Medikamente auf Basis von Acetogeninen. Allerdings werden Tees, Säfte und Nahrungsergänzungsmittel aus Annonengewächsen mit angeblicher antitumoraler Wirksamkeit beworben, ohne dass klar wäre, was in diesen Produkten überhaupt enthalten ist [8, 9, 10].

## Fazit: keine Empfehlung

Ein spezifischer, gar antitumoraler Nutzen ist für Produkte aus Annonengewächsen wie auch spezifisch für die Acetogenine nicht erwiesen. Die vorklinischen Ergebnisse in der Zellkultur rechtfertigen in keinem Fall den Verzehr der hochgiftigen Kerne. Auch die Behauptung, diverse Fruchtextrakte oder Nahrungsergänzungsmittel aus Annonafrüchten würden gegen Krebs helfen, entbehrt derzeit jeder Grundlage.

## Korrespondenzadresse

**A. Gaisser**  
Krebsinformationsdienst  
Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg  
andrea.gaisser@dkfz-heidelberg.de

## Literatur

1. Arsov C et al (2013) Prospective randomized evaluation of risk-adapted prostate-specific antigen screening in young men: the PROBASE Trial. Eur Urol (Epub online first 15.3.2013). [http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(13\)00488-0](http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(13)00488-0)
2. Homepage der PROBASE-Studie. <http://probase.de/>
3. Goede V et al (2013) Obinutuzumab (GA101) plus chlorambucil (Clb) or rituximab (R) plus Clb versus Clb alone in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) and preexisting medical conditions (comorbidities): Final stage 1 results of the CLL11 (BO21004) phase III trial. J Clin Oncol (suppl; abstr 7004) (Abstract)
4. Goede V et al (2013) Head-To-Head Comparison Of Obinutuzumab (GA101) Plus Chlorambucil (Clb) Versus Rituximab Plus Clb In Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Co-Existing Medical Conditions (Comorbidities): final Stage 2 Results Of the CLL11 Trial. Blood 122 no. 21 6. Abstract
5. Schmitz-Winnenthal FH et al (2013) VXM01, an oral T-cell vaccine targeting the tumor vasculature: results from a randomized, controlled, first-in-man study in pancreatic cancer patients. J Clin Oncol 31 (suppl; abstr 3090)
6. Bao Y et al (2013) Association of nut consumption with total and cause-specific mortality. N Engl J Med 369:2001–2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24256379>
7. World Cancer Research Fund (2007) <http://www.dge.de/pdf/ws/WCRF-Report-summary-de.pdf>
8. Paul J et al (2013) Anti cancer activity on Graviola, an exciting medicinal plant extract vs various cancer cell lines and a detailed computational study on its potent anti-cancerous leads. Curr Top Med Chem 13(14):1666–1673
9. Garcia-Aguirre KK et al (2008) Genotoxic and cytotoxic effects produced by acetogenins obtained from Annona cherimolia Mill. Biol Pharm Bull 31(12):2346–2349. doi:10.1248/bpb.31.2346 [http://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/31/12/2346/\\_pdf](http://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/31/12/2346/_pdf)
10. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC). Graviola. <http://www.mskcc.org/cancer-care/herb/graviola>

Hier steht eine Anzeige.

