

SABCS 2011: Was ist für die Praxis wichtig?

S. Wagner, A. Wagner, P. Brandner, G. Hauptmann, M. Deryal

Vom 6. bis 10. Dezember 2011 zog es wieder etwa 6.000 Teilnehmer aus aller Welt nach Texas zum San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS). Dort wurden zahlreiche praxisrelevante Studienergebnisse aus dem Bereich der zielgerichteten Substanzen, der adjuvanten Bisphosphonattherapie und neoadjuvanten Chemotherapie diskutiert.

Auffallend war wieder die zunehmende Bedeutung der deutschen Studiendaten – das Ergebnis positiver struktureller Entwicklungen und hoher wissenschaftlicher Motivation zum Wohl unserer Patientinnen.

Überlebensvorteil durch neoadjuvante Chemotherapie

Prof. Dr. Gunter von Minckwitz stellte die Fünfjahres-Überlebensdaten der neoadjuvanten GeparTrio-Studie ($n=2.072$) vor. Untersucht wurde darin die Frage, ob bei fehlendem Tumoransprechen eine Therapiemodifikation sinnvoll sein könnte. Im Fall eines kompletten bzw. partiellen Ansprechens (kein Residualtumor bzw. <50% sonografisch detektiertes Tumrvolumen) wurde zwischen einem Therapiearm mit insgesamt acht Zyklen gegenüber sechs Standardzyklen TAC randomisiert. Bei Nichtansprechen (>50% Tumrvolumen) wurde ein alternatives Zytostatikaregime (Capecitabin/Vinorelbine) vs. sechs Zyklen TAC appliziert.

Die Therapiemodifikation führte zu einem signifikant verbesserten rezidivfreien Überleben (HR: 0,71; $p=0,001$) und Gesamtüberleben (HR: 0,79; $p=0,048$). Entgegen den bisherigen Annahmen war das Erreichen einer histologischen Komplettremission (pCR) nicht bei allen Tumortypen gleichbedeutend mit einer exzellenten Prognose: Der Verlauf von Luminal-A- und Luminal-B-/HER2-

positiven Tumoren mit und ohne pCR war nicht unterschiedlich (s. Tab. 1).

Die Subgruppenanalyse entsprechend den molekularen Subtypen (modifiziert nach St. Gallen 2011, siehe FRAUENARZT 8/2011, S. 787) differenzierte die prognostische Aussagekraft einer pCR und einer Therapiemodifikation bei Nichterreichen einer solchen (siehe Tab. 1).

Bei HER2-positiven und triple-negativen Karzinomen war die pCR prognosebestimmend, eine Therapiemodifikation nach Ansprechen führte allerdings zu einem besseren Überleben.

Der für den klinischen Alltag wichtige Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 (S. 160) zusammengefasst.

Fazit für die Praxis: Die GeparTrio-Daten sind praxisrelevant und belegen nun erstmals die über den potenziellen Brusterhalt hinausgehende Bedeutung der neoadjuvanten Chemotherapie: Besteht bei ER/PR-positiven Tumoren (Luminal-Typ) die Indikation zur Chemotherapie, sollte diese im neoadjuvanten Setting unter Responsekontrolle durchgeführt werden. Die Möglichkeit einer Therapiemodifikation verbessert signifikant die Heilungschance.

Überwindung der endokrinen Resistenz durch Everolimus

Everolimus ist ein Hemmer des zentralen Regulationsproteins mTOR und hat sich in der Onkologie bislang in der Therapie des Nierenzellkarzinoms etabliert. Der PI3K/Akt/mTor-Signaltransduktionsweg reguliert zahlreiche Funktionen wie Zellproliferation, Apoptosehemmung, Migration und Angiogenese. Auch beim Mammakarzinom gibt es mittlerweile einige Evidenzen zur Wirksamkeit bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen mit verstärkter Aktivierung von PI3K/AKT/mTOR (s. Abb. 2) sowie Hinweise auf eine positive Interaktion bei HER2-resistenten Tumoren.

Ergebnisse der Subgruppenanalyse

Subtyp	Rezeptorausstattung	pCR prognostisch relevant	Benefit durch Therapiemodifikation
Luminal A	ER- und/oder PR-pos., HER2/neu-neg., G1-2	-	+
Luminal B (HER2-neg.)	ER- und/oder PR-pos., HER2/neu-neg., G3	+	+
Luminal B (HER2-pos.)	ER- und/oder PR-pos., HER2/neu-pos.	-	+
HER2-positiv	ER- und PR-neg., HER2/neu-pos.	+	-
Basal-like: triple-negativ	ER- und PR-neg., HER2/neu-neg.	+	-

Tab. 1: Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms, prognostische Relevanz einer pCR (histologische Komplettremission) und Benefit durch Therapiemodifikation bei Nichtansprechen

Therapiealgorithmus bei neoadjuvanter Chemotherapie

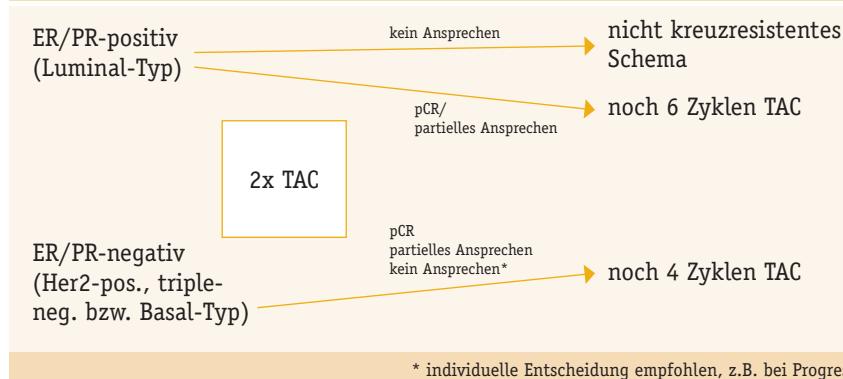


Abb. 1: Der für den klinischen Alltag wichtige Therapiealgorithmus bei neoadjuvanter Chemo-therapie (nach von Minckwitz G, SABCS 2011)

Die TAMRAD-Studie zeigte bereits 2010 einen signifikanten Überlebensvorteil für mit AI vorbehandelte metastasierte Patientinnen, die zusätzlich zu Tamoxifen Everolimus erhielten.

BOLERO II

Die nun aktualisierte Auswertung der zeitgleich im *New England Journal of Medicine* publizierten BOLERO-II-Studie ($n=724$) untersuchte die Frage, ob die Hinzunahme von Everolimus zu Exemestan nach Versagen einer AI-Therapie mit Letrozol oder Anastrozol zu einem besseren Anprechen führt. Die metastasierten Patientinnen, die zusätzlich Everolimus erhielten, zeigten eine signifikante Verlängerung des

progressionsfreien Intervalls von knapp vier Monaten (6,9 vs. 2,8), was einer Risikoreduktion von 57 % entsprach. Demgegenüber abgewogen werden muss die höhere Rate an Nebenwirkungen durch Everolimus: Stomatitis in 8 %, Anämie in 1 %, Dyspnoe in 4 %, Hyperglykämie in 4 %, Fatigue in 4 % und Pneumonie in 3 % der Fälle. 19 % brachen die Einnahme nebenwirkungsbedingt ab. Insgesamt blieb jedoch die standardisiert erfassbare Lebensqualität in der Kombinationsgruppe unverändert.

Ernüchterung bewirkte die Auswertung der chemoresistenten Subgruppe der GeparQuinto-Studie. Hier führte die Hinzunahme von Everolimus zu Paclitaxel nach Nichtansprechen un-

ter neoadjuvanter Epirubicin/Cyclophosphamid-Gabe zu keinem Vorteil für das Ansprechen.

Wichtig für die Praxis: Die positiven Studiendaten von Everolimus (*Afinitor*) in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei endokrin resistenten metastasierten Patientinnen legen eine baldige erfolgreiche Zulassung nahe. Die Ansprechraten ist zumindest als äquieffektiv zu den konventionellen Therapiemodi wie Fulvestrant (*Faslodex*) oder Zytostatika anzusehen. Das zu erwartende Nebenwirkungsspektrum sollte beachtet werden.

Bisphosphonate in der Adju- vanz – wenn ja, für wen?

Die Annahme, dass die onkoprotektive Bisphosphonatwirkung vor allem am Knochen mit durch Östrogenentzug „stillgelegtem“ Stoffwechsel angreift, scheint sich weiter zu erhärteten. Darauf wiesen die Langzeitergebnisse der ABCSG-12- (1.803 prämenopausale Patientinnen mit Ovar-suppression und zusätzlicher antihormoneller Therapie) und ZOFAST-Studie (1.065 postmenopausale Patientinnen) hin.

Patientinnen über 40 Jahre (ABCSG-12) und sicher postmenopausale Frauen profitierten besonders stark von einer Zoledronatgabe. Unterstützt werden die Ergebnisse durch die Ergebnisse der früher publizierten AZURE-Studie (>5 Jahre postmenopausales Patientenkollektiv, s. FRAUENARZT 2/2011, S. 138).

Kieferosteonekrosen traten in der ABCSG-12-Studie in keinem, in der ZOFAST-Studie in drei Fällen auf. Tabelle 2 (S. 161) zeigt das relative Rezidivrisiko unter Zoledronatgabe.

Zwei Studien zum Einsatz oraler Bisphophonate zeigten ähnliche Effekte. Die NSABP-B-34-Studie ($n=3.200$) untersuchte den adjuvanten Einsatz von Clodronat bei einer Nachbeob-

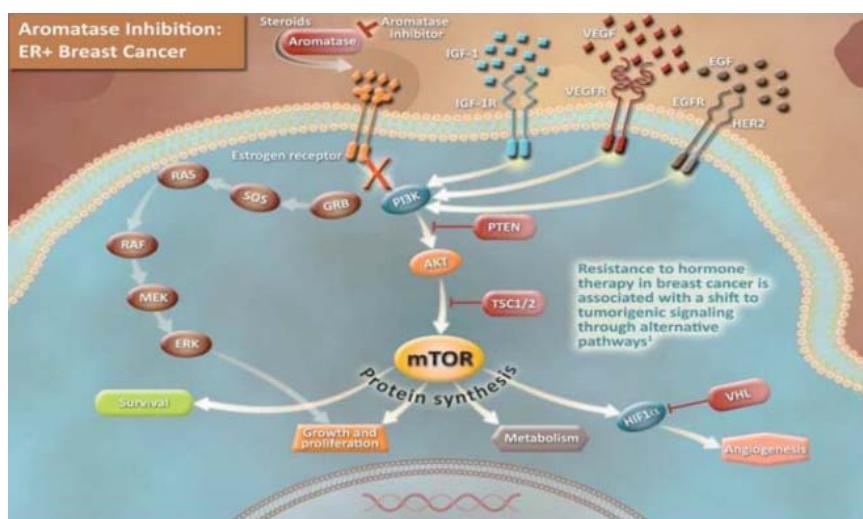


Abb. 2: Zentrale Bedeutung von mTOR bei durch endokrine Resistenz aktivierten Transduktionswegen (nach Hortobagyi GN, SABCS 2011 und Moy B et al., Clinic Cancer Research 12 (2006) 4790-4793)

Rezidivrisiko unter Zoledronat

	Hazard Ratio	p
ABCSG-12	0,72	0,011
ZOFAST	0,66	0,0375
AZURE	0,75	0,08

Tab. 2: Studienergebnisse zum Rezidivrisiko unter adjuvanter Zoledronatgabe

achtungszeit von 8,4 Jahren: Während der primäre Studienendpunkt des rezidivfreien Überlebens nicht erreicht wurde, ergab sich jedoch eine deutliche Tendenz zu einer Risikoreduktion insbesondere von extra-skelettären Metastasen bei Patientinnen über 50 Jahre.

Eine Auswertung der bekannten deutschen GAIN-Studie konnte keinen signifikanten Benefit für die Hinzunahme von Ibandronat zu einem dosisdichten Chemotherapieregime zeigen – gleichwohl gab es tendenzielle, jedoch nichtsignifikante Effekte bei älteren Patientinnen bezüglich des rezidivfreien Intervalls.

Fazit für die Praxis: Auch wenn sich die anfängliche Euphorie gelegt hat und die Empfehlungen weiter ohne gültigen Zulassungsstatus ausgesprochen werden: Prämenopausale hormonzeptorpositive ovarsupprimierte Patientinnen und sicher postmenopausale Patientinnen profitieren von einer adjuvanten Zoledronatgabe. Eine Ovarablution bei jungen Patientinnen nur zum Zweck der Reduktion des Knochenstoffwechsels als Voraussetzung für einen Bisphosphonateffekt kann jedoch zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden.

Multimodale Blockade des HER2/neu-Rezeptors

Neben den beiden bereits zugelassenen Substanzen Trastuzumab und dem oralen Tyrosinkinaseinhibitor Lapatinib

stehen weitere anti-HER2-gerichtete Substanzen und vor allem deren Kombination im Fokus der klinischen Forschung: Pertuzumab (monoklonaler Antikörper) führt zur HER2-HER3-Dimerisierung), T-DM1 (AK mit toxischem Liganden) sowie der Tyrosinkinasehemmer Neratinib. Die bessere Kenntnis der Biologie der Her-Signalwege und prä-klinische Studien erlauben große Hoffnung auf eine überlegene Wirksamkeit zukünftiger (kostspieliger!) Kombinationstherapien der genannten Substanzen (s. auch FRAUENARZT 8/2011).

Pertuzumab

Äußerst positiv wurden die Ergebnisse der CLEOPATRA-Studie ($n=808$) aufgenommen: Die additive Gabe von Pertuzumab (an eigenes Epitop bindender monoklonaler Antikörper) zusätzlich zu Trastuzumab/Docetaxel bei metastasierten Patientinnen verlängerte dramatisch das progressionsfreie Intervall (+6 Monate, HR=0,62, $p<0,0001$).

Die von Prof. Dr. Andreas Schneeweiß, Heidelberg, präsentierte TRYPHANE-A-Studie konnte außergewöhnlich hohe Ansprechraten bei der Kombination von Trastuzumab und Pertuzumab im Rahmen einer neoadjuvanten anthrazykl- bzw. platinhaltigen Chemo-therapie nachweisen. Histologische Komplettremissionen wurden in 57–66 % der Fälle erreicht. Erstaunlicherweise zeigte sich (auch im anthrazykl-haltigen Arm) eine sehr moderate insbesondere myokardiale Toxizität.

Den adjuvanten Einsatz von Pertuzumab und Trastuzumab wird die 2012 startende APHINITY-Studie untersuchen.

Neratinib

Der Tyrosinkinasehemmer Neratinib wurde in einer Phase-2-Studie untersucht: Bei metastasierten Patientinnen wurde die etablierte Kombinationstherapie von Capecitabin und dem Tyrosinkinasehemmer Lapatinib einer Monotherapie mit Neratinib gegenübergestellt. Letzteres zeigte sich im mehrfach vortherapierten Kollektiv sehr effektiv, erreichte jedoch nicht ganz

die Effektivität der Kombinationstherapie. Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Neratinib führte häufiger zu Diarrhöe (28 % vs. 10 % Grad-3/4-Diarrhöe).

Fazit für die Praxis: Die „duale Blockade“ durch verschiedene Anti-HER2-Substanzen ist äußerst effektiv und wird bald in die klinische Praxis Eingang finden. Die immensen Therapiekosten setzen die Kostenträger und vor allem die Industrie unter Zugzwang.

Fazit für den Frauenarzt

Die antihormonelle Therapie wird von den niedergelassenen Frauenärzten problemlos beherrscht. Durch die Zulassung „zielgerichteter“ Medikamente ergeben sich neue Nebenwirkungsspektren und Behandlungsalgorithmen. Diese häufig oral verabreichten Substanzen wie Lapatinib oder zukünftig Everolimus sind im Fall des Ansprechens langfristig einzunehmen und sollten somit auch in die Zuständigkeit des niedergelassenen Frauenarztes fallen. Aber auch intravenös verabreichte Bisphosphonate und das subkutan applizierte Denusomab können ohne Weiteres in der gynäkologischen Praxis verabreicht werden. Jeder Frauenarzt sollte sich die Frage stellen, ob er sich aktiv den zukünftigen Anforderungen der ambulanten Brustkrebstherapie stellt oder die Fachkompetenz zunehmend in andere Hände übergibt.



Für die Autoren

Dr. med. Steffen Wagner

Frauenärzte Saarbrücken West
Oncol. und Operat. Schwerpunkt
Lebacher Str. 78
66113 Saarbrücken
Kooperation mit Brustzentrum
Saar Mitte Caritasklinik (Leiter
Dr. med. M. Deryal)