

SABCS 2010: Was ist für die Praxis wichtig?

Steffen Wagner, Percy Brandner, Gunter Hauptmann

Vom 8.–12. Dezember 2010 zog es wieder rund 9.000 Brustkrebsexperten aus 90 Ländern ins milde Texas nach San Antonio, um die neuesten Forschungsergebnisse zu diskutieren.

Die deutschen Beiträge nahmen einen hohen Stellenwert ein und wurden international mit großer Aufmerksamkeit aufgenommen. In diesem Punkt ist sicherlich bei den deutschen Gynäkologen ein gewisser Stolz angebracht. Die großen strukturellen Anstrengungen der letzten Jahre im Bereich der Brustkrebstherapie scheinen sich jetzt auch im wissenschaftlichen Bereich auszuzahlen.

Antihormonelle Therapie

■ Aromatasehemmer – alle gleich wirksam?

Die Aromatasehemmer (AI) Anastrozol, Letrozol und Exemestan sind neben Tamoxifen in den letzten Jahren zu wichtigen Substanzen in der adjuvanten und palliativen endokrinen Therapie geworden. Sie können mittlerweile als äquipotent angesehen werden, auch wenn große „Head-to-Head“-Vergleiche noch ausstehen.

Die ACOSOG-Z1031-Studie verglich die Effektivität der drei AI im neoadjuvanten Setting bei hochrezeptorpositiven Patientinnen und fand keinen Unterschied im Ansprechen. Gleichzeitig unterstrich sie die sehr gute Wirksamkeit der neoadjuvanten endokrinen Therapie als Alternative z.B. bei älteren polymorbiden Patientinnen, wo eine operative Therapie nicht indiziert ist.

Eine Auswertung der MA.27-Studie verglich den Upfront-Einsatz von Anastrozol und Exemestan bei postmenopausalen, hormonrezeptorpositiven Patientinnen. Es ergab sich kein

Unterschied hinsichtlich der Effektivität, jedoch ein unterschiedliches Nebenwirkungsprofil: Die Anastrozolgruppe zeigte häufiger Veränderungen der Leberwerte, Blutfette und eine höhere Osteoporoserate als die Exemestangruppe, dies jedoch ohne Erhöhung der Frakturrate. In letzterer Gruppe traten etwas häufiger Androgenisierungserscheinungen und Herzrhythmusstörungen auf.

Wichtig für die Praxis: Die drei AI sind als äquipotent anzusehen. Ob Unterschiede im Nebenwirkungsprofil wirklich klinische Relevanz haben, muss im Einzelfall entschieden werden. Über den Vorzug bestimmter Substanzen wird voraussichtlich das Preisgefüge nach Ablauf des Patentschutzes entscheiden.

■ Fulvestrant in der First Line effektiver als AI?

Nachdem frühere Analysen der FIRST-Studie (Fulvestrant First-Line Study

Comparing Endocrine Treatments) einen klaren Vorteil für die Dosierung von 500 mg gegenüber 250 mg Fulvestrant bei hochrezeptorpositiven metastasierten Patientinnen in der First-Line-Therapie zeigte, ergaben sich nun neue Daten zum Vergleich mit dem Aromatasehemmer Anastrozol: Es resultierte ein signifikanter Vorteil für Fulvestrant gegenüber Anastrozol mit einer Reduktion des Progressionsrisikos um 36% (23,4 Monate vs. 13,1 Monate) bei endokrin vorbehandelten Patientinnen. Dieser Vorteil blieb in allen Subgruppenanalysen konsistent. Die endokrine Ansprechbarkeit nach progressionsbedingtem Umstellen der Therapie war in beiden Gruppen gleich (23,8 vs. 21,1%).

Wichtig für die Praxis: Fulvestrant ist in der First-Line-Therapie von HR-positiven Patientinnen eine effektive Alternative.

■ Prämenopause und Tamoxifen: Zusätzlich Goserelin?

Die kontrovers diskutierte Frage nach einer medikamentösen Ovarablation bei Tamoxifentherapie in der Prämenopause beleuchtete die schwedische ZIPP-Studie (Zoladex in Premenopausal Patients). Eingeschlossen wurden prämenopausale Patientinnen mit oder ohne Chemotherapie (CMF) bzw. Strahlentherapie mit operativ behandeltem Mammakarzinom.

Die Studie verglich die Effektivität von Tamoxifen, Goserelin, der Kom-

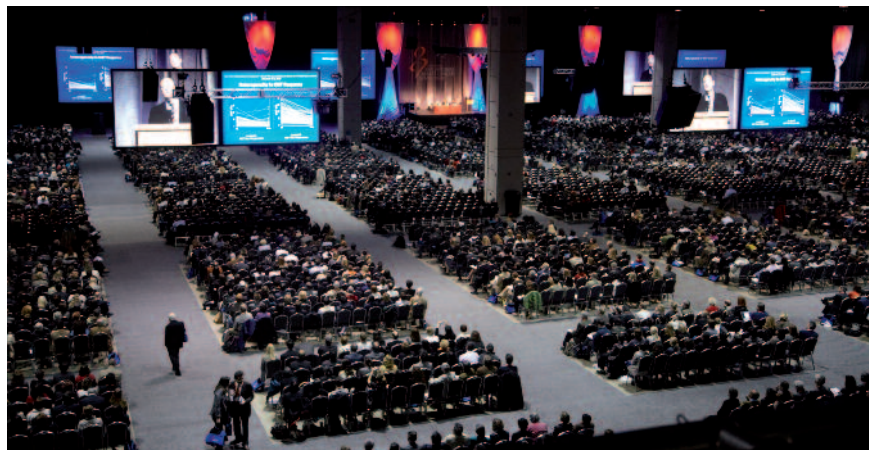


Abb.1: Der große Lecture Hall im Henry Gonzalez Convention Center in San Antonio

bination aus beidem und einer Kontrollgruppe. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 12,3 Jahre. Es zeigte sich ein (zu erwartender) großer Benefit bezüglich des Rezidivrisikos bei alleiniger Tamoxifen- (HR: 0,73, $p=0,005$) bzw. Goserelintherapie (HR: 0,68, $p=0,025$). Die Kombination aus beiden Substanzen war nicht so effektiv wie die Einzelsubstanzen (HR: 0,76, $p=0,021$), was eine negative Interaktion beider Substanzen nahelegt. Während die Wirksamkeit von Goserelin signifikant mit der Konzentration des Östrogenrezeptors korrelierte, wirkte Tamoxifen bei niedrig und hoch rezeptorexprimierenden Tumoren gleich gut. Interessanterweise lag die Tamoxifendosierung bei in Deutschland unüblichen 40 mg/Tag und die Therapiedauer für Tamoxifen und Goserelin bei zwei Jahren.

Wichtig für die Praxis: Die Daten unterstützen die aktuelle Praxis gemäß den Ergebnissen der Metaanalyse der EBCTCG und der INT-1010-Studie, eine GnRH-Analoga-Therapie zusätzlich zu Tamoxifen nach Chemotherapie nur in Ausnahmefällen durchzuführen. Eine ungeklärte Ausnahme bilden die Patientinnen unter 40 Jahre, die in der ZIPP-Studie nur in geringer Zahl berücksichtigt wurden.

Bei Kontraindikationen gegen Tamoxifen kann bei prämenopausalen Patientinnen bedenkenlos eine alleinige Goserelintherapie mit guter Wirksamkeit durchgeführt werden. Eine Kombination mit AI ist nicht notwendig, eventuell sogar von Nachteil (siehe ABCSG-12-Studie).

■ **CYP2D6-Bestimmung vor Tamoxifentherapie?**

Das Enzym Cytochrom P450 2D6 spielt eine wichtige Rolle bei der intrahepatischen Metabolisierung von Tamoxifen in seine bioaktive Form Endoxifen. Zahlreiche Studien legten bislang nahe, dass die verschiedenen genetischen Varianten des Enzyms zu

einer klinisch relevanten Funktionseinschränkung führen können. Diese Ergebnisse veranlassten Onkologen weltweit, vor einer Tamoxifentherapie eine genetische Differenzierung des Enzyms CYP2D6 durchzuführen.

Eine Auswertung der Tamoxifenarme zweier großer Aromatasehemmerstudien (ATAC und BIG 1-98) zeigte nun jedoch keinen Einfluss der genetischen Varianten des Enzyms auf die Rezidivrate. Das Gleiche galt für über CYP2D6 metabolisierte Komedikationen (vor allem Antidepressiva). Typische Östrogenentzugssymptome korrelierten außerdem nicht mit dem klinischen Verlauf.

Wichtig für die Praxis:

- Aktuell kann eine CYP2D6-Testung nicht empfohlen werden.
- Trotz entkräftender Ergebnisse sollten bis auf Weiteres keine Antidepressiva wie Fluoxetin oder Paroxetin zusammen mit Tamoxifen eingenommen werden (Ersatz z.B. durch Venlafaxin).
- Das Auftreten bzw. Fehlen von Hitzewallungen kann nicht mit der Wirksamkeit der Tamoxifentherapie in Verbindung gebracht werden!

■ **Überwindung der endokrinen Resistenz durch neue Substanzen?**

Während die endokrine Therapie eine sehr effektive und vergleichsweise nebenwirkungsarme Therapie des hormonrezeptorpositiven Mammakarzinoms darstellt, beschäftigen sich aktuell zahlreiche Studien mit der Hemmung bzw. Umkehrung einer endokrinen Resistenz.

Auf dem SABCS wurden zwei größere Studien mit dieser Fragestellung vorgestellt. In der französischen TAMRAD-Studie wurde untersucht, ob die Kombination von Everolimus (RAD001) und Tamoxifen die endokrine Ansprechbarkeit von zuvor mit dem AI Letrozol behandelten hormonrezeptorpositiven, HER2-negativen metastasierten Patientinnen verbessern

kann. Die Kombination zeigte eine signifikant höhere Klinische Benefitrate (61,1 vs. 42,1%, $p=0,045$) sowie ein signifikant längeres progressionsfreies Intervall (HR: 0,52 bzw. 8,6 vs. 4,5 Mon., $p=0,0026$) und Überleben (HR: 0,32, $p=0,0019$).

Everolimus ist ein mTOR-Hemmer (zentrales Regulatorprotein) und hat sich in der Onkologie bislang in der Therapie des Nierenzellkarzinoms etabliert. Beim Mammakarzinom gibt es einige Hinweise auf eine Wirksamkeit bei AI-vorbehandelten Patientinnen, bei denen es zu einer verstärkten Aktivierung des PI3K/AKT/mTOR-Regulationsweges kommt, sowie eine positive Interaktion bei HER2-resistenten Tumoren. Die Toxizität der Substanz äußert sich in meist milden Fällen von Stomatitis, akneiformen Exanthenen, Gewichtsverlust und Diarrhoe. In Deutschland existieren die erst kürzlich wegen zu schwacher Rekrutierung geschlossene RADAR-Studie der GABG beim hormonrezeptorpositiven sowie die BOLERO-Studien beim HER2-positiven Mammakarzinom.

Eine weitere auf dem SABCS präsentierte US-amerikanische Studie untersuchte in einem ähnlichen Setting die Wirksamkeit eines IGF1R(Insulinlike Growth Factor)-Hemmers AMG 479 in Kombination mit Anastrozol bzw. Letrozol bei metastasierten, hormonrezeptorpositiven und endokrin vorbehandelten Patientinnen und kam zu einem negativen Ergebnis.

Wichtig für die Praxis: Insgesamt ist zukünftig mit neuen Substanzen in der klinischen Routine zu rechnen, die die Crosstalks zwischen dem zellulären Rezeptor-, Signaltransduktions- und Regulationssystem ausnutzen. Everolimus ist eine hoffnungsvolle Substanz und wird möglicherweise bald in der klinischen Routine zur Verfügung stehen. Zu beachten ist das bei „neuen“ Substanzen ungewohnte Toxizitätsprofil.

„Mitte 20 macht man sich schon Gedanken über die nähere Zukunft ...“



„Mit 32, nach der Geburt meines Kindes, denke ich wieder langfristig ...“



Für viele Frauen einfach **Q**lasse

Ob Mitte 20 oder Anfang 30, ob mit Kind oder ohne - Qlaira® ist einfach die richtige Wahl natürlich weiblicher Kontrazeption.



Qlaira® Filmtabletten. Zusammensetzung: Wirkstoffe: 2 dunkelgelbe Tbl. mit 3 mg Estradiolvalerat, 5 mittelrote Tbl. mit 2 mg Estradiolvalerat u. 2 mg Dienogest, 17 hellgelbe Tbl. mit 2 mg Estradiolvalerat u. 3 mg Dienogest, 2 dunkelrote Tbl. mit 1 mg Estradiolvalerat, 2 weiße Tbl., die keine Wirkstoffe enth. Sonst. Bestandteile: wirkstoffhaltige/-freie Tbl.: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Povidon K25 (E1201), Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich] (E572), Hypermellose (E464), Talkum (E553b), Titandioxid (E171); wirkstoffhaltige Tbl. enth. zusätzlich: vorverkleisterte Stärke (Mais), Macrogol 6000, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) und/oder Eisen(III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiete:** Orale Kontrazeption. **Gegenanzeigen:** Best./vorausgeg. venöse u. arterielle Thrombosen od. Prodromalstadien; best./vorausgeg. zerebrovaskulärer Insult; Vorl. e. schwerw. Risikofaktors od. mehrerer Risikofaktoren für eine venöse/arterielle Thrombose: Diabetes mellitus m. Gefäßveränderungen, schw. Hypertonie, schw. Fettstoffwechselstörung; erbliche/erworb. Prädisposition für venöse/arterielle Thrombosen (z. B. APC-Resistenz, AT-III-Mangel, Protein-C/S-Mangel, Hyperhomöosteinämie, Antiphospholipid-Antikörper); best./vorausgeg. Pankreatitis mit schw. Hypertriglyceridämie; best./vorausgeg. schw. Lebererkrankung, solange Leberfunktionswerte nicht normal; best./vorausgeg. Lebertumoren; bekannte/vermutete sexualhormonabh. maligne Tumoren; diag. nicht abgeklärte vaginale Blutungen; Migräne m. fokalen neurologischen Symptomen i. d. Anamn.; Überempfindlichkeit gg. Wirkstoffe od. sonst. Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Häufig: Kopfschmerzen (einschl. Spannungskopfschm.), abd. Schmerzen (einschl. abdom. Distension), Akne, Amenorrhoe, Brustbeschwerden (einschl. Brustschmerzen, Erkrank. u. Schmerzen d. Brustwarzen), Dysmenorrhoe, Zwischenblutungen (Metrorrhagie, einschl. unregelm. Menstruation), Gewichtszunahme. Geleg.: Pilzinfektion, vag. Candidiasis, vag. Infektion, verstärk. Appetit, Depression/depressive Verstimmung, vermind. Libido, psych. Störung, Stimmungsschwankungen, Benommenheit, Hypertonie, Migräne (mit u. ohne Aura), Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Alopezie, Pruritus (einschl. gen. Pruritus u. juckendem Hautausschlag), Hautausschlag (einschl. fleckigem Ausschlag), Brustvergrößer., Gewebeveränd. i. d. Brust, Zervixdysplasie, dysfunkt. uterine Blutungen, Dyspareunie, fibrozyst. Brustveränd., Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Ovarialzysten, Beckenschmerzen, prämenstr. Syndrom, Uterusleiomyom, Uteruskrämpfe, vag. Ausfluss, vulvovag. Trockenheit, Reizbarkeit, Ödeme, Gewichtsabnahme. **Selten:** Candidiasis, Herpes simplex, vermutetes okuläres Histoplasmose-Syndrom, Tinea versicolor, Harnwegsinfektion, bakt. Vaginitis, mykotische vulvovag. Infektion, Flüssigkeitsretention, Hypertriglyceridämie, Affektlabilität, Aggression, Angst, Dysphorie, verstärk. Libido, Nervosität, Unruhe, Schlafstörung, Stress, Aufmerksamkeitsstörung, Parästhesie, Vertigo, Kontaktlinsenunverträglichkeit, blutende Varizen, Hitzewallung, Hypotonie, Venenschmerzen, Obstipation, Dyspepsie, gastroösophageale Refluxerkrank., Alaninaminotransferase erhöht, fokal-noduläre Hyperplasie d. Leber, allerg. Hautreaktionen (einschl. allerg. Dermatitis u. Urtikaria), Chloasma, Dermatitis, Hirsutismus, Hypertrichose, Neurodermitis, Pigmentationsstörung, Seborrhoe, Hauterkrank. (einschl. Spannen d. Haut), Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe, Schweregefühl, benignen Brustneoplasie, Brustzysten, koitale Blutungen, Galaktorrhoe, genitale Hämorrhagie, Hypomenorrhoe, verspät. Menstruation, rupt. Ovarialzyste, Brennen i. d. Vagina, uterine/vag. Blutungen einschl. Schmierblutungen, Vaginalgeruch, vulvovag. Beschwerden, Lymphadenopathie, Schmerzen i. Brustkorb, Müdigkeit, Unwohlsein. **Bei Anwendung von komb. oralen Kontrazept. (KOK):** Venöse/arterielle Thromboembolien, Hypertonie, Lebertumoren, Chloasma; Auftreten/Verschlechterung von Erkr., für die Zusammenhang nicht nachgewiesen: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Epilepsie, Migräne, Uterusmyome, Porphyrie, syst. Lupus erythematoses, Herpes gestationis, Sydenham-Chorea, hämolytisch-urämisches Syndrom, cholestat. Ikterus. Akute/chron. Leberfunktionsstörungen können Einnahmeunterbrechung erf. machen. Bei hereditärem Angiodödem können Estrogene Symp. auslösen od. verschlimmern. Diagnosehäufigkeit von Brustkrebs geringfügig erhöht. **Weitere Nebenwirk. v. Ethinylestradiol-enthalt. KOK:** Erythema nodosum, Erythema multiforme, Brustdrüsensekretion, Überempfindlichkeitsreaktionen. **Warnhinweis:** Enthält weniger als 50 mg Lactose pro Tbl. Pat. m. hereditärer Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel od. Glucose-Galactose-Malabsorption, die auf einer lactosefreien Diät sind, sollten diese Menge beachten. **Verschreibungspflichtig.** Stand: DE/1, Januar 2009. Pharmazeutischer Unternehmer: Bayer Vital GmbH, D-51368 Leverkusen. Mitvertreiber: Jenapharm GmbH & Co. KG, D-07745 Jena. **Packungsgrößen:** 1 x 28 Filmtabletten (N1), 3 x 28 Filmtabletten (N2), 6 x 28 Filmtabletten (N3).



Bisphosphonate in der Adjuvanz – nur wirksam in der Postmenopause?

Zahlreiche Studien belegen die Wirksamkeit der Bisphosphonate (BP) in der adjuvanten Therapie des Mammarkarzinoms und legen sogar eine direkte antitumorale Wirkung und synergistische Effektivität unter zytostatischer Therapie nahe. Vor allem die ABCSG-12-Studie ergab eine 36%ige Reduktion des Rezidivrisikos bei prämenopausalen, goserelin-behandelten und antihormonell behandelten Patientinnen. Die vorliegenden Daten führten zu einem regen Off-Label-Einsatz von Zoledronat 4 mg i.v. alle 6 Monate.

■ AZURE-Studie

Mit Spannung auf dem SABCS 2010 erwartet wurden die Ergebnisse der AZURE-Studie, die mit 3.360 Patientinnen die bislang größte und breiteste Studie zur adjuvanten BP-Gabe darstellt. Eingeschlossen wurden prä- und postmenopausale Patientinnen, die endokrin, zytostatisch (neoadjuvant und adjuvant) bzw. in Kombination behandelt wurden. Therapiert wurde mit 4 mg Zoledronat (zunächst 6x alle 3–4 Wochen, dann 8x alle 3 Monate, dann 5x alle 6 Monate) vs. nihil. Überraschenderweise zeigte sich kein Unterschied im krankheitsfreien Überleben (DFS) in beiden Gruppen. Dies traf auch bei einer Subgruppenanalyse der prämenopausalen Patientinnen zu. Die postmenopausalen Patientinnen jedoch zeigten einen deutlichen signifikanten Vorteil im DFS (HR: 0,71, $p=0,017$), wie Abbildung 2 zeigt. Voraussetzung für eine protektive BP-Wirkung scheint wohl ein östrogenfreies bzw. -armes Mikromilieu am Knochen zu sein.

Wichtig für die Praxis: Rein antihormonell therapierte Patientinnen mit noch intakter Ovarialfunktion sollten nicht mit BP behandelt werden. Bei chirurgischer oder medikamentöser Ovarablation in der Prämenopause (wie in der

ABCSG-12-Studie) ist eine BP-Therapie empfehlenswert. Dies gilt nach den AZURE-Ergebnissen (unterstützt durch die ZO-FAST-Daten) vor allem für die Postmenopause. Da eine Zulassung für die Adjuvanz nicht vorliegt, handelt es sich weiterhin um eine „Off-Label“-Therapie mit besonders zu beachtender Aufklärungs- und Erstattungsproblematik.

Details zum Thema „Bisphosphonate in der Adjuvanz“ finden Sie im Beitrag von P. Hadji ab S. 142.

Anti-HER2-Therapie

Neben dem zugelassenen sehr effektiven monoklonalen Antikörper Trastuzumab und dem oralen Tyrosinkinaseinhibitor Lapatinib stehen drei weitere anti-HER2-gerichtete Substanzen und vor allem deren Kombination im Fokus der klinischen Forschung:

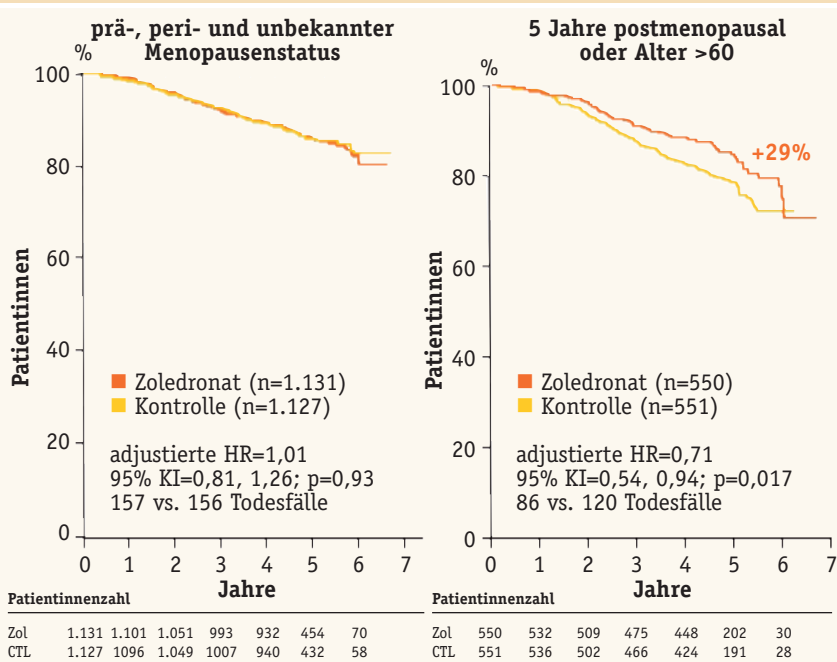
- Pertuzumab (Antikörper, führt zur HER2-HER3-Dimerisierung),

- T-DM1 (Antikörper mit toxischem Liganden) und
- der Chaparone-Antagonist Geldanamycin.

Die bessere Kenntnis der Biologie des HER2-Rezeptors und präklinische Studien erlauben die Hoffnung auf eine überlegene Wirksamkeit zukünftiger (kostspieliger!) Kombinationstherapien der genannten Substanzen.

Auf dem SABCS wurden drei neoadjuvante Studien vorgestellt, deren primärer Studienendpunkt das Erreichen einer histologischen Komplettremission (pCR) war. Obwohl vieles dafür spricht, dass die pCR ein exzellenter Marker für DFS (rezidivfreies Überleben) und OS (Gesamtüberleben) einer adjuvanten Therapie ist, muss bedacht werden, dass einerseits auch im Falle einer pCR Rezidive auftreten, was möglicherweise an persistierenden Tumorzellen mit Stammzellcharakter liegt. Andererseits bedeutet ein Nichterreichen einer pCR nicht zwingend eine schlechte Prog-

AZURE adjuvant – Gesamtüberleben nach Menopausenstatus



Coleman RE, Thorpe HC, Cameron D et al., SABCS 2010

Abb. 2: Ergebnisse der AZURE-Studie

Vom Tiefpreis-Anbieter AbZ:

NEU

Anastrozol AbZ

1 mg Filmtabletten 

OP 30	N1	612 297 4
OP 100	N3	612 298 0



Vertrauen Sie auf das AbZ-Qualitätsgenerikum mit Tiefpreis-Garantie!

- ✓ Dokumentierte Bioäquivalenz¹
bei zugelassener Indikation

¹Quelle: Fachinformation Anastrozol AbZ Filmtabletten

- ✓ Über 99% Lieferfähigkeit
- ✓ Immer unter den 3 Günstigsten*
- ✓ Glutenfrei

**Qualität aus Deutschland.
Immer unter den 3 Günstigsten.***

*Hierfür passen wir unsere Preise 14-tägig an.



Anastrozol AbZ 1 mg Filmtabletten

Wirkst.: Anastrozol. **Zus.:** Jede Filmtbl. enth. 1 mg Anastrozol.
Sonst. Bestandt.: Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Povidon (K 31) (E1201), Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E572), Filmüberzug: Macrogol 400, Hypromellose (E464), Titandioxid (E 171). **Anw.:** Behandl. des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen. Die Wirksamkeit wurde bei Östrogenrezeptor-negativen Pat. nicht belegt, es sei denn, die Pat. hatten früher eine positive klinische Reaktion auf Tamoxifen. **Gegenanz.:** Prämenopausale Frauen, schwangere o. stillende Frauen, Pat. mit schwerer Nierenfunktionsstör. (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min), Pat. m. mäßiger o. schwerer Lebererkrank., Pat. mit bekannter Überempfindlichkeit gg. Anastrozol o. einen der sonst. Bestandt. Östrogenhaltige Therapien sollten nicht gleichz. mit Anastrozol verabreicht werden. Gleichz. Tamoxifen-Therapie. **Warnhinw. und Vorsichtsmaßß.:** Nicht für Kdr. zu empfehlen. Komb. von Anastrozol u. LHRH-Analoga sollte nicht außerh. klinischer Studien angewendet werden. AM enth. Lactose: Pat. m. hereditärer Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel o. Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses AM nicht einnehmen. **Nebenw.:** Kopfschmerzen, Somnolenz, Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, Haarausfall, Ausschlag, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, allergische Reaktionen einschl. Angioödem, Urtikaria, Anaphylaxie, Gelenkschmerzen/stiffheit, Verring. der mineralischen Knochendichte, die ein erhöhtes Frakturrisiko einbringt, Anorexie, Hypercholesterinämie, Hitzewallungen, Asthenie, erhöhte gamma-GT, alkalische Phosphatase, Scheiden-trockenheit, vaginale Blutungen, Stimmungsschwankungen, Frakturen der Wirbelsäule-, Hüfte- o. des Handgelenks/Colles, Katarakt, ischämische kardiovaskuläre Erkrank., Angina pectoris, Myokardinfarkt, Funktionsstör. der Koronararterien, myokardiale Ischämie, vaginaler Ausfluss, venöses thromboembolisches Ereignis: tiefe venöse thromboembolische Ereignisse einschl. Lungenembolie, ischämische zerebrovaskuläre Ereignisse, Endometriumkarzinom, Osteoporose. Verkehrshinweis! **Verschreibungspflichtig.** Stand: 03/10.

nose, sodass möglicherweise noch andere Faktoren existieren, die die Langzeitergebnisse beeinflussen.

■ GeparQuinto – HER2-positiv

Die Teilauswertung der HER2-positiven Patientinnen der deutschen Neo-adjuvanzstudie verglich die Wirksamkeit von Trastuzumab vs. Lapatinib als Komedikation zum Chemotherapier regime EC-Docetaxel. In beiden Armen wurde nach Abschluss der Chemotherapie (CHT) Trastuzumab für weitere 6 bzw. 12 Monate (Lapatinib-Arm) verabreicht. Im reinen Trastuzumab-Arm wurden signifikant mehr histologische Komplettremissionen erreicht als bei initialer Lapatinib-Therapie (31,3 vs. 21,7%, $p < 0,05$). Bemerkenswert ist eine relativ hohe Rate von 7% schwerer Diarrhoen (WHO-Grad 3/4) im Lapatinib-Arm. Diese und andere Toxizitäten führten zu einer Dosisreduktion oder einem Therapieabbruch bei etwa 34,5% der Patientinnen.

Die Hinzunahme von Bevacizumab bei HER2-negativen Patientinnen erbrachte übrigens keine Verbesserung der pCR. Dies ist wahrscheinlich ausschließlich bei triple-negativen Patientinnen der Fall.

■ Neo-ALTO

In einem ähnlichen Setting untersuchte diese Studie Trastuzumab, Lapatinib und deren Kombination mit Paclitaxel als neoadjuvante Chemotherapie (kürzere CHT-Dauer als in GeparQuinto). Es zeigte sich eine signifikant höhere Rate an histologischen Komplettremissionen im Kombinationsarm (s. Tab. 1).

■ Neosphere-Studie

Eine weitere Neoadjuvanzstudie untersuchte die Wirksamkeit von vier Therapiearmen:

- Docetaxel + Trastuzumab,
- Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab,
- Trastuzumab + Pertuzumab,
- Docetaxel + Pertuzumab.

Die pCR-Raten zeigt Tabelle 2. Die pCR-Rate war im Docetaxel+Trastu-

Neo-ALTO: histologische Komplettremissionen

Kombination	pCR
Lapatinib + Paclitaxel	25%
Trastuzumab + Paclitaxel	29%*
Trastuzumab + Lapatinib + Paclitaxel	51%*

* $p=0,0001$

Tab. 1: Mit der Kombination aus Trastuzumab, Lapatinib und Paclitaxel wurden in der Neo-ALTO-Studie signifikant mehr histologische Komplettremissionen erreicht als mit den Zweierkombinationen.

zumab+Pertuzumab-Arm im Vergleich zum Docetaxel+Trastuzumab-Arm signifikant höher ($p=0,014$). Es zeigte sich in Übereinstimmung mit der Neo-ALTO-Studie ein deutlich besseres Ansprechen bei hormonrezeptornegativen gegenüber den hormonrezeptorpositiven Tumoren.

Wichtig für die Praxis: Der orale Tyrosinkinasehemmer Lapatinib war Trastuzumab als Kombinationspartner einer neoadjuvanten Chemotherapie unterlegen. Sein Nebenwirkungsprofil erfor-

Neosphere: histologische Komplettremissionen

Kombination	pCR
Docetaxel + Trastuzumab	29,0%*
Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab	45,8%*
Trastuzumab + Pertuzumab	16,8%
Docetaxel + Pertuzumab	24,0%

* $p=0,014$

Tab. 2: Die pCR-Rate war im Docetaxel+Trastuzumab+Pertuzumab-Arm der Neosphere-Studie im Vergleich zum Docetaxel+Trastuzumab-Arm signifikant höher.

dert in der Praxis besondere Beachtung. Zukünftig werden bei HER2-positiven Patientinnen möglicherweise Anti-HER2-Kombinationstherapien die Wirksamkeit noch weiter steigern können. Interessant ist die Beobachtung, dass auch die Kombination von Anti-HER2-Substanzen ohne Chemotherapie durchaus wirksam war. Dies nährt die Hoffnung, möglicherweise einer bestimmten Patientengruppe im Sinne einer „personalisierten Therapie“ zu-

ADEBAR: Rezidivfreies Überleben und Rezidivrisiko

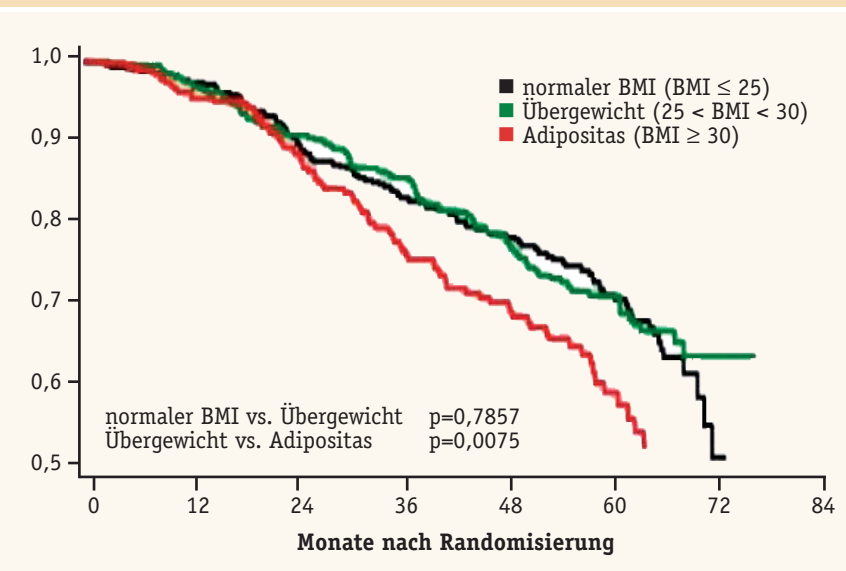


Abb. 3: Auswertung der ADEBAR-Studie hinsichtlich Adipositas und Rezidivrisiko

künftig eine klassische Chemotherapie ersparen zu können.

Chemotherapie

■ Taxane unverzichtbar

Beeindruckende Zehnjahres-Ergebnisse konnten von der BCIRG001-Studie präsentiert werden. Sie verglich die Wirksamkeit des docetaxelhaltigen Regimes 6x TAC vs. 6x FEC bei nodalpositiven (hormonrezeptor-/HER2-positive und -negative) Patientinnen. Nach 10 Jahren waren 62% vs. 55% (p=0,004) rezidivfrei geblieben, das Gesamtüberleben lag bei 76% vs. 69% (p=0,02).

■ Capecitabin zusätzlich zur Standard-Chemotherapie?

Die FinXX-Studie und eine US-Studie (O'Shaughnessy) untersuchten die Hinzunahme von Capecitabin zu einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie bei nodalpositiven Patientinnen. Die Ergebnisse zeigten mit Ausnahme bestimmter Subgruppen (triple-negative/hochnodalpositive Patientinnen) ein negatives Er-

gebnis bei deutlich höherer Toxizität unter zusätzlicher Capecitabingabe.

Körpergewicht und Rezidivrisiko

Drei größere Studien beschäftigten sich mit dem Einfluss von Adipositas auf das Rezidivrisiko beim Mammakarzinom: Die ECOG-Analyse von Sparano (signifikant schlechteres DFS bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen), die deutsche ADEBAR-Analyse (signifikant schlechteres DFS bei nodalpositiven Patientinnen nach Chemotherapie unabhängig vom Hormonrezeptorstatus bei BMI >30, s. Abb. 3, S. 140) sowie eine weitere Auswertung der TEAM-Studie, die eine schlechtere Wirksamkeit von Tamoxifen gegenüber dem AI Exemestan zeigte.

Wichtig für die Praxis: Die Daten unterstreichen die Relevanz des Glukose- und Fettstoffwechsels in

der Tumorkontrolle. Da eine Lebensstilintervention mit erfolgreicher Gewichtsnormalisierung in zahlreichen weiteren Untersuchungen zu einer Reduktion des Rezidivrisikos geführt hat, sollte eine solche fester Bestandteil unserer Nachsorgebemühungen sein!



Für die Autoren

Dr. med.

Steffen Wagner

Frauenärzte Saarbrücken West
Gynäko-Onkologischer Schwerpunkt
Kooperation mit Brustzentrum Saar-Mitte
Lebacher Str. 78
66113 Saarbrücken
kontakt@frauenarzt-saar.de



Gefahren lauern überall!

Die Zäpfchen-Innovation sichert Ihren Patientinnen einen umfassenden Schleimhautschutz in der Tabu-Zone – patentiert!

Vaginalpflege mit 4 natürlichen Wirkprinzipien

- Lactobazillen • Vitamine
- Spurenelemente • Omega-Fettsäuren

4Vag Suppositorien aus natürlichen Rohstoffen in schleimhautfreundlicher Matrix bieten optimalen Schutz gegen vaginale Reizzustände, Aminkolpitis, Schwimmbadinfekte und Scheidenpilze sowie unter Krebstherapie.

Musteranforderung bitte per Fax 0451 - 30 41 79.



Patentiertes Medizinprodukt
4Vag Vaginalzäpfchen www.4Vag.de

Information: info@hypo-a.de
23569 Lübeck, Kücknitzer Hauptstr. 53