

SABCS 2012 und St. Gallen 2013: Was ist für die Praxis wichtig?

Steffen Wagner

Auf dem letzten San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS, 4.–8. Dezember 2012) wurden einige klinisch bedeutsame Studien vorgestellt. Die AGO hat diese bereits mit bewährter Sorgfalt und Umsicht berücksichtigt und in die im März 2013 aktualisierten AGO-Leitlinien eingepflegt (www.ago-online.de). Zum Ende der 13. Internationalen Breast Cancer Conference (BCC, 13.–16. März 2013) in St. Gallen versuchte das internationale Konsensuspanel wieder traditionell per TED-Befragung Antworten auf die wichtigsten offenen Fragen zu finden. Diese beinhalten definitionsgemäß auch Meinungsbilder jenseits belastbarer oder nur präliminärer Studiendaten.

Zunächst einige wichtige Neuigkeiten vom San Antonio Breast Cancer Symposium:

Dauer der antihormonellen Therapie

Die ATLAS-Studie (n=6.846) untersuchte den Benefit einer 10-jährigen Tamoxifen(TAM)-Therapie gegenüber

dem Therapiestandard von 5 Jahren nach einem Follow-up von aktuell 15 Jahren.

Entgegen der bisherigen Auffassung aus älteren kleineren Studien (z. B. NSABP B-14) zeigte sich ein deutlicher Vorteil für die längere Therapiedauer:

– Rezidive: 617 vs. 711 (p=0,002),



Abb. 1: Offensive Werbung für das Mammografiescreening in Texas

- Brustkrebssterblichkeit: 331 vs. 397 (p=0,01),
- Gesamtsterblichkeit: 639 vs. 722 (p=0,01).

Das Rezidivrisiko betrug 21,4% für die 10-jährige Tamoxifeneinnahme gegenüber 25,1% für die 5-jährige Therapiedauer (p=0,002). Die Brustkrebsmortalität war zugleich um 2,8% niedriger (12,2% vs. 15,0%, p=0,01). War der Therapieeffekt im 5. bis 9. Jahr noch verhältnismäßig gering ausgeprägt, zeigte sich nach dem 10. Jahr (nach Absetzen von Tamoxifen) ein deutlicher Carry-over-Effekt (s. Abb. 2).

Das zu erwartende erhöhte tamoxifenbedingte Risiko für Korpuskarzinome und thromboembolische Komplikationen war sehr gering und wurde vom Therapiebenefit deutlich übertroffen (s. Tab. 1 auf S. 343).

ATLAS-Studie: Rezidiv- und Mortalitätsraten

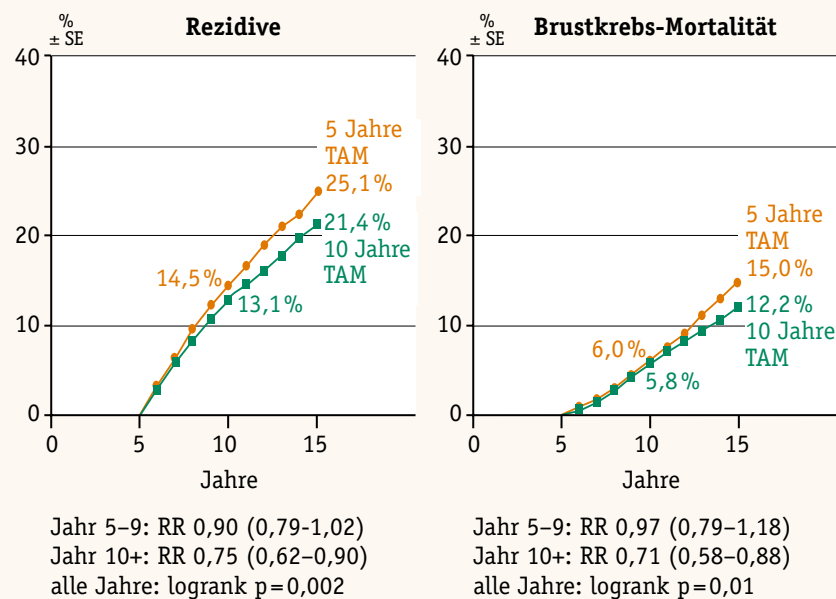


Abb. 2: Ergebnisse der ATLAS-Studie bezüglich 5 vs. 10 Jahre Tamoxifen.

■ Fazit für die Praxis

Prämenopausale Patientinnen:

Die Frage, ob die Tamoxifen-therapie auf 10 Jahre ausgedehnt werden soll, stellt sich in der Praxis insbesondere für Patientinnen, die nach 5 Jahren Tamoxifen noch prämeno-

pausal sind. Hier sollte eine individuelle Entscheidung unter Berücksichtigung des Rezidivrisikos, der bislang erlittenen Nebenwirkungen und des Patientenwunsches erfolgen. Die zu erwartende Inzidenz an Korpuserkarzinomen unter einer erweiterten Tamoxifentherapie in dieser Patientengruppe ist wahrscheinlich geringer als vermutet.

Postmenopausale Patientinnen:

Für bereits mit Aromatasehemmern behandelte postmenopausale Patientinnen (Upfront oder Sequenz) bedeuten die ATLAS-Daten keine Änderungen hinsichtlich einer adjuvanten Therapie über 5 Jahre hinaus, lassen aber bisherige klinische Therapiegewohnheiten in einem anderen Licht erscheinen (s.u.). Im Fall einer alleinigen initialen 5-jährigen Tamoxifentherapie hat sich bei hohem Rezidivrisiko in der Postmenopause die erweiterte adjuvante Therapie mit einem Aromatasehemmer (MA-17-Studie) bewährt.

Bei ausgeprägten Nebenwirkungen einer Aromatasehemmer-Therapie (Muskel-/Gelenkschmerzen, Fatigue) bietet dagegen die Option einer 10-jährigen Tamoxifentherapie in der Praxis auch für einzelne Patientinnen eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität bei nun belegter Effektivität. Die bekannten Kautelen (regelmäßige Kontrolle der Endometriumdicke) sind hier weiterhin wichtiger Bestandteil der Nachsorge.

Weitere Studienergebnisse zur verlängerten antihormonellen Therapie werden in 2013 erwartet.

Aromatasehemmer beim lobulären Mammakarzinom

Eine weitere Auswertung der großen bekannten Adjuvanzstudie BIG 1-98 (n=2.923, 12 Jahre Nachbeobachtung) hat gezeigt, dass der Aromatasehemmer Letrozol gegenüber Tamoxifen bei lobulären Tumoren deutlich

Tamoxifen: Risiken und Benefit

	5 vs. 0 Jahre TAM Metaanalyse der EBCTG (Lancet 2011)	10 vs. 5 Jahre TAM ATLAS-Studie
Korpuserkarzinom- und Lungenemboliesterblichkeit	+0,2%	+0,2%
Brustkrebsmortalität	-9%	-3%

Tab. 1: Gegenüberstellung von tamoxifenbedingter Korpuserkarzinom- bzw. Lungenemboliesterblichkeit und Therapiebenefit

effektiver war als bei intraduktalen Tumoren (Reduktion des Mortalitätsrisikos von 31% vs. 61%, p=0,035) (s. Abb. 3). Am stärksten ausgeprägt war die Wirkung bei Luminal-B- (HR-positiv, hohe Proliferation) im Vergleich zu Luminal-A-Tumoren (HR-positiv, niedrige Proliferation).

■ **Fazit für die Praxis**

Der aktuelle Therapiestandard beim hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom in der Postmenopause lautet: AI/Tamoxifen in der Sequenz, gleich in welcher Reihenfolge, oder Monotherapie mit AI, beides über 5 Jahre. Neu hinzugekommen ist, dass bei lobulä-

ren Karzinomen aufgrund der sehr deutlichen Daten „upfront“ 5 Jahre mit einem AI behandelt werden sollte. Ob eine Sequenztherapie mit Tamoxifen gleichwertig ist, ist unklar. Für die prämenopausale Patientin ändert sich nichts.

Therapiesicherheit beim Lokalrezidiv

Die bislang unbeantwortete Frage nach dem möglichen Benefit einer „adjuvanten“ Chemotherapie bei Vorliegen isolierter Lokalrezidive untersuchte die CALOR-Studie an 168 Patientinnen. Randomisiert wurden die tumorfrei resezierten (R0) und größtenteils nachbestrahlten Patientinnen in einen Chemotherapie-Arm (mindestens 2 Substanzen) vs. einen Beobachtungsarm. Hormonrezeptorpositive Patientinnen wurden in beiden Armen antihormonell behandelt. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung im rezidivfreien Überleben nach 5 Jahren (69% vs. 57%, p=0,0455), wobei nach Subgruppenanalyse vor allem die hormonrezeptornegativen Patientinnen profitierten (67% vs. 35%, p=0,007). Im Gesamtüberleben ergaben sich nicht-signifikante Unterschiede.

■ **Fazit für die Praxis**

Erstmals mit Studiendaten wurde belegt, dass Patientinnen mit komplett reseziertem Lokalrezidiv ohne Fernmetastasierung zusätzlich zur Strahlentherapie von einer „adjuvanten“ Chemotherapie profitieren. Dies gilt vor allem für hormonrezeptornegative Tumoren.

Mortalitätsrisiko unter Letrozol vs. Tamoxifen

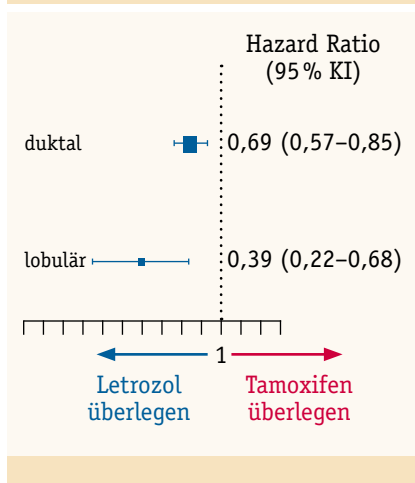


Abb. 3: Reduktion des relativen Mortalitätsrisikos unter Letrozol bei intraduktalen und lobulären Mammakarzinomen. Die Multivariationsanalyse umfasste die Variablen Tumorgroße, Nodalstatus, histologischer Grade, Histologie, lokale Therapie, Subtyp (LA/LB) und Therapie.

Sentinel-OP vor neoadjuvanter Chemotherapie

T. Kühn stellte die Ergebnisse der großen Sentina-Studie (n=1.214, 100 Brustzentren) vor, die das bisherige Vorgehen bei neoadjuvanter Chemotherapie (NAC) in Deutschland bestätigt: Die Detektionsrate bei Sentinel-Node-Biopsie (SLNB) vor NAC betrug 99,1% (!), nach erfolgter Zytostase nur 80%. Die Falsch-negativ-Rate der nach neoadjuvanter Chemotherapie durchgeführten SLNB (zuvor klinisch positiver LN-Status, nach Therapie klinisch negativ) betrug kritische 14%.

■ Fazit für die Praxis

Die Technik der segensreichen SLNB hat in Deutschland flächendeckend mittlerweile einen sehr hohen Standard. Bei klinisch negativem LN-Status (Palpation, Ultraschall) sollte die SLNB vor der NAC durchgeführt werden. Im Zweifel können auch Feinnadelbiopsien oder Stanzbiopsien herangezogen werden. Eine SLNB nach NAC oder „Re“-SLNB ist nicht empfehlenswert.

Neoadjuvante Chemotherapie

Eine von der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA durchgeführte Metaanalyse (n=12.993, davon 6.377 allein aus Deutschland) analysierte zahlreiche internationale Studien zum Langzeitoutcome (bis 200 Monate nach Randomisation) nach neoadjuvanter Chemotherapie (NAC). Der Nachweis der statistischen Zulassungsrelevanz neoadjuvanter Studien für adjuvante Therapieregime als Intention der Metaanalyse wurde verfehlt.

Prognostische Wertigkeit

Das Vorliegen einer pathologischen Komplettremission (pCR) bedeutete eine signifikante Risikoreduktion für Rezidiv (Reduktion um 52%, p<0,001) und Mortalität (Reduktion um 64%, p<0,001). Mit Ausnahme der hochdifferenzierten (G1-2) HR-positiven Tu-

moren konnte der Effekt in unterschiedlichem Ausmaß bei allen histologischen Typen nachgewiesen werden.

Definition der pCR

Bei der Frage nach der aussagekräftigsten Definition der pCR zeigte sich, dass In-situ-Karzinomanteile nach NAC nicht prognoseverschlechternd waren, wohl aber positive Lymphknoten. Im Fall einer pathologischen Teilremission konnte kein „Cut-off-Wert“ statistisch ermittelt werden, ab dem eine Verbesserung der Prognose abschätzbar war.

Differente Tumorbiologie bei sehr jungen Patientinnen

Sybille Loibl konnte anhand einer Auswertung der sehr jungen Mammakarzinompatientinnen (<35 Jahre) aus den GABG-Studien (n=704) nachweisen, dass gerade in dieser Altersgruppe wohl aufgrund häufigerer aggressiver Tumortypen eine höhere Rate an pCRs erreicht werden kann, dies möglicherweise auch mit prognostischer Relevanz bei HR⁺-Tumoren.

■ Fazit für die Praxis

Die NAC ist in Deutschland eine seit Langem etablierte Therapieform und hat nun weltweit Akzeptanz gefunden. Nach wie vor essenziell ist die praktische und psychologische Führung durch den niedergelassenen Frauenarzt.

Ausreichende Vitamin-D-Versorgung protektiv

Neben ihrer wichtigen Rolle im Knochenstoffwechsel, z. B. im Rahmen einer Aromatasehemmer-Therapie, scheint eine ausreichende Vitamin-D-Versorgung auch prognostische Wertigkeit für den Verlauf eines Mammakarzinoms zu haben.

Eine weitere Auswertung der AZURE-Studie untersuchte die prognostische Aussagekraft von Vitamin-D-Spiegel und Markern des Knochenstoffwechsels (p1nP und aCTX) sowie den Einfluss von Zoledronsäure auf den Krankheitsverlauf bei Mammakarzi-

men (n=872, T1-2). Wie bereits die AZURE-Studie zeigen konnte, senkte die Zoledronatgabe bei postmenopausalen Frauen das Rezidivrisiko signifikant (HR 0,61; p=0,0173). Eine Vitamin-D-Serumkonzentration von über 30 ng/dl hatte erstaunlicherweise einen hochsignifikanten protektiven Effekt bezüglich Knochenmetastasen (HR 0,11; p=0,0257) und einen protektiven Trend bei Fernmetastasen (HR 0,56; p=0,0519). Die Knochenmarker erwiesen sich diesbezüglich als ungeeignet.

■ Fazit für die Praxis

Trotz möglicher Kritik am „Vitamin-D-Hype“ in vielen medizinischen Bereichen empfiehlt sich gerade bei Brustkrebspatientinnen eine laborchemische Kontrolle und falls erforderlich Vitamin-D-Substitution mit den Zielen Optimierung des Knochenstoffwechsels unter onkologischer Therapie, Linderung therapieassoziierter Beschwerden (Muskel-/Gelenksbeschwerden unter Aromatasehemmer-Therapie, s. FRAUENARZT 9/2012, S. 856-857) und möglicherweise Protektion vor Rezidiven. Um Hypervitaminosen bei mancherorts „aus dem Kraut schießender“ Einnahme zu vermeiden, sollte der Vitamin-D-Spiegel unter Substitution überwacht werden, was durchaus auch in der frauenärztlichen Praxis erfolgen kann.

Hoffnungsvolle Substanz vor Phase III

Große Aufmerksamkeit erregte die neue Substanz PD 0332991, ein Inhibitor der cyclinabhängigen Kinase (CDK). Die Substanz bewirkt einen zytostatischen Mitosearrest zwischen G1- und S-Phase mit besonders starken Effekt bei hormonrezeptorpositiven Mammakarzinomen. In der vorgestellten randomisierten Studie (n=167) wurde die Wirksamkeit von PD0332991 + Letrozol vs. Letrozol getestet. Der Vorteil der Kombinationstherapie bezüglich des progessionsfreien Intervalls war sehr deut-

lich (26,1 vs. 7,5 Monate, HR 0,37; $p < 0,001$) bei bis auf unkomplizierte Neutropenien akzeptabler Toxizität. Phase-III-Studien werden aktuell auch in Deutschland vorbereitet.

Highlights der Konsensuskonferenz in St. Gallen

■ Operative Therapie

Die komplette Axilladissektion nach Sentinel-OP mit positiven SLN wird zukünftig immer mehr hinterfragt werden. So votierten trotz kontroverser Diskussion 73 % der Panel-Experten gegen eine komplette Axilladissektion nach 1 oder sogar 2 (!) positiven SLN im Falle einer BET mit Radiatio.

■ Antihormonelle Therapie

Eine 10-jährige Tamoxifentherapie (s. o., ATLAS-Daten) für die prämenopausale Patientin oder bei postmenopausalen Patientinnen bei AI-Unverträglichkeit wurde mehrheitlich empfohlen, dieses jedoch nach Risiko-selektion.

Bemerkenswert ist: Das Konsensuspanel in St. Gallen entschied sich darüber hinaus mehrheitlich, nodalpositiven Patientinnen eine Verlängerung der AI-Therapie über 5 Jahre hinaus anzubieten, vor allem nach initialer Sequenztherapie (TAM/AI). Dieses Meinungsbild entspricht einer gängigen Praxis vor dem Hintergrund des hormonrezeptorpositiven Mammakarzinoms als chronische Erkrankung.

■ Chemotherapie

Im Bereich Chemotherapie wurde neben der Bestätigung einer anthrazyklin-/taxanhaltigen Chemotherapie über 6–8 Zyklen als Standard auch die Möglichkeit einer „moderaten“ Chemotherapie über 4 Zyklen (z. B. EC) bei Luminal-A-Tumoren (falls indiziert) als möglich bewertet.

■ Entscheidungshilfe für Chemotherapie

Die Anwendung von Multigenassays (z. B. *Oncotype DX*, *Mammaprint*, *En-*

dopredict o. Ä.) ist zwar wünschenswert und in Grenzfällen nützlich, kann aber aufgrund noch ausstehender prospektiver Daten nicht generell empfohlen werden.

Während man 2011 noch einen verbindlichen Cut-off-Wert (14 %) für ki-67 festlegte, konnte über einen solchen 2013 kein Konsens mehr erzielt werden. Zu groß sind die methodischen Schwächen der ki-67-Bestimmung. G. Viale (Mailand) zeigte, dass ki-67-Bestimmungen zwischen 15 und 25 % meist nicht aussagekräftig sind. Trotzdem bleibt ki-67 der wichtigste Parameter zur Bestimmung der Proliferation bei Werten jenseits der oben genannten Bereiche.

■ Fazit für die Praxis

Gerade die neuen Daten zur antihormonellen Therapie sollte jeder niedergelassene Frauenarzt kennen und mit seinen Nachsorgepatientinnen besprechen, da diese unter Umständen eine Therapieverlängerung bzw. -anpassung erfordern. Neben den positiven Auswirkungen von Lebensstilinterventionen (Gewichtsreduktion, Sport) für Frauen mit Brustkrebs sollte auf eine ausreichende Vitamin D-Versorgung geachtet werden.



Autor

Dr. med. Steffen Wagner
Frauenärzte Saarbrücken West
Onkologischer und Operativer Schwerpunkt
Lebacher Str. 78
66113 Saarbrücken
Kooperation mit Brustzentrum SAAR MITTE
kontakt@frauenarzt-saar.de



BAKTERIELLE VAGINOSE?

Fluomizin®

Die verträgliche und breit-wirksame Lokalthherapie

Gute Wirksamkeit durch aktuelle klinische Studie erneut belegt!¹⁾



¹⁾ Weissenbacher et al. 2012

Fluomizin® 10mg Vaginaltabletten

Wirkstoff: Dequaliniumchlorid. Zusammensetzung: Arzneilich wirksamer Bestandteil: 1 Vaginaltabl. enthält 10 mg Dequaliniumchlorid. Sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat (Ph.Eur.). Anwendungsgebiete: Behandlung der bakteriellen Vaginose. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen Inhaltsstoffe, vor der Menarche, Ulzeration des Vaginalepithels oder der Portio. Schwangerschaft und Stillzeit: Anwendung möglich. Nebenwirkungen: Häufig: Ausfluss, vulvovaginaler Pruritus und brennender Schmerz, vaginale Candidose. Gelegentlich: Vaginalblutung, Vaginalschmerz, bakterielle Vaginitis, Pilzinfektion der Haut, Vulvitis, Vulvovaginitis, Kopfschmerzen, Übelkeit. Weiterhin: Ulzeration und Mazeration des Vaginalepithels, Uterusblutung, Rötung, vaginale Trockenheit, Zystitis, Fieber, allergische Reaktionen. Stand: Oktober 2010.

Pierre Fabre Pharma GmbH
79111 Freiburg
fluomizin@pierre-fabre.de

Pierre Fabre
Pharma