

MAMMAKARZINOM

SABCS 2013 – Was ist wichtig für die Praxis?

Steffen Wagner

Neben präklinischen immunbiologischen Studien (v. a. zur Rolle der tumorinfiltrierenden Lymphozyten) und Untersuchungen zu Biomarkern (z. B. PI3K-Pathway) fanden sich auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium im Dezember 2013 einige praxisrelevante Ergebnisse.

Im Folgenden wird eine Auswahl unmittelbar praxisrelevanter Themen vorgestellt. Eine weitergehende Validierung durch die aktuellen Leitlinien der AGO-Organisationskommission Mamma ist ab März 2014 online (www.ago-online.de).

Reproduktionsmedizin ohne Risiko

Eine im Praxisalltag häufig gestellte Frage zum Brustkrebsrisiko nach reproduktionsmedizinischen Maßnahmen versuchte eine italienische Metaanalyse (1) zu beantworten. Nach Auswertung von über 100.000 reproduktionsmedizinisch behandelten Frauen und 1.498 Brustkrebsfällen aus 19 Studien zwischen 1960 und 2011 konnte nach klassischen IVF-/ICSI-Therapien kein erhöhtes Mammakarzinomrisiko festgestellt werden. Die Anwendung follikel-/ovulationsstimulierender Maßnahmen ohne IVF-Therapie (z. B. Clomifen, Gonadotropine) ergab ein minimal erhöhtes Risiko (RR 1,23; p=0,04). Letztere Ergebnisse sind jedoch von eingeschränkter Aus-

sagekraft (methodische Schwächen älterer Studien, teilweise überholte Stimulationsprotokolle).

Fazit für die Praxis

Bezüglich ihres Brustkrebsrisikos besorgte Kinderwunschpatientinnen können nun anhand der Datenlage vor einer modernen IVF-Therapie entsprechend beraten werden.

Primärprophylaxe mit Anastrozol

Die plazebokontrollierte IBIS-II-Studie (2) untersuchte in einem Hochrisikokollektiv (Kriterien s. Tab. 1) den Effekt einer präventiven Anastrozol-Einnahme über fünf Jahre. Sie bestätigte die positiven Ergebnisse einer Präventionsstudie mit Exemestan (3) und der IBIS-I-Studie mit Tamoxifen (4).

Die Einnahme von Anastrozol führte zu einer Reduktion Mammakarzinomrisikos um 53% (40 vs. 85 Fälle) und zu einer unerwarteten Reduktion anderer Neoplasien um 42% (v. a. Haut

IBIS II: Einschlusskriterien

- **hohes familiäres Risiko**
 - 2 oder mehr Verwandte mit Brust-/Ovarialkarzinom
 - 1 Verwandte <50 Jahre mit Mammakarzinom
 - 1 Verwandte mit beidseitigem Mammakarzinom
- **prä maligne Läsionen**
 - ADH (Atypische Duktale Hyperplasie)
 - LIN (Lobuläre Intraepitheliale Neoplasie)
 - Z. n. DCIS (Z. n. Mastektomie)

Tab. 1: In der Präventionsstudie IBIS II (n=3.864, Alter 40–70 Jahre) wurde der Effekt von Anastrozol bei einem Hochrisikokollektiv untersucht.

und Gastrointestinaltrakt). Die bekannten aromatasemmerbedingten Nebenwirkungen unterschieden sich erstaunlicherweise nur minimal zwischen Anastrozol- und Plazebo-Gruppe (s. Tab. 2). Die Compliance war in beiden Armen gleich und betrug nach fünf Jahren 68 bzw. 72%.

Fazit für die Praxis

Nach den vorliegenden Daten sollten postmenopausale Hochrisikopatientinnen (v. a. mit BRCA-Mutation, Z. n. prä malignen Läsionen wie ADH und LIN oder per Ablatio operiertes DCIS) über die Möglichkeit einer präventiven Aromatasemmertherapie informiert werden. Die zu erwartende Zunahme postmenopausenassoziierter Nebenwirkungen durch Anastrozol scheint geringer zu sein als erwartet. Eine mögliche Erklärung liegt darin, dass in den bisherigen (Adjuvanz-)



Mexikanische Kunst vor dem Henry Gonzalez Convention Center in San Antonio/Texas

IBIS II: Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Anastrozol-Arm	Plazebo-Arm
Frakturen	164 (8,5%)	149 (7,7%)
muskuloskelettäre Schmerzen	1.226 (63,9%)	1.124 (57,8%)
Hitzewallungen/Scheidentrockenheit	1.090 (56,8%)	961 (49,4%)

Tab. 2: Die Nebenwirkungen in den beiden Studienarmen unterschieden sich nur geringfügig.

Studien gegen einen Tamoxifen-Arm (intrinsische Östrogenwirkung) und nicht gegen einen Placebo-Arm untersucht wurde.

Im Falle schwer beeinträchtigender Nebenwirkungen, z. B. massiver Vaginalatrophie, oder vorbestehender Osteoporose kann auch Tamoxifen empfohlen werden, wobei in der IBIS-I-Studie ein gering erhöhtes Risiko thromboembolischer Ereignisse beschrieben wurde (4).

Der Frauenarzt sollte die juristischen und Aspekte eines Off-Label-Use und die Kostenübernahmeproblematik berücksichtigen und die Patientin umfassend beraten. Die bekannten Kautelen zur Osteoprotektion (Osteodensitometrie und ggf. antiresorptive Therapie) bei Aromatasehemmer-Therapie sind auch hier selbstverständlich zu beachten.

Aromatasehemmer: Beschwerden vor Therapiebeginn beachten

Während schwere aromatasehemmerassoziierte Arthralgien bekanntermaßen in bis zu 75 % der Fälle zu einem Therapieabbruch führen können (5), scheint auch die Symptomenkonstellation vor Therapiebeginn Auswirkungen auf die Adhärenz der endokrinen Therapie zu haben. Dies zeigte eine Studie von Henry et al. (n=503), die einen toxisitätsbedingten Therapieabbruch von 31,2 % in den ersten zwölf Monaten nach Therapiebeginn mit Letrozol bzw. Exemestan verzeichnete (6). Ein signifikant hohes Risiko wiesen Patientinnen auf, die bereits vor Therapiebeginn psychopathologische Symptome wie Depression, Schlafstörungen, Abgeschlagenheit und Konzentrationsstörungen angaben.

HOPE und CARE – Sport hilft!

Zwei Studien beschäftigten sich mit der Auswirkung eines Fitnesstrainings auf die Nebenwirkungen einer onkologischen Therapie:

Die randomisierte HOPE-Studie (n=1.537) untersuchte den Einfluss eines zwölfmonatigen überwachten Sportprogramms (2x pro Woche Krafttraining und 2,5 Stunden moderates aerobes Training, z. B. auf dem Laufband) auf das Auftreten von Arthralgien (7). Die Patientinnen der Beobachtungsarms behielten ihren Lebensstil bei. Während die Patientinnen der Beobachtungsgruppe über eine konstante bis im Verlauf von sechs Monaten ansteigende Schmerzintensität klagten, zeigte sich in der Sportgruppe bereits nach drei Monaten eine signifikante Linderung der Beschwerden. Nach einem Jahr lag die Differenz bei 30 % (p=0,05).

Den Effekt eines in der Intensität abgestuften Trainingsprogramms unter laufender Chemotherapie untersuchte die CARE-Studie (n=301) (8). In drei Trainingseinheiten pro Woche wurde ein 30- bzw. 60-minütiges Ausdauertraining bzw. ein 60-minütiges intensiviertes aerobes/Krafttraining durchgeführt (randomisiert). Die Chemotherapie-assoziierten Beschwerden, z. B. Übelkeit, wurden nicht verschlechtert, die plangemäße Applikation nicht gestört. Vielmehr kam es zu einer Verbesserung von Fatigue-Symptomatik, Körperempfinden und Schmerzen unter allen drei Sportprogrammen. Endokrine Symptome wie Hitzewallungen besserten sich allerdings ausschließlich in der Gruppe mit intensivem Sportprogramm.

■ Fazit für die Praxis

Die Kenntnis vorbestehender (v. a. psychopathologischer) Beschwerden mit der Option einer frühzeitigen Intervention kann möglicherweise die Therapietreue unter einer Aromatasehemmer-Therapie verbessern. Denkbar sind eine begleitende psychotherapeutische Intervention, komplementärmedizinische Maßnahmen oder auch eine stimmungsaufhellende Medikation. Ein Substanzwechsel innerhalb der Aromatasehemmer oder auf Tamoxifen bietet natürlich eine weitere Option.

Die bekannten positiven Aspekte von Sport bei onkologischen Erkrankungen sind enorm und sollten einen festen Platz in der Nachsorgeberatung haben. Insbesondere unter antihormoneller Therapie, aber auch unter laufender Chemotherapie sind weitergehende positive Auswirkungen auf die Lebensqualität zu erwarten.

Bisphosphonate in der Adjuvanz – das „letzte Wort“?

Eine Metaanalyse (36 Studien mit n=22.982) untersuchte den Effekt einer adjuvanten oralen oder intravenösen Bisphosphonatgabe auf Rezidivrate, Rezidivorgan und Mortalität (9). Während im Gesamtkollektiv kein Vorteil errechnet werden konnte, ergaben sich für postmenopausale Patientinnen deutliche Vorteile: eine hochsignifikante Reduktion des Risikos einer Knochenmetastasierung um 34 % (p=0,00001) und der Brustkrebsmortalität um 17 % (s. Abb. 1 auf S. 270). Dieser Effekt war unabhängig vom Hormonrezeptorstatus und einer zytostatischen Therapie. Die Rate an Fernmetastasen (außer Knochen) wurde durch eine Bisphosphonatgabe nicht verringert. Bei prämenopausalen Patientinnen ergaben sich weder Vor- noch Nachteile.

■ Fazit für die Praxis

Die adjuvante Bisphosphonatgabe sollte jeder postmenopausalen Patientin angeboten werden. Dies gilt unabhängig von Hormonrezeptorstatus, Nodalstatus und Einsatz einer Chemotherapie unabhängig von Regime und Dosierung. Trotz fehlender Evidenz für eine bestimmte Substanz, Verabreichungsweg oder Therapiedauer hat sich in den letzten Jahren die sechsmonatige intravenöse Gabe von Zoledronat über drei Jahre (gemäß der ABCSG-12-Studie (10)) verbreitet und als praktikabel erwiesen. Die Rate schwerwiegender Komplikationen (z. B. Kieferosteonekrose) ist bei Beachtung der bekannten Kautelen (regelmäßige Zahnarztvisiten, Nierenfunktion) mit unter 1% als sehr gering einzustufen (10). Auch hier

Bisphosphonate und Knochenmetastasen

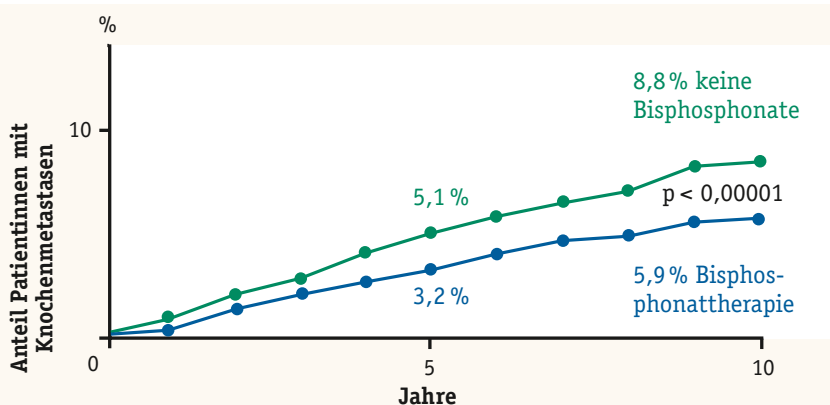


Abb. 1: Die Rate ossärer Metastasen sank unter adjuvanter Bisphosphonatgabe im Zehnjahreszeitraum um 2,9 % (n=11.036; 508 Fälle von Knochenmetastasen)

sind weiterhin die juristischen und finanziellen Besonderheiten des Off-Label-Status zu beachten. Allerdings ist Zoledronsäure mittlerweile als Generikum preisgünstiger geworden.

Radiatio nach BET bei der älteren Patientin obligat?

Die randomisierte PRIME-Studie (n=1.300) ging der in der Praxis häufig gestellten Frage nach, ob bei älteren Patientinnen in jedem Fall eine adjuvante Strahlentherapie nach Brusterhaltung erfolgen muss (11). Einschlusskriterien waren Alter > 65 Jahre, G1–2, Tumorgröße unter 3 cm, mindestens 1 mm tumorfreier Rand, Östrogen- oder Progesteronrezeptorpositivität, negativer Nodalstatus und eine adjuvante endokrine Therapie. Die Therapiegruppe erhielt eine übliche Radiatio (40–50 Gy in 15–25 Sitzungen). Die Lokalrezidivrate nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren unterschied sich nur minimal um 2,8 % (1,3 % mit und 4,1 % ohne Radiatio). In der Gruppe der hochrezeptorpositiven Tumoren war der Effekt der Radiatio mit 2,4 % (0,8 % vs. 3,2 %) noch geringer. Das Gesamtüberleben unterschied sich in beiden Gruppen nicht. Eine Arbeit aus 2013 (12) mit 636 Patientinnen > 70 Jahre war zu ähnlichen Ergebnissen gekommen. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von bereits 12,6 Jahren zeigten sich in der

nicht bestrahlten Gruppe 8 % mehr Lokalrezidive, was zu keinen Nachteilen bezüglich Fernmetastasierung oder Gesamtüberleben führte.

■ Fazit für die Praxis

Nach individueller Abwägung kann sicherlich einigen älteren Patientinnen mit kleinem, nodalnegativem, rezektorpositivem Mammakarzinom nach BET eine Radiatio erspart werden. Die Entscheidung richtet sich nicht allein nach dem Alter, sondern auch nach Allgemeinzustand, Komorbiditäten, zu erwartender endokriner Therapietreue und Patientenwunsch. Eine Aufklärung über das marginal erhöhte Lokalrezidivrisiko sollte in jedem Fall erfolgen.

Literatur

- Gennari A et al.: Breast cancer incidence after hormonal infertility treatments: Systematic review and meta-analysis of population based studies. Vortrag auf dem San Antonio Breast Cancer Meeting, 10.–14. Dez. 2013.
- Cuzick, J et al.: Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, Early Online Publication, 12 December 2013, doi:10.1016/S0140-6736(13)62292-8.
- Goss PE et al.: Exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with early breast cancer: NCIC CTG MA.27 – a randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol* 31 (2013) 1398–1404. doi: 10.1200/JCO.2012.44.7805. Epub 2013 Jan 28.
- Cuzick J et al.; International Breast Cancer Intervention Study I Investigators: Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer – 96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *J Natl Cancer Inst* 99 (2007) 272–282.

- Henry NL et al.: Predictors of aromatase inhibitor discontinuation as a result of treatment-emergent symptoms in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 30 (2012) 936–942. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0261. Epub 2012 Feb 13.
- Henry NL et al. [S3-02]: Associations between baseline patient-reported symptoms and discontinuation of adjuvant aromatase inhibitor (AI) therapy. Vortrag auf dem San Antonio Breast Cancer Meeting, 10.–14. Dez. 2013.
- Irwin ML et al.: Randomized trial of exercise vs. usual care on aromatase inhibitor-associated arthralgias in women with breast cancer: The hormones and physical exercise (HOPE) study. Vortrag auf dem San Antonio Breast Cancer Meeting, 10.–14. Dez. 2013.
- Courneya KS et al.: Exercise dose and type effects in breast cancer patients receiving chemotherapy: A randomized trial. Vortrag auf dem San Antonio Breast Cancer Meeting, 10.–14. Dez. 2013.
- Coleman R et al., on behalf of the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)'s Bisphosphonate Working Group: Effects of bisphosphonate treatment on recurrence and cause-specific mortality in women with early breast cancer: A meta-analysis of individual patient data from randomised trials. Vortrag auf dem San Antonio Breast Cancer Meeting, 10.–14. Dez. 2013.
- Gnant M et al.; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group, Vienna, Austria: Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *Lancet Oncol* 12 (2011) 631–641. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70122-X.
- Kunkler IH et al.: The PRIME II trial: Wide local excision and adjuvant hormonal therapy ± postoperative whole breast irradiation in women ≥ 65 years with early breast cancer managed by breast conservation. Vortrag auf dem San Antonio Breast Cancer Meeting, 10.–14. Dez. 2013.
- Hughes KS et al.: Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol* 31 (2013) 2382–2387. doi: 10.1200/JCO.2012.45.2615.

Autor



Dr. med. Steffen Wagner
 Frauenärzte Saarbrücken West
 Onkologischer und operativer
 Schwerpunkt
 Lebacher Straße 78
 66113 Saarbrücken
 kontakt@frauenarzt-saar.de

Weniger warten. Mehr leben.

NEU Herceptin® subkutan in unter 5 Minuten.



NEU

Modernes Therapie-Management beim HER2-positiven Mammakarzinom.



Herceptin® 600 mg/5 ml Injektionslösung zur subkutanen Anwendung. **Wirkstoff:** Trastuzumab, ein humanisierter IgG1 monoklonaler Antikörper. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: 600 mg Trastuzumab. Hilfsstoffe: Rekombinante humane Hyaluronidase (rHuPH20), L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, α , α -Trehalose-Dihydrat, L-Methionin, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Erwachsene Pat. mit metast. Brustkrebs, deren Tumoren HER2 überexprimieren: 1) als Monother. bei vorbeh. Pat. (mind. zwei vorangegangene Chemother.-Regime in der metast. Situation); 2) in Komb. m. Paclitaxel bei nicht vorbeh. Pat. (keine Chemother. in der metast. Situation); 3) in Komb. m. Docetaxel bei nicht vorbeh. Pat. (keine Chemother. in der metast. Situation); 4) in Komb. m. einem Aromatasehemmer zur Behandl. v. postmenopausalen Pat. mit Hormonrezeptor-positivem metast. Brustkrebs, die noch nicht mit Trastuzumab behandelt wurden. Erwachsene Pat. mit HER2-pos. Brustkrebs im Frühstadium: 1) nach Operation, Chemother. (neoadjuvant od. adjuvant) u. Strahlenther. (sow. zutr.); 2) nach adjuvanter Chemother. m. Doxorubicin u. Cyclophosphamid in Komb. m. Paclitaxel od. Docetaxel; 3) in Komb. m. adjuvanter Chemother. m. Docetaxel u. Carboplatin, 4) in Komb. m. neoadjuvanter Chemother. gefolgt von adjuvanter Ther. mit Herceptin, bei lokal fortgeschrittenem (einschließlich entzündlichem) Brustkrebs od. Tumoren > 2 cm im Durchmesser. Herceptin ist nur bei Pat. anzuwenden, deren Tumoren eine HER2-Überexpression od. eine HER2-Genamplifikation aufweisen, die durch genaue u. validierte Untersuchung ermittelt wurde. **Gegenanzeigen:** Pat. m. bek. Überempfindlichkeit geg. Trastuzumab, Mausproteine, Hyaluronidase od. einen der sonst. Bestandteile. Pat. m. schwerer Ruhedyspnoe aufgr. Kompl. der fortgeschr. Krebskrank. od. Pat., die eine unterstützende Sauerstoffther. benötigen. **Nebenwirkungen:** können sein: Infekt. u. parasitäre Erkr. (z.B. Pneumonie, neutropenische Sepsis, Zystitis, Herpes zoster, Infektion, Influenza, Nasopharyngitis, Sinusitis, Hautinfektion, Rhinitis, Infekt. d. oberen Atemwege, Harnwegsinfekt., Erysipel, Cellulitis, Sepsis); gutartige, bösartige u. unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Progression der [malignen] Tumorerkr.); Erkr. d. Blutes u. d. Lymphsystems (z.B. [febrile] Neutropenie, Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Hypoprothrombinämie); Erkr. d. Immunsystems (z.B. Überempfindlichkeit; Anaphylaxie/Schock); Stoffwechsel- u. Ernährungsstörungen (z.B. Gewichtsverlust, Anorexie, Hyperkaliämie); psychiatrische Erkr. (z.B. Angst, Depression, Schlaflosigkeit, Denkstörungen); Erkr. d. Nervensystems (z.B. Tremor, Schwindelgefühl, Kopfschm., periphere Neuropathie, Parästhesie, erh. Muskeltonus, Somnolenz, Geschmacksstörung, Ataxie, Parese, Hirnödeme); Augenerkr. (z.B. Konjunktivitis, verstärkte Tränensekretion, trockenes Auge, Papillenödem, Netzhautblutung); Erkr. d. Ohrs u. d. Labyrinths (z.B. Taubheit); Herzerkr. (z.B. Blutdruck erniedrigt od. erhöht, Herzschläge unregelmäßig, Palpitationen, Herzflattern, Auswurf fraktion vermind., Herzinsuff., supraventrikuläre Tachyarrhythmie, Kardiomyopathie, Perikarderguss, Perikarditis, Schwellung der Herzwand, Bradykardie); Gefäßerkr. (z.B. Hitzewallungen, Hypotonie, Vasodilatation); Erkr. d. Atemwege, d. Brustraums u. Mediastinum (z.B. Giemen, Dyspnoe, Husten, Epistaxis, Rhinorrhoe, Asthma, Lungenerkr., Pharyngitis, Pleuraerguss, Pneumonitis, Lungenfibrose, respiratorische Insuff., Atemnot, Bronchospasmus, Hypoxie, O₂-Sättigung erniedrigt, Kehlkopfödem, Orthopnoe, Lungenödem); Erkr. d. Gastrointestinaltrakts (z.B. Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, geschw. Lippen, Abdominalschm., Dyspepsie, Obstipation, Pankreatitis, Hämorrhoiden, Mundtrockenheit); Leber- u. Gallenerkr. (z.B. hepatozelluläre Verletzung, Hepatitis, Druckschm. d. Leber, Ikterus, Leberversagen); Erkr. d. Haut u. d. Unterhautzellgewebes (z.B. Erythem, [makulopapulöser] Ausschlag, geschw. Gesicht, Haarausfall, Akne, tr. Haut, Ekchymose, Hyperhidrose, Nagelveränderungen, Pruritus, Onychoklasie, Dermatitis, Urtikaria, Angioödem); Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- u. Knochenerkr. (z.B. Arthralgie, Muskelspannung, Myalgie, Arthritis, Rückenschm., Knochenschm., Muskelspasmen, Nackenschm., Schm. in d. Extremitäten); Erkr. d. Nieren u. Harnwege (z.B. Nierenkr./-versagen); Oligohydramnie; Brustentzündung/Mastitis; allg. Erkr. u. Beschwerden am Verabreichungsort (z.B. Asthenie, Brustkorbschm., Schüttelfrost, Abgeschlagenheit, grippeähnl. Symptome, infusionsbed. Reakt., Schm., Fieber, Schleimhautentzünd., [periphere] Ödeme, Unwohlsein); Prellung. Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration Ltd., 6 Falcon Way, Welwyn Garden City, AL7 1TW, UK. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, 79639 Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: Dezember 2013

