

Update Mammakarzinom

Bericht vom Konsensusmeeting St. Gallen 2011 und vom Kongress der ASCO in Chicago 2011

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

Was boten das Konsensusmeeting von St. Gallen und der Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in diesem Jahr zum Thema „Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms“ Wichtiges für die Praxis?

Das diesjährige 12. internationale St.-Gallen-Konsensusmeeting (16.–19. März) erbrachte zumindest für uns deutsche Gynäkologen kaum neue Erkenntnisse. Nicht wenige hatten den Eindruck, dass die wichtigen Fragen aus Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms bereits in höherer Schärfe durch die nationalen Fachgesellschaften, z. B. die AGO, beantwortet waren. Das in diesem Jahr zahlenmäßig erweiterte internationale Panel führte zu einem farblosen Konsensus, u. a. mit der unverständlichen Ablehnung der validen deutschen Evidenzen zu den Proteasen uPA-PAI1. Die in den letzten Jahren abnehmende Zitationsfrequenz des Konsensusmeetings wirft die Frage auf, ob das Konzept des „kleinsten gemeinsamen Nenners“ von St. Gallen noch zeitgemäß ist.

Die Beiträge auf dem diesjährigen ASCO-Kongress (4.–8. Juni) mit na-

hezu 10.000 Teilnehmern waren geprägt von der zunehmenden Identifikation einer Vielzahl von molekularen und genetischen Funktionsmechanismen der Tumorzelle. Leider schafften nur wenige den Sprung in die klinische Praxis. Beim Mammakarzinom standen vor allem die sehr vielversprechenden neuen Modalitäten in der Anti-HER2/neu-Therapie im Fokus. Der Jahreskongress wurde begleitet durch eine Vielzahl von Patientenveranstaltungen (s. Abb. 1).

Molekulargenetische Subtypen: Umdenken erforderlich!

Eine zentrale Bedeutung für die Therapieentscheidung beim Mammakarzinom haben weiterhin die klassischen Prognose- und Prädiktionsfaktoren Grading, ER/PR-Status, HER2/neu-Status, Alter und Lymphknotenstatus. Neu hinzugekommen ist die Berücksichtigung der intrinsischen Subtypen, die ursprünglich anhand ihrer genetischen Signaturen identifiziert wurden. Diese fünf Subtypen können auch ohne laborchemische Analyse der Gensignaturen mit einer gewissen Unschärfe anhand der klas-

sischen immunhistochemischen Parameter bestimmt werden (s. Tab. 1). Diese neuartige Klassifikation kann zukünftig wahrscheinlich helfen, Patientenkollektive zu identifizieren, die durch eine Chemotherapie übertherapiert wären und solche, denen zu einer Chemotherapie geraten werden sollte.

Die Proliferationsrate ist entscheidend

Die Bedeutung des Proliferationsmarkers Ki-67 steht in zahlreichen Studien im Fokus. Beispielsweise sprechen Luminal-A-Tumoren, die bei positiver Hormonrezeptorausstattung eine niedrige Proliferation aufweisen, relativ schlecht auf eine Chemotherapie an, weisen allerdings aus ihrer Biologie heraus eine günstige Prognose auf. Postuliert wurde in St. Gallen ein Cut-off-Wert von 14 %, basierend auf den Ergebnissen einer Metaanalyse. Allerdings existiert bislang keine standardisierte Bestimmung für Ki-67. Heterogene Proliferationsmuster im immunhistochemischen Bild („Hot Spots“) erschweren eine reproduzierbare Bestimmung.

Genassays

Das Konsensuspanel von St. Gallen empfahl die Analyse der Gensignaturen anhand des in den USA zugelassenen *Oncotype-DX*-Tests zur Prädiktion der Chemosensitivität bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen. *Oncotype DX* ist in Deutschland nicht zugelassen und der generelle Einsatz wird bislang von der AGO nicht empfohlen, bis weitere klärende Studien-



Abb. 1: Benefizlauf der Selbsthilfegruppen am Lake Michigan unweit des Kongresszentrums in Chicago

Intrinsische Subtypen beim Mammakarzinom			
Subtyp	ER und/oder PR	HER2/neu	Ki-67
Luminal A	+	-	niedrig
Luminal B (HER2-negativ)	+	-	hoch
Luminal B (HER2-positiv)	+	+	<->
HER2-positiv	-	+	<->
Basal-like: triple-negativ	-	-	<->

Tab. 1: Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms

Neue Optionen in der Lokaltherapie bei Patientinnen mit gering befallener Axilla

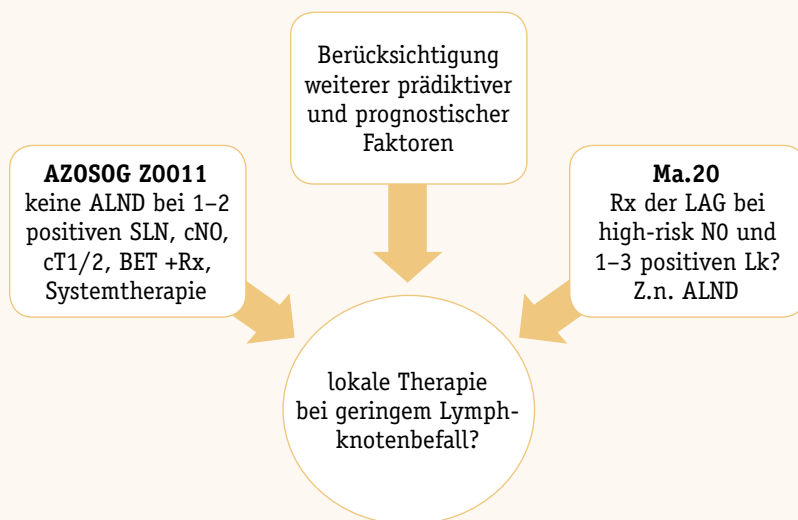


Abb. 2: Neue Optionen in der Lokaltherapie bei Patientinnen mit gering befallener Axilla

ergebnisse vorliegen (Plan-B-Studie, TAILORx-Trial). *Mammaprint*, ein weiterer Genassay für die Prognoseabschätzung von hormonrezeptorpositiven und -negativen Patientinnen, befindet sich weiter in der Evaluation (MINDACT-Studie) und wurde in St. Gallen aktuell nicht für die klinische Routine empfohlen.

Wichtig für die Praxis: Die Therapieempfehlung im klinischen Alltag basiert zunehmend neben den klassischen Prognosefaktoren Grading, ER/PR-Status, HER2/neu-Status und Lymphknotenstatus auf der ursprünglich auf Gensignaturen basierenden Klassifikation (s. Tab. 1 auf S. 787). In den Fokus rückt die Beurteilung der Teilungsrate anhand Ki-67 mit einem im St.-Gallen-Konsensus empfohlenen Cut-off-Wert von <14% (niedrige Proliferation) und >14% (hohe Proliferation). Ki-67 sollte deshalb routinemäßig bestimmt werden.

Weniger Operation – mehr Bestrahlung?

Viel diskutiert wurden zwei Studien zur Notwendigkeit einer kompletten Axilladissektion (ALND) bei positiven SLN

(Sentinellymphknoten). Die NSABP-32-Studie (n=3.989) und die AZOSOG Z0011 (n=891) konnten bei Verzicht auf eine ALND keine Verschlechterung für das krankheitsfreie Überleben, Lokalrezidivrisiko und das Gesamtüberleben zeigen. Möglicherweise wird der Effekt der Tangentialbestrahlung der Restbrust und angrenzenden Axilla wirksam. Es zeigte sich ein geringeres Risiko von Lymphabflussstörungen und neurologischen Beschwerden. Nach einer positiven Empfehlung der AGO ist der Verzicht auf eine ALND mittlerweile vielerorts in Deutschland in den klinischen Alltag integriert. Zu beachten sind die u.g. Einschlusskriterien (gemäß AZOSOG Z0011), insbesondere die akkurate präoperative Diagnostik des Nodalstatus.

Radiatio auch bei 1–3 positiven Lymphknoten?

Die kanadische Studie MA.20 (n=1.832) untersuchte die Effektivität einer Bestrahlung der Lymphabflussgebiete (inklusive Mammaria-interna-Lymphknoten) zusätzlich zur Tangentialfeldbestrahlung der Brust bei nodalnegativen Hochrisiko- und nodalpositiven Patientinnen (1–3 positive Lymphknoten), die brusterhaltend

operiert wurden. Bei einer positiven Axilla (85%) wurde in allen Fällen eine konventionelle Axilladissektion durchgeführt. Die weitere Therapie bestand in einer zum Studienzeitpunkt stadiengerechten Chemo- und/oder anti-hormonellen Therapie. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens (Lokal- und Fernrezidive über fünf Jahre) von 5,7% (84,0% vs. 89,7%). Das Gesamtüberleben ergab mit 90,7% vs. 92,3% einen nichtsignifikanten Trend für die Bestrahlung der Lymphabflusswege bei einer Nachbeobachtungszeit von bislang knapp fünf Jahren.

Im Hinblick auf die Morbidität zeigte sich im Bestrahlungsarm eine signifikant höhere Rate an Strahlendermatitis (5% vs. 40%), Strahlentpneumonitis (1,3% vs. 0,2%) und Lymphödem (7% vs. 4%). Aufgrund der relativ kurzen Nachbeobachtungszeit liegen noch keine Daten zur Langzeitmorbidität (Lymphödem, Neuropathie) vor.

Wichtig für die Praxis:

Bei positivem SLN kann auf eine ALND fakultativ bei Zutreffen aller Bedingungen verzichtet werden:

- cT1/2,
- cNO (palpatorisch, besser zusätzlich sonographisch),
- maximal 1–2 befallene SLN,
- BET + tangentiales Bestrahlungsfeld der Brust,
- adäquate Systemtherapie.

Die Radiatio der Lymphabflusswege auch bei geringem Lymphknotenbefall könnte zukünftig ebenfalls therapeutische Option werden. Inwieweit die o.g. Daten zum Verzicht der ALND bei 1–2 positiven SLN in der Praxis sinnvoll in Einklang gebracht werden können, muss weiter diskutiert werden.

Für die auf den ersten Blick naheliegende Kombination „Verzicht auf ALND bei 1–2 positiven SLN + Radiatio der Lymphabflussgebiete“ gibt es keine wissenschaftliche Evidenz, sie kann deshalb nicht empfohlen werden.

Primärprävention mit Aromatasehemmer: Ergebnisse der MAP.3-Studie

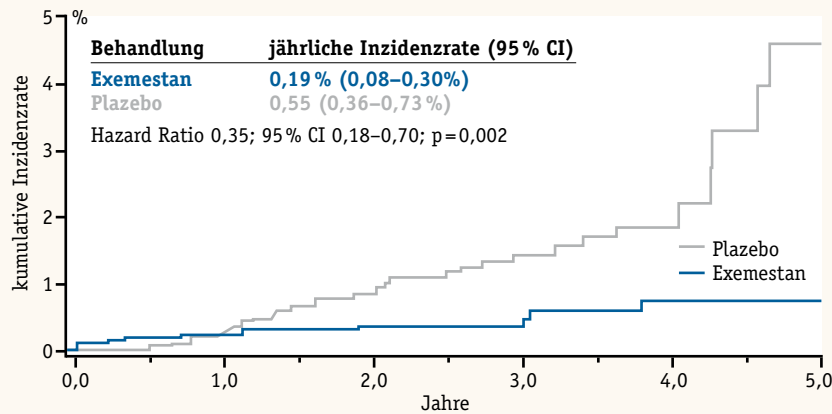


Abb. 3: In der MAP.3-Studie senkte Exemestan bei einem Risikokollektiv das Mammakarzinomrisiko signifikant.

Aromatasehemmer (AH) als Primärprävention?

Die wichtigste Studie zur antihormonellen Therapie stellte die amerikanische randomisierte Doppelblind-Phase-III-Studie MAP.3 dar. Eingeschlossen wurden 4.560 postmenopausale Frauen mit erhöhtem Mammakarzinomrisiko. Das Risiko wurde u. a. anhand eines GAIL-Scores von >1,66% (= Risiko einer 60-jährigen Patientin), des Alters und dem Z.n. In-situ-Karzinomen bestimmt. BRCA1- und BRCA2-Patientinnen wurden ausgeschlossen. Die Teilnehmerinnen im Therapiearm erhielten für fünf Jahre 25 mg Exemestan pro Tag. In der Exemestan-Gruppe zeigte sich eine signifikante Reduktion des Risikos, an einem Mammakarzinom zu erkranken, von 65% (0,19% vs. 0,55% jährliche Inzidenz, s. Abb. 3). Vom klinischen Standpunkt erstaunlich war die Tatsache, dass lediglich Hitzewallungen (40% vs. 32%) und Gelenksbeschwerden (30% vs. 27%) signifikant häufiger im AH-Arm auftraten. Kardiovaskuläre Ereignisse und Osteoporoserisiko waren gleich häufig, allerdings basierte die Auswertung bei Letztgenanntem auf einer (methodisch schwachen) Selbstauskunft der Studienteilnehmerinnen. Die Nachbeobachtungszeit der MAP.3-Studie ist mit fünf Jahren

noch relativ kurz und erlaubt noch keine verbindlichen Aussagen über Langzeitnebenwirkungen.

Wichtig für die Praxis: Weder Tamoxifen (Risikoreduktion um 38%, erhöhtes Thrombose- und Endometriumkarzinom-Risiko) noch Exemestan haben bislang eine Zulassung für die Primärprävention des Mammakarzinoms. Die Prävention mit dem AH Exemestan nach entsprechender Off-Label-Aufklärung stellt jedoch für einzelne Risikopatientinnen bei erstaunlich niedriger Nebenwirkungsrate sicherlich bereits jetzt eine Option dar. Da es sich um die präventive Therapie gesunder Patientinnen handelt,

müssen die Daten mit Vorsicht umgesetzt werden. Die im Selbstzahlermodus zu entrichtenden Kosten werden im Zuge des in Kürze anstehenden Patentablaufs voraussichtlich sinken.

Neoangiogenesehemmung in der Neoadjuvanz

Kaum eine andere Substanz in der Targeted Therapy wurde in den letzten Jahren – nicht zuletzt aufgrund ihres besonderen biologischen Wirkmechanismus – ambivalenter beurteilt als Bevacizumab beim Mammakarzinom. Auf dem ASCO wurden die Daten zweier neoadjuvanter Studien vorgestellt, die zusätzlich zu einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie die Wirksamkeit von Bevacizumab untersuchten.

Die amerikanische NSABP-B-40-Studie (n=1180) wies eine signifikante Verbesserung der pCR (histologische Komplettremission) im Gesamtkollektiv (34,5% vs. 28,4%, p=0,027) nach, die noch deutlicher in der Subgruppenanalyse des HR+-Kollektivs ausgeprägt war (23,3% vs. 15,2%, p=0,008). Die Auswertung der deutschen GeparQuinto-Studie (vgl. FRAUENARZT 2/2011) ergab hingegen keinen Benefit einer zusätzlichen Neoangiogenesehemmung (17,5% vs. 15%, n.s.). Ausgenommen war hier das Kollektiv der triple-negativen Patien-

Neoangiogenesehemmung im TNBC-Kollektiv der GeparQuinto-Studie

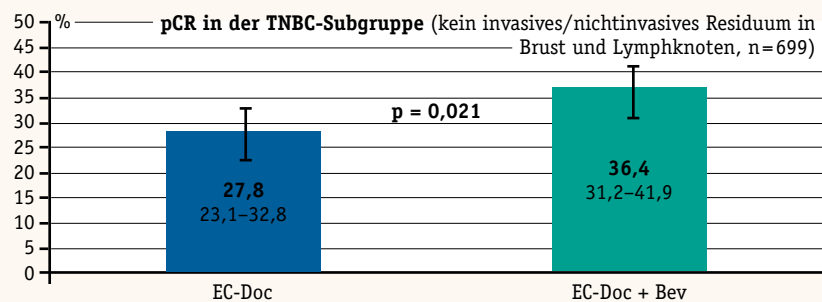


Abb. 4: In der GeparQuinto-Studie profitierten Frauen mit triple-negativen Tumoren von einer zusätzlichen Bevacizumab-Gabe.

tinnen (TNBC) mit einer signifikant höheren pCR-Rate (36,5% vs. 27,8%, $p=0,021$, s. Abb. 4 auf S. 789).

Beide Studien unterschieden sich im Studiendesign (z. B. Abbruch nach zwei Zyklen bei Non-Respondern bei GeparQuinto, vor allem in unterschiedlichen Definitionen der pCR und HR-Negativität). Möglicherweise helfen die translationalen Subuntersuchungen beider Studien herauszufinden, für welche Patientinnengruppen Bevacizumab einen Benefit hat.

Metastasiertes Mammakarzinom

Neue Hoffnung für die Therapie des TNBC machte die RIBBON-2-Studie: Sie konnte in der Zweitlinientherapie des metastasierten Mamma-Ca eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens durch die Hinzunahme von Bevacizumab zu unterschiedlichen Chemotherapien zeigen (6,0 vs. 2,7 Monate, $p=0,0006$). Außerdem zeigte sich ein deutlicher Trend zu einem längeren Gesamtüberleben. Auch im Gesamtkollektiv zeigte sich eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (7,2 vs. 5,1 Monate, $p=0,0072$).

Wichtig für die Praxis: Erstmals wurde ein positiver Effekt von Bevacizumab in einem neoadjuvanten Therapieansatz nachgewiesen, mit deutlichen Hinweisen auf eine Effektivität bei TNBC. In der metastasierten Situation zeigt Bevacizumab neben der First-Line-Therapie auch in der Second-Line-Therapie einen Vorteil.

Dosisdichte Chemotherapien

Prof. Möbus stellte die neuesten Follow-up-Daten der in den letzten Jahren hinreichend diskutierten Studie für Hochrisikopatientinnen (>4 positive Lymphknoten) mit dem mittlerweile etablierten dosisdichten ETC-Schema vor: Nach acht Jahren überlebten 81% der Patientinnen im

dosisdichten Arm gegenüber 65% im Vergleichsarm.

Die SBG-2000-1-Studie untersuchte die Wirksamkeit einer moderaten Dosisescalation bei N0- und N1-Patientinnen. Die randomisierte Studie ($n=1.535$) verglich eine individuell nach Leukozytennadir angepasste Dosierung des FEC-Schemas (nicht zu vergleichen mit dem o. g. dosisdichten G-CSF-gestützten ETC-Regime) mit dem Standard FEC. Es konnten keine Unterschiede festgestellt werden.

Wichtig für die Praxis: Patientinnen mit mehr als vier befallenen Lymphknoten sollte eine dosisdichte Chemotherapie angeboten werden. Eine Dosisescalation bei niedrigem bis mittlerem Risiko scheint ohne Vorteil zu sein.

PARP-Inhibition bei TNBC

Die Auswertung der Phase-III-PARP-Inhibitor-Studie (Iniparib/BSI-201) beim metastasierten TNBC konnte die anfänglich sehr positiven Erwartungen aus der Phase II nicht erfüllen. Die Hinzunahme von Iniparib zur Erst- bis Drittlinentherapie mit Carboplatin und Gemcitabin konnte die beiden Studienendpunkte „progressionsfreies Überleben“ und „Gesamtüberleben“ nicht erreichen. Bei einer Subgruppenanalyse der Zweit- und Drittlinentherapien zeigte sich jedoch ein Vorteil der beiden Zielgrößen.

Wichtig für die Praxis: Die negativen Ergebnisse der Studie von O'Shaughnessy zum PARP-Inhibitor Iniparib bei TNBC waren enttäuschend. Zweifel wurden an der PARP-inhibitorischen Potenz der Substanz angemeldet. Weitere laufende PARP-Studien mit anderen Substanzen, insbesondere bei BRCA-positiven Patientinnen stehen noch aus.

Anti-HER2/neu-Therapie – duale Blockade

Ist die klassische Chemotherapie bei HER2/neu-positivem Mammakarzinom

verzichtbar? Wie bereits die NEO-SPHERE-, NEO-ALTO- und GeparQuinto-Studien kürzlich zeigen konnten (s. FRAUENARZT 2/2011), kann die Wirksamkeit der Anti-HER2/neu-Therapie durch Kombination mehrerer zielgerichteter Therapeutika deutlich erhöht werden. Die TBCRC-006-Studie untersuchte die Wirksamkeit einer alleinigen neoadjuvanten Therapie mit Trastuzumab und Lapatinib ohne die Kombination mit einer klassischen Zytostase. Hormonrezeptorpositive Patientinnen wurden zusätzlich mit dem Aromatasehemmer Letrozol behandelt. Es zeigte sich eine deutliche Verbesserung der pathologischen Komplettremissionsrate (pCR) von 28%, eine Tumorreduktion auf einen Durchmesser von unter 1 cm zeigten 53% der Patientinnen. Bemerkenswerterweise waren die Tumoren bei Diagnosestellung im Median zwischen 5 und 6 cm groß (!), während die Therapiedauer lediglich drei Monate betrug.

Die CHERLOB-Studie untersuchte ebenfalls im neoadjuvanten Bereich die Wirksamkeit einer kombinierten Anti-HER2/neu-Therapie mit Trastuzumab und Lapatinib in Kombination bzw. mit Trastuzumab allein. Kombiniert wurde mit einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie. Die pCR-Raten waren im Kombinationsarm besonders hoch (43% vs. 26% bzw. 28% für Trastuzumab bzw. Lapatinib allein).

Wichtig für die Praxis: Die „duale Blockade“ verschiedener Anti-HER2-Substanzen ist äußerst effektiv und der breite klinische Einsatz vordringlich anzustreben. Dies gilt für bestimmte, noch genauer zu definierende Patientengruppen auch ohne Hinzunahme klassischer Zytostatika. Die immensen Therapiekosten setzen die Kostenträger und vor allem die Industrie unter Zugzwang.

Hirnmetastasen

Eine für die Praxis sehr wichtige Behandlungsoption untersuchte die

Neue Therapiemodalitäten in der Anti-HER2/neu-Therapie

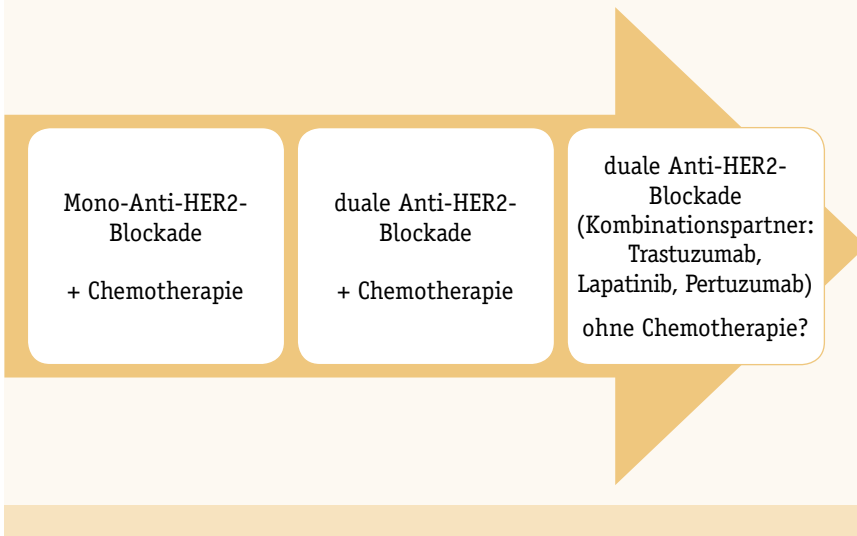


Abb. 5: Für eine individuelle Therapie hochinteressant ist die Frage, ob bei bestimmten Patientinnen mit HER2/neu-positiven Tumoren auf klassische Zytostatika verzichtet werden kann.

französische LANDSCAPE-Studie. Ausgehend von einer im HER2/neu-positiven Kollektiv besonders hohen Rate von Hirnmetastasen (bis 40%), untersuchte sie die Wirksamkeit einer Therapie mit Capecitabin und Lapatinib gegenüber der sonst üblichen Ganzhirnbestrahlung. Wie frühere Untersuchungen zeigen, passiert der Tyrosinkinasehemmer Lapatinib als „small molecule“ die Blut-Hirn-Schranke.

Bei 67,4% der Behandelten zeigte sich eine mindestens 50%ige Volu-

menreduktion der Hirnfiliae. Das Nebenwirkungsprofil erwies sich als nicht unerheblich (Diarrhoe 84%, Hand-Fuß-Syndrom 75%, Fatigue 49%), was aber nach einer Dosisreduktion auf jeweils etwa 20% für die o. g. Nebenwirkungen reduziert werden konnte. Diese Therapieoption wird sicher im klinischen Alltag einen festen Stellenwert erhalten.

Wichtig für die Praxis: Eine Therapie mit Lapatinib und Capecitabin ist gegenüber der Ganzhirn-

bestrahlung eine bedenkenswerte Alternative bei (auch vorbehandelten) HER2/neu-positiven Patientinnen mit Hirnmetastasen.

Chemotherapie für die ältere Patientin

Da häufig in Studienpopulationen unterrepräsentiert (Ausschlusskriterium), existieren wenig Daten zu Effektivität und Toxizität bei Patientinnen über 65 Jahre. Insgesamt wird jedoch ein Trend zur Untertherapie und dadurch schlechterer Prognose deutlich. Bislang fehlte jedoch ein valides Instrument zur Abschätzung der Toxizität. Die CALGB-360401-Studie untersuchte verschiedene Risikofaktoren für die Entwicklung einer höhergradigen zytostatikaassoziierten Toxizität (WHO Grad 3–5). Tabelle 2 zeigt die anhand der relativen Risiken (OR) identifizierten Faktoren. Die anamnestische Berücksichtigung der Risikofaktoren kann eine bessere Charakterisierung der älteren Patientin ermöglichen, insbesondere vor dem Hintergrund der häufig „nach Aktenlage“ erfolgenden Tumorkonferenzen.

CALGB-360401-Studie: Risikofaktoren für die Entwicklung einer höhergradigen Toxizität

Risikofaktor	OR
Alter über 72 Jahre	1,82
gastrointestinales Karzinom	2,13
nicht reduzierte Anfangsdosis	2,13
Polychemotherapie	1,69
Hämoglobinwert unter 10 mg%	2,31
Kreatinin-Clearance <34	2,46
ein oder mehrere Stürze in den letzten 6 Monaten	2,47
deutliche Höreinschränkung	1,67
eingeschränkte Gehstrecke (max. 1 Häuserblock)	1,71
Hilfe bei Medikamenteneinnahme notwendig	1,5
eingeschränkte soziale Aktivität	1,36

Tab. 2: Scoringsystem der CALGB-360401-Studie, vorgestellt von Hurira et al.



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