

FORTBILDUNG

Lang erwartete Studienresultate präsentiert, zum Beispiel AZURE

Aktuelle Therapie des Mammakarzinoms»

Die neuesten Forschungsergebnisse führen Jahr für Jahr mehr als 9000 Brustkrebspezialisten und -spezialistinnen zum San Antonio Breast Cancer Symposium nach Texas. Hier ein Update zum Management der Erkrankung nach den vorgestellten Studiendaten.



Dr. med.
Stephanie von Orelli,
Zürich

+ Les résultats de recherche les plus récents amènent chaque année plus de 9000 de spécialistes du cancer du sein au San Antonio Breast Cancer Symposium au Texas. Voici une mise à jour pour la gestion de la maladie selon les lignes directrices présentées

Brustkrebs ist in den industrialisierten Ländern eines der grössten Public-health-Probleme unserer Zeit. In vielen dieser Ländern stellt die Brustkrebserkrankung die zweithäufigste Krebsodesursache dar. Auf Grund sehr intensiver Forschung und mit Hilfe vieler Patientinnen, welche sich an Studien beteiligt haben, wurden in den letzten Jahren grosse Fortschritte in der Therapie möglich, welche zu einer Verminderung der Brustkrebs-Mortalität in Europa und den USA führten. Nicht unerwähnt darf dabei auch die bessere Früherkennung und das zunehmende Verständnis für die Tumorbiologie dieser Erkrankung bleiben.

Prognostische oder prädikative Faktoren?

Bei der Auswahl der Therapie für eine Brustkrebspatientin verlassen wir uns seit Jahren auf etablierte prognostische Faktoren, welche das Risiko der Patientin für einen Tumorrückfall eingrenzen sollen. Demgegenüber helfen uns prädikative Faktoren bei der Vor-

hersage, wie gut eine Patientin auf die geplante Therapie ansprechen wird.

An der St. Galler Konsensuskonferenz 2009 wurden die herkömmlichen drei Risikokategorien verlassen und für die Therapiewahl die folgenden drei zentralen Fragen formuliert:

1. Ist eine endokrine Therapie sinnvoll?
2. Ist eine Anti-Her2-Therapie möglich? und
3. Ist eine Chemotherapie nötig (1)?

Die erste Frage ist in der Regel einfach zu beantworten. Die Indikation für eine endokrine Therapie mit Tamoxifen oder Aromatasehemmern ist in den meisten Fällen der Hormonrezeptor-positiven Brustkrebserkrankungen gegeben.

Auch die Antwort auf die zweite Frage hängt vom Rezeptorstatus ab und die Anti-Her2-Therapie ist bei vielen der Her2-positiven, nachgewiesen mittels Fluoreszent-in-situ-Hybridisierung (FISH), sinnvoll. Nun zur dritten Frage: Eine Chemotherapie wird bei den Anti-Her2-behandelten Patientinnen notwendig aufgrund der guten Studienresultate, die mit dem Anti Her2-Therapeutikum Trastuzumab in Kombination oder nach Chemotherapie erzielt wurden. Zudem ist eine Chemotherapie bei den sowohl Östrogen (ER)- und Progesteron (PgR)- wie auch Her2-Rezeptor-negativen (so genannten triple negativen) Tumoren nötig. Bei den Östrogenrezeptor-positiven Tumoren spielen nun die bekannten

zusätzlichen Risikofaktoren für die Therapiewahl eine Rolle. Eine relative Indikation für eine Chemotherapie ist somit: niedrige ER- und PgR-Expression, geringe Tumor-Differenzierung (G3), positiver axillärer Lymphknotenstatus, ausgedehnte perivaskuläre Invasion, Tumorgrosse >5cm und der Wunsch der Patientin nach allen verfügbaren Therapien. Zudem wird die Proliferation beurteilt. Darin enthalten ist der Ki67-Index (tief <15%, mittel 16–30% und hoch >30%) sowie die Häufigkeit von Mitosen (Tab. 1).

Einige dieser Faktoren können bereits an der Stanzbiopsie aus dem Tumor eruiert werden, die definitive Tumorgrosse, der Differenzierungsgrad und der Lymphknotenstatus erhalten wir nach der operativen Therapie oder bei geplanter vorgeschalteter, so genannter primären oder neoadjuvanten Chemotherapie durch Bildgebung und gegebenenfalls durch eine bereits vor der Therapie durchgeführten Punktion der Lymphknoten oder der Sentinellymphknotenentnahme vor Therapiebeginn.

Veränderung des Rezeptorstatus bei Tumorprogression resp. Metastasierung

Am San Antonio Breast Cancer Symposium 2010 wurde eine äusserst eindrückliche Studie aus Schweden zum Thema «Veränderung des Rezeptorstatus bei Tumorprogression resp. Metastasierung» vorgestellt (2). Der ER- und PgR-Status wechselte von positiv im primären Tumor zu negativ im Tumorrezidiv in 26% resp. 35%. Weniger Tumore waren initial ER- und PgR-negativ und wurden positiv, und zwar 7% respektive 6%. Das bedeutet, dass bei mehr als einem Drittel der Hormonrezeptorstatus wechselt. Beim Her-2-Rezeptorstatus ist es ein Fall von zehn. Patientinnen, bei welchen die Tumorzellen die Hormonsensibilität verlieren, haben zudem ein zweifach erhöhtes Risiko, am Tumor zu sterben.

Kann die Wirksamkeit von Tamoxifen vorausgesagt werden?

Tamoxifen wird im Körper mittels enzymatischem Umbau in den aktiven Metaboliten umgewandelt. Im Vordergrund steht dabei das

Enzym CYP2D6, welches auch bei vielen anderen Medikamenten für den Abbau verantwortlich ist, was bekanntermassen zu unerwünschten Wechselwirkungen führt (z.B. mit Psychopharmaka). Einige, allerdings kleine Studien haben mit unterschiedlichen Resultaten die Auswirkung der genetischen Heterogenität dieser Enzyme für die Medikamenten-Verstoffwechslung untersucht. Es wurde postuliert, dass hierdurch bei gewissen Patientinnen Tamoxifen schlechter wirkt. Die Daten von zwei grossen Studien (ATAC und BIG1-98 Trial) zur Wirksamkeit der verschiedenen endokrinen Therapien wurden auf diese Genheterogenität untersucht (3, 4).

Beide Untersuchungen zeigten kein vermindertes Ansprechen auf Tamoxifen im Sinne eines schlechteren Krankheitsverlaufs auf Grund einer verminderten Enzymaktivität. Auch konnte in der BIG1-98-Studie mit dem Vergleich zwischen Letrozol und Tamoxifen kein Zusammenhang zwischen vermindertem Ansprechen und weniger Hitzewallungen gefunden werden.

Welche Bedeutung haben Mikrometastasen und isolierte Tumorzellen in den Sentinel-Lymphknoten?

Durch die Einführung der Sentinellymphknotenuntersuchung können heute 65–70% der totalen axillären Lymphknotenexzisionen vermieden werden. Durch die ausgesprochen exakte Untersuchung der Sentinellymphknoten unter anderem mittels immunhistochemischen Methoden, werden jedoch mehr bereits kleinste Metastasen und somit nodal-positive Karzinome diagnostiziert. Die Frage ist nun, welche Konsequenz hat eine Mikrometastase für den Krankheitsverlauf? Bereits 2005 wurde eine Untersuchung aus Mailand prominent publiziert, in welcher 1959 Patientinnen evaluiert wurden, davon 71% ohne Lymphknotenbefall, 12% mit minimalem Lymphknotenbefall (Mikrometastase, d.h. <2mm oder einzelne Tumorzellen) und 16% mit geringem Befall (pN1a, 1–3 positiv) (5).

Es zeigte sich hier, dass bereits die Gruppe der Patientinnen mit Mikro-Metastasen eine signifikant schlechteres krankheitsfreies Überleben hatte und ein signifikant erhöhtes Metastasenrisiko.

TAB. 1 Chemoendokrine Therapie bei Patienten mit ER-positiven, HER2-negativer Krankheit			
	Relative Indikationen für Chemoendokrine Therapie	Faktoren, die für die Entscheidung nicht nützlich sind	relative Indikationen für endokrine Therapie allein
Klinisch-pathologische Eigenschaften			
ER und PgR	Niedrigere ER und PgR Werte		Höhere ER und PgR Werte
Histologischer Grad	Grad 3	Grad 2	Grad 1
Proliferation	Hoch	Intermediär	Niedrig
Knoten	Knoten positiv (vier oder mehr befallene Knoten)	Knoten positiv (ein bis drei befallene Knoten)	Knoten negativ
PVI	Präsenz extensiver PVI		Abwesenheit extensiver PVI
pT-Grösse	>5 cm	2.1–5 cm	<2 cm
Patientenvorzug	Einsatz aller verfügbarer Behandlungen		vermeide Chemotherapie bedingte Nebeneffekte
Multigene Tests			
Gen-Signatur	Hoher Score	Intermediärer Score	niedriger Score

siko. Daraus ergibt sich die grosszügigere Indikation für eine Chemotherapie bei diesen Patientinnen. Nun wurden in San Antonio die Daten aus der NSABP B-32 Sentinellymphknoten-Studie präsentiert (6). Von 1389 Patientinnen, welche einen positiven Sentinellymphknoten hatten (entweder Mikro oder Makrometastasen) wurden 97,5% chemotherapiert. Die Patientinnen hatten gemäss dieser Studie dadurch eine Reduktion der Mortalität von 78% und eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens von 76%.

Welchen Einfluss einzelne Tumorzellen in den Sentinellymphknoten haben, ist auch weiterhin unklar. Bekannt ist jedoch, dass nach einer chirurgischen Brusttumorentfernung Zellen in die Lymphknoten verschleppt werden. In einer ebenfalls in San Antonio präsentierten Dänischen Studie wurde bei 414 Patientinnen bis zwei Monate nach Tumorektomie der Sentinellymphknoten entfernt. Hier wurde im Vergleich zu 16.960 Patientinnen ohne vorgängige Brustoperation ein vierfach erhöhtes Risiko für Einzelzellen im Sentinellymphknoten gefunden.

Interessanterweise war dieser Effekt bei invasiv duktalem Karzinomen häufiger als bei den lobulären, da diese wahrscheinlich häufiger Einzelzellen im Lymphknoten zeigen. Ausser den einzelnen Tumorzellen in den Sentinellymphknoten konnten keine weiteren befallenen Lymphknoten gefunden werden, was dafür spricht, dass die Zellen sich nicht weiter ausbreiten (7).

Gezielte Brustkrebstherapie hat Her-2-Rezeptor im Visier

Bei 18–30% der Mammakarzinome kann eine «Human epidermal growth factor Rezeptor 2» (HER2)-Gen-Amplifikation nachgewiesen werden. Diese Tumoren gelten als aggressiver mit schlechter Prognose. Vier Gruppen von Therapeutika wirken gezielt auf diesen Rezeptor:

1. Antikörper gegen den äusseren Rezeptoranteil (Trastuzumab, Pertuzumab),
2. Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs, Lapatinib),
3. Antikörper kombiniert mit toxischen Molekülen (Trastuzumab-DM1) und
4. Chaperone-Antagonisten (Geldamycin).

Beim Einsatz von Trastuzumab beim fortgeschrittenen Mammakarzinom kommt es im Mittel nach zwölf Monaten zu Resistenzbildung und somit verminderter Wirksamkeit. Die zusätzliche Gabe von weiteren, den Her2-Rezeptor angreifenden Substanzen bei Resistenzbildung ist aktuell Thema einiger noch laufender Studien. Zu erwarten sind gemäss dem San Antonio-Referenten Dr. Neil Spector immense Kosten für diese Therapien.

Helfen Bisphosphonate, Metastasen zu verhindern?

Die Wirkung der Bisphosphonattherapie ist bei vorliegenden Knochenmetastasen unbestritten. Drei Studien, wobei lediglich eine doppelblind placebo kontrolliert war, schürten die Hoffnung, dass die Gabe von Bisphosphonaten die ossäre und eventuell sogar die viszerale Metastasierung verhindern könne. Die eine Studie zeigte nach 36 Monaten follow up vielversprechende Resultate mit signifikant weniger Knochen- und viszeralen Metastasen, wobei dieser Effekt nach achteinhalb Jahren nicht mehr nachweisbar war (8).

Eine weitere Studie mit 299 Frauen zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich Knochenmetastasen, jedoch erstaunlicherweise eine Erhöhung der viszeralen Metastasen bei den mit Bisphosphonaten therapierten Patientinnen. Die Gruppen waren allerdings wenig ausgeglichen (9).

In der bis anhin einzigen doppelblind kontrollierten Studie zeigten sich zwar nach zwei Jahren signifikant weniger Knochenmetastasen in der behandelten Gruppe. Anlässlich einer Reanalyse wurde jedoch der initial nachgewiesene Vorteil auf das Gesamtüberleben nicht mehr erhärtet (10).

Mit Spannung wurden nun in San Antonio die Daten der AZURE-Studie erwartet (BIG 01/04). Dabei wurde bei 3360 Patientinnen an 174 Zentren die Wirkung von Zoledronat als adjuvante Bisphosphonattherapie geprüft. Es konnte kein positiver Effekt im Bezug auf das krankheitsfreie Überleben mit Zoledronat festgestellt werden, und die Studienautoren raten von einem routinemässigen Einsatz bei nicht metastasierten Patientinnen ab (11).

Kann das orale Antidiabetikum Metformin Brustkrebs verhindern?

Diabetes mellitus ist eine weit verbreitete und chronische Erkrankung. Viele dieser Patientinnen werden einen Brustkrebs erleiden. Metformin als orales Antidiabetikum hat gemäss Studien einen antiproliferativen Effekt. Eine 2010 publizierte Arbeit von Bodmer zeigt bei Frauen nach Langzeiteinnahme von Metformin eine geringere Brustkrebsinzidenz (12). Dies ist umso erstaunlicher als in früheren Studien Frauen mit Diabetes mellitus insgesamt ein erhöhtes Brustkrebsrisiko hatten, und zwar vor allem für den Östrogenrezeptor positiven Subtyp. Eine nun in San Antonio vorgestellte Metaanalyse von Autoren aus Italien und Kanada schloss elf Studien ein, welche die Krebshäufigkeit unter Metforminmedikation überprüften. Ein lediglich nicht signifikanter protektiver Effekt wurde in Bezug auf Brustkrebs, Colonkarzinom und das Prostatakarzinom gefunden, wohingegen eine signifikante Reduktion der Pankreas- und hepatozellulären Karzinome nachgewiesen wurde (13).

Möglicherweise hat Metformin vor allem eine Wirkung auf Brustkrebsstammzellen. Dies wird nach Studienresultaten aus Kanada postuliert, in denen eine signifikante Reduktion von Östrogen, Gestagen und Her2-Rezeptor negativen (triple negativen) Brustkrebsvorkommen unter Metformin erkannt wurde. Typischerweise sind viele Brustkrebsstammzellen Rezeptor negativ. Weitere Studien zu diesem Thema werden nötig sein.

Dr. med. Stephanie von Orelli

Chefärztin Frauenklinik Stadtspital Triemli
Birmensdorferstrasse 501, 8063 Zürich
Stephanie.vonorelli@triemli.stzh.ch

Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Am 33. San Antonio Breast Cancer Symposium wurden lang erwartete Resultate von Studien präsentiert, wie die der AZURE-Studie:
- ◆ Sie zeigt, dass Bisphosphonate wahrscheinlich die Metastasierung bei Brustkrebspatientinnen nicht verhindern können
- ◆ und bezüglich der Ansprechrate auf Tamoxifen je nach CYP2D6-Polymorphismus, dass dies eben doch keine Unterschiede ausmacht.

Literatur:

1. A. Goldhirsch, *Annals of Oncology* 20:1319-1329, 2009
2. Lindstrom LS, Karlsson E et al.: *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl.) Abstract nr S3-5
3. Rae JM, Drury S, et al., *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl.) Abstract nr S1-7
4. Leyland-Jones B, Regan MM et al., *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl.) Abstract nr S1-8
5. Colleoni M, Rotmensz N, et al.: *Journal of Clinical Oncology*, Vol 23, No 7 (March1), 2005: pp. 1379-1389
6. Julian TB, Anderson SJ et al.: *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl.) Abstract nr S5-1
7. Tvedskov TF, Jensen M-B; *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl.) Abstract nr S5-2
8. Jaschke A, Baster G et al. *ASCO* 2004 (abstract 529), 9a
9. Saarto T, Blomquist C et al; *Acta Oncol.* 2004;43 (7)650-656
10. Powles T, Paterson A, et al.:*Br Ca Res Treat.* 2006;8:R13
11. Coleman RE, Thorpe HC et al; *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl.): Abstract nr S4-5
12. Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, Jick SS, Meier CR. *Diabetes Care.* 2010 Jun;33(6):1304-8.
13. DeCenesi A. Puntoni M; *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl.): Abstract nr PD03-03