

*Brustkrebs im Frühstadium***Individualisierte Therapiestrategien im Visier**

Die diesjährige St. Galler internationale Brustkrebskonferenz mit abschliessender Konsensusdiskussion begann mit Vorträgen zu den neuen Erkenntnissen in den adjuvanten endokrinen und chemotherapeutischen Ansätzen sowie zu den «targeted therapies». Gemeinsam ist allen Therapieansätzen eine immer grössere Komplexität und Individualisierung aufgrund neu entdeckter Angriffspunkte.

Die Session 1 war traditionsgemäss den «News since St. Gallen 2007» gewidmet und fasste wichtige Erkenntnisse der letzten beiden Jahre aus experimentellen Studien zur Therapieresistenz und möglicherweise neuen Behandlungsansätzen zusammen. Daneben wurden die aktuellen Analysen zur Brustkrebsinzidenz unter Hormonsubstitution (HRT) postmenopausaler Frauen erläutert.

**Frauen unter HRT:
Krebsrisiko ist reversibel**

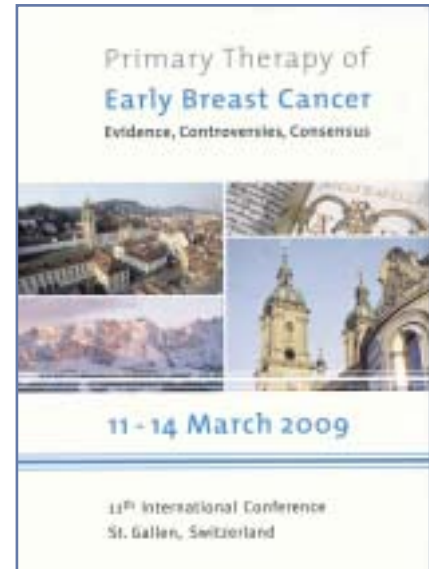
Seit einigen Jahren wird kontrovers diskutiert, ob die aktuell verringerte Brustkrebsinzidenz in den USA mit den seit 2002 sehr stark zurückgegangenen HRT-Verordnungen bei postmenopausalen Frauen in Zusammenhang steht, oder ob sich in diesen Inzidenzzahlen lediglich das verringerte Screening in den USA widerspiegelt. Unsicherheiten bestehen bezüglich des realen Brustkrebsrisikos unter einer HRT, speziell bei längerer Einnahmedauer, und darüber, ob amerikanische Tendenzen auf Europa übertragen werden können.

Peter M. Ravdin aus San Antonio/Texas, USA, hielt dazu einige Fakten aus epidemiologischen und randomisierten Studien fest: Grundsätzlich ist die Inzidenz des Mammakarzinoms in den vergangenen zwei Dekaden in allen Altersgruppen weltweit angestiegen. Dafür werden eine Reihe von Lifestyle-Faktoren verantwortlich gemacht, vor allem frühere Menarche, spätere Geburten, Zunahme des Body-Mass-Index, Implementierung des Screenings sowie die HRT nach der Menopause. Die Ergebnisse der grossen

epidemiologischen wie auch randomisierten, plazebokontrollierten Studien, die den Einfluss der HRT auf die Gesundheit der Frau untersuchten, haben die Anwendung seit mehreren Jahren tief greifend verändert. Aufgrund konfundierender Faktoren war die Interpretation der Ergebnisse allerdings immer auch komplex.

Epidemiologische Studien: Eine bereits vor zehn Jahren publizierte Metaanalyse aus 51 epidemiologischen Studien (Lancet 1997; 350: 1047–59) ergab eine Assoziation der HRT mit einem erhöhten Risiko für Mammakarzinom. In diesen Studien nahm das Krebsrisiko mit der Dauer der HRT zu, verringerte sich aber auch wieder auf den Ausgangswert nach Therapieabbruch. Diese Beobachtungen wurden in der Million Women Study (Lancet 2003; 362: 419–27) bestätigt: Das anfänglich (in den ersten 5 bis 6 Jahren der Einnahme) bis auf das Doppelte angestiegene Brustkrebsrisiko unter Östrogen-Gestagen-Kombination normalisierte sich nach Therapiebeendigung in wenigen Jahren.

Randomisierte Studien: Die Women's Health Initiative (WHI), publiziert im Juli 2002, zeigte – gemäss Ravdins Interpretation – ohne Beachtung von Nuancen, negativ gewichtete Effekte, bei denen die Risikoerhöhung für Brustkrebs zu den relevanten Faktoren wurde. Dies führte zu einer abrupten, stark verminderten HRT-Anwendung in den USA und anderen Ländern. Im Rahmen der Auswertung des SEER-Tumorregisters der USA wurde parallel eine verringerte Brustkrebsinzidenz seit dieser Zeit beobachtet (N Engl



St. Galler Impressionen zum Frühjahr 2009: Bei der 11. Tagung der internationalen Brustkrebskonferenz, unter der Leitung von Prof. Hans-Jörg Senn und seinem Team, trafen sich in der Ostschweizer Stadt fast 5000 Teilnehmer aus 100 Ländern der Erde.

J Med 2007; 356: 1670–4). Als Beweis für die Annahme einer Kausalität wird angeführt, dass die Verringerung von Brustkrebs nur bei Frauen über 50 ab der zweiten Hälfte 2002 beobachtet wird und dass vor allem die Östrogenrezeptor-positiven Mammakarzinome seltener auftreten. Andere Studien in Nordamerika zeigten, dass Brustkrebs unter einer veränderten HRT (als in WHI) weniger häufig auftritt. Diese Beobachtung kann beispielsweise in Kalifornien – bei übrigens unveränderter Mammografierate nach 2002 – aufgeschlüsselt und bestätigt werden. Studien in Australien, Kanada und Europa gehen mit diesem Resultat einher. Kürzlich publizierte Follow-up-Resultate der WHI zeigten ebenfalls, dass bei den Frauen, die eine kombinierte HRT erhalten hatten, nach Therapieabbruch im Jahr 2002 die Erhöhung des relativen Brustkrebsrisikos rapide abgenommen hat. Die Mammografie-Screeningrate war in der Behandlungs- und Kontrollgruppe gleich (San Antonio Breast Cancer Symposium, 2008, Abstract 64; [NEJM 2009; 360: 573–587]).

Gemäss Ravdin gibt es damit überzeugende epidemiologische und klinische Belege, dass die HRT bei menopausalen Frauen zu einem erhöhten Brustkrebsrisiko führt. Dieses erhöhte Risiko korreliert sehr wahrscheinlich mit der Anwendungsdauer und ist nach Absetzen der HRT reversibel. Dies ist eine wichtige Information, die beim Entscheid für eine HRT in der Menopause zu berücksichtigen ist.

Ziel der endokrinen Therapie: Antihormonresistenz durchbrechen

Der derzeitige Einsatz von antihormonellen Langzeittherapien (v.a. Tamoxifen/SERM, Aromatasehemmer) hat gemäss V. Craig Jordan, Philadelphia/USA, zu einer signifikanten Verlängerung des Überlebens und bei präventiven Strategien zu der Aussicht auf eine verringerte Brustkrebsinzidenz geführt. Allerdings ist eine der Konsequenzen der Langzeitbehandlung die Entwicklung von Resistenzen, die neueren Erkenntnissen zufolge über zwei Stufen erfolgt:

- ▲ In der ersten Resistenzphase stimulieren die selektiven Östrogen-Rezeptormodulatoren (SERM) wie Tamoxifen das Wachstum von Brust- und Endometriumkarzinom. Wird die Therapie abgebrochen, halten physiologische Östrogenspiegel die Wachstumsstimulation aufrecht.
- ▲ In der zweiten Resistenzphase, die nach fünf oder mehr Jahren der Antihormontherapie eintritt, setzen die SERM die Stimulation des Tumorstwachstums fort, doch physiologisches Östrogen induziert eine Apoptose und damit eine Tumorgression.

Dieses neue Wissen wird derzeit experimentell mit dem Ziel überprüft, neue Behandlungsstrategien zu entwickeln. Hierbei könnte Östrogen dazu eingesetzt werden, in der zweiten Resistenzphase befindliche Tumorzellen zu zerstören. Zudem werden Wege gesucht, die Östrogenresponse zu verbessern, wobei die fundamentalen Wirkmechanismen der Östrogene weiter aufzudecken sind. Jordans Arbeitsgruppe hat zudem herausgefunden, dass Zelllinien, die gegenüber Aromatasehemmer resistent geworden sind, auf physiologische

Primärtherapie bei Brustkrebs: Konsensuskonferenz 2009



Abstimmungsprozess unter den 40 Panelmitgliedern aus 17 Ländern weltweit.

Beispiel Bisphosphonat-Gabe: «Should Zoledronic, given once every 6 months during adjuvant endocrine therapy be recommended?»

Die Ergebnisse zahlreicher Fragen werden in überarbeiteter Form im Sommer als «Konsensus 2009» für die primäre Therapie bei Brustkrebs im Frühstadium publiziert.

Östrogen-Gaben entweder mit einer beschleunigten oder verzögerten Apoptose reagieren. Eine hohe Dosis von Diethylstilbestrol bei stark vorbehandelten Patientinnen mit ausgiebiger Antihormontherapie konnte eine 30%-ige Tumorantwort auslösen. Geprüft werden soll nun auch, ob eine tief dosierte Östradiol-Therapie kurzfristig bei antihormonresistenten Mammakarzinomen einsetzbar ist. Aus dem vertieften Verständnis der fundamentalen Wirkmechanismen von Östrogen (bzw. der Molekularbiologie der Östrogen-induzierten Apoptose) könnten innovative therapeutische Wege abgeleitet werden, so Jordan.

Chemotherapie: starke Heterogenität beachten

Die Rolle der adjuvanten Chemotherapie (AC) ist die Behandlung von Mikrometastasen und die Prävention der Metastasierung. Nachgewiesen ist, dass die AC zu verlängerten rückfallfreien Episoden sowie einem verlängerten Gesamtüberleben bei Mammakarzinom führt. Wie A. di Leo, Prato/Italien, ausführte, wissen wir inzwischen, dass es sich beim Mamma-

karzinom um eine sehr heterogene Erkrankung mit unterschiedlichen Subgruppen und damit zusammenhängenden pathophysiologischen Verläufen handelt.

In der Grundlagenforschung werden derzeit laufend neue Prozesse und Angriffspunkte (Targets) bekannt. Entscheidend für die AC ist, jene Patientinnen zu identifizieren, die einen chemosensitiven Tumor aufweisen und von Mikrometastasen befallen sind. Laut di Leo korreliert das Rückfallrisiko allerdings nicht immer mit der Chemosensitivität, sodass die zytotoxische Behandlung bei chemotherapierefraktären Patientinnen unwirksam bleibt und lediglich schwere Nebenwirkungen verursacht. Die Evaluation von spezifischen Biomarkern als prädiktive Marker könnte die Behandlung individualisieren. Obwohl Anthrazykline und Taxane weitverbreitet sind, gibt es noch keine prädiktiven Marker, die sich bezüglich der Wirksamkeit einer Therapie mit diesen Substanzgruppen als prospektiv brauchbar erweisen könnten. Noch weit aus besser wäre, so führte di Leo aus, anstatt Marker für die Chemosensitivität

solche zu bestimmen, die den Weg zur individuell wirksamen Therapie weisen würden. Der Heterogenität der Tumoren müsse ein entsprechend heterogenes Behandlungsarsenal gegenübergestellt werden.

«Targeted therapies»: immer komplexer

Das Prinzip der zielgerichteten Therapie besteht darin, dass entsprechende Targets in den Tumoren erreicht werden. Die ersten Studien mit dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab haben bestätigt: Nur Patientinnen mit HER-2-positiven Tumoren profitieren von der Zugabe des Antikörpers gegen den HER-2-Rezeptor. Kürzlich erhobene Daten mit adjuvanter Trastuzumab stellen allerdings das Paradigma infrage, dass die Antwort einer zielgerichteten Therapie proportional zur Quantität der Targets ausfällt. Laut Martine Piccart, Brüssel/Belgien, konnte keine klare Beziehung zwischen dem Ausmass der durch FISH ermittelten zentralen HER-2-Genamplifikation und dem

Umfang des Therapienutzens mit adjuvanter Trastuzumab ermittelt werden. Provokative Daten der NSABP-B31-Studie zeigen, dass Patientinnen mit zentral bestätigten HER-2-negativen Tumoren einen ähnlichen Nutzen aus einer Trastuzumab-Therapie ziehen können wie HER-2-positive, was darauf hindeutet, dass der Wirkmechanismus von Trastuzumab in frühen und späten Phasen des Mammakarzinoms unterschiedlich sein könnte. Allerdings basieren diese Ergebnisse noch auf sehr kleinen Fallzahlen und sollten daher mit grosser Vorsicht interpretiert werden. Eine faszinierende Beobachtung wurde von griechischen Kollegen gemacht: Sie zeigten, dass Trastuzumab in der Lage ist, im Blut zirkulierende HER-2-positive Tumorzellen, die bei bis zu einem Drittel der primär HER-2-negativen Tumoren beobachtet werden, nach einer abgeschlossenen adjuvanten Chemotherapie zum Verschwinden zu bringen. Derzeit wird eine randomisierte klinische Studie vorbereitet, die diese Beobachtung zu validieren beabsichtigt.

Das Beispiel mit Trastuzumab illustriert, dass noch vieles über die Identifizierung und Modulierung von Rezeptoren gelernt werden muss – auch 25 Jahre nach deren Entdeckung. Ein weiterer Fortschritt im Bereich der zielgerichteten Therapie wird Innovationen beim Design der klinischen Studien erfordern: Neue Technologien werden zusammen mit neuen Ansätzen bei der Patientinnenselektion, Evaluation von Ansprechraten und statistischen Analysen integriert werden. Die Breast International Group (BIG) baut eine Plattform mit der Expertise für die effiziente Durchführung solcher innovativer Studien auf, in der Hoffnung, dass diese früh aufzeigen können, ob eine neue zielgerichtete Substanz bei einer molekular definierten Subgruppe von Patientinnen klinisches Potenzial besitzt. ▲

Bärbel Hirrlinger

Interessenkonflikte: Der Artikel wurde firmenunabhängig vom Autor verfasst.