

Mammakarzinom – adjuvante bis metastasierte Situation

Praxisrelevante Highlights aus San Antonio

Auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2012 waren Studien zur Hormontherapie und zu triple-negativen Tumoren von übergeordneter Bedeutung für die Praxis – auch wenn das Jahr 2012 möglicherweise als «das Jahr des Brustkrebs-Genoms» gelten wird.

Denn: Das umfassende molekulare Porträt des menschlichen Mammakarzinoms wurde 2012 in «Nature» veröffentlicht. Mit dem Verstehen der Vielzahl von Mutationen, Subklonen und der Reihenfolge der eintretenden Mutationen wird es möglich werden, Brustkrebs gezielter zu behandeln.

Im Folgenden werden wichtige Studienergebnisse vom SABCS zusammengefasst.

Therapieoptimierungen in der Hormontherapie

10 Jahre adjuvantes Tamoxifen

Patienten, die mit *Tamoxifen* über 10 Jahre behandelt werden, haben einen klaren Vorteil gegenüber einer 5-jährigen Behandlung, so lautet das Ergebnis der ATLAS-Studie (1) nach 15 Jahren Nachbeobachtungszeit. 6846 Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Brustkrebs erhielten randomisiert Tamoxifen über eine Dauer von 10 Jahren oder schlossen die Einnahme, wie generell empfohlen, nach 5 Jahren ab. Bei 617 versus 711 Patientinnen kam es zu einem Rückfall ($p = 0,002$). An ihrer Erkrankung verstarben 331 versus 397 Patientinnen ($p = 0,01$), und insgesamt verstarben 639 versus 722 Patientinnen ($p = 0,01$). Der Wirksamkeitseffekt zeigte sich vor allem nach dem 10. Jahr ($RR = 0,71$).

500 mg Fulvestrant bei fortgeschrittenem Tumor

Gemäss Ergebnissen der randomisierten, plazebokontrollierten CONFIRM-Studie (2) sollten Ärzte, die *Fulvestrant* in der Therapie bei hormonrezeptorpositivem (ER+) fortgeschrittenem Brustkrebs einsetzen, 500 mg als optimale Dosierung erwägen. 736 Patientinnen erhielten in dieser Studie 500 mg (d1, 14, 28,

danach d1, q4w) oder 250 mg *Fulvestrant* (d1, q4w). Das mediane Alter in beiden Studienarmen betrug 61 Jahre, alle Patientinnen waren ER+. Der primäre Endpunkt, eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS), wurde mit median 6,5 (vs. 5,5) Monaten erreicht ($HR = 0,80$; $p = 0,006$). Jetzt wurden die finalen Daten des Gesamtüberlebens (OS) nach Ereignissen bei zirka 75% der Patientinnen präsentiert. Das mediane OS betrug in der Gruppe mit der höheren Dosierung 26,4 Monate (vs. 22,3 Mo. in der Kontrollgruppe mit der niedrigeren Dosierung). Das Ergebnis war knapp nicht signifikant ($HR = 0,81$; $p = 0,016$). Es

wurden keine Unterschiede bezüglich der Nebenwirkungen zwischen beiden Studienarmen beobachtet.

Neuer CDK-Inhibitor plus Letrozol im metastasierten Setting

Vielversprechende Ergebnisse zeigt eine plazebokontrollierte Phase-II-Studie (3) mit dem oralen selektiven CDK (Cyclin-dependent kinases)-Inhibitor PD 0332991. 165 postmenopausale Patientinnen mit hormonpositivem, HER2-negativem Brustkrebs, in den meisten Fällen in metastasiertem Setting, erhielten *Letrozol* ± PD 0332991. Laut ersten Ergebnissen wurde mit der Kombination ein PFS von 26,1 versus 7,5 Monaten unter Letrozol allein erreicht. Ein Ansprechen hatten 45% versus 31% der Patientinnen. Einen klinischen Benefit (CR+PR+SD) für eine Dauer von wenigstens sechs Monaten zeigten 70% versus 44% der Patientinnen. Der CDK-Inhibitor wurde gut vertragen. Biomarkerstudien konnten als einzigen prädikti-

Erste Internationale Konsensus-Leitlinien-Konferenz für das fortgeschrittene Mammakarzinom - ABC 1

Ist eine weitere Konsensus-Leitlinien-Konferenz wirklich notwendig?

Das mediane Überleben bei metastasiertem Brustkrebs hat sich über die letzten Dekaden verlängert, allerdings werden die Fortschritte in Tagen und Monaten gemessen, und noch immer beträgt das mediane Gesamtüberleben gerade einmal 2 bis 3 Jahre. Von einer chronischen Erkrankung kann also keine Rede sein.

Die grössten Fortschritte wurden beim HER2-positiven Brustkrebs erreicht, die wenigsten beim triple-negativen Brustkrebs. Leitlinien werden gebraucht, weil die Einhaltung der Leitlinien das Outcome verbessert, erklärte Fatima Cardoso, Generalsekretärin der EORTC, im Rahmen des SABCS 2012. Eine höhere Einbeziehung von internationalen Leitlinien in den Praxisalltag setze die Publikation, die gute Qualität der Leitlinien und die ständige Fortbildung aller Onkologen voraus.

Generelle Empfehlungen, die bei der ersten Konsensuskonferenz besprochen wurden, betreffen die Einbeziehung aller zuständigen Spezialisten in einem multidisziplinären Team, die psychosoziale Begleitung, supportive Pflege und symptombezogene Interventionen als Routine ab Diagnose der fortgeschrittenen Erkrankung. Die Abklärung der Therapieziele und Aufklärung der Patientin in angemessener Sprache mit Respekt vor Intimsphäre und kulturellen Verschiedenheiten der Patientinnen sowie die Einbeziehung von Patientinnen in gut konzipierte, prospektive, randomisierte Studien.

Die zweite Konsensus-Konferenz zu fortgeschrittenem Brustkrebs (ABC 2) wird vom 7. bis 9. November 2013 in Lissabon stattfinden. Informationen unter www.abc-lisbon.org.

Quelle: Cardoso F: 1st international consensus guidelines for advanced breast cancer - ABC 1. SABCS 2012, PL4-1

ven Marker die ER-Positivität feststellen. Eine Phase-III-Studie ist geplant.

Kleine Fortschritte beim triple-negativen Mammakarzinom

Neoadjuvante Chemotherapie nur für 30% sinnvoll

Obwohl rund 30% der Patientinnen mit triple-negativem Brustkrebs (TNBC) durch neoadjuvante Chemotherapie eine komplette Remission erreichen, haben Patientinnen ohne komplette Remission ein schlechteres Outcome nach Operation trotz dieser neoadjuvanten Behandlung. Eine molekularbiologische Analyse von Tumorgewebe könnte bei diesen Patientinnen die genetischen Veränderungen, die das Risiko für ein Rezidiv erhöhen, feststellen und dabei helfen, eine entsprechende individualisierte Therapie, so vorhanden, anzusetzen. Balko et al. (4) stellten die Hypothese auf, dass molekulare Eigenheiten von Chemotherapie-resistentem residuellem Tumorgewebe nach neoadjuvanter Chemotherapie identifiziert werden können. Die persistierenden Tumorzellen sollten die Zellbiologie der schliesslich auftretenden Mikrometastasen widerspiegeln, so wird vermutet: Von 114 Patientinnen mit TNBC und residueller Erkrankung nach neoadjuvanter Chemotherapie wurden Gewebeproben auf 182 bekannte Onkogene und Tumorsuppressorgene analysiert. Die dafür entwickelte Sequenzstrategie zeigte, dass zirka 90% der Tumoren individuelle Aberrationen in fünf Signalwegen (PI3K/mTOR, DNA-Repair, Ras/MAPK, Cell Cycle, GFR) aufweisen, für die entsprechende zielgerichtete Substanzen verfügbar sind. Die häufigsten Aberrationen waren Mutationen von TP53 (90%) und Amplifikationen von MCL1 (56%) und MYC (33%). Die Amplifikation von JAK2 trat bei rund 10% der Patientinnen auf; diese ging mit einer sehr schlechten Prognose einher. JAK2-Inhibitoren werden beispielsweise bei neuroendokrinen Tumoren eingesetzt.

Angiogenesehemmung in Kombination: «negativ»

Die Angiogenesehemmung in Kombination mit Chemotherapie zeigte bei Patientinnen mit invasivem frühem, triple-negativem Brustkrebs keinen Vorteil ge-

genüber alleiniger Chemotherapie. In der Phase-III-Studie BEATRICE (5) wurde der primäre Endpunkt, eine signifikante Verlängerung des invasiven krankheitsfreien Überlebens (IDFS), nicht erreicht. 2591 Patientinnen erhielten nach Resektion randomisiert 4 bis 8 Zyklen einer Standard-Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes \pm wöchentlich 5 mg/kg *Bevacizumab*; die Bevacizumab-Gruppe bekam ein weiteres Jahr Bevacizumab in Monotherapie. Die 3-Jahres-IDFS-Rate betrug 83,7% im Bevacizumabarm und 82,7% im Kontrollarm (HR = 0,87; $p = 0,18$). Die Studie wurde als «negativ» beurteilt.

Zukunftsoption mit HDAC-Hemmer?

Histon-Deacetylase (HDAC)-Inhibitoren könnten in Zukunft eine zielgerichtete Therapie für triple-negativen Brustkrebs werden. In vitro verursachte ein HDAC-Inhibitor indirekt die Fähigkeit der triple-negativen Zelle, geschädigte DNA zu reparieren; gleichzeitig sensitivierte der Inhibitor die Tumorzelle gegenüber der PARP-Inhibition und Cisplatin (6). Die gleichzeitige Behandlung mit *Vorinostat* und *Veliparib* induzierte die Apoptose der TNBC-Zellen, unabhängig von einer BRCA1-Mutation. Diese Studien unterstützen die Rationale, Sicherheit und Wirksamkeit von einem Regime mit pan-HDAC-Inhibitor, kombiniert mit einem PARP-Inhibitor und Cisplatin, bei triple-negativem Brustkrebs zu untersuchen.

Kognitive Probleme aus Angst vor einer Chemotherapie

Viele Brustkrebspatientinnen sehen kognitive Probleme, wie Schwierigkeiten, klar zu denken, sich an bestimmte Dinge zu erinnern oder Alltagsaufgaben zu bewältigen, als Folge der Chemotherapie. Dies führt nicht selten dazu, dass eine lebensrettende Therapie abgelehnt wird. Eine Untersuchung an Brustkrebspatientinnen und gesunden Kontrollpersonen zeigte allerdings, dass die neurokognitiven Veränderungen bereits vor der Therapie stattfinden (7). Bei 28 Patientinnen mit adjuvanter Chemotherapie, 37 Patientinnen mit alleiniger Bestrahlung und 32 gesunden Kontrollpersonen wurde eine funktionale Magnetresonanz-Bildgebung (fMRI) durchgeführt. Die Untersuchungen vor Beginn der Therapie zeig-

ten in den beiden Patientengruppen reduzierte Funktionen der Hirnregionen, die für tägliche Aufgaben benötigt werden. Das Ausmass der Ängstlichkeit ging mit der reduzierten Fähigkeit, vor Beginn der Therapie bestimmte Aufgaben zu erfüllen, einher. Sorgen und Ängste sind somit federführend für das Auftreten von kognitiven Problemen bei Krebspatientinnen und korrelieren ebenfalls mit dem Auftreten von Fatigue. Dem Stress nach einer Brustkrebsdiagnose zu begegnen (z.B. mit psychologischer Unterstützung, kognitiven Verhaltensinterventionen oder Aufmerksamkeitsinterventionen), könnte für die Patientinnen hilfreich sein.

Auf jeden Fall sollten die Patientinnen wissen, dass auftretende kognitive Probleme nicht immer von der Chemotherapie herrühren. Frauen sollten darauf hingewiesen werden, dass sie eine Empfehlung für eine lebensrettende Chemotherapie nicht aus Angst vor einem «chemo brain» ablehnen sollten. ▲

Ine Schmale

Quellen:

1. Davies C et al.: ATLAS – Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter. 10 vs 5 years of adjuvant tamoxifen in ER+ disease: effects in the first & second decade after diagnosis. SABCS 2012, S1–2.
2. Di Leo A et al.: Final analysis of overall survival for the Phase III CONFIRM trial: fulvestrant 500 mg versus 250 mg. SABCS 2012, S1–4.
3. Finn RS et al.: Results of a randomized phase 2 study of PD 0332991, a cyclin-dependent kinase (cdk) 4/6 inhibitor, in combination with letrozole vs letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2-advanced breast cancer (BC). SABCS 2012, S1–6.
4. Balko JM et al.: Profiling of triple-negative breast cancers after neoadjuvant chemotherapy identifies targetable molecular alterations in the treatment-refractory residual disease. SABCS 2012, S3–6.
5. Cameron D et al.: Primary results of BEATRICE, a randomized phase III trial evaluating adjuvant Bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer. SABCS 2012, S6–5.
6. Bhalla KN et al.: Treatment with Histone Deacetylase Inhibitors Creates 'BRCAness' and Sensitizes Human Triple Negative Breast Cancer Cells to PARP Inhibitors and Cisplatin. SABCS 2012, S3–7.
7. Cimprich B et al.: Neurocognitive impact in adjuvant chemotherapy for breast cancer linked to fatigue: A prospective functional MRI study. SABCS 2012, S6–3.