5. Gynäkologie Update am USZ

Chemotherapie nach Lokalrezidiv

Bis vor weniger Zeit wusste man nicht, ob eine Chemotherapie nach Lokalrezidiv nutzbringend ist oder nicht. «Heute wissen wir es, dank der CALOR-Studie, deren erster Autor Prof. Dr. med. Stefan Aebi, Luzern» ist, so der Vorsitzende Prof. Dr. med. Daniel Fink, Zürich, in seiner Einleitung zum Vortrag von Prof. Aebi.

Nach NSABP beträgt die 10-Jahresinzidenz nach Lumpektomie eines ipsilateralen Mammakarzinom-Rezidivs 8.7% (Lymphknoten positiv), 4.7% (Lymphkonten negativ), und bei anderen lokoregionären Rezidiven 6.2% (Lymphknoten positiv, bzw 1.9% (Lymphknoten neg). Nach Mastektomie beträgt sie beim lokoregionären Rezidiv 12.2% (Lymphknoten pos), so der Referent in seinen einleitenden Bemerkungen. Die Prädiktoren sind die üblichen: Tumorgrösse, Multifokalität, Alter, Lokalisation, Rezeptorstatus, adjuvante Therapie.

Die NSABP Trials ergaben bei nodal negativem und nodal positivem ipsilateralem Brustkrebsrezidiv als 5-Jahres Outcome für Fernmetastasen-freies Überleben 65.4% für Lymphknoten negative und 51.1% für Lymphknoten positive Rezidive bzw 75.7% bzw 59.9% für das Gesamtüberleben. Die kumulative Inzidenz für ein Rezidiv war bei Lumpektomie plus Radiotherapie signifikant niedriger (p<0.001) als ohne Radiotherapie, das Gesamtüberleben war dagegen nicht signifikant verschieden.

Die Studienergebnisse führen zu einem „Paradox“: Lokalkrezidive treten häufiger auf bei Auslassen der Radiotherapie (NSABP B-06, Overview) und nach BET (EORTC, Milano). Sie zeigen ein höheres Sterberisiko und die Verhinderung von Lokalrezidiven ergibt eine Reduktion des Sterberisikos (Oxford, 4.1). Es gibt jedoch keinen Unterschied im Gesamtüberleben mit oder ohne Radiotherapie (NSABP B-06)und bei BET vs Mastektomie (MILANO EORTC, weitere).

Ist das Lokalrezidiv Ausgangspunkt für Fernmetastasen und erhöht deren Risiko oder ist es ein Indikator und zeigt ein bestehendes höheres Risiko für Fernmetastasen an? Im ersten Fall muss es bekämpft werden, im zweiten Fall lässt sich nicht viel dagegen machen.

Für die lokaleTherapie des lokoregionären Rezidivs (Chirurgie, Radiotherapie) gibt es keine randomisierten und kontrollierten Studien. Solche Studien existieren aber für die Pharmakotherapie.

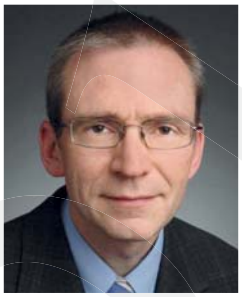
Die CALOR-Studie: Adjuvante Chemotherapie bei Lokalrezidiv

Bislang war unklar, ob eine Sicherheitschemotherapie (adjuvante Chemotherapie) auch für Patientinnen hilfreich sein kann, nachdem ein Lokalrezidiv aufgetreten ist. In der sogenannten CALOR Studie wurde diese Frage untersucht.

Die 5-Jahres krankheitsfreie Überlebensrate – der primäre Endpunktdieser Studie – betrug 69% in der Chemotherapie-Gruppe im Vergleich zu 57% ohne adjuvante Chemotherapie. Dies bedeutet eine 41% ige Reduktion des relativen Risikos (p = 0,045), (ER pos 6%, ER neg 68%). Die Risikoreduktion für Tod betrug 59% (P = .02) (ER pos 60%, ER neg 57%).

CALOR hilft zur Lösung einer langjährigen Kontroverse über die angemessene Behandlung von Patienten mit isoliertem lokalem oder regionalem Brustkrebsrezidiv. Vor 22 Jahren behaupteten Fisher et al, dass ein ipsilaterales Rezidiv eine Bedeutung über seine Beseitigung hinaus hat (Lancet 1991:338:327), weil es ein Marker für die Neigung eines Primärtumors zu Fernmetastasen darstellt. Deshalb sollte eine zusätzliche systemische Therapie bei der Diagnose eines Lokalrezidivs in Betracht gezogen werden.

Die CALOR-Studie liefert aber nur teilweise eine Antwort, weil die adjuvante Chemotherapie einen riesigen Vorteil bei Patienten mit Östrogenrezeptor-negativem lokoregionärem Rezidiv hatte, bei Östrogen-Rezeptor-positivem Rezidiv dagegen hatte sie keinen signifikanten Effekt. Eine längere Beobachtungszeit ist für Patienten mit ER-positivem Lokalrezidiv notwendig, so der Referent zum Schluss.



Prof. Dr. med. Stefan Aebi, Luzern

Endokrine Therapie: Stand 2013

In den letzten beiden Jahren ergab sich nicht sehr viel Neues auf dem Gebiet der endokrinen Therapie bemerkte Prof. Aebi einleitend.

Die **Adjuvante Therapie vor der Menopause umfasst Tamoxifen und GnRH-Analoga**. In der ATLAS-Studie (Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter, Davies C et al, Lancet .2012pii: S0140-6736(12)61963–1) wurde die Wirkung von Tamoxifen über 5 und über 10 Jahre untersucht. Insgesamt wurden 6846 Frauen mit Östrogen Rezeptor-positivem Brustkrebs aus verschiedenen Ländern beobachtet. 54% der Patientinnen hatten keinen Lymphknotenbefall, 64% BET, 89% (!) waren postmenopausal. Der Unterschied, der sich nach 10 Jahren Medikation gezeigt hat, war jedoch eher gering. Von den Frauen, die zehn Jahre lang Tamoxifen eingenommen hatten, erlitten 21,4% einen Rückfall. Nach fünf Jahren Tamoxifen waren es im Vergleich dazu 25,1%. Die absolute Differenz beträgt hier 3,7%. Betrachtet man die Brustkrebssterblichkeit, so starben im Untersuchungszeitraum von zehn Jahren 12,2% der Frauen, die zehn Jahre lang Tamoxifen eingenommen hatten, im Vergleich zu 15% der Patientinnen, die das Medikament nur fünf Jahre lang eingenommen hatten (in absoluten Zahlen beträgt die Differenz 2,8%).

Ist ein „Practice changing“ angesagt? Junge Patientinnen sollten länger als 5 Jahre Tamoxifen erhalten, besonders bei nodalpositivem Mammakarzinom. Bei Patientinnen nach Menopause ist Tamoxifen eine Alternative bei unbefriedigender Toleranz gegen Aromatasehemmer. Wichtig ist, dass das Medikament eingenommen wird, um einen Effekt zu erhalten (Craig Jordan).

Die Therapie mit GnRH ergab für die letzten zwei Jahre keine neuen Erkenntnisse. Als Monotherapie ist die Therapie wirksam, nach Chemotherapie dagegen ist sie unwirksam, ausser prämenopausal nach Chemotherapie bei jungen Patientinnen. In Kombination mit Tamoxifen wurde bisher keine Wirkung bewiesen.

Adjuvante Therapie nach Menopause: Aromatasehemmer + Tamoxifen, Zoledronsäure nach Menopause(?)

Patientinnen vor der Menopause profitieren in der ABCSG 12-Studie von Zoledronsäure nicht (Gnant M et al. Lancet Oncol. 2011;12:631–41) (weniger effiziente Suppression der Hormonsynthese?) Die Studie AZURE zeigte, dass Zoledronsäure Rezidive nur nach der Menopause verhindert (Coleman RE et al. New Engl J Med 2011; 365:1396–1405).

Palliative Therapie: Aromatasehemmer, Fulvestrant, Everolimus

Die Auswahl hängt von der Vorbehandlung ab. Aromatasehemmer sind etwas wirksamer als Tamoxifen. Nach Aromatasehemmer sind Aromatasehemmer eines andern Typs, Tamoxifen oder Fulvestrant etwa gleich wirksam. Die Studie CONFIRM zeigte, dass Fulvestrant in der Dosierung von 500mg wirksamer ist als 250 mg (Di Leo A et al, J Clin Oncol. 2010;28:4594–600).

Nach Versagen eines nicht-steroidalen Aromatasehemmers verbessert Everolimus das PFS, wie in BOLERO-2 gezeigt werden konnte (Baselgia J et al NEJM 2012;366:520–9).

Mögliche Sequenzen bei der palliativen Hormontherapie (unter Berücksichtigung von Zulassung und Rückerstattung) sind nach Menopause: 1. Nicht-steroidaler Aromatasehemmer, 2. Exemestan + Everolimus, 3. Fulvestrant.

Vor Menopause ist eine mögliche Sequenz: 1. GnRH-Analog +Tamoxifen, 2. GnRH Analog + Aromatasehemmer

Weitere Kombinationen sind:

- Aromatasehemmer (Anastrozol) + Fulvestrant: in derFACT-Studie ergab diese Kombination keinen Nutzen gegenüber der alleinigen Aromatasehemmer-Therapie (Bergh J et al JCO 2012;30:1919–25),
- Aromatasehemmer + Trastuzumab: in TAnDEM war das PFS mit der Kombination verlängert (Kaufmann B et al. JCO 2009;27:5529–37),
- Aromatasehemmer +Bevacizumab: LEA ergab ein verlängertes PFS für die Kombination (Martin SABCS 2012 GS_01_07).

Zu den neueren Substanzen zählen die CDK 4/6 Hemmer, Inhibitoren der zyklinabhängigen Kinasen (Enzyme, die in der Zellzyklusprogression eine Rolle spielen). Eine Phase-II-Studie mit dem oralen selektiven CDK4/6 Inhibitor PD0332991 ergab vielversprechende Ergebnisse. 165 postmenopausale Patientinnen mit hormonpositivem, HER2-negativem in den meisten Fällen metastasiertem Brustkrebs, erhielten Letrozol ± PD0332991. Die ersten Ergebnisse zeigten ein PFS von 26,1 mit der Kombination versus 7,5 Monaten unter Letrozol allein. Ein Ansprechen hatten 45% versus 31% der Patientinnen. Einen klinischen Benefit (komplette Remission+partielle Remission +stabile Erkrankung) für eine Dauer von wenigstens sechs Monaten zeigten 70% versus 44% der Patientinnen. Der CDK Hemmer wurde gut vertragen (Finn RS et al SABCS 2012, S1–6).

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: 5. Gynäkologie Update, USZ, 28.2.–2.3.2013