

ASCO, Orlando 2009

Neues zur Therapie des Mammakarzinoms

Der weltweit größte Krebskongress ASCO stand unter dem Motto individualisierte Krebstherapie („Personalizing Cancer Care“). Wie jedes Jahr beim Treffen der American Society of Clinical Oncology (ASCO) war das Mammakarzinom eines der zentralen Themen.

Auf dem ASCO-Kongress 2009 wurden für das Mammakarzinom viele neue Studienergebnisse vorgestellt. Dennoch ist die Therapie hierzulande mit den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO, www.ago-online.de) und der S3-Leitlinie gut aufgestellt – diese Empfehlungen sind auch nach ASCO 2009 zutreffend und aktuell.

Das frühe Mammakarzinom

Entsprechend dem Kongressmotto zeigte die Vortragssitzung zum frühen Mammakarzinom in diesem Jahr erstmals keine einzige große Therapiestudie, sondern beschäftigte sich vielmehr mit Markern, die Krankheitsverlauf (Prognose) oder Therapieansprechen (Prädiktion) vorhersagen können. Unsere eigene Arbeitsgruppe (Harbeck et al., Abstract 511) stellte die 10-Jahres-Nachbeobachtungsdaten der Chemo-N0-Studie (1993–1998) vor, die die klinische Bedeutung von uPA/PAI-1 auch nach Langzeit-Nachbeobachtung bestätigen (Abb. 1). Dabei zeigten nodal-negative Patientinnen mit niedrigerem uPA/PAI-1 im Primärtumor ohne jegliche adjuvante Therapie ein 10-Jahres-Gesamtüberleben von 88,9% im Vergleich zu 77,5% bei hohem uPA/PAI-1 ($p = 0,01$; Hazard Ratio [HR]: 1,93).

Da heutzutage durch eine adjuvante endokrine Standardtherapie die Überlebenswahrscheinlichkeit der Niedrigrisikogruppe wahrscheinlich deutlich über 90% liegen würde, kann diesen Patientinnen eine adjuvante Chemotherapie erspart bleiben. Bei Patientinnen in der

Hochrisikogruppe konnte durch eine adjuvante Chemotherapie (Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil [CMF] in der Chemo-N0-Studie) die Rezidivwahrscheinlichkeit etwa halbiert werden (HR multivariat: 0,48; $p = 0,019$; Abb. 2). Damit ist uPA/PAI-1 der einzige neue Prognosefaktor, zu dem es prospektive Langzeitdaten aus einer klinischen Studie gibt. Die auf dem ASCO gezeigten Daten unterstützen die Empfehlung der AGO mit „+“ für diesen Marker.

Bender et al. (Abstract 512) stellten auf dem ASCO gepoolte retrospektive Analysen zur Wertigkeit der 70-Gen-Signatur (Mammaprint[®]) vor. In diesem Multi-center-Kollektiv ($n = 1.665$) bestätigte sich die prognostische Wertigkeit des Tests. Patientinnen mit einer günstigen 70-Gen-Signatur scheinen bei adjuvanter endokriner Therapie von einer zusätzlichen adjuvanten Chemotherapie nur wenig zu profitieren ($n = 252$, 5-Jahres-Fernmetastasen-freies-Überleben [DDFS] 99% vs. 93%). Hingegen hatten Patientinnen mit Hochrisiko-Signatur ($n = 289$) einen deutlichen Benefit von einer adjuvanten Chemotherapie (88% vs. 76% 5-Jahres-DDFS). Ob es sich hierbei wirklich um einen prädiktiven Effekt handelt, konnte in dieser Analyse aufgrund fehlender Interaktionsanalysen nicht zweifelsfrei bewiesen werden. Bevor die 70-Gen-Signatur klinisch eingesetzt wird, sollten daher die Daten der prospektiven internationalen MINDACT-Studie abgewartet werden, die in Deutschland von der Westdeutschen Studiengruppe (WSG) durchgeführt wird.



Foto: stockxpert

Onkologie in Orlando, Florida

Das jährliche Treffen der American Society of Clinical Oncology (ASCO) fand dieses Jahr vom 29. Mai bis 2. Juni in Orlando statt (www.asco.org). Insgesamt 29.600 Teilnehmer wurden gezählt. Aus Deutschland waren 1.258 Experten angereist, was in der Nationenstatistik Platz 2 hinter den USA bedeutet. Nach dem Besuch der Vorträge auf dem Kongress konnten unter anderem die Delfine in Sea-World bestaunt werden.

Tamoxifen und Komedikation

Der Tamoxifen-Stoffwechsel wird maßgeblich vom CYP-2D6-Metabolismus beeinflusst. Hier kann es zu interindividuellen Unterschieden aufgrund unterschiedlicher Genotypen, aber auch aufgrund von Komedikation kommen. Zwei Vorträge beschäftigten sich mit dem Einfluss von Psychopharmaka, die mit CYP-2D6-interferieren, auf den Krankheitsverlauf von Patientinnen unter adjuvanter Tamoxifentherapie.

Während Aubert et al. (Abstract CRA 508) an einem US-amerikanischen Kollektiv ($n = 1.298$ unter Tamoxifen, davon $n = 353$ mit gleichzeitiger CYP-2D6-Inhibitoreinnahme) eine signifikant verschlechterte 2-Jahres-Rückfallrate (13,9% vs. 7,5%; HR: 1,92; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 1,33–2,76; $p < 0,001$) unter entsprechender Komedikation zeigen konnten, wurde dieses Ergebnis von Dezentje et al. (Abstract CRA509) nicht bestätigt. Die niederländische Arbeitsgruppe konnte in ihrer Beobachtungsstudie ($n = 1.962$ mit Tamoxifen, $n = 215$ mit CYP-2D6-Inhibitor) keinen signifikanten Einfluss der Komedikation auf den Krankheitsverlauf unter adjuvanter Tamoxifentherapie feststellen ($p = 0,73$; HR: 0,95; KI: 0,60–1,50). Es zeigte sich jedoch, dass die Compliance mit der Tamoxifentherapie einen signifikanten po-

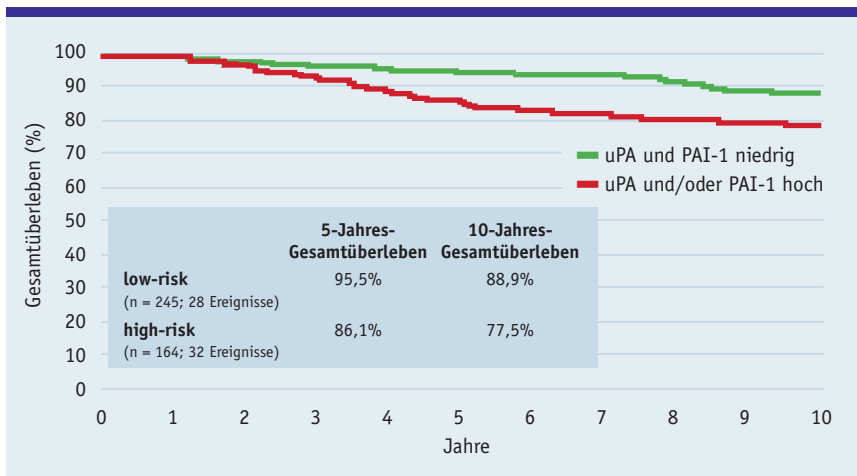


Abb. 1: Chemo-NO-Studie: Prognostischer Aussagewert von uPA/PAI-1 auf das Gesamtüberleben von Patientinnen mit frühem Mammakarzinom

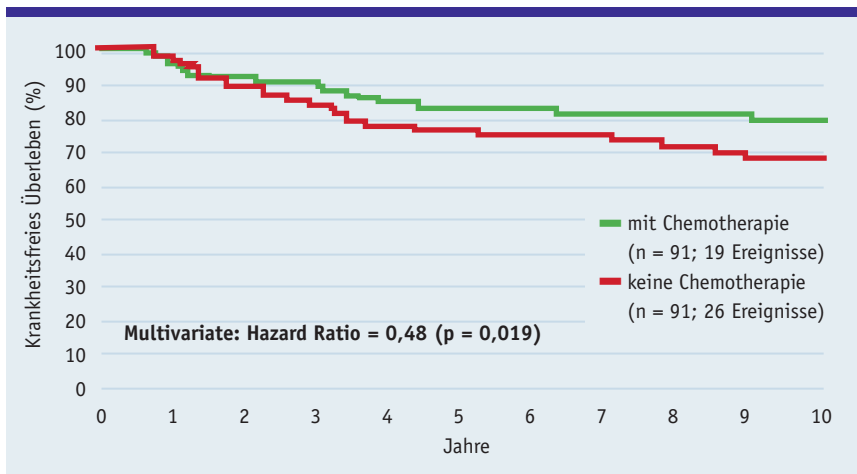


Abb. 2: Chemo-NO-Studie: Langzeit-Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie bei Patientinnen in der uPA/PAI-1-Hochrisikogruppe mit frühem Mammakarzinom

sitiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf hatte (93%-Adhärenz; p = 0,009; HR: 0,99; KI: 0,980–0,997). Diese nicht übereinstimmenden Beobachtungsdaten unterstützen jedoch zusammen mit den vorliegenden präklinischen Daten (Jin et al., JNCI 2005) die kritische Indikationstellung für potenzielle CYP-2D6-Inhibitoren während einer Tamoxifen-therapie.

Nutzen einer GnRH-Gabe

In der Posterdiskussionssitzung stellten Gerber et al. (Abstract 526) die ersten Ergebnisse der prospektiven randomisierten ZORO-Studie (GBG) vor. Darin wurde geprüft, ob beim Hormonrezeptor-negativen Mammakarzinom eine prophylaktische GnRH-Gabe den Er-

halt der Fertilität bei prämenopausalen Patientinnen begünstigt. Zwei Jahre nach Ende der (neo-)adjuvanten Chemotherapie zeigte sich kein substanzieller Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Zielkriterien: Unabhängig von der GnRH-Gabe kam es bei den meisten Patientinnen zum Wiedereinsetzen der Menses nach sechs Monaten (21 vs. 17 von jeweils 30; p = 0,42). Die mediane Zeit bis zum Wiedereinsetzen der Monatsblutung war ebenfalls nicht signifikant verschieden (6,25 vs. 7,13 Monate; p = 0,302). Eine prophylaktische Gabe von GnRH während der Chemotherapie scheint daher nach den ZORO-Daten nicht indiziert, zumal bei Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom durch GnRH eine

verringerte Effektivität der adjuvanten Chemotherapie nicht ausgeschlossen werden kann.

Das metastasierte Mammakarzinom

Die Vortragssitzung zum metastasierten Mammakarzinom auf dem ASCO 2009 hatte zwei Schwerpunkte: zum einen die Wirkung und Optimierung konventioneller Chemotherapie, zum anderen der Einsatz neuer zielgerichteter Substanzen in der HER2-negativen und HER2-positiven Situation.

Seidman et al. (Abstract 1000) zeigten in einer Studie mit Kombinationschemotherapie (Docetaxel + Gemcitabin/Capecitabin) gefolgt von einem geplanten Cross-over auf die jeweils noch nicht verwendete Monotherapie (Gemcitabin vs. Capecitabin), dass bei geplanter Sequenz die Reihenfolge wirksamer Substanzen keinen Unterschied im progressionsfreien wie im Gesamt-Überleben machte.

Mayordomo et al. (Abstract 1001) demonstrierten, dass eine Paclitaxel-Erhaltungstherapie nach einer Epirubicin-Paclitaxel-Sequenztherapie keinen Überlebensvorteil für die Patientinnen brachte (p = 0,7). Daniel Hayes (Michigan, USA), der die MBC-Chemotherapiestudien diskutierte, betonte ganz klar den Fortschritt durch die Vielfalt wirksamer Therapieoptionen und -konzepte bei der metastasierten Erkrankung.

Für die HER2-negative Situation wurden erstmals die Daten der RIBBON-1-Studie gezeigt (Robert et al., Abstract 1005), die den First-Line-Einsatz von Bevacizumab mit verschiedenen Chemotherapiepartnern untersuchte. Bevacizumab führte hierbei sowohl mit Taxan- bzw. Anthrazyklin-Chemotherapie (median 9,2 vs. 8,0 Monate; HR: 0,64; KI: 0,522–0,795; p < 0,0001) wie auch mit Capecitabin (medianes „progression-free survival“ 8,6 vs. 5,7 Monate; HR: 0,69; KI: 0,56–0,84; p = 0,0002) zu einer signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens. Beim HER2-positiven Mammakarzinom zeigte T-DM1, eine Weiterentwicklung von Trastuzumab mit einer an den Antikörper gekoppelten Chemotherapiesubstanz, eine Ansprechrate von 25% bei einer Clinical-Benefit-Rate von 35% trotz extensiver Vorbehandlung der Pa-

tientinnen mit Trastuzumab, Lapatinib und im Median drei Chemotherapien im metastasierten Stadium (Vogel et al., Abstract 1017).

PARP-Inhibitoren

In der ASCO-2009-Plenarsitzung mit den vielversprechendsten wissenschaftlichen Beiträgen zu den einzelnen Krankheitsentitäten hielt Joyce O'Shaughnessy (Dallas, USA) den Mammakarzinom-Vortrag zum Thema PARP-Inhibitoren (Krebszellen nutzen das Enzym PARP zur Reparatur von DNA-Schäden). In einer Phase-II-Studie konnte die Arbeitsgruppe beim triple-negativen Mammakarzinom zeigen, dass die Hinzunahme des PARP-Inhibitors BSI 201 zu einer Carboplatin/Gemcitabin-Kombination das progressionsfreie (6,9 vs. 3,3 Monate; HR: 0,34; $p < 0,0001$) wie auch das Gesamtüberleben (9,2 vs. 5,7 Monate; HR: 0,35; $p = 0,0005$) signifikant verbessern konnte (Abstract 3). Ein weiterer Beitrag zu einem zweiten PARP-Inhibitor (Olaparib) bestätigte die dosis-

abhängige Wirksamkeit dieses Therapieprinzips als Monotherapie bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen (Tutt et al., Abstract CRA 501).

Fazit

Der ASCO-Kongress 2009 brachte für das Mammakarzinom keine neuen Erkenntnisse, die heute oder morgen in unseren klinischen Alltag in Deutschland übernommen werden müssten. Die klaren und aktuellen Empfehlungen der AGO und der S3-Leitlinie geben den evidenzbasierten Handlungskorridor bei der Diagnostik und der Therapie des Mammakarzinoms vor – diese Empfehlungen sind auch nach dem ASCO 2009 zutreffend und aktuell.

Die Berücksichtigung der Tumorbiologie bei der Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie ist seit 2002 in den AGO-Leitlinien beim Nodal-negativen Karzinom empfohlen. Die Sequenz wirksamer Monotherapien in der metastasierten Situation zur Optimierung des therapeutischen Index (Wir-

kung vs. Nebenwirkungen) ist auch seit langem eine AGO-Empfehlung. Vielversprechende neue Substanzen, wie neue gegen HER2 gerichtete Therapien oder PARP-Inhibitoren, werden in nächster Zeit im Rahmen internationaler Studienkonzepte auch in Deutschland verfügbar sein.

Das 2. COMBATing Breast Cancer Meeting vom 13.–14. November 2009 in Köln (www.combating.de) wird viele der neuen Ansätze vom ASCO 2009 erneut aufgreifen und in ihren Kontext rücken. Schwerpunkt dieses Meetings sind: „Neue Therapeutika und translationale Forschung beim Brustkrebs – was ist wichtig für den Kliniker“ und „Therapiefortschritte und neue Therapieoptionen beim frühen und beim fortgeschrittenen Mammakarzinom“, die eingehend und kritisch beleuchtet werden.

Prof. Dr. med. Nadia Harbeck

Brustzentrum der Universitätsklinik Köln
Kerpener Straße 34
50931 Köln