

08. April 2006

Brustkrebstherapie – Trends und Perspektiven

San Antonio Breast Cancer Symposium

Die Therapie des Mammakarzinoms wird immer differenzierter. Dieser Trend bestätigte sich erneut auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium. Daraus ergeben sich interessante Perspektiven, die auf einem Post-San-Antonio-Symposium in München diskutiert wurden.

Translationale Forschung bietet interessante Perspektiven in der Therapie des Mammakarzinoms

Translationale Forschung ist das Bindeglied zwischen Grundlagenforschung und klinischer Anwendung. Auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium wurden etwa 1200 Abstracts zu diesem Forschungsgebiet präsentiert. Davon hat PD Dr. Janni, München, 4 Studien herausgegriffen, die beispielhaft Perspektiven aufzeigen, welche Diagnostik, Prognoseeinschätzung und Therapie des Mammakarzinoms in Zukunft verbessern könnten.

Genexpressionsprofil

Durch Nachweis einer Gensignatur wird versucht, ein Profil zu erstellen, um eine noch präzisere Prognoseeinschätzung vornehmen zu können. Die erste große Studie hierzu beim Mammakarzinom stammt von van de Vijver und seiner Arbeitsgruppe und ist im Jahr 2002 im NEJM erschienen. Sie untersuchten 115 Tumoren und erstellten ein Profil anhand von 76 Genen, mit denen sich ein eindrucksvoller Unterschied im krankheitsfreien Überleben nach 5 Jahren und Gesamtüberleben für Patientinnen mit einer sog. „good signature“ und einer „poor signature“ aufzeigen ließ. In San Antonio wurde dazu eine Validierungsstudie mit 180 Patientinnen vorgestellt, welche die Ergebnisse aus der ersten Studie reproduzieren konnte. Die Zahlen sind weiterhin sehr limitiert, räumte Janni ein, auch stünde die Validierung in der Praxis weiterhin aus.

Minimal residual disease

Ein weiteres Thema in San Antonio war die „Minimal residual disease“: Dazu stellte Janni eine Studie der „Collaborative Group Bone Marrow Micrometastasis“ (Braun et al.) vor, in der das 10-Jahresüberleben von 4703 Brustkrebspatientinnen aus 9 Studienzentren analysiert wurde. Bei etwa einem Drittel der Patientinnen wurden disseminierte Tumorzellen im Knochenmark gefunden. Der Knochenmarkstatus stellte sich in der multivariaten Analyse neben dem Lymphknotenstatus als wichtiger, unabhängiger Prognosefaktor im Langzeitfollow-up (> 5 Jahre) heraus. Klare Prognoseunterscheidungen konnten getroffen werden sowohl bei Patientinnen mit frühen Tumoren (T1 N0) ohne systemische adjuvante Therapie, als auch bei Patientinnen, die nur eine endokrine Therapie oder nur eine Chemotherapie erhalten hatten. Das Fazit von Janni: „Level 1 of Evidence ist erreicht, die Validierung der prognostischen und therapeutischen

Relevanz steht allerdings noch aus.“

Nanotechnologie

Die Nanotechnologie war ein Thema in San Antonio, das durch ein eigenes Minisymposium „geadelt“ wurde, so Janni. Darunter versteht man die Herstellung sphärischer Nanopartikel mit einer Metalloberfläche, meist Gold. Für die Diagnostik sind diese Partikel von Bedeutung, da sie eine genauere optische Darstellung ermöglichen. Die Nanopartikel sind stabil gegen Denaturierung und können mit Biomolekülen, z.B. Viren oder Virenbestandteilen durch Konjugierung beladen werden. Somit bestünde auch die Möglichkeit, eine Reihe von Therapeutika direkt zu den Tumorzellen zu transportieren. Janni ist überzeugt, dass die Nanotechnologie in Zukunft sowohl eine diagnostische wie auch eine therapeutische Rolle spielen wird – obwohl sie jetzt noch sehr weit von der klinischen Praxis entfernt ist.

Luminal Subtypes

ER-positive Mammakarzinome sind klinisch sehr heterogen, weshalb man sie in bestimmte molekulare Subgruppen einteilt, die entsprechend dem Risikoprofil als Luminal Subtypes A, B oder C beschrieben werden. Diese Luminal Subtypes sind aber bislang nur sehr inkonsistent charakterisiert. Mit der Erstellung eines Genexpressionsprofils von 168 Tamoxifen-behandelten Patientinnen mit ER-positivem Brustkrebs im Frühstadium versuchten C. Sotiriou und seine Arbeitsgruppe, die Einteilung in Subtypen zu verfeinern, um so das Risiko für das Wiederauftreten von Brustkrebs besser bestimmen zu können. Verschiedene Gen-Gruppen konnten identifiziert werden, die für Frauen mit ER-positivem Brustkrebs ein hohes Risiko für das Wiederauftreten von Brustkrebs unter Tamoxifentherapie mit hoher Sicherheit vorhersagen. Tatsächlich bietet die multivariate Analyse des „Genomic Grade“ die höchste Prädiktion für das Therapieansprechen auf Tamoxifen. Laut Janni ist dies der erste Nachweis dafür, dass die Gensignatur in Zukunft bei der Therapieprädiktion und der Therapieplanung eine Rolle spielen könnte.

Die deutsche SUCCESS-Studie beinhaltet ebenfalls einen translationalen Forschungsschwerpunkt. Untersucht wird, ob sich das Risiko für das Entstehen eines Rezidivs durch das Monitoring von zirkulierenden Tumorzellen und/oder durch die Kontrolle des Tumormarkers CA 27.29 (zu Beginn der Therapie, nach Ende der Chemotherapie, nach 2 und nach 5 Jahren) vorhersagen lassen. Die Studie ist offen für nodalpositive Patientinnen oder nodal negativen High-Risks Patientinnen (e-mail: success@med.uni-muenchen.de).

Primär systemische Therapie

Die primär systemische Therapie (PST) ist eine Alternative für das klassische Vorgehen (Op gefolgt von adjuvanter Therapie) und mit keinem Nachteil für die Patientin verbunden, wie das 8- und 10-jährige Follow up der NSABP-B18 bestätigt. Vorteil der PST gegenüber der adjuvanten Therapie ist die geringere operative Radikalität und dass die PST prädiktive Informationen liefert. Der beste Surrogatparameter für das Überleben ist die pathologische Komplettremission. Sie lässt sich bei Her2 überexprimierenden Patientinnen durch die Hinzunahme von Herceptin deutlich steigern. Dies bestätigen die in San Antonio mit Spannung erwarteten Ergebnisse der TECHNO-Studie.

In dieser einarmigen Phase-II-Studie erhielten 230 Her2neu positive Patientinnen 4 Zyklen EC, gefolgt von 4 Zyklen Paclitaxel und Herceptin, postoperativ wurde die Herceptin-Therapie 9

Monate weiter geführt. Es konnte eine pCR-Rate von über 40% erreicht werden. In der neoadjuvanten AGO-Studie GeparQuattro erhält deshalb jede Her2neu positive Patientin von Beginn an Herceptin, berichtete Prof. J.-U. Blohmer, Frauenklinik Sankt Gertrauden Krankenhaus, Berlin. Der Her2neu-Status an sich ist kein prädiktiver Faktor für die pathologische Komplettremission unter einer Taxan-haltigen Therapie, so Blohmer. Hingegen ist der Hormonrezeptorstatus ein sehr guter prädiktiver Faktor, wie auch eine Analyse von 5 Studien zur PST mit Anthrazyklin oder Taxan-haltigen Chemotherapien an 1018 Patientinnen ergeben hat (M.D. Anderson). Bei hormonezeptornegativen Patientinnen betrug die pCR 20,6%, bei den hormonezeptorpositiven 5,6%. Für Patientinnen mit pathologischer Komplettremission spielt der Hormonrezeptorstatus im weiteren Verlauf jedoch keine Rolle mehr, betonte Blohmer. Eine höhere Rate klinischer Komplettremissionen lässt sich auch durch eine Modifikation der Chemotherapie erreichen: In der GEPARDUO-Studie ermöglichte die Gabe von 4 Zyklen AC, gefolgt von 4x Docetaxel als PST eine höhere Rate an Brust erhaltenden Therapien, verglichen mit einer dosisdichten zweiwöchentlichen Gabe von vier Zyklen Doxorubicin und Docetaxel (66 vs. 75 %, $p < 0,01$). Eine retrospektive Analyse dieser Studie zeigte, dass die Rate der BET stark mit der klinischen Ansprechrate korrelierte.

Adjuvante Brustkrebstherapie im Wandel

Schwerpunkte zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms beim San Antonio Breast Cancer Symposium waren der Einsatz von Herceptin, der Stellenwert der taxanhaltigen versus der nicht-taxanhaltigen Therapien sowie der beste Einsatz der Taxane.

Adjuvante Herceptin-Therapie

Alle bisherigen Studien zur adjuvanten Herceptin-Therapie bei Her2neu positiven Mammakarzinomen weisen sehr konsistente Ergebnisse auf. Wie PD Dr. Jens Huober, Tübingen, berichtete konnte in den beiden amerikanischen Studien NSABP-31 und N9831 (4x AC – 4x Paclitaxel +/- Herceptin), durch den Einsatz von Herceptin eine Halbierung der Rezidivrate erreicht werden, ebenso in der Studie HERA, in der ein pragmatischer Ansatz gewählt wurde und kein festes Chemotherapieschema vorgegeben war.

In San Antonio wurde die Studie BCIRG 006 vorgestellt, die ebenfalls die Ergebnisse der drei genannten Studien unterstützt. Her2neu positive Patientinnen waren in 3 Therapiearme randomisiert worden (4x AC – 4x Docetaxel +/-Herceptin; 6x Docetaxel + Platinsalze + Herceptin). Herceptin wurde jeweils über ein Jahr verabreicht. Etwa ein Drittel der Patientinnen in dieser Studie waren nodalnegativ. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im rezidivfreien Überleben zugunsten der beiden Herceptin-haltigen Regime (Krankheitsfreies ÜL: AC-TH: 84%, TCH: 80%, AC-T: 73%). Die besten Ergebnisse zeigte die Sequenz AC, gefolgt von Docetaxel + Herceptin (AC-TH). Allerdings waren die kardiotoxischen Ereignisse in diesem Therapiearm etwa doppelt so hoch wie im nicht Herceptin-haltigen Arm (AC-T). Interessanterweise wurde jedoch keine erhöhte Toxizität im Anthrazyklin-freien Arm (TCH) beobachtet.

In der BCIRG 006 gab es auch eine prospektive Untersuchung von Biomarkern, unter anderem von Topoisomerase II. Es zeigte sich, dass bei 65% der Patientinnen die Topoisomerase II nicht amplifiziert und bei rund 35% amplifiziert ist. Patientinnen, die keine Amplifikation aufwiesen, profitierten von beiden Herceptin-halten Regime gleichermaßen (AC – TH und TCH), während Patientinnen mit einer Ampflifikation einen größeren Benefit von der Anthrazyklin-haltigen Therapie hatten. Huober: „Möglicherweise ist die Topoisomerase II ein Prädikto dafür, wann wir

auf die Anthrazyklin-haltige Therapie in dieser Situation verzichten können.“

Kürzere Antikörpertherapie ist ebenfalls hoch effektiv

Die finnische Studie Fin HER, die ebenfalls in San Antonio vorgestellt wurde, verglich bei 1010 Patientinnen mit axillär nodalpositivem Brustkrebs oder nodalnegativem Brustkrebs mit erhöhtem Risiko Docetaxel mit Vinorelbin (je 3 Zyklen), gefolgt von jeweils 3 Zyklen FEC (Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid) zur adjuvanten Therapie des frühen Mammakarzinoms. Die 232 Frauen mit Tumoren, die HER2/neu überexprimierten, erhielten außerdem randomisiert 9 Wochen lang (jeweils einmal pro Woche) eine Begleittherapie mit Trastuzumab oder keine solche Behandlung. Primärer Endpunkt war das rezidivfreie Überleben, das nach 3 Jahren mit Docetaxel besser war als mit Vinorelbin (91 vs. 86%, HR 0,58). Das Gesamtüberleben unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen. Bei den Patientinnen mit Her2neu positivem Brustkrebs hatten diejenigen, die Trastuzumab erhielten, ein besseres rezidivfreies 3-Jahresüberleben als diejenigen, die den Antikörper nicht erhalten hatten (89 vs. 78%). Mit einer Hazard ratio von 0,42 halbierte sich das Risiko ein Rezidiv zu erleiden oder zu sterben, auch wenn der Antikörper nur über 9 Wochen gegeben wurde. PD Dr. Kay Friedrichs, Leiter des Mammazentrums Hamburg, war von der Wirksamkeit und der besseren Praktikabilität der 9wöchigen Applikation besonders beeindruckt.

Taxan-haltige versus nicht Taxan-haltige Chemotherapie

Zur Frage nach dem Stellenwert einer Taxan-haltigen versus einer nicht Taxan-haltigen Chemotherapie stellte die GEICAM-Gruppe ihre Studie 9906 vor. Eingeschlossen waren 1248 nodalpositive Frauen, die in 2 Gruppen randomisiert wurden und 6x FEC oder 4x FEC, gefolgt von 8x Paclitaxel weekly (100 mg/m²) erhielten. Beim krankheitsfreien Überleben zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Taxan-haltige Therapie, nicht jedoch beim Gesamtüberleben. Erwartungsgemäß waren mehr Neuropathien unter der Taxan-haltigen Therapie aufgetreten (Grad 3: 4% vs. 0%).

Eine zweite Studie zur Frage Taxan-haltige vs. nicht Taxan-haltige Therapie kam von Jones et al. von der US Oncology Group. Sie stellten die Ergebnisse eines Vergleichs AC vs. TC (Docetaxel-Cyclophosphamid) vor. Eingebunden waren in diese Studie 1016 Patientinnen, ca. die Hälfte von ihnen war nodal-negativ. Patientinnen mit nodalpositivem Brustkrebs wiesen in der Mehrzahl 1-3 befallene Lymphknoten auf. Auch hier zeigte sich ein signifikant besseres krankheitsfreies Überleben (HR 0,67) sowie ein tendenziell besseres Gesamtüberleben mit der Taxan-haltigen Therapie. Hämatologische Nebenwirkungen wurden unter beiden Regimen selten beobachtet, im AC-Regime war Übelkeit/Erbrechen häufiger, unter TC-Regime kamen Ödeme, Myalgien und Arthralgien. Huober: „Damit kann Docetaxel-Cyclophosphamid als neuer Anthrazyklin-freier Standard gelten.“

Welche Taxan-Applikation?

Zur Frage nach der besten Taxan-Applikation wurde die Studie BCIRG 005 vorgestellt (TAC vs. AC-T). Beide Regime zeigten ein tolerables Nebenwirkungsspektrum, wenngleich mehr febrile Neutropenien unter TAC und mehr Neuropathien unter AC-T aufgetreten waren. Die Effektivitätsdaten zu dieser Studie stehen noch aus. Die Interimsresultate der E1199-Studie (Dr. John Sparano von Eastern Cooperative Oncology Group) verglich die Effektivität einer wöchentlichen Taxantherapie mit einer dreiwöchigen Gabe. Gleichzeitig wurden die beiden Taxane Docetaxel und Paclitaxel gegenübergestellt. Alle Patientinnen erhielten 4 Zyklen Doxorubicin und Cyclophosphamid gefolgt von einer Paclitaxel-Therapie (entweder 80 mg/m²

wöchentlich über 12 Wochen oder 4 Zyklen 175 mg/m² alle 3 Wochen) oder Docetaxel (35 mg/m² wöchentlich über 12 Wochen oder 4 Zyklen 100 mg/m² alle 3 Wochen). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Taxanen bezüglich des krankheitsfreien Überlebens festgestellt werden, andererseits ergab sich aber auch keine signifikante Differenz durch die verschiedenen Verabreichungsweisen. Es zeigte sich lediglich ein Trend zugunsten 3-wöchentlich Docetaxel vs. 3-wöchentlich Paclitaxel sowie ein Trend innerhalb der Paclitaxel-Arme zugunsten des wöchentlichen Regimes.

Metastasiertes Mammakarzinom

Beim metastasierten Mammakarzinom stehen eine Fülle von therapeutischen Optionen zur Verfügung. PD Dr. Kay Friedrichs, Hamburg, konzentrierte sich in seinem Vortrag deshalb bewusst auf 2 Studien, die ihm für die Praxis relevant erschienen sowie richtungsweisend für künftige Therapieansätzen sein könnten.

Zirkulierende Tumorzellen im Vollblut zur Prognoseeinschätzung und Therapieplanung

Besonders beeindruckt war Friedrichs von einem Grundlagensymposium, auf dem D. Hayes und MJ Ellis, Ann Arbor, eine Arbeit vorstellten, in der sie zirkulierende Tumorzellen im Vollblut von Patientinnen mit einem Mammakarzinom markierten und so deren Konzentration bestimmten (Abstract Nr. 6). Es gelang der Nachweis, dass Patientinnen mit einer geringen Konzentration zirkulierender Tumorzellen ein längeres rezidivfreies und Gesamtüberleben hatten, als Patientinnen mit hohen Konzentrationen. Bereits nach wenigen Wochen systemischer Therapie ist erkennbar, ob ein Response, nachgewiesen am Rückgang peripherer Tumorzellen, ein längeres Überleben in Aussicht stellt. Friedrichs: „Dieser diagnostische Ansatz könnte in einem gut geführten Routinelabor mitlaufen und in Zukunft – bei aller Vorsicht und Zurückhaltung gesprochen – eine Möglichkeit bieten, die Tumoren besser zu differenzieren und damit gezielter auf die Substanzauswahl und die klinische Situation eingehen zu können.“

Kombinationstherapie mit Bevacizumab und einem Taxan verdoppelte rezidivfreies Überleben

Etwa 10 Abstracts wurden in San Antonio zu neuen Substanzen vorgestellt, darunter die Zwischenanalyse einer randomisierte Phase-III-Studie von KD Miller et al. (E2100, Abstract Nr. 3), in der beim fortgeschrittenen Mammakarzinom eine Paclitaxel-Monotherapie mit der Kombination Paclitaxel plus Bevacizumab verglichen wurde. Pro Therapiearm wurden 350 Patientinnen eingeschlossen. Die kombinierte Applikation von Bevacizumab und Paclitaxel verlängerte im Vergleich zur Monotherapie signifikant die Ansprechraten (13,8 vs. 29,9%) und das progressionsfreie Überleben (6,11 vs. 11,4 Monate). Nach einer Subgruppenanalyse profitierten alle Patientinnen signifikant mit Ausnahme der älteren Patientinnen (65-85 Jahre). Mit weiteren Zwischenanalysen ist laut Friedrichs in 6-12 Monaten zu rechnen. Durch diese Ergebnisse haben sich für Bevacizumab, ähnlich wie beim Herceptin, die Weichen Richtung adjuvante Therapie gestellt.

as

Quelle: *Adjuvante Brustkrebstherapie im Wandel – Neues aus San Antonio, München, 10-11. Februar 2006.*

Veranstalter: Sanofi-Aventis.