

mit
topgynonko

In dieser Ausgabe:

topgynonko

HER2-positiver Brustkrebs
Welche Patientinnen profitieren
von Trastuzumab?

Hormonrezeptor-positiver
Brustkrebs
Adjuvante Therapien mit Anti-
Estrogenen und Aromatase-
inhibitoren

Fachliteratur

Anastrozol und Goserelin bei
prämenopausalen Frauen mit
metastasiertem Brustkrebs

Einfluss von Brustdichte,
Menopause und HRT auf das
Brustkrebsrisiko

Mit Risedronat gegen
Aromataseinhibitor-induzierte
Knochenverluste

TARGIT-Verfahren: Gezielte
intraoperative Radiotherapie
des frühen MammaCa



auch im Internet: www.topgyn.info

Anzeige

topgynonko

53_HER2-positiver Brustkrebs
Welche Patientinnen profitieren von Trastuzumab?

58_Hormonrezeptor-positiver Brustkrebs
Adjuvante Therapien mit Anti-Estrogenen und
Aromataseinhibitoren

Fachliteratur

63_Anastrozol und Goserelin bei prämenopausalen
Frauen mit metastasiertem Brustkrebs

63_QuaMaDi-Programm
Bessere Heilungschancen durch verbesserte
Brustkrebs-Diagnostik

64_Brustkrebsrisiko: Einfluss von Brustdichte,
Menopause und HRT

64_Risedronat zur Verhinderung Aromataseinhibitor-
induzierter Knochenverluste

65_TARGIT-Verfahren: Gezielte intraoperative Radio-
therapie des frühen MammaCa

66_Carboplatin plus Paclitaxel mit und ohne Gemcitabin
bei Ovarkrebs

66_Tolerierbarkeit von PLD/Oxaliplatin bei rezidiviertem
Ovarialkrebs

Pharmaforum

67_Mit Denosumab weniger Frakturen, höhere
Knochenfestigkeit und bessere Compliance

67_Weichteilsarkome und Ovarialkarzinom:
Mit Trabectedin zur zielgerichteteren Therapie

68_Switch von Tamoxifen auf Aromatasehemmer
hat höchsten Empfehlungsgrad

69_Überaktive Blase:
Patienten individuell auf Anticholinergika einstellen

69_Gerinnungsstörungen in der gynäkologischen Praxis

70_Folatversorgung wichtig für optimalen Schwangerschafts-
verlauf und frühkindliche Entwicklung

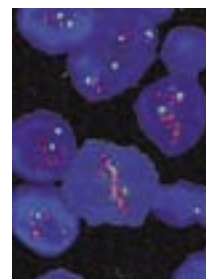
70_Stammzellen aus Nabelschnurblut

71_Klinische Phase-III-Studie mit Afatanib

71_ **Impressum**



topgynonko (53-66)
Topmedizin in der
gynäkologischen Onkologie



53_FISH-Nachweis der
Amplifikation von HER2
und CEP17

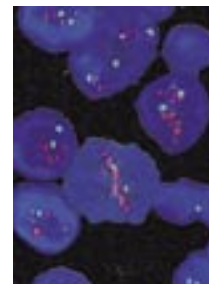


Systemische adjuvante
Therapie bei Brustkrebs
beugt lokalen und
Fernrezidiven vor.

Anzeige

HER2-positiver Brustkrebs

Welche Patientinnen profitieren von einer Therapie mit Trastuzumab?



Als der epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2) im Jahr 1985 von zwei Laboratorien unabhängig voneinander entdeckt wurde, war das Onkogen Stoff für ein renommiertes Wissenschaftsjournal und blieb das auch, als zwei Jahre später klinische Implikationen der *HER2*-Amplifikation publiziert wurden. Seither ist HER2-positiver Brustkrebs mit der Option eines personalisierten, zielgerichteten Therapieansatzes zum Dauerbrenner in medizinischen Fachzeitschriften geworden. War die Diagnose eines HER2-positiven Mammakarzinoms zunächst eindeutig mit einer ungünstigen Prognose in Verbindung zu bringen, konnte ein HER2-positiver Status bei Brustkrebs durch die Entwicklung von Trastuzumab (Herceptin) – ein humanisierter, monoklonaler Antikörpers gegen HER2 – eher in einen Überlebensvorteil gewandelt werden. Nachdem mit Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapien sogar bei metastasiertem Brustkrebs ein Überlebensvorteil erzielt werden konnte, hat sich die Behandlung mit dem Antikörper in Verbindung mit verschiedenen Chemotherapien in großen Studien auch in der adjuvanten Situation bei Patientinnen mit frühem HER2-positivem Brustkrebs als wirksam erwiesen. Aufgrund der hohen Effizienz von Trastuzumab beim Mammakarzinom ist es insbesondere von Bedeutung, sämtliche Patientinnen identifizieren zu können, die von der Antikörper-Therapie profitieren können.

Brustkrebswachstum ist von Impulsen abhängig, die extern an die einzelnen Tumorzellen durch Signaltransduktion über die Zellmembran-ständigen Rezeptoren von Wachstumsfaktoren herangetragen werden. Wachstumsfaktoren sind extrazelluläre Signalmoleküle und erreichen die Brustkrebszellen hauptsächlich auf auto- und parakrinem Weg. Für die Tumorbilogie von Brustkrebs spielen insbesondere epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptoren eine Rolle. Die Rezeptor-Familie umfasst vier unterschiedliche Tyrosinkinasen: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor EGFR (HER1, ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) und HER4 (ErbB4). Die Rezeptoren gleichen sich insofern, als sie alle eine extrazelluläre Ligandenbindungsdomäne, eine durch

die Zellmembran reichende Domäne und eine zytoplasmatische, die Tyrosinkinase-Funktion beinhaltende Domäne besitzen. Von HER1, HER3 und HER4 sind im Gegensatz zu HER2 spezifische Liganden identifiziert worden. In ihrer Liganden-aktivierten Form bilden HER1, 3 und 4 Homo- oder Heterodimere. Bevorzugter Bindungspartner ist HER2, der in einer offenen Konformation vorliegt und konstitutiv aktiviert ist.

Wann ist ein Tumor HER2-positiv?

Die Nützlichkeit des HER2-Status als prognostischer oder prädiktiver Marker hängt einerseits von der sinnvollen Definition eines HER2-positiven Tumors und andererseits von der Verlässlichkeit der HER2-Tes-

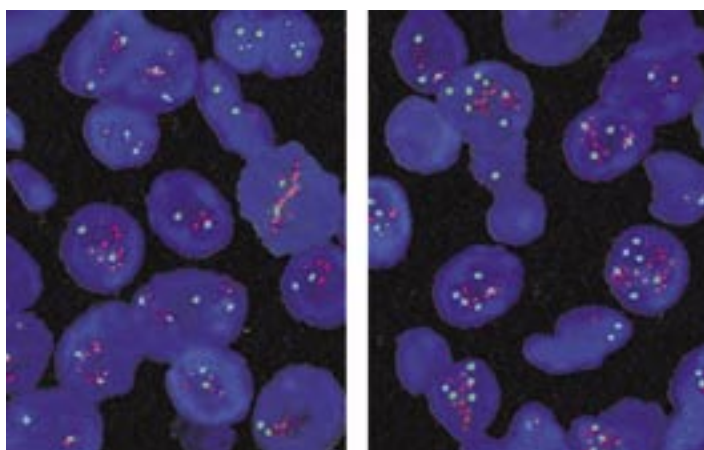


Abb. 1: FISH-Nachweis der Amplifikation von *HER2* (rot) und CEP17 (grün). Normale (links) und polysomatische CEP17 (rechts).

tung ab. Weltweit anerkannte Richtlinien hierfür kamen durch eine Zusammenarbeit der American Society of Clinical Oncology und dem College of American Pathologists (ASCO/CAP) zustande [1].

Immunhistochemische Bestimmung einer *HER2*-Überexpression

Zur Bestimmung des *HER2*-Status werden im Wesentlichen zwei Methoden angewandt. Mit dem immunhistochemischen (IHC)-Verfahren lässt sich das Rezeptorprotein durch einen markierten Antikörper auf Gewebeschnitten des Tumors lokalisieren und semi-quantitativ analysieren. Bei dieser Methode wird der IHC-Status von Brustkrebs durch den Histopathologen mit 0, 1+, 2+ oder 3+ bewertet.

Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung zum Erkennen einer *HER2*-Amplifikation

Die zweite Methode zielt darauf ab, eine Amplifikation

des *HER2*-Gens auf dem langen Arm von Chromosom 17 (17q 12-21) in einzelnen Tumorzellen sichtbar zu machen. Hierbei kommen mit einem Fluoreszenzfarbstoff markierte komplementäre DNA-Sequenzen des *HER2* zum Einsatz, die in situ mit der Kern-DNA von Zellen hybridisieren (**Abb. 1**, links). Die eher quantitative Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)-Methode wird alternativ zu IHC angewandt oder dient der Bestätigung nicht eindeutiger IHC-Bewertungen.

Aneuploidie: Veränderte Anzahl der *HER2*-Genkopien

Zu einer veränderten Zahl von *HER2*-Genkopien kann neben der Gen-Amplifikation auch Aneuploidie, d.h. eine numerische Chromosomenaberration beitragen. Der Ploidiegrad kann hierbei Null (Fehlen eines homologen Chromosomenpaares; Nullosonomie), eins (Fehlen eines einzelnen Chromosoms, Monosomie) oder drei und darüber hinaus (ein oder mehrere überschüssige homologe Chromosomen, Trisomie ... Polysomie) betragen. Zu Polysomie kommt es durch Non-Disjunktion von Chromosomen im Rahmen der mitotischen Teilung. In Mammatumoren kommt Polysomie 17 häufig vor. Berichte reichen von 13 % bis 46 % je nach untersuchter Patientinnen-Population und Definition der Polysomie 17 (**Abb. 1**, rechts).

Der Bestimmung des Ploidiegrades von Chromosom 17 kommt für sich keine klinische Bedeutung zu. Andererseits wird der Grad der *HER2*-Amplifikation häufig als Verhältnis *HER2*/centromere enumerator probe for chromosome 17 (CEP17) ausgedrückt.

FISH versus quantitative RT-PCR

In einer aktuell publizierten Untersuchung waren in einer Fallkontrollstudie Bestimmungen des *HER2*-Status mit FISH und quantitativer Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) durch Zentrallabors verglichen worden. Die Übereinstimmung beider Methoden nach den ASCO/CAP-Richtlinien betrug 98 % (95% CI, 96 % bis 99 %). Von 568 Brustkrebs-Patientinnen waren 67 (12 %) nach der FISH-Methode und 60 (11 %) nach RT-PCR als *HER2*-positiv eingestuft worden. Das Mortalitätsrisiko war für *HER2*-positive Patientinnen höher als für *HER2*-negative Patientinnen [2].

HER2-Status in Gewebeproben aus Nadelbiopsien

Jüngst wurden die Ergebnisse einer multi-institutionellen deutschen Untersuchung publiziert, in der der *HER2*-Status in Gewebeproben aus Nadelbiopsien mit denen aus operativ entferntem Gewebe verglichen wurden [3]. Zuvor war über bis zu 20 % falsch positiver Ergebnisse bei *HER2*-Bestimmungen in Probenmaterial aus Kernnadelbiopsien berichtet worden. In der aktuellen Studie erwiesen sich die Festlegungen auf einen

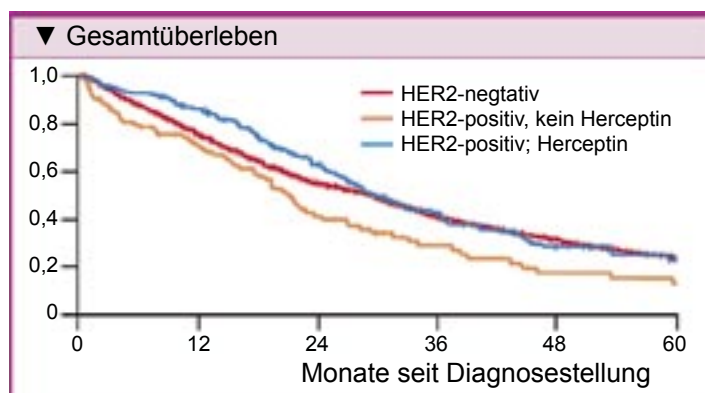


Abb. 2: Seit der Einführung von Herceptin hat sich die Prognose des *HER2*-positiven metastasierten Mammakarzinoms deutlich verbessert. Nach Daten aus dem Jahr 2010 wirkt sich der *HER2*-positive Status bei Brustkrebs nicht länger negativ aus [4].

IHC 3+ Score in vier der fünf teilnehmenden Laboratorien als zuverlässig. An den fünf Laboratorien waren insgesamt 500 Kernnadelbiopsien und die zugehörigen bei der Operation erhaltenen Gewebe mit IHC bewertet und bei IHC 2+ und 3+ Scores durch ein Zentrallabor mittels FISH bestätigt worden.

Überlebensvorteil durch Trastuzumab bei HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs

Seit nunmehr zehn Jahren gibt es mit Trastuzumab (Herceptin®) einen humanisierten monoklonalen Antikörper, der hochspezifisch gegen die extrazelluläre Domäne von HER2 gerichtet ist. Seine Wirksamkeit bei HER2-positivem Brustkrebs drückte sich nicht nur in einer hohen Rate an objektiviertem Ansprechen und einem signifikant verlängertem progressionsfreien Überleben aus, sondern es trat auch der sehr seltene Fall ein, dass eine neue Therapie beim Mammakarzinom in der metastasierten Situation ihre Effektivität in einer randomisierten, kontrollierten Studie durch eine deutliche Verlängerung der Überlebenszeit unter Beweis stellen konnte: Denn wird Trastuzumab bei einer Anthrazyklin- oder Taxan-basierten Chemotherapie zusätzlich gegeben, reduzierte sich das unmittelbare Mortalitätsrisiko gegenüber der alleinigen Chemotherapie signifikant. Der HER2-positive Status bei metastasiertem Brustkrebs ist nicht länger mit einer verschlechterten Prognose verbunden (**Abb. 2**) [4].

Trastuzumab bei Brustkrebs in der Adjuvanz

Eine Substanz, die beim metastasierten Brustkrebs ein längeres Überleben ermöglicht, nährt Hoffnungen, auch bei einem früheren Einsatz in der (neo-)adjuvanten Situation zur Heilung von Brustkrebs beitragen zu können. Zwischen 2000 und 2005 wurden deshalb vier große Phase-III-Studien gestartet, in denen Trastuzumab in der Adjuvanz getestet wird:

Herceptin Adjuvant (HERA)-Studie

Die internationale, multizentrische Studie dient dem Vergleich der ein- und zweijährigen Trastuzumab-Behandlung mit der bloßen Beobachtung im Anschluss an eine standardisierte Chemotherapie bei Frauen mit HER2-positivem Brustkrebs. Ein Vergleich der 4-Jahres-Daten des Arms mit einjähriger Trastuzumab-Behandlung und dem Beobachtungsarm zeigt einen Benefit beim krankheitsfreien Überleben zugunsten Trastuzumab von 6,4 % (**Abb. 3**). Allerdings wird die Intention-to-treat-Analyse durch extensives selektives Cross over erheblich beeinflusst [5].

In Subgruppenanalysen nach Lymphknotenstatus und nach Steroidhormonrezeptor-Status ermittelten

Untch et al. (2008) für die definierten Untergruppen eine ähnlich stark ausgeprägte Verminderung des Rezidivrisikos – auch in den Gruppen mit relativ niedrigem Rezidivrisiko [6].

In der HERA-Studie wurde auch untersucht, ob der IHC-HER2-Status (2+, 3+), der Grad der FISH-Amplifikation (*HER2/CEP17*) bzw. Zahl der Genkopien von *HER2*) oder Polysomie das Krankheitsergebnis bei HER2-positivem Brustkrebs signifikant beeinflussen. Bei einer Analyse der zentral ermittelten FISH-Ergebnisse der 1-Jahr-Trastuzumab- und Kein-Trastuzumab-Arme wurden nach einem medianen Follow-up von zwei Jahren keine Anhaltspunkte für einen verminderten Benefit bei Patientinnen mit dem HER2-Status IHC2+ FISH+ gefunden. Der Grad der HER2-Amplifikation beeinflusst Prognose und Benefit einer adjuvanten Trastuzumab-Behandlung von Patientinnen nach einer adjuvanten Chemotherapie nicht [7].

BCIRG 006

In der Studie wird Trastuzumab in Kombination mit zwei Docetaxel-haltigen Chemotherapien an mehr als 3 000 HER2-positiven Brustkrebs-Patientinnen in der adjuvanten Situation geprüft. In einem Studien- und im Kontrollarm wurde mit der Standard-Chemotherapie von vier Zyklen Doxorubicin/Cyclophosphamid gefolgt von Docetaxel behandelt, wobei im Studienarm ab Beginn der Taxan-Therapie zugleich mit der Trastuzumab-Behandlung für ein Jahr begonnen wurde. Im anthrazyklinfreien Studienarm wurden sechs Zyklen Docetaxel plus Carboplatin von Anfang an mit Trastuzumab kombiniert.

Die dritte Auswertung der Studie wurde nach einem Follow-up von median 65 Monaten mit insgesamt

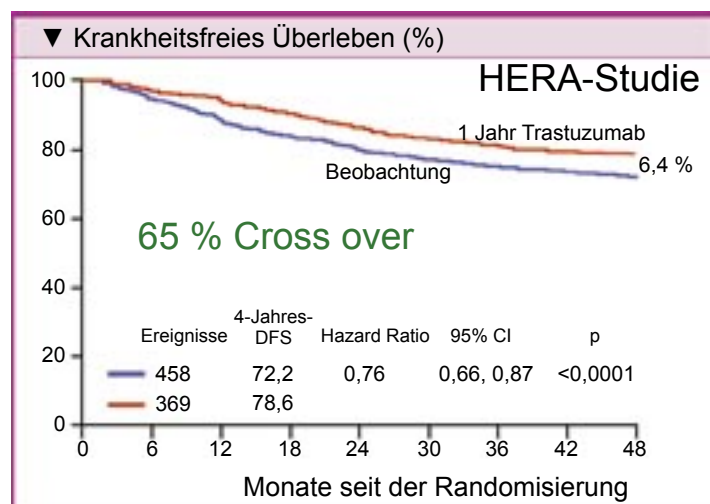


Abb. 3: HERA-Studie: Intention-to-treat-Analyse des 4-Jahres-krankheitsfreien-Überleben (DFS) im 1-Jahr-Trastuzumab- und Beobachtungsarm der HERA-Studie [5].

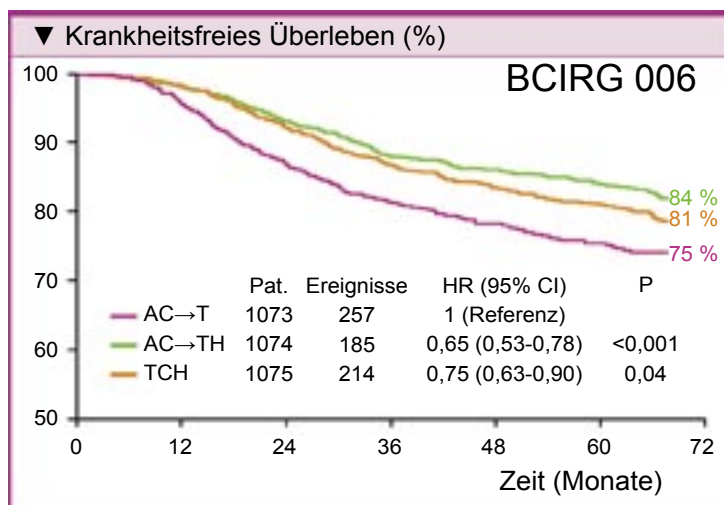


Abb. 4: BCIRG 006: Die dreiarmlige Studie mit dem Kontrollarm vier Zyklen Doxorubicin/Cyclophosphamid gefolgt von Docetaxel (AC→T), sowie den beiden Studienarmen AC→TH mit Herceptin (H) ab dem ersten Taxan-Zyklus und sechs Zyklen der Kombination Docetaxel/Carboplatin/Herceptin (TCH) wurde nach einem Follow-up von median 65 Monaten zum dritten Mal ausgewertet. Das krankheitsfreie Überleben in den Studienarmen war mit einem Hazard Ratio (HR) von 0,65 bzw. 0,75 jeweils signifikant besser als im Kontrollarm [8].

656 Ereignissen vorgenommen: Beide Trastuzumab beinhaltenden Regime verlängerten die krankheitsfreie Überlebenszeit signifikant (Abb. 4). Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen mit Trastuzumab war statistisch nicht signifikant [8].

National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) trial B-31

Unter der Annahme, dass aus der Anzahl der Kopien des HER2-Gens auf den zu erwartenden Benefit einer adjuvanten Therapie mit Trastuzumab geschlossen werden könne, wurde die NSABP trial B-31 unternom-

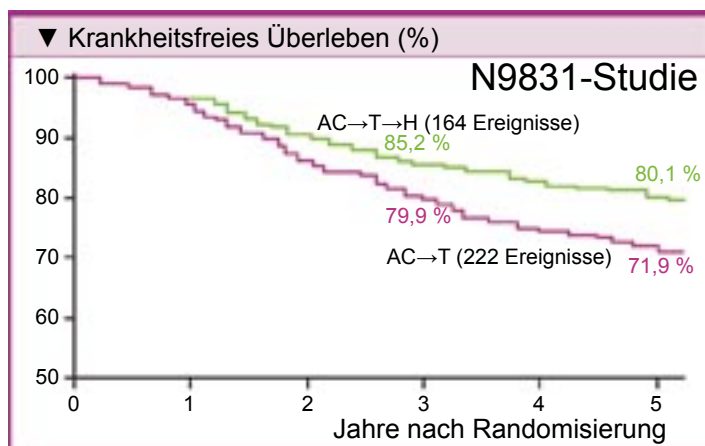


Abb. 5: N9831-Studie: Durch sequenzielle Gabe von Herceptin zur Chemotherapie verlängerte sich das krankheitsfreie Überleben (medianes Follow-up: 5,5 Jahre) signifikant [9].

men [9]: Brustkrebs-Patientinnen erhielten die Standard-Chemotherapie mit vier Zyklen Doxorubicin und Cyclophosphamid gefolgt von vier Zyklen Paclitaxel mit oder ohne Trastuzumab. Gewebeschnitte wurden in einem Zentrallabor mittels eines FDA-zugelassenen HER2-FISH-Assay untersucht. Das Ergebnis ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Anzahl an HER2-Kopien und dem Benefit (p=0,60).

North Cancer Treatment Group trial N9831

In N9831 wurde Doxorubicin plus Cyclophosphamid gefolgt von wöchentlich Paclitaxel mit oder ohne Trastuzumab als adjuvante Therapie bei Frauen mit HER2-überexprimierendem oder HER2-amplifiziertem nodal-negativem Brustkrebs untersucht. Es handelt sich um eine dreiarmlige Studie. Neben dem Kontrollarm mit Standardtherapie (Vier Zyklen Doxorubicin plus Cyclophosphamid gefolgt von 12 Wochen Paclitaxel) wurden zwei Trastuzumab-Regime mit simultaner oder sequenzieller (nach Beendigung der Taxan-Behandlung) Gabe geprüft [9]: Bei sequenzieller Therapie mit Trastuzumab wurde nach median 5,5 Jahren eine signifikant verlängerte Überlebenszeit im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie ermittelt (Abb. 5).

Beim Vergleich der beiden Trastuzumab-Arme konnte bei simultaner Gabe des Antikörpers eine nochmalige Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens registriert werden. Die 5-Jahres-Rate an krankheitsfreiem Überleben steigerte sich um 4,4 % auf 84,2 %.

Profitieren Frauen mit Polysomie 17-Brustkrebs von Trastuzumab?

Wenn bei Tumoren mit HER2-Amplifikation durch Trastuzumab ein deutlicher klinischer Benefit zu verzeichnen ist, stellt sich die Frage, ob sich der Nutzen auch auf Tumoren übertragen lässt, bei denen Extrakopien des HER2-Gens allein durch Polymorphie 17 zustande kommen.

Sind Tumoren mit Polysomie 17 ohne HER2-Amplifikation HER2-positiv oder HER2-negativ?

Inwieweit Polysomie 17 die Interpretation der Ergebnisse von HER2-Testungen erschwert, und ob Tumoren mit Polysomie 17 biologische Merkmale mit „echten“ HER2-positiven Tumoren teilen, wurde von einer belgischen Arbeitsgruppe untersucht [10]: Für sich allein genommen stand Polysomie 17 nicht in Verbindung mit einer HER2-Überexpression. Es wurde auch kein erhöhter Spiegel an HER2-mRNA mittels RT-PCR festgestellt. Ferner waren Tumoren mit Polysomie 17 nicht vermehrt schlecht differenziert. Die Autoren (Vanden Bompt et al. 2008) kommen zu dem Schluss, dass Polysomie 17 die HER2-Testung bei Brustkrebs

stören kann und wohl auch eine hauptsächliche Ursache für unklare Ergebnisse der FISH-Methode ist. Sie folgern weiterhin, dass Tumoren mit Polysomie 17 bei fehlender HER2-Amplifikation eher HER2-negativen als HER2-positiven Tumoren ähnlich sind (Abb. 6). Es bleibt daher zu untersuchen, ob Brustkrebs-Patientinnen mit Polysomie 17 von einer targeted Therapie gegen HER2 profitieren.

Brusttumoren mit Polysomie 17 ohne *HER2*-Amplifikation werden häufiger als HER2-negative Tumoren mit IHC 2+ bewertet. In einem Editorial zur Studie von Vanden Bempt et al. (2008) fragt C.L. Rosenberg, ob nicht widersprüchliche Ergebnisse zum Ansprechen auf Trastuzumab auf unterschiedliche Einordnung von Tumoren mit Polysomie 17 in den jeweiligen Studien zurückzuführen sein könnten [11]. Ein Ansprechen HER2-negativer Tumoren auf Trastuzumab war in der Studie NSABP B-31 berichtet worden [12].

N9831: Beein-ussung der Ergebnisse durch *HER2*-Amplifikation und Polysomie 17

Aktuell wurden aus der N9831-Studie neue Daten zu Verbindungen zwischen Tumorcharakteristika (*HER2*-Expression, Anzahl Kopien von *HER2*, Ploidiegrad von Chromosom 17, Hormonrezeptorstatus) und dem Benefit einer Behandlung mit Trastuzumab publiziert. Die erweiterte Analyse wurde mit Daten des Kontrollarms und der simultanen Trastuzumab-Behandlung durchgeführt [13].

Brustkrebs-Patientinnen mit Tumoren, in denen zwar eine *HER2*-Überexpression jedoch keine *HER2*-Amplifikation nachgewiesen werden konnte, hatten bei Behandlung mit Trastuzumab gegenüber Patientinnen ohne Trastuzumab-Therapie ein Hazard Ratio für krankheitsfreies Überleben von 0,57. War hingegen keine *HER2*-Überexpression jedoch eine *HER2*-Amplifikation nachgewiesen worden, lag das entsprechende Hazard Ratio bei 1,11. Das Ergebnis auf der Basis von nur 103 Patientinnen war allerdings nicht signifikant [13].

Patientinnen mit einem *HER2*/CEP17-Verhältnis zwischen 2 und weniger als 15 profitierten ähnlich deutlich von einer Therapie mit Trastuzumab [13]. Das deckt sich in etwa mit Ergebnissen aus der HERA-Studie. In ihr war ebenfalls keine wirklich lineare Beziehung zwischen dem Grad der *HER2*-Amplifikation und dem Benefit einer Behandlung mit Trastuzumab festgestellt worden.

Entscheidend ist, ob bei einer Brustkrebs-Patientin eine immunhistochemisch nachweisbare Überexpression vom *HER2*-Rezeptor oder aber eine Amplifikation des entsprechenden Gens vorliegt – diese Patientinnen haben die beste Chance von einer Herceptin-Therapie zu profitieren. Red. ◀

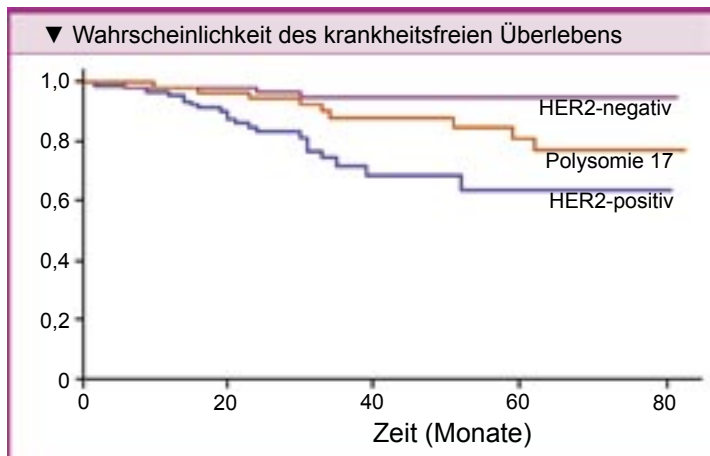


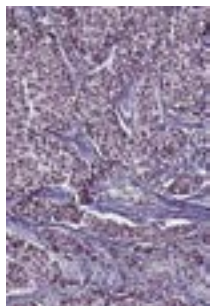
Abb. 6: Kaplan-Meier-Kurven zeigen ein kürzeres krankheitsfreies Überleben für Brustkrebs-Patientinnen mit einem HER2-positiven Tumor als für Patientinnen mit einem HER2-negativen Tumor. Das krankheitsfreie Überleben für Patientinnen mit Polysomie 17 lag zwischen dem für HER2-negative Tumoren ($p=0,056$) und HER2-positiven Tumoren ($p=0,031$) [10].

Literatur:

- [1] Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. 2007. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 25:118-115.
- [2] Baehner FL, Achacoso N, Maddala T, et al. 2010. Human epidermal growth factor receptor 2 assessment in a case-control study: comparison of fluorescence in situ hybridization and quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction performed by central laboratories. *J Clin Oncol* 28:4300-4306.
- [3] Lebeau A, Turzynski A, Braun S, et al. 2010. Reliability of human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemistry in breast core needle biopsies. *J Clin Oncol* 28:3264-3270.
- [4] Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, et al. 2010. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol* 28:92-98.
- [5] Gianni L, Goldhirsch A, Gelber RD, et al. 2009. Update of the HERA trial and the role of 1 year Trastuzumab as adjuvant therapy for breast cancer; Breast 18 (Suppl.1): Abstract S. 11.
- [6] Untch M, Gelber RD, Jackisch C, et al. 2008. Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. *Ann Oncol* 19:1090-1096.
- [7] Dowsett P, Procter M, McCaskill-Stevens W, et al. 2009. Disease-free survival according to degree of *HER2* amplification for patients treated with adjuvant chemotherapy with or without 1 year of trastuzumab: the HERA trial. *J Clin Oncol* 27:2962-2969.
- [8] Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. 2009. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin and trastuzumab in HER2neu positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *Cancer Res* 69(suppl):oral presentation abstract #62.
- [9] Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. 2005. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353:1673-1684.
- [10] Vanden Bempt I, van Loo P, Drijckoningen M, et al. 2008. Polysomy 17 in breast cancer: clinicopathologic significance and impact on HER-2 testing. *J Clin Oncol* 26:4869-4874.
- [11] Rosenberg CL, 2008. Polysomy 17 and HER-2 Amplification: true, true, and unrelated. *J Clin Oncol* 28:4856-4858.
- [12] Paik S, Kim C, Jeong J, et al. 2007. Benefit from adjuvant trastuzumab may not be confined to patients with IHC 3+ and/or FISH-positive tumors: Central testing results from NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007:511.
- [13] Perez EA, Reinholz MM, Hillman DW, et al. 2010. *HER2* and chromosome 17 effect on patient outcome in the N9831 trastuzumab trial. *J Clin Oncol* 28:4307-4315.

Hormonrezeptor-positiver Brustkrebs

Adjuvante Therapien mit Anti-Estrogenen und Aromataseinhibitoren



Mit der systemischen adjuvanten Therapie bei Brustkrebs soll lokalen und Fernrezidiven vorgebeugt werden sowie letztlich eine Verlängerung des Gesamtüberlebens der Frauen erreicht werden. Im letzten Jahrzehnt häuften sich die Ergebnisse aus großen Studien, die den klinischen Benefit einer längerfristigen endokrinen adjuvanten Therapie für Brustkrebs-Patientinnen zweifelsfrei belegen. Entsprechende Behandlungskonzepte können sich heute auf verschiedene Wirkmechanismen wie insbesondere die Rezeptorblockade und die Inhibierung der Hormonproduktion stützen. Nachdem sich zunächst das anti-estrogen wirkende Tamoxifen als Standardtherapie bei Brustkrebs in der metastasierten und adjuvanten Situation etabliert hatte, erwiesen sich Aromataseinhibitoren bei postmenopausalen Patientinnen insbesondere hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens als überlegen [1]. Andererseits gibt es Hormonrezeptor-positive Tumoren mit intrinsischer Resistenz gegenüber endokrinen Therapien, oder es kommt auch in der adjuvanten Situation zur Resistenzentwicklung. Letzteres besser zu verstehen, könnte dazu beitragen, nach Entfernung des Tumors ferne Mikrometastasen erfolgreicher ausmerzen zu können [2].

Hormonrezeptor (HR)-positiver Brustkrebs definiert sich durch die Expression von Estrogenrezeptoren (ER) und/oder Progesteronrezeptoren (PR) in den Tumorzellen. Dabei handelt es sich in aller Regel um sporadische Fälle. Brustkrebs bei Frauen mit einer *BRCA1*-Mutation in der Keimbahn ist überwiegend ER-negativ. Finden sich zudem keine Progesteronrezeptoren und der humane epidermale Wachstumsfaktor-2 (HER2) ist nicht überexprimiert, handelt es sich um so genannten dreifach negativen Brustkrebs, vielfach überlappend mit Tumoren der Gruppe der basalähnlichen Tumoren.

Die Wahrscheinlichkeit, dass Brustkrebs bei Trägerinnen einer *BRCA1*-Mutation ER-positiv getestet wird, ist bei Frauen im Alter von 50 Jahren und darüber erheblich größer als bei jüngeren Frauen ($p=0,005$). So genannte *BRCA1*-assoziierte Tumormerkmale wie hohe mitotische Aktivität, Herde geographischer Nekrosen/Fibrosen und „pushing margins“ kommen bei ER-positivem

BRCA1-Brustkrebs deutlich seltener vor als bei entsprechendem ER-negativem Brustkrebs [3].

Insbesondere den Estrogenen wird eine bedeutsame Rolle bei der Entstehung und Progression von Brustkrebs beigemessen. Insofern wird die Expression von ER im Tumorgewebe in Verbindung mit verschiedenen klinischen Faktoren sowohl bei metastasiertem als auch bei frühem Brustkrebs zur Therapieentscheidung herangezogen. Auch noch viele Jahre nach der Brustkrebsdiagnose und dem Abschluss der Behandlung besteht das Risiko des Wiederauftretens der Krankheit. Dieser Herausforderung wird durch adjuvante endokrine Therapien mit gutem Erfolg begegnet.

Rezeptorblockade mit Anti-Estrogenen

Tamoxifen

In den letzten Jahrzehnten wurde Tamoxifen bzw. dessen Derivat Toremifen sowohl bei prä- als auch

bei postmenopausalen Brustkrebs-Patientinnen zur Grundlage der anti-estrogenen Therapie bei ER-positivem Brustkrebs. Der klinische Benefit einer solchen Behandlung über möglichst fünf Jahre wurde von der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (2005) in einer umfassenden Übersichtsarbeit dokumentiert: Die Analysen umfassten Daten aus klinischen Prüfungen mit insgesamt ca. 30 000 Frauen. Hierbei zeigte sich ein enormer Benefit hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven. Nach ein-, zwei- und fünfjähriger Behandlung mit Tamoxifen verringerten sich die proportionalen Rezidivraten innerhalb eines Nachbeobachtungszeitraums von zehn Jahren um 21 %, 29 % bzw. 47 %. Entsprechend resultierte auch eine Abnahme der Mortalität um 12 %, 17 % bzw. 26 %. Bei den Rezidiven ergab sich eine stärker ausgeprägte absolute Verbesserung innerhalb der ersten fünf Jahre, wohingegen der Überlebensbenefit während der ersten zehn Jahre stetig anwuchs.

Beim Vergleich der Mortalitätsraten zwischen Patientinnen mit nodal-positivem und nodal-negativem Brustkrebs ergab sich bei der absoluten Verringerung der Sterblichkeit ein deutlicher Vorteil zugunsten der nodal-positiven Patientinnen: In Studien mit ca. fünfjähriger adjuvanter Tamoxifen-Behandlung resultierte eine 10,9 %ige Verbesserung des 10-Jahres-Überlebens gegenüber 5,6 % bei den nodal-negativen Patientinnen. Der Benefit schien darüber hinaus vom Alter und Menopausenstatus der Patientinnen sowie von der Tamoxifen-Dosierung weitgehend unabhängig zu sein.

Unter der Behandlung mit Tamoxifen ermittelten Studien mit einer Therapiedauer von ein oder zwei

Jahren eine etwa verdoppelte Inzidenz von Endometriumkrebs. In Prüfungen über fünf Jahre kam es zu einer ungefähren Vervielfachung dieser Fälle. Andererseits wurde aber auch festgehalten, dass die absolute Abnahme an kontralateralem Brustkrebs etwa doppelt so hoch war wie die absolute Zunahme an Endometriumkrebs [4].

Keine Empfehlung für CYP2D6-Testung vor Tamoxifen-Therapie

Pharmakologische Untersuchungen haben gezeigt, dass Tamoxifen unter der katalytischen Wirkung des Zytochrom P450 2D6-Enzymsystems in den aktiven Metaboliten Endoxifen metabolisiert wird. Von diesem Enzym sind eine Reihe von Polymorphismen in der Bevölkerung verbreitet, mit denen die Bildung anti-estrogenen Metaboliten aus Tamoxifen beeinträchtigt ist. Diesbezüglich gibt es Untersuchungen, in denen eine höhere Rezidivrate und kürzere krankheitsfreie Überlebenszeiten bei Brustkrebs-Patientinnen mit solchen Allelen gegenüber jenen mit funktionellen Allelen beobachtet worden ist [5]. Hieraus erwächst die Frage, ob nicht Patientinnen, bei denen eine Therapie mit Tamoxifen vorgesehen ist, standardmäßig auf Mutationen des CYP2D6-Gens getestet werden sollten. Dem steht das Ergebnis einer retrospektiven Analyse des International Tamoxifen Pharmacogenomics Consortium (ITPC) entgegen. Daten von fast 3 000 Patientinnen mit fehlender, intermediärer oder erhöhter Tamoxifen-Metabolisierung durch CYP2D6 wurden ausgewertet. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens [6]. Demzufolge wird eine routinemäßige

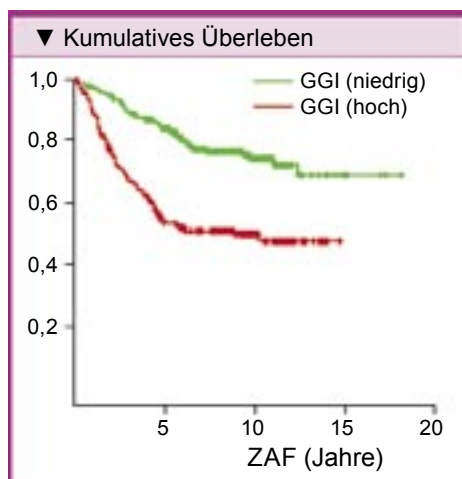


Abb. 1: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen (ZAF) für Brustkrebs-Patientinnen mit niedrigem oder hohem Genomic Grade Index (GGI) ohne systemische Therapie (nach Loi S, et al. 2007).

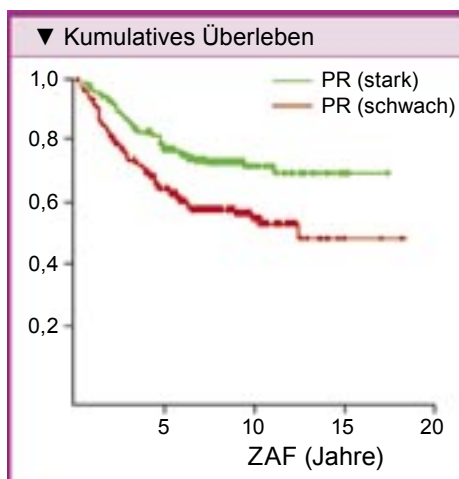


Abb. 2: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen (ZAF) für Brustkrebs-Patientinnen mit starker oder schwacher Progesteronrezeptor (PR)-Expression ohne systemische Therapie (nach Loi S, et al. 2007).

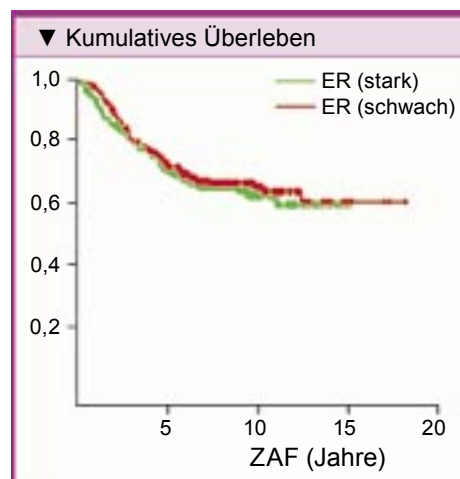


Abb. 3: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen (ZAF) für Brustkrebs-Patientinnen mit starker oder schwacher ER-Expression ohne systemische Therapie (nach Loi S, et al. 2007).

ge CYP2D6-Testung vor einer Tamoxifen-Therapie vom ITPC nicht empfohlen.

Genomischer Grad als bestimmende prognostische Variable

Bei ER-positiven Mammakarzinomen lassen sich auf molekularer Ebene mittels Microarray-Technik klinisch klar unterscheidbare Subtypen identifizieren. Solche Subtypen können prognostisch auf einen unterschiedlichen Krankheitsverlauf und Krankheitsausgang hinweisen. Loi et al. (2007) untersuchten, ob sich anhand eines indizierten Gen-Expressions-musters Estrogenrezeptor (ER)-positive Subtypen identifizieren lassen. Sie analysierten insgesamt 666 Fälle von ER-positivem Brustkrebs (417 Fälle ohne systemische Therapie, 249 Fälle mit adjuvanter Tamoxifen-Monotherapie) aus verschiedenen Datenbanken. Die verwendbaren Proben wurden anhand des mit einem Ligandenbindungs-Assay ermittelten ER-Status ausgewählt. Der Expressionsgrad des Estrogen- und Progesteronrezeptors wurde mittels Microarray bestimmt. Als Genomic Grade Index (GGI) wurde ein Index definiert, der einen histologischen Grad auf der Basis von Gen-Expressionsmustern ausdrückt.

Bei einer Einteilung der Tumoren in niedrigen/hohen genomischen Grad, schwache/starke ER-Expression und schwache/starke Expression des Progesteronrezeptors zeigten sich statistisch hoch signifikante Vorteile im kumulativen Überleben für einen niedrigen GGI (Abb. 1) und für starke Expression von Progesteronrezeptoren (Abb. 2). Hingegen hatte die Expressionsrate der ER keine prognostische Bedeutung (Abb. 3). Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven

für Patientinnen mit einer adjuvanten Tamoxifen-Monotherapie zeigten einen ähnlichen Verlauf.

In multivariaten Analysen mit herkömmlichen prognostischen Kovariablen behielten nur der GGI, die Progesteronrezeptor-Konzentration und der histologische Grad bei den nicht adjuvant behandelten Patientinnen signifikante prognostische Aussagekraft. In der Gruppe der Tamoxifen-behandelten Frauen war hingegen allein der GGI von prognostischem Wert [7].

Supprimierung der peripheren Estrogenproduktion durch Aromataseinhibitoren

Aromatasehemmer verhindern die Umwandlung von adrenalen Androgenen in peripheren Geweben wie dem Fettgewebe – insbesondere auch dem in der Brust. Durch die deutliche Absenkung der zirkulierenden Estrogene lässt sich eine weitere Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens, der Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen und unter Umständen sogar eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erreichen. Aromataseinhibitoren werden bei postmenopausalen Brustkrebs-Patientinnen adjuvant als Upfront-Therapie, in Switch-Therapien mit Tamoxifen oder im Rahmen einer erweiterten Therapie eingesetzt.

Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial

In der ATAC-Studie wurden postmenopausale Brustkrebs-Patientinnen für fünf Jahre entweder mit Anastrozol oder Tamoxifen behandelt und bis zu median 100 Monate nachverfolgt. Ein ursprünglich mit Anastrozol/Tamoxifen behandelter Studienarm war eingestellt worden, da die Kombination offensichtlich nicht effektiver war als Tamoxifen. Nach einem medianem Follow-up von 100 Monaten ergaben die Analysen einen statistisch signifikanten Vorteil für die Behandlung mit Anastrozol für das krankheitsfreie Überleben (in der Intention to treat [ITT]-Population: Hazard Ratio [HR] 0,9; p=0,025, in der Population mit Hormonrezeptor-positiven Tumor: HR 0,85; p=0,003). Das Risiko für Fernmetastasen war im Anastrozol-Arm bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Tumor deutlich verringert (HR 0,84; p=0,022) Die Zeit bis zum Krankheitsrückfall reduzierte sich in den neun Jahren um 24 % (Abb. 4). Hingegen wurden bezüglich des Gesamtüberlebens sowohl in der ITT- als auch in der Hormonrezeptor-positiven Population gegenüber Tamoxifen keine Verbesserung ermittelt [8].

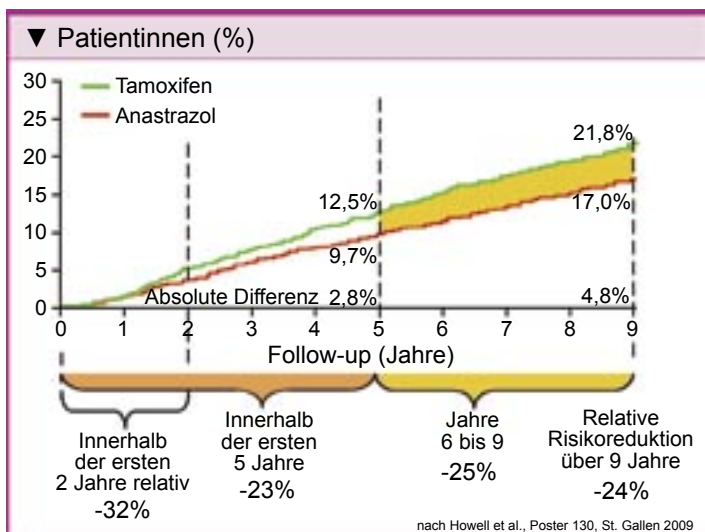


Abb. 4: Reduktion von Rezidiven durch Anastrozol im Vergleich zu Tamoxifen nach 2, 5 und 9 Jahren. Auch in den vier Jahren nach Beendigung der Therapie kam es zu einer vermehrt reduzierten Rezidivrate („Carryover-Effekt“).

Breast International Group (BIG) 1-98

In der BIG 1-98-Studie sollten ursprünglich nur fünf Jahre Monotherapie mit Letrozol oder Tamoxifen bei

postmenopausalen Brustkrebs-Patientinnen verglichen werden. Das Protokoll wurde jedoch erweitert, indem zwei weitere Arme aufgenommen wurden, in denen Patientinnen sequenziell entweder zunächst zwei Jahre mit Tamoxifen und danach drei Jahre mit Letrozol oder in umgekehrter Reihenfolge zwei Jahre mit Letrozol gefolgt von drei Jahren Tamoxifen behandelt wurden.

In der BIG 1-98-Studie erwies sich Letrozol gegenüber Tamoxifen hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens als signifikant überlegen. In einer nach 76 Monaten durchgeführten Analyse ergab sich für Letrozol gegenüber Tamoxifen in der ITT-Population ein deutlicher Vorteil hinsichtlich des rezidiv- und des fernmetastasenfreien Überlebens.

Für das Gesamtüberleben wurde in der ITT-Population keine statistische Signifikanz erreicht (Trend: HR 0,87). Da ca. 25 % der Patientinnen in der Kontrollgruppe in die Letrozol-Gruppe wechselten, erfolgte eine zensierte Analyse, in der eine signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos ermittelt wurde (HR 0,81). Zudem wurde eine Inverse Probability of Censored Weighted (IPCW)-Analyse durchgeführt, bei der Biases durch die ITT-Population, die nicht die vorgesehene Therapie absolvierte, berücksichtigt wurden. Das Hazard Ratio von 0,85 für das Gesamtüberleben erwies sich als signifikant. Andererseits ist zu bedenken, dass es sich dabei um keine geplante Analyse handelte [9].

Die Ergebnisse der Switch-Arme lassen erkennen, dass das Rezidivrisiko bei Behandlung mit Letrozol für zwei bis drei Jahre dem bei einer fünfjährigen Upfront-Therapie mit Letrozol entspricht. Umgekehrt erweist sich der Wechsel von Tamoxifen insbesondere für nodal-positive Patientinnen als ungünstig (Abb. 5).

Intergroup Exemestane Study (IES)

In der IES-Studie sollte geprüft werden, ob bzw. inwieweit ein Wechsel (Switch) von Tamoxifen auf Exemestan nach zwei bis drei Jahren endokriner Therapie den weiteren Verlauf der Krankheit bei Brustkrebs-Patientinnen beeinflussen kann. Die 2 724 Teilnehmerinnen, deren ER-Status zu 97 % entweder positiv oder nicht bekannt ist, waren nach zwei bis drei Jahren Tamoxifen-Behandlung randomisiert entweder mit Tamoxifen weiter behandelt oder auf Exemestan umgestellt worden. Die Ergebnisse der IES-Studie weisen darauf hin, dass durch Exemestan insbesondere später zu erwartenden Ereignissen vorgebeugt werden kann. Daten des Follow-up bis acht Jahren wurden auf dem 32. San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) vorgestellt. Dabei zeigt sich, dass sich der Vorteil einer längeren Überlebenszeit für Exemestan gegenüber

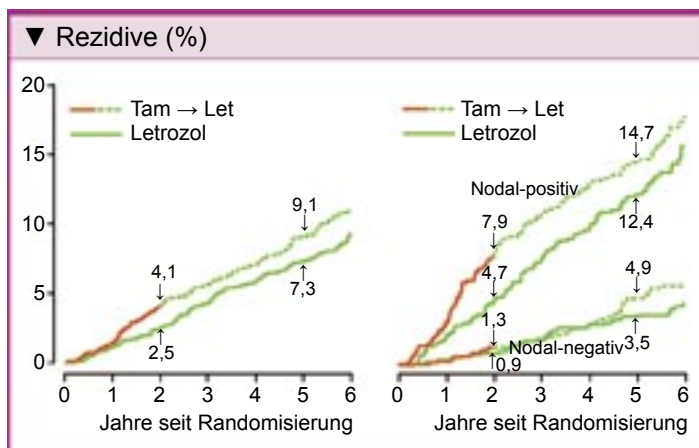


Abb. 5: Nach den Daten der BIG 1-98-Studie (Follow-up: median 76 Monate) erweist sich die Upfront-Therapie mit Letrozol insbesondere bei nodal-positiven Brustkrebs-Patientinnen einer Switch Therapie von Tamoxifen (Tam) auf Letrozol nach zwei Jahren hinsichtlich der Rezidivrate als überlegen [9].

nach Therapieende noch verstärkt. Dieser Carryover-Effekt beläuft sich nach acht Jahren auf 2,4 % zugunsten der Switch-Therapie (Abb. 6) [10].

Erweiterte adjuvante Therapie: MA17-Studie

Bereits nach dem Bekanntwerden von Interimsergebnissen hatte die erweiterte adjuvante Therapie mit Letrozol für Brustkrebs-Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko von der AGO den Empfehlungsgrad „++“ erhalten. Bei einer neueren Analyse der MA17-Studie wurden getrennt prämenopausale (Gruppe 1; n=889) und postmenopausale Patientinnen (Gruppe 2; n=4 277)

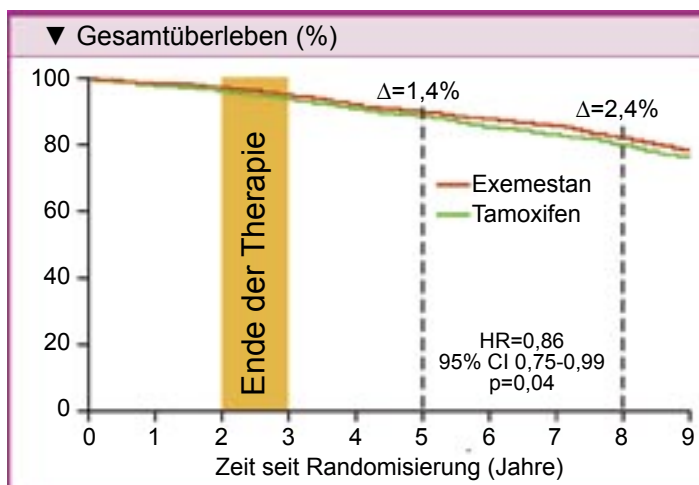


Abb. 6: Bei Frauen mit Östrogen-positivem bzw. -unbekanntem frühen Brustkrebs zeigt der Switch auf Exemestan nach median 91 Monaten eine signifikante Senkung des Mortalitätsrisikos (HR=0,86, p=0,04) (nach Bliss J, Third-Second Annual CTCRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium, 2009: Intergroup Exemestane Study [IES]).

berücksichtigt. Erstere waren entweder bilateral ovariectomiert oder waren während einer adjuvanten Chemo- oder Tamoxifentherapie amenorrhoeisch geworden. In Gruppe 1 wurden signifikant häufiger befallene Lymphknoten vorgefunden (56 % vs. 44 %), und demzufolge waren prozentual mehr Patientinnen chemotherapeutisch vorbehandelt als in Gruppe 2. Die auf dem letztjährigen SABCS präsentierten Daten machen deutlich, dass prämenopausale Brustkrebs-Patientinnen von einer erweiterten adjuvanten Therapie mit Letrozol unabhängig vom Nodalstatus hinsichtlich des krankheitsfreien (HR 0,25; $p < 0,0001$) und des fernmetastasenfreien Überlebens (HR 0,42; $p = 0,03$) signifikant mehr profitieren können als postmenopausale Frauen [11].

Anti-estrogen-Resistenzgene beim Mammakarzinom

Adjuvante endokrine Therapien – insbesondere die Anwendung von Aromataseinhibitoren bei postmenopausalen Patientinnen – haben entscheidend dazu beigetragen, die Rezidivrate bei Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen deutlich zu reduzieren. Dennoch ist die Rückfallquote hoch, so dass in solchen Fällen auf ein Nichtansprechen der Behandlung, d.h. dem Vorliegen einer intrinsischen Resistenz oder einer nach anfänglichem Ansprechen früh einsetzende Resistenzentwicklung geschlossen werden kann. Bei der Aufklärung von Resistenzmechanismen in der adjuvanten Situation können ins-

besondere Erkenntnisse beitragen, die bei metastasiertem Brustkrebs gewonnen wurden. Andererseits ist entsprechendes Gewebematerial nur schwer erhältlich, da die Biopsierung der Lunge, Leber oder Knochen mit einem hohen Risiko für die Patientinnen verbunden ist.

Zur Erforschung von Resistenzen werden bevorzugt auch Untersuchungen an verschiedenen etablierten In-vitro-Zellmodellen vorgenommen. Die dabei erhaltenen Ergebnisse spiegeln aber nicht immer die Verhältnisse in vivo wider. So zeigte sich in Zellkulturen bei einer hohen Expressionsrate des Translationsfaktors EIF1 eine Resistenz gegenüber Tamoxifen, während bei Brustkrebs-Patientinnen, deren Tumor nur geringe Mengen an mRNA des Translationsfaktors EIF1 aufweist, ein verkürztes progressionsfreies Überleben und ein geringer klinischer Benefit unter der Therapie mit Tamoxifen registriert wurde (Abb. 7) [12].

Red. ◀

Literatur:

- [1] Untch M, Thomssen C, 2010. Clinical practice decisions in endocrine therapy. *Cancer Invest* 28:4-13.
- [2] Osborne CK, Schiff R, 2011. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu Rev Med* 62:14.1-14.15.
- [3] Tung N, Wang Y, Collins LC, et al. 2010. Estrogen receptor positive breast cancers in BRCA1 mutation carriers: clinical risk factors and pathological features. *Breast Cancer Research* 12:R12.
- [4] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. 2005. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 365:1687-1717.
- [5] Goetz MP, Kamal A, Ames MM, 2008. Tamoxifen pharmacogenomics: the role of CYP2D6 as a predictor of drug response. *Clin Pharmacol Ther* 83:160-166.
- [6] Goetz M, Berry D, Klein T, International Tamoxifen Pharmacogenomics Consortium. 2009. Adjuvant tamoxifen treatment outcome according to cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) phenotype in early stage breast cancer: findings from the International Tamoxifen Pharmacogenomics Consortium. *Cancer Res* 69(24 Suppl.) abstract 33.
- [7] Loi S, Haibe-Kains B, Desmedt C, et al. 2007. Definition of clinically distinct molecular subtypes in estrogen receptor-positive breast carcinomas through genomic grade. *J Clin Oncol* 25:1239-1246.
- [8] The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group, Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, et al. 2008. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 9:45-53.
- [9] BIG 1-98 Collaborative Group, Mouridsen H, Giobbie-Hunter A, et al. 2009. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 361:766-776.
- [10] Bliss J, Kilburn L, Coleman R, et al. 2009. Disease related outcome with long term follow-up: an updated analysis of the Intergroup Exemestane Study (IES). *Cancer Res* 69(24 Suppl.) abstract nr 12.
- [11] Goss PE, Ingle JN, Pater JL, et al. 2008. Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifen. *J Clin Oncol* 26:1948-1955.
- [12] Van Agthoven T, Sieuwerts AM, Meijer D, et al. 2010. Selective recruitment of breast cancer anti-estrogen resistance genes and relevance for breast cancer progression and tamoxifen therapy response. *Endocrine-Related Cancer* 17:215-230.

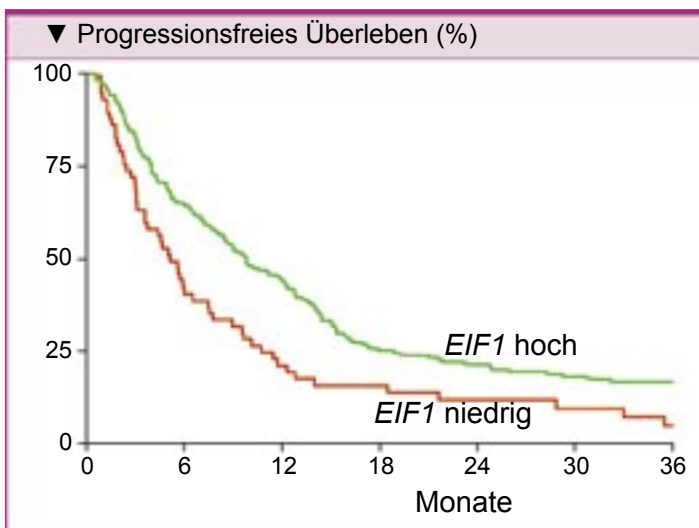


Abb. 7: Progressionsfreies Überleben von ER-positiven Brustkrebs-Patientinnen mit rekurrenter Krankheit unter einer First-line-Therapie mit Tamoxifen gesondert nach hoher (obere drei Quartilen) oder niedriger (unterste Quartile) Expression von EIF1-mRNA im Primärtumor [11].

Anastrozol und Goserelin bei prämenopausalen Frauen mit metastasiertem Brustkrebs

Geprüft wurde die antitumorale Aktivität des Aromatase-Inhibitors Anastrozol in der Behandlung prämenopausaler Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, metastasiertem Brustkrebs, die unter der parallelen Anwendung des Depot-LHRH-Agonisten Goserelin funktionell postmenopausal waren (Carlson RW, et al. 2010):

Bei prämenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, metastasiertem Brustkrebs wird die Behandlung mit Tamoxifen bzw. Toremifen als anti-estrogene First-line-Therapie empfohlen.

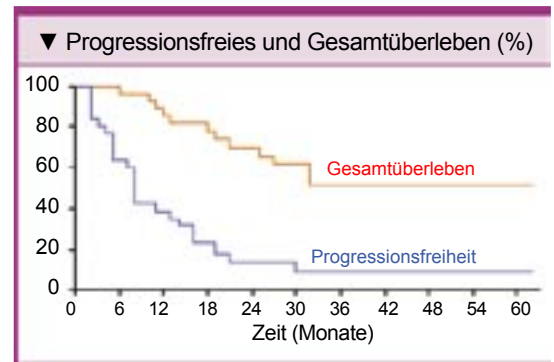
Prämenopausale Frauen mit Estrogen- und/oder Progesteron-Rezeptor-positivem, metastasiertem/rezidiertem Brustkrebs wurden in der Phase-II-Studie mit 3,6 mg Goserelin s.c. monatlich und ab dem 21. Tag nach der ersten Injektion zusätzlich mit 1 mg Anastrozol täglich behandelt.

Von 35 rekrutierten Patientinnen kamen 32 in die Bewertung des Ansprechens und der Toxizität. Die Serum-Estradiolspiegel waren nach drei und sechs Monaten auf 18,7 bzw. 14,8 pg/ml abgesunken.

Die klinische Benefitrate von 71,9 % kommt durch eine Patientin (3,1 %) mit einer Komplettremission, elf Patientinnen (34,4 %) mit partieller Remission und elf Patientinnen (34,4 %) mit stabiler Krankheit für sechs oder mehr Monate zustande. Die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression betrug 8,3 Monate. Die mediane Gesamtüberlebenszeit war noch nicht erreicht (Abb.).

Häufigste Nebenwirkungen bis Grad 3 waren: Fatigue 50 %, Arthralgien 53 % und Hitzewallungen 59 %.

FAZIT: Mit der Kombination von Anastrozol und Goserelin wird in der Behandlung von Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs bei prämenopausalen Frauen erhebliche eine antitumorale Aktivität erzielt.



Progressionsfreiheit und Gesamtüberleben prämenopausaler Patientinnen mit metastasiertem/rezidiertem Brustkrebs unter/nach der Behandlung mit der Kombination Anastrozol plus Goserelin (Carlson RW, et al. 2010).

→ Die Ergebnisse anderer kleinerer Serien bei der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei prämenopausalen Frauen mit der Kombination aus einem Aromatase-Inhibitor und einem LHRH-Agonisten stimmen im Wesentlichen mit denen der aktuellen, prospektiven Studie überein. *mk* ◀

Carlson RW, Theriault R, Schurmann CM, et al. 2010. Phase II trial of anastrozole plus goserelin in the treatment of hormone receptor-positive, metastatic carcinoma of the breast in premenopausal women. *J Clin Oncol* 28:3917-3921.

QuaMaDi-Programm

Bessere Heilungschancen durch verbesserte Brustkrebs-Diagnostik

Ein in Schleswig-Holstein initiiertes Projekt zur „Qualitätssicherung in der Diagnostik von Brustkrebs“ (QuaMaDi) hat sich zum Ziel gesetzt, die Diagnosestellung bei Verdacht auf einen bösartigen Tumor in der Brust zu verbessern. In einer von der Deutschen Krebshilfe geförderten Studie fanden die Wissenschaftler um Prof. Dr. Alexander Katalinic (Lübeck) nun heraus, dass durch diese Versorgungsform die Heilungschancen nach der Diagnose Brustkrebs erhöht werden. Als einen Grund hierfür sehen die Forscher die durch das Qualitätssicherungsprogramm gewährleistete sichere und frühe Diagnose der Erkrankung.

Etwa 300 Gynäkologen und 100 Radiologen beteiligen sich am Projekt zur Qualitätssicherung in der Röntgen-Diagnostik

von Brustkrebs. Im Falle des Verdachts auf einen Tumor prüfen zwei Experten unabhängig voneinander die Röntgenaufnahmen. Unterscheiden sich ihre Befundeinschätzungen, veranlassen die Ärzte eine Drittbegutachtung in einem angeschlossenen Referenzzentrum. Zudem wird durch den Einsatz modernster Technik die Diagnosestellung weiter verbessert. An der Untersuchung können Frauen allen Alters teilnehmen, bei denen ein Frauenarzt aufgrund von Beschwerden, auffälligen Vorbefunden oder hohem Risiko eine Notwendigkeit zur Mammographie festgestellt hat.

In dieser Studie wurde untersucht, ob das Qualitätsprogramm nicht nur mit einer frühzeitigen und sicheren Diagnose von Brustkrebs einhergeht, sondern ob sich dadurch auch die Heilungschancen nach der

Diagnose verbessern. Dazu wurden verglichen die Daten von 3 096 Patientinnen mit Brustkrebs, deren Erkrankung in den Jahren 2001 bis 2007 im Rahmen von QuaMaDi diagnostiziert wurde, mit den Daten von 5 417 außerhalb des Programms diagnostizierten Betroffenen.

Patientinnen, deren Erkrankung innerhalb des QuaMaDi-Programms diagnostiziert wurde, hatten eine um 39 % verbesserte Heilungs- und Überlebenschance als Frauen, die nicht an dem Programm teilnahmen. Denn bei QuaMaDi wurden die Tumoren öfter in einem frühen Krankheitsstadium entdeckt. Frauen, bei denen der Verdacht auf Brustkrebs besteht, sollten in Zukunft nur noch unter den hohen Anforderungen einer qualitätsgesicherten Diagnostik untersucht werden. ◀

Quelle: Deutsche Krebshilfe

Obi N, Waldmann A, Schäfer F, Schreer I, Katalinic A. 2010. Impact of quality assured Mamma Diagnostic (QuaMaDi) programme on survival of breast cancer patients. *Cancer Epidemiology* doi.org/10.1016/j.canep.2010.09.001

Brustkrebsrisiko: Einfluss von Brustdichte, Menopause und HRT

Hohe mammographische Brustdichte gilt als gewichtiger Risikofaktor für Brustkrebs. Aktuell wurde diesbezüglich analysiert, ob ein Zusammenhang zwischen Brustdichte, Brustkrebsrisiko sowie der Schwere einer Brustkrebserkrankung mit dem Menopausenstatus und der Anwendung einer Hormonersatztherapie (HRT) besteht (Kerlikowske K, et al. 2010):

Unter einer postmenopausalen Hormontherapie – insbesondere bei Anwendung von Estrogen plus Gestagen – erhöht sich die mammographische Brustdichte und das Brustkrebsrisiko steigt an.

Die Daten stammten von 587 369 Frauen, bei denen insgesamt 1 349 027 Mammographien durchgeführt worden sind. Bei 14 369 dieser Frauen wurde Brustkrebs diagnostiziert. Das 5-Jahres-Brustkrebsrisiko wurde für Subgruppen von Frauen gesondert nach ihrer Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS)-Brustdichte, ihrem Alter und Menopausenstatus sowie nach aktueller HRT-Anwendung berechnet.

Prä- und postmenopausale Frauen mit geringer mammographischer Brustdichte (BIRADS-1) hatten ein niedriges Brustkrebsrisiko, das auch bei Anwendung einer HRT nicht erhöht war.

Bei sehr hoher Brustdichte (BIRADS-4) war auch das Brustkrebsrisiko erheblich höher als bei niedriger Brustdichte. Insbesondere hoch war das Brustkrebsrisiko bei postmenopausalen Frauen (55 bis 59 Jahre alt), die sich einer HRT unterzogen. Ohne HRT betrug das 5-Jahres-Brustkrebsrisiko 2,4 % (95% CI 2,0%-2,8%), mit Estrogen-Therapie erhöhte es sich auf 3,0 % (95% CI 2,6%-3,5%) und mit einer HRT (Estrogen plus Gestagen auf 4,2 % (95% CI 3,7%-4,6%).

Bei der Diagnosestellung hatten prämenopausale Frauen mit sehr hoher Brustdichte (BIRADS-4) häufiger bereits ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung als Frauen mit einer niedrigeren Brustdichte (BIRADS-2). Der gleiche Zusammenhang bestand bei postmenopausalen HRT-Anwenderinnen.

FAZIT: Postmenopausale Frauen mit hoher Brustdichte haben ein deutlich erhöhtes Brustkrebsrisiko, das bei HRT-Anwendung weiter steigt.

→ Da Frauen mit geringer Brustdichte in jedem Fall ein geringes Brustkrebsrisiko haben, könnte untersucht werden, inwieweit bei diesen Patientinnen weniger intensive Screening-Regime zu verantworten sind. Postmenopausale Frauen mit hoher Brustdichte, die beabsichtigen eine HRT zu beginnen, sollten über ihr deutlich erhöhtes Brustkrebsrisiko aufgeklärt werden. *mk* ◀

Kerlikowske K, Cook AJ, Buist DSM, et al. 2010. Breast cancer risk by breast density, menopause, and postmenopausal hormone therapy use. *J Clin Oncol* 28:3830-3837.

Risedronat zur Verhinderung Aromataseinhibitor-induzierter Knochenverluste

Postmenopausale Frauen mit frühem Brustkrebs, die eine adjuvante Therapie mit Anastrozol erhalten, haben ein erhöhtes Risiko für Knochenfrakturen. Diesbezüglich wurden in der Study of Anastrozole With the Bisphosphonate Risedronate (SABRE) die Effekte einer zusätzlichen Therapie mit Risedronat auf die Knochenmineraldichte untersucht (Van Poznak C, et al. 2010):

Bei postmenopausalen Frauen kann die Aromataseinhibitor-induzierte Absenkung des Serum-Estradiolspiegels zu beschleunigten Knochenmasseverlusten führen.

Postmenopausale Frauen mit frühem Brustkrebs (n=234), die eine adjuvante Therapie mit Anastrozol erhalten sollten, wurden anhand Größe, Gewicht, Laborwerten, Röntgenbefunden an der Wirbelsäule und den Ergebnissen der dual energy X-ray absorptiometry (DEXA)-Messung der Knochendichte in drei Gruppen mit geringem, mittlerem und hohem Frakturrisiko eingeteilt.

Patientinnen mit geringem Frakturrisiko (T-Score \geq -1; n=42) erhielten Anastrozol (1 mg/d) alleine. Frauen mit mittlerem Frakturrisiko (T-Score $<$ -1 bis \geq -2) wurden randomisiert einer Gruppe mit Anastrozol plus wöchentlich 35 mg oralem Risedronat (n=77) und einer Gruppe mit Anastrozol plus Placebo (n=77) zugeteilt. Patientinnen mit hohem Frakturrisiko (T-Score $<$ -2) erhielten Anastrozol plus Risedronat (n=38).

Allen Patientinnen wurde die zusätzliche Einnahme von Kalzium und Vitamin D empfohlen.

Nach 24 Monaten war die Knochenmineraldichte bei den Frauen mit mittlerem Frakturrisiko in der Lendenwirbelsäule und der gesamten Hüfte im Anastrozol/Risedronat-Arm deutlich höher als im

Anastrozol/Placebo-Arm (2,2 % vs. 1,8 % bzw. 1,8 % vs. -1,1 %).

Bei den Frauen mit hohem Frakturrisiko war die Knochenmineraldichte in der Lendenwirbelsäule und der ganzen Hüfte signifikant angestiegen (3,0 % bzw. 2,0 %).

Die Frauen mit niedrigem Frakturrisiko erlitten Knochenmineralverluste in der Lendenwirbelsäule (-21 %) und der gesamten Hüfte (-0,4 %).

FAZIT: Postmenopausalen Patientinnen mit frühem Brustkrebs, die adjuvant Anastrozol erhielten, verhalf die zusätzliche Gabe von Risedronat während 24 Monaten zu erhöhter Knochenmineraldichte.

→ Die Erhaltung der Knochengesundheit ist für Frauen mit frühem Brustkrebs, die langfristig mit einem Aromataseinhibitor behandelt werden, von besonderer Wichtigkeit. *mk* ◀

Van Poznak C, Hannon RA, Mackey JR, et al. 2010. Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss using risedronate: the SABRE trial. *J Clin Oncol* 28:967-975.

Fortschritt in der Brustkrebstherapie

TARGIT-Verfahren: Gezielte intraoperative Radiotherapie des frühen MammaCa

Angesichts der Tatsache, dass bei Brustkrebs-Patientinnen nach brusterhaltender Operation ca. 90 % der Lokalrezidive im Quadranten des Primärtumors auftreten, sollte eine einmalige intensive Bestrahlung des Tumorbetts der etwa sechswöchigen konventionellen Strahlentherapie (EBRT, external beam radiotherapy) nicht unterlegen sein. Dieser Hypothese wurde im Rahmen einer großen internationalen Phase-III-Studie TARGeted Intraoperative Radiotherapy (TARGIT-A) nachgegangen (Vaidya JS, et al. 2010):

Ziel sowohl der konventionellen Strahlentherapie (EBRT) als auch der zielgerichteten intraoperativen Strahlentherapie (TARGIT) ist die Zerstörung der nach operativer Tumorentfernung möglicherweise in der Brust verbliebenen Tumorzellen und damit die Verhinderung von Rezidiven. Bei der EBRT erfolgt die Bestrahlung der gesamten Brust inklusive Aufsättigung des Tumorbetts (Boost) über mehrere Wochen mit einem Linearbeschleuniger. Im Gegensatz dazu wird beim TARGIT-Verfahren das Tumorbett noch während der Operation mit INTRABEAM® bestrahlt.

An der prospektiven, randomisierten Phase-III-Studie (TARGIT-A) waren 28 Therapiezentren in neuen Ländern beteiligt. Von den teilnehmenden 2 232 Brustkrebs-Patientinnen waren 83 % jünger als 70 Jahre. Unter Beachtung der Richtlinien des Bundesamtes für Strahlenschutz beinhalteten die Einschlusskriterien für die deutschen Zentren einen invasiv duktales Brustkrebstyp, eine Tumorgroße <2 cm, keine ausgeprägte intraduktale Komponente (EIC), kein L1, Präparateränder mehr als 1 cm tumorfrei, Alter der Patientin >50 Jahre, einen Applikator ≥4,0 cm Durchmesser und kein Post-Pathologie-Arm.

Von 996 Patientinnen, die sich nach Randomisierung TARGIT unterzogen hatten, erhielten 124 noch zusätzlich eine EBRT. Im EBRT-Arm erhielten 1 025 (92 %) die ihnen zugewiesene Therapie. Nach vier Jahren traten im TARGIT-Arm sechs und im EBRT fünf Lokalrezidive auf. Damit lag die Lokalrezidivrate in beiden Therapiearmen mit ungefähr 1 % nach vier Jahren sehr niedrig.

Beim Vergleich der Komplikationsraten fanden sich keine signifikanten Unterschiede (15,4 % versus 17,6 %). Wundheilungsprobleme traten bei TARGIT in 2,8 % und bei EBRT in 1,9 % der Fälle auf. Bei der Grad-3-Toxizität schnitt TARGIT mit 0,54 % gegenüber 1,9 % bei EBRT, und bei klinisch relevanten Toxizitäten mit 3,3 % gegenüber 3,9 % besser ab.

FAZIT: Mit der TARGIT Einmalbestrahlung wird es selektionierten Patientinnen mit frühem Brustkrebs ermöglicht, die erforderliche Strahlentherapie als hochdosierte gezielte Einmalbestrahlung noch während der Operation hinter sich zu bringen. Mit dem schonenden

Verfahren wird ein Behandlungsergebnis erzielt, das dem der konventionellen externen Bestrahlung (EBRT) nicht unterlegen ist.

→ Die Strahlentherapie ist wichtiger Bestandteil des brusterhaltenden Verfahrens bei Brustkrebs und senkt die Rezidivrate um etwa zwei Drittel. Die Patientin profitiert bei der TARGIT Einmalbestrahlung von der auf ca. 30 Minuten reduzierten Behandlungsdauer noch während der Operation. Außerdem ist die Behandlung insgesamt schonender und tieferliegendes Gewebe und Organe werden geschont. Das beinhaltet für die Frauen eine psychische und physische Entlastung wobei zugleich Zeit und Kosten eingespart werden.

Das TARGIT-Verfahren wird heute schon als intraoperativer Boost in Kombination mit einer verkürzten externen Nachbestrahlung in vielen Brustzentren in Deutschland in der klinischen Routine angewendet. Die intraoperative Bestrahlung als alleinige Strahlentherapie bei brusterhaltender Therapie wird in der internationalen TARGIT-A Studie weiter untersucht. jfs ◀

Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, et al. 2010. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 376:91-102.

Das TARGIT-Verfahren verkürzt und vereinfacht die Strahlentherapie für Brustkrebspatientinnen. Die Daten aus der TARGIT-A-Studie verändern Prinzipien der Brustkrebstherapie für selektionierte Patientengruppen: Die TARGIT-Einmalbestrahlung ersetzt die zeitaufwendige Ganzbrustbestrahlung ohne die Toxizität und Nebenwirkungsrate zu erhöhen.

Auch für Patientinnen mit größeren Tumoren bringt diese Bestrahlungstechnik Vorteile. Bei ungünstigerer Risikokonstellation und fehlender Eignung für die TARGIT-Einmalbestrahlung kann die üblicherweise mehrere Wochen dauernde konventionelle Bestrahlung durch die intraoperative Boostbestrahlung um 5 bis 8 Tage verkürzt und so die Patientin psychisch und physisch entlastet werden. Die gezielte intraoperative Strahlentherapie als Boost in Kombination mit nachfolgender zeitlich verkürzter Ganzbrustbestrahlung ist heute bereits als Option in die „Practical Guidelines“ der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) aufgenommen worden.

Die intraoperative Bestrahlung ist in Deutschland mittlerweile flächendeckend an 40 Brustkrebszentren verfügbar. Die Universitätsmedizin Mannheim fungiert als bundesweites Leitzentrum, da hier die meisten Studien und wissenschaftlichen Untersuchungen zu dieser Technik durchgeführt wurden und die größte Erfahrung mit dieser Methode vorhanden ist.

Prof. Dr. med. Marc Sütterlin, Direktor der Frauenklinik Universitätsmedizin Mannheim.

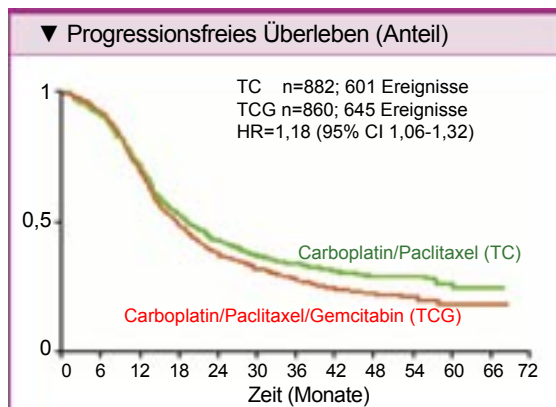


Prof. Dr. med.
Marc Sütterlin
(Mannheim)

Carboplatin plus Paclitaxel mit und ohne Gemcitabin bei Ovarkrebs

Eine von mehreren Möglichkeiten, das Überleben von Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale Ovarialkarzinom zu verlängern, wird darin gesehen, die First-line-Chemotherapie mit der Carboplatin/Paclitaxel-Kombination durch eine weitere damit nicht kreuz-reagierende Substanz zu ergänzen. Diesbezüglich wurden die Kombinationen Carboplatin/Paclitaxel (TC) und Carboplatin/Paclitaxel/Gemcitabin (TCG) verglichen (du Bois A, et al. 2010):

Gemcitabin hat sich als Monotherapie bei rezidiertem Ovarkrebs ähnlich wie liposomales



Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben in beiden Behandlungsgruppen (du Bois A, et al. 2010).

Doxorubicin als aktiv erwiesen. Bei so genanntem Platin-sensitivem Ovarkrebs war Gemcitabin in Kombination mit Platin aktiv.

In der multizentrischen Phase-III-Studie wurden 1 742 Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale Ovarialkarzinom randomisiert entweder einem TC-Behandlungsarm (area under curve [AUC] 5 plus 175 mg/m² beides i.v. am Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus) oder einem TCG-Arm (zusätzlich Gemcitabin i.v. 800 mg/m² an den Tagen 1 und 8) zugewiesen. Mindestens sechs Therapiekurse waren geplant.

Die objektive Ansprechrates war im TCG-Arm zwar geringfügig höher als im TC-Arm, doch das progressionsfreie Überleben war mit median 19,3 Mona-

ten im TC-Arm signifikant länger als mit median 17,8 Monaten im TCG-Arm (Abb.). Das mediane Gesamtüberleben kam auf 49,5 Monate (TCG) bzw. 51,5 Monate (TC).

IM TCG-Arm traten vermehrt Grad 3/4 hämatologische Toxizitäten und Fatigue auf. In der Analyse der Lebensqualität während der Chemotherapie schnitt der TCG-Arm schlechter ab als der TC-Arm.

FAZIT: Die Ergänzung der Kombination von Carboplatin und Paclitaxel durch Gemcitabin bei fortgeschrittenem epitheliale Ovarkrebs erhöhte die Nebenwirkungsrate, führte zu einer verkürzten progressionsfreien Überlebenszeit und verlängerte das Gesamtüberleben nicht.

→ Bei fortgeschrittenem Ovarkrebs wird die zusätzliche Gabe von Gemcitabin zu Carboplatin/Paclitaxel nicht empfohlen. *Red. ◀*

du Bois A, Herrstedt J, Hardy-Bessard A-C, et al. 2010. Phase III trial of carboplatin plus paclitaxel with or without gemcitabine in first-line treatment of epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 28:4162-4169.

Tolerierbarkeit von PLD/Oxaliplatin bei rezidiertem Ovarialkarzinom

Es wurde retrospektiv analysiert wie Patientinnen mit rezidiertem Ovarkrebs, die die First-line Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel insbesondere aufgrund von Myelotoxizität nicht toleriert hatten, eine nachfolgende Behandlung mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (PLD) und Oxaliplatin vertragen hatten, (Dalla Palma, et al. 2010):

Obwohl die Behandlung mit Carboplatin plus Paclitaxel gegenwärtig in der First-line-Therapie bei Ovarkrebs Standard ist, macht die Toxizität der Substanzen bei langfristiger Behandlung nach Rezidiven ernsthafte Probleme.

Die Krankenberichte von 16 Ovarkrebs-Patientinnen mit einem Rezidiv, die bei der First-line-Chemotherapie Myelodepression und Toxizitäten vom Grad 3/4

erlitten hatten, und zwischen 2002 und 2006 mit PLD/Oxaliplatin behandelt worden waren, wurden ausgewertet.

Das PLD/Oxaliplatin-Regime wurde gut toleriert, so dass ca. 80% der Patientinnen sechs oder mehr Zyklen absolvierten. Toxizitäten vom Grad 3/4 wurden nicht beobachtet.

Bei sechs Patientinnen wurde ein Komplettansprechen, bei fünf ein partielles Ansprechen und stabile Krank-

heit bei drei Patientinnen registriert. In zwei Fällen kam es zur Krankheitsprogression. Das mediane Gesamtüberleben betrug 51,2 Monate.

FAZIT: Die Behandlung mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin plus Oxaliplatin ist aktiv und hat keine hämatologische Toxizität.

→ Die registrierte Ansprechrates von 90 % als unmittelbare Second-line-Therapie bei Patientinnen mit längeren progressionsfreien Intervallen sollte Anlass für eine Überprüfung im Phase-III-Rahmen sein. *Red. ◀*

Dalla Palma M, Lombardi G, Donach ME, et al. 2010. Tolerability of PLD/Oxaliplatin regimen in recurrent ovarian cancer patients with previous fragility to carboplatin/paclitaxel treatment. *Am J Clin Oncol* doi: 10.1097/COC.0b013e3181e1cb22

Mit Denosumab weniger Frakturen und höhere Knochenfestigkeit

Denosumab (Prolia®) das neue Medikament gegen Knochenschwund mit dem bislang einzigartigen Wirkmechanismus bindet und inaktiviert spezifisch RANK-Ligand. „Dieser Mediator ist für die Reifung der Osteoklasten, für deren Funktion und das Überleben entscheidend“, sagte Dr. Ortrun Stenglein-Gröschel (Coburg) auf einer Pressekonferenz von Amgen und GlaxoSmithKline.

„Bei postmenopausalen Patientinnen, die an Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko leiden, kommt es durch den Östrogenabfall zu einer erhöhten Expression des RANK-Ligand und damit zu einer vermehrten Knochenresorption“, erläuterte Stenglein-Gröschel. Denosumab kann durch die Hemmung des RANK-Ligand dieses Ungleichgewicht zwischen Knochenauf und -abbau auf gezielte Weise aufheben.

In der doppelblinden Phase-III-Studie FREEDOM (Fracture **R**eduction **E**valuation of **D**enosumab in **O**steoporosis Every Six **M**onths) konnte gezeigt werden, dass Denosumab das Risiko für neue Wirbelkörper-, neue Hüft- und neue nicht-vertebrale Frak-

turen im Vergleich zu Placebo jeweils signifikant um 68 %, 40 %, beziehungsweise 20 % reduzierte“, berichtete Prof. Andreas Kurth (Mainz).

Wirksamkeit und Sicherheit über Jahre belegt

Nun liegen auch erste Ergebnisse der FREEDOM Extensions-Studie über 4 Jahre vor. Eingeschlossen sind insgesamt 4 550 Patientinnen der Hauptstudie. Sie wurden entweder mit Denosumab weiterbehandelt (Langzeit-Patientinnen; n=2 343) oder wurden – wenn sie aus dem Placebo-Arm stammten – neu auf Denosumab eingestellt (de-novo-Patientinnen; n=2 207). Ziel der Verlängerung ist es, Langzeitdaten über insgesamt zehn Jahre zu erhalten.

Aktuell wurden die Daten der Langzeit-Patientinnen für das erste Jahr der Extensions-Studie vorgestellt. In diesem Zeitraum war die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule und der Hüfte weiter angestiegen, die jährliche Inzidenz vertebraler Frakturen bewegte sich mit 1,4 % auf dem Niveau in der Hauptstudie, die Inzidenz nicht-vertebraler Frakturen hatte weiter abgenommen. Darüber hinaus wurde

Denosumab auch in der Langzeitanwendung gut vertragen. Die Ergebnisse der Gesamtstudie konnten bei verschiedenen Hochrisikogruppen (Patientinnen mit niedriger Knochendichte, prävalenten Frakturen und hohem Alter) für eine osteoporotische Fraktur bestätigt werden, referierte Kurth.

Nur Medikamente, die genommen werden, helfen

Die GRAND (The **G**erman **R**etrospective Cohort **A**nalysis on **N**on-**a**Dherence in Osteoporosis)-Studie zeigt, dass die Persistenzrate gegenüber einer monatlichen oder wöchentlichen Therapie mit oralen Bisphosphonaten nach einem Jahr knapp unter 30 % liegt, bei einem täglichen Regime beträgt sie 7,2 %. Werden die Therapieabbrüche mit einbezogen, ergibt sich eine ausreichende Compliance nur bei der Hälfte der Behandelten, sagte Stenglein-Gröschel.

Das Applikationsschema für Denosumab sieht eine zweimal jährliche subkutane Injektion vor, so dass lästige Einnahmemodalitäten entfallen und die Experten hoffen, dass diese Therapie besser akzeptiert wird. *Red. ◀*

Quelle: Pressekonferenz: „Von den Studien bis zum Behandlungsalltag der Osteoporose: Ein Update zu Prolia® unter praktischen Anwendungsaspekten“ am 28. Oktober 2010 in Berlin. Veranstalter: Amgen GmbH + GSK GmbH & Co. KG

Weichteilsarkome und Ovarialkarzinom

Mit Trabectedin zur zielgerichteteren Therapie

Trabectedin (Yondelis®) ist die synthetische Variante von dem Wirkstoff, der ursprünglich aus der Seescheide (*Ecteinascidia turbinata*) gewonnen wird. Die Substanz zeichnet sich durch einen bislang einzigartigen Wirkmechanismus aus: Es bindet im Zellkern an die kleine Furche der DNA und setzt damit eine Kaskade an Reaktionen in Gang, die zur Folge hat, dass der Zellzyklus angehalten und die Apoptose aktiviert wird. Außerdem stört Trabectedin die Transkription in Tumorzellen – sowohl auf der Ebene der Initiation als auch der Elongation, wodurch weitere Zellteilungen unterbunden und Tumorstadium gehemmt werden, erläuterte Dr. Carlos Galmarini, PharmaMar Madrid, auf einem Symposium in Berlin.

Das Zytostatikum wird erfolgreich beim Leiomyosarkom sowie beim Liposarkom eingesetzt. In Kombination mit pegyliertem lipo-

somalen Doxorubicin (PLD) ist Trabectedin auch zur Behandlung von Patientinnen mit einem platinensiblen Ovarialkarzinomrezidiv zugelassen. In Studien hat sich die Substanz als wirksam erwiesen, die Kombination von Trabectedin und PLD verlängerte das progressionsfreie Überleben gegenüber der alleinigen Gabe von PLD signifikant von 5,8 auf 7,3 Monate. Es zeigten sich zudem eine höhere Ansprechrate und ein Trend zu einem längeren Gesamtüberleben, berichtete Prof. Jochen Schütte (Düsseldorf). Das Medikament hat gutes Verträglichkeitsprofil und es traten keine kumulativen Endorgantoxizitäten auf. Günstig ist besonders die fehlende Neuro- sowie Kardiotoxizität und das geringe Problem der Alopezie unter der Chemotherapie. Die klinische Wirksamkeit und insgesamt gute Verträglichkeit ist bei älteren Patienten vergleichbar mit der bei einem jungen Kollektiv.

Allerdings kam es bei den älteren Patienten etwas häufiger zu einer Tumorfatigue sowie zu febrilen Neutropenien.

PharmaMar-Wissenschaftspreis für translationale Forschung verliehen

Den PharmaMar-Wissenschaftspreis, dotiert mit 10 000 Euro, teilen sich in diesem Jahr zwei Forscher. Der Preis, der bereits zum dritten Mal ausgeschrieben wurde, soll die translationale Forschung im Bereich der Weichteilsarkome fördern. Die Auszeichnung erhielten PD Dr. Wolfgang Hartmann (Bonn) sowie PD Dr. Adrian Daigeler (Ludwigshafen). Ersterer wurde für seine Arbeiten zu verschiedenen Signalwegen, die als Angriffspunkt für eine zielgerichtete Therapie bei Synovialsarkomen fungieren können, prämiert. Letzterer für seine Arbeiten zur besseren Klassifizierung von nicht näher spezifizierbaren (NOS) Sarkomen. *Red. ◀*

Quelle: Symposium „From Sea to Bedside – Trabectedin verbessert die Therapiemöglichkeiten beim Weichgewebssarkom und Ovarialkarzinom“ am 3.10.2010 anlässlich der DGHO-Jahrestagung in Berlin. Veranstalter: PharmaMar

Adjuvante endokrine Therapie mit Aromatasehemmern

Switch von Tamoxifen auf Aromatasehemmer hat höchsten Empfehlungsgrad

Von Fall zu Fall diskutierte beim 58. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in München eine Expertenrunde die aktuellen Therapieempfehlungen bei hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom. Die adjuvante endokrine Therapie mit dem Aromatasehemmer Exemestan (Aromasin®) hat sich bewährt. Die sequenzielle Gabe in der Switch-Therapie zeigt einen Überlebensvorteil gegenüber Tamoxifen alleine. Auch bei Arthralgie oder Osteoporose kann ein Wechsel auf einen steroidalen Aromatasehemmer wie Exemestan günstig sein. Die Experten appellierten, auch an begleitenden physikalische Therapien und die Osteoporosemedikation zu denken.

In der adjuvanten endokrinen Therapie der postmenopausalen Patientin ist inzwischen Standard, eine Behandlungssequenz mit einem Aromatasehemmer zu integrieren. Am Beispiel einer postmenopausalen Patientin, 57 Jahre, die nach Resektion eines invasiven duktales Mammakarzinoms plus Bestrahlung bereits zwei Jahre Tamoxifen erhalten hatte, erläuterte Prof. Marc Wolf Sütterlin (Mannheim) die aktuellen Empfehlungen zum Switch nach zwei bis drei Jahren auf einen

Aromatasehemmer [1, 2]. Sütterlin sieht unter den Aromatasehemmern Exemestan als Mittel der Wahl wegen einer guten Datenlage zum Gesamtüberleben und guter Knochenverträglichkeit. Basis dieser Empfehlungen ist die IES 031, die Intergroup Exemestane Study-Group-Studie, die gezeigt hat, dass die Switch-Therapie das Gesamtüberleben im Vergleich zu einer alleinigen Tamoxifen-Gabe signifikant verbessert: Nach Therapieumstellung von Tamoxifen auf Exemestan zeigte sich eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (Abb.).

Compliance als Faktor für den Therapieerfolg

Anhand einer 78jährigen Patientin erläuterte Dr. Joachim Wagner (Völklingen), dass auch die effektivste Therapie nur wirksam sein kann, wenn die Compliance der Patientin gegeben ist. Die Patientin litt postoperativ bereits wenige Wochen nach Beginn der Therapie mit einem Aromatasehemmer (Letrozol) an Gelenkschmerzen und wollte die Therapie abbrechen. In einer Fünf-Jahres-Analyse waren 45,5 % der unverträglichkeitsbedingten Therapieabbrüche bei 600 postmenopausalen mit Aromatasehemmern behandelten Patientinnen auf Arthralgien zurückzuführen [3]. Aufklärung und eine gemeinsame Therapieplanung können hier laut Wagner helfen. Prof. Walter Jonat (Kiel) empfahl dieser Patientin auch Sport und kurze Etappen für weitere Gespräche sowie eine Ausschöpfung aller physikalischen Maßnahmen gegen die Gelenkschmerzen. Das Arthralgie-Risiko lässt sich auch durch die Wahl des Aromatasehemmers beeinflussen. Zwar gibt es keinen direkten Studienvergleich, die Angaben in den jeweiligen Fachinformationen weisen jedoch auf mögliche Unterschiede hin: Unter Exemestan liegt die Arthralgie-Rate bei 18 %; für Letrozol beträgt sie laut Fachinformation 28,5 %, für Anastrozol 35,6 % [4, 5, 6]. Im Fall dieser Patientin kann daher laut Wagner der Wechsel von einem nichtsteroida-

len Aromatasehemmer auf den steroidalen Wirkstoff Exemestan bei Unverträglichkeiten eine sinnvolle Option sein.

Osteoporose frühzeitig behandeln

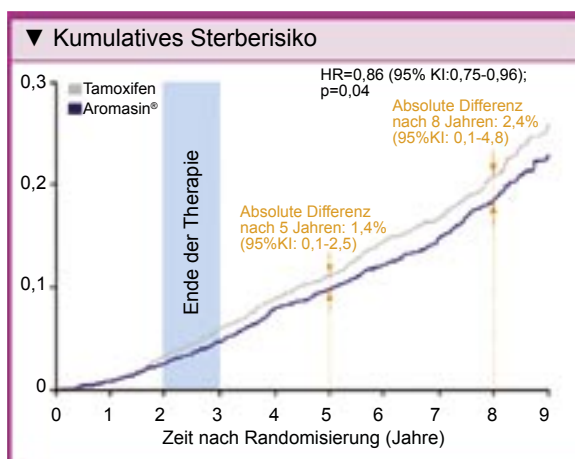
Prof. Peyman Hadji (Marburg) erläuterte am Beispiel einer Patientin mit Abnahme der Knochendichte unter nicht steroidalem Aromatasehemmer, dass sich Exemestan in der Knochenverträglichkeit differenziert. Hadji betonte, dass dies keine direkte Vergleichsstudie sei. Vergleicht man jedoch Studien- daten zur Knochendichte unter Therapie mit verschiedenen Aromatasehemmern, scheint sich beim postmenopausalen, Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom die Knochendichte unter Exemestan vorteilhafter zu entwickeln [7]. Auch in einer direkten Vergleichsstudie war die Abnahme der Knochendichte unter Exemestan geringer als unter Letrozol [8]. Die Experten appellierten einmütig, Osteoporose dringend zu behandeln und betonten, dass nichts gegen einen Einsatz von Exemestan gemeinsam mit Bisphosphonaten sprechen würde. ◀

Martina Freyer, München

Referenzen:

- [1] S3-Leitlinie der deutschen Krebsgesellschaft 2008; www.krebsgesellschaft.de/download/interdisziplin_s3-ll_mamma_080211.pdf
- [2] Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), Empfehlungen der Kommission Mamma, Stand Februar 2010; http://www.ago-online.de/download/unprotected/g_mamma_10_1_0_d_02_adj_endo_postmenopausal.pdf
- [3] Dent SF et al. 2007. Breast Cancer Res Treat 106 (Suppl 1) Abstract 2079
- [4] Fachinformation Aromasin®, Stand Mai 2009
- [5] Fachinformation Femara®, Stand Januar 2010
- [6] Fachinformation Arimidex®, Stand Dezember 2009
- [7] Coleman RE et al. 2007. Lancet Oncol 8: 119-127
- [8] Nogue X, SABC 2009, Poster 3175

Quelle: Satelittensymposium: „Breast Cancer Treatment Today and Beyond“. Fallbeispiele aus der Praxis“, anlässlich der DGGG-Jahrestagung am 2. Oktober 2010 in München. Veranstalter: Pfizer Pharma GmbH.



Bei Frauen mit Östrogen-positivem bzw. -unbekanntem frühem Brustkrebs zeigt der Switch auf Exemestan nach median 91 Monaten eine signifikante Senkung des Mortalitätsrisikos (HR=0,86, p=0,04). Dargestellt ist die kumulierte HR (nach Coombes RC, ECCO15/ESMO24, 2009; Intergroup Exemestane Study [IES]).

Patienten mit überaktiver Blase individuell auf Anticholinergika einstellen

Bei einem Satellitensymposium der Dr. R. P eger plädierte Dr. A. Wiedemann (Witten) dafür, Patienten mit überaktiver Blase – insbesondere bei neurogenen Formen – ihren Bedürfnissen entsprechend individuell einzustellen. Mit den gegenwärtig vielfach propagierten „Once-daily-Formulierungen“ sei eine solche patientengerechte Dosierung nicht möglich.

Wiedemann warnte zugleich davor, dem Trend zur Einmalgabe kritiklos zu folgen und den Vorteil der Titriermöglichkeit aus der Hand zu geben. Er verwies

zugleich darauf, dass nach einer dänischen Pharmaziedatenbank die Einnahmetreue nach zwei Jahren mit 25 % gerade bei dem titrierbaren Trosipiumchlorid am besten war.

Anticholinergika gehören aus chemischer Sicht zu den lipophilen tertiären Aminen und den hydrophilen quaternären Aminen – letztere mit dem einzigen Vertreter Trosipiumchlorid (Spasmex®). Aufgrund seiner hydrophilen Eigenschaften kann Trosipiumchlorid die Blut-Hirnschranke nicht passieren. Hierdurch entsteht Therapiesicherheit im Hinblick auf

zentralnervöse Nebenwirkungen wie Konzentrations- und Schlafstörungen, wichtig gerade für ältere multimedikamentös eingestellte Patienten.

Trosipiumchlorid wird im Unterschied zu den tertiären Aminen renal eliminiert, sodass keine geschlechtsspezifische und/oder interindividuelle Metabolisierung durch das hepatische Cytochrom P450-Enzymsystem zu schwankenden bzw. nicht vorhersehbaren Serum-Wirkstoffspiegeln der eingenommenen Medikamente führt. *Red. ◀*

Quelle: Satellitensymposium „Neue Sichtweisen in der OAB-Therapie“ am 24.09.2010 in Düsseldorf anlässlich des DGGG-Kongresses. Veranstalter: Dr. R. P eger GmbH, Bamberg.

Gerinnungsstörungen in der gynäkologischen Praxis

Thrombose- (Thrombophilie) oder Blutungsneigung sind die häufigsten Gerinnungsstörungen, mit denen der Gynäkologe konfrontiert wird. Die Folgen unentdeckter Hämostasestörungen können gerade im Umfeld von Schwangerschaft und Geburt dramatisch sein. Darüber berichteten PD Dr. Stefan Hofer (Heidelberg) und PD Dr. Mario von Depka Prondzinski, (Hannover) anlässlich eines Symposiums von CSL Behring auf dem diesjährigen DGGG-Kongress in München

Schwere postpartale Blutungen beim von-Willebrand-Syndrom

Um eine Lebensbedrohung für Mutter und Kind zu vermeiden, müssen Risikogruppen frühzeitig erfasst und feste Behandlungsschemata befolgt werden. Besonders tückisch kann die postpartale Manifestation eines unentdeckten von-Willebrand-Syndroms (vWS) sein: Bei dieser häufigsten genetischen Gerinnungsstörung wird der von-Willebrand-Faktor (vWF) – der bei ca. 70 % aller Betroffenen grundsätzlich vorhanden ist – während der Schwangerschaft hochreguliert. Schwangerschaft und Geburt verlaufen dann wie bei einer Gesunden. Da aber die Konzentration des vWF als Akutphase-Protein nach der Geburt stark abfällt, können

im Wochenbett massive Blutungen auftreten. Auch Hämophilie-Patientinnen sind in dieser Phase ganz besonders gefährdet.

Menorrhagie, Ovarialzysten, Infertilität – das vWS ist ein „Frauenleiden“

Von-Willebrand-Syndrom betrifft beide Geschlechter, vorrangig tritt die Gerinnungsstörung jedoch bei Frauen auf. Dauert die Menstruation mehr als sieben Tage und/oder liegt der Blutverlust >80 ml, könnte die Ursache ein vWS sein, erklärte von Depka. Neben einer Menorrhagie bzw. Hypermenorrhoe sind Ovarialzysten bei vWS-Patientinnen häufig, ebenso intraabdominelle Blutungen sowie Blutungen in die freie Bauchhöhle (Hämoperitoneum). Bei Frauen mit mehrfachen Aborten sollte der Gynäkologe ebenfalls ein vWS in Betracht ziehen. Denn der von-Willebrand-Faktor (vWF) spielt auch bei Plazentation und Nidation eine entscheidende Rolle, was eine Infertilität erklären könnte, so von Depka.

Das vWS – häufig, aber schwer zu (er)fassen

Das vWS tritt mit einer Prävalenz von 1 bis 2 % in der Bevölkerung auf. Am häufigsten (ca. 70 %) kommt Typ 1 mit einem quantitativen Mangel an vWF vor. Der Typ 2 zeich-

net sich durch eine funktionelle Störung des vWF. Davon betroffen sind zwischen 10 und 20 % der vWS-Patienten. Beim Typ 3 fehlt der vWF völlig. Kinder mit Typ 3 bluten beim Abfallen der Nabelschnur, beim Zahnen, sie fallen früh auf und sind diagnostisch keine Herausforderung, so von Depka. Ganz anders dagegen Kinder mit Typ 1, da ihre Blutungsneigung im Alltag nicht besonders augenfällig ist. Problem außerdem beim Typ 1: Die Routine-Gerinnungsdiagnostik (aPTT, Quick) greift nicht, da das vWS weder verlässlich erfasst noch zuverlässig ausgeschlossen werden kann.

Anhand eines ärztlichen Anamnesefragebogens werden Blutungssymptome wie Nasenbluten, Zahn eischbluten oder auch die Menstruationsblutung abgefragt. Der Fragebogen erlaubt Aussagen mit hoher Prädiktion darüber, ob eine Gerinnungsstörung vorliegen könnte oder nicht. Der Anamnesefragebogen ist über www.netzwerk-vonwillebrand.de oder per Fax (0211) 516045-129 erhältlich. *Red. ◀*

Quelle: Symposium „Wann muss der Gynäkologe genauer hinschauen?“ am 6. Oktober 2010, anlässlich des DGGG-Kongresses in München. Veranstalter: CSL Behring GmbH, Hattersheim.





Schwangerschaftsvorsorge

Folatversorgung garantiert optimalen Verlauf von Schwangerschaft und frühkindlicher Entwicklung

Eine gute Folatversorgung gilt als eine wichtige Voraussetzung für den optimalen Verlauf von Schwangerschaft und frühkindlicher Entwicklung. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) empfiehlt Schwangeren und Stillenden 600 µg Folat pro Tag über die Nahrung aufzunehmen. Jede zweite Frau kann aufgrund eines Enzym polymorphismus die Folsäure nicht vollständig in die quantitativ wichtigste bioaktive Wirkform 5-MTHF umwandeln. Am einfachsten und effektivsten ist die zusätzliche Supplementierung mit der schon bioaktiven Folatform 5-MTHF, Metafolin durchzuführen. Aktuelle Studien zeigen, dass Metafolin bei allen Frauen unabhängig vom Enzym polymorphismus eine signifikant höhere Bioverfügbarkeit als Folsäure aufweist. Auch die Plasmafolat Spiegel steigen signifikant

schneller an und verbleiben auf höherem Niveau, berichtete Prof. Dr. Klaus Pietrzik (Bonn), anlässlich eines Symposiums auf dem 58. Kongress der DGGG in München.

Folat hat hohen präventiven Nutzen

Die Folat-Supplementation solle bereits ab Kinderwunsch beginnen und bis zum Ende der Stillzeit fortgeführt werden. Deswegen ist es wichtig, die Frauen noch vor der geplanten Schwangerschaft über die Vorteile der Prävention mit Multivitaminen zu informieren. Eine ausreichende Folatversorgung ist nicht nur für den Schluss des Neuralrohres wichtig: Sie kann auch die Risiken für angeborene Herzfehler reduzieren sowie im weiteren Schwangerschaftsverlauf spontane Frühgeburten und niedriges Geburtsgewicht vermeiden.

Bedeutung von DHA für Mutter und Kind

Zur gesunden Ernährung während der Schwangerschaft und Stillzeit gehört auch die ausreichende Versorgung mit DHA (Docosahexaensäure). Auch wenn DHA im Gehirn des Fötus besonders ab dem letzten Schwangerschaftsdrittel und in den ersten Monaten nach der Geburt eingelagert wird, sollten Schwangere bereits frühzeitig eine ausreichende Menge an DHA zu sich nehmen, erklärte Prof. Berthold Koletzko (München). Werdende Mütter mit einer erhöhten DHA-Zufuhr hatten in Studien ein verringertes Risiko für sehr frühe, unreife Frühgeburten, bei ihren Kindern sank das Risiko für Allergien und sie hatten Vorteile bei Feinmotorik und Sehschärfe. Die DGE empfiehlt schwangeren und stillenden Frauen, täglich 200 mg DHA aufzunehmen. *Red. ◀*

Quelle: Satellittensymposium: „Worauf es in der Schwangerschaft ankommt: Praxisrelevante Empfehlungen für Folsäure/Folat und DHA“, am 7.10.2010 in München. Veranstalter: Merck Selbstmedikation GmbH.



Nabelschnurblut und verschiedene Therapieansätze

Nabelschnurblut ist zu kostbar, um es einfach zu verwerfen. Das Nabelschnurblut (NSB) eines Neugeborenen enthält junge Stammzellen mit hoher Vitalität sowie hohem Differenzierungs- und Regenerationspotenzial, die kaum durch Umweltgifte, Medikamente oder Viren belastet sind, wenig DNA-Schäden aufweisen und deshalb für den Einsatz in der regenerativen Medizin besonders geeignet sind.

Multipotente Stammzellen aus Nabelschnurblut sind eine wertvolle Quelle für die Entwicklung innovativer Therapieansätze und ihre klinische Anwendung. Bereits heute werden NSB-Stammzellen erfolgreich bei der Behandlung verschiedener Krankheiten angewandt.

Eine der ersten autologen Nabelschnur-Transplantationen führte 2009 Prof. Arne Jensen (Bochum) zur Behandlung eines zweieinhalbjährigen Kindes mit tetraspastischer Zerebralparese nach Herzstillstand durch. Acht Wochen nach dem Gehirnschaden wurden die Stammzellen seines bei Geburt eingelagerten Nabelschnurblutes transplantiert, worauf ein Heilungsprozess eingesetzt. Heute kann das Kind wieder sehen, kommuniziert mit den Eltern, hat kaum noch spastische Lähmungen und lernt erste Schritte zu gehen, berichtete Jensen.

Das Tissue Engineering Labor des Deutschen Herzzentrums in Berlin erforscht derzeit die Herstellung kardiovas-

kulären Gewebes mit Nabelschnurzellen. Davon könnten vor allem neugeborene Kinder mit Herzklappenfehlern profitieren, weil sie immer wieder aus dem zur Verfügung stehenden Herzklappenersatz herauswachsen und immer wieder mehrere Operationen benötigen. Trotz der bisher guten Ergebnisse im Bereich des Zell- und Trägermaterials erwartet man einsatzfähige Herzklappen erst in fünf bis zehn Jahren.

Erste Zwischenergebnisse einer Phase-I-Studie zur Therapie des Typ-1-Diabetes mit autologen Stammzellen stellte Heike Boerschmann (München) vor. Mit dieser Therapie hofft man gravierende Gesundheitsschäden betroffener Kinder im Verlauf des Lebens zu vermeiden. *Red. ◀*

Quelle: Satellittensymposium: „From bench to bedside: Körper-eigene Nabelschnurblut-Stammzellen im therapeutischen Einsatz“ am 6.10.2010 in München. Veranstalter: Vita 34 AG.

Brustkrebs: Bestrahlung lindert Schmerzen bei Knochenmetastasen

Eine palliative Strahlentherapie kann helfen, die im Verlauf der Krankheit gebildeten Knochenmetastasen zu verkleinern, den Knochen zu stabilisieren und Schmerzen zu lindern. Die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) hat deshalb eine aktuelle Handlungsleitlinie zu diesem wichtigen Bestandteil der Brustkrebstherapie erarbeitet.

Wichtig ist ein gesamt-onkologischer Ansatz, betont Prof. Dr. Rita Engenhart-Cabilic (Marburg): So kann die Strahlentherapie zum Beispiel mit der Gabe von Schmerzmitteln oder Bisphosphonaten kombiniert werden. Einen besonderen Stellenwert hat die Strahlentherapie beim sogenannten metastatischen spinalen Kompressionssyndrom (MSCC). Dabei drücken die Metastasen auf das Rückenmark und verursachen so Lähmungen. Anfangs wird zur Behandlung häufig hochdosiertes Kortison eingesetzt. Eine Strahlentherapie unterstützt die Wirkung des Medikamentes, erlaubt eine schnelle Dosisminderung und sollte beim MSCC unbedingt erfolgen, betont die Expertin.

Beim palliativen Einsatz der Strahlentherapie sind allzu viele Bestrahlungstermine

und lange Behandlungszeiten zu vermeiden. Bei Patientinnen, denen es sehr schlecht geht, kann oft schon mit einer einzelnen Bestrahlung eine deutliche Schmerzlinderung erreicht werden. Bildgebende Verfahren wie

die Computer- oder Magnetresonanztomographie ermöglichen eine exakte Ortung der Krebsherde. Mit modernen Bestrahlungsgeräten können Radioonkologen die Strahlen dann punktgenau auf den Tumor lenken. Umliegendes Gewebe bleibt weitestgehend verschont. ◀

Quelle: DEGRO Practice Guidelines for Palliative Radiotherapy of Metastatic Breast Cancer.

Fortgeschrittenes Mammakarzinom

Klinische Phase-III-Studie mit Afatinib

Der orale Wirkstoff Afatinib zählt zur neuen Generation zielgerichteter Therapien „targeted therapies“ und hemmt irreversibel sowohl EGFR/HER1 (Epidermal Growth Factor Receptor/Human Epithelial Receptor 1) als auch HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2).

LUX-Breast 1 ist eine globale, offene, randomisierte Phase-III-Studie an Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom nach vorheriger Behandlung mit Trastuzumab, die eine Überexpression des HER2-Proteins aufweisen (HER2-positiv). Die Studie untersucht, ob eine Behandlung mit Afatinib die Lebenserwartung bis zur Krankheitsprogression gegenüber einer anhaltenden Behandlung mit

Trastuzumab verlängern kann; beide Wirkstoffe ergänzen die Standard-Chemotherapie mit Vinorelbin. Auch Gesamtüberleben sowie Verträglichkeit und Sicherheit sollen in der Studie beurteilt werden.

Afatinib wird zurzeit in einem umfangreichen klinischen Studienprogramm, dem LUXLung Programm zum Bronchialkarzinom, geprüft. Ergebnisse zu LUXLung 1 werden dieses Jahr erwartet. Afatinib ist der in der Entwicklung am weitesten fortgeschrittene Wirkstoff der Boehringer Ingelheim Onkologie-Pipeline. ◀

Quelle: Boehringer Ingelheim GmbH

IMPRESSUM

topgyn.info

5. Jahrgang 2010
www.topgyn.info
www.topgynonko.de

Herausgeber:

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil.
Joachim F. Schindler

Chefredaktion und Schriftleitung:

Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler (v.i.S.d.P.)

Redaktion:

M. Klafke (mk), S. Brandis (sb),
N. Klafke (nk), I. Maison (mai),
H. Schorn (her)

Wissenschaftlicher Beirat:

Prof. Dr. med. A. Heufelder
Dr. med. J. Kociszewski
Prof. Dr. med. Heinz Kölbl
Prof. Dr. med. H.v. Mathiessen
Prof. Dr. med. A.O. Mueck
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Verlag:

pro anima medizin medien OHG
Amselstr. 18
45472 Mülheim a.d. Ruhr
Tel.: (0208) 3056-166
Fax: (0208) 3056-167
E-Mail: info@pro-anima.de

Ständige Mitarbeiter:

Dr. R. Leinmüller (Le), Dr. R. Manz (rm),
Martina Freyer (mf), Esther Lauer (el)

Layout/Satz:

Tobias Schindler

Anzeigen:

pro anima medizin medien OHG
Amselstr. 18
45472 Mülheim a.d. Ruhr
Karin Burghardt
Tel.: (02054) 15529
Fax: (02054) 15528
E-Mail: anzeigen@pro-anima.de

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadata vom
01. Januar 2010

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Druckauflage: 12 500 (IVW-geprüft)

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

Jahresabonnement (6 Ausgaben)
Euro 90,- inkl. Porto und Versand,
Einzelheft: Euro 19,-

Angaben zu Dosierungen, Anwendungshinweisen, Applikationsformen sind vom jeweiligen Anwender auf die Richtigkeit zu prüfen.

Namentlich gezeichnete Beiträge geben nicht die Meinung der Redaktion wieder, sondern sie fallen in den Verantwortungsbereich der Autoren.

Übersetzungen, Vervielfältigung, Nachdruck sowie Reproduktion bedürfen der schriftlichen Genehmigung des Verlages.

ISSN: 1863-7019

Anzeige