

Die neuen Daten der Hauptsession

Neues vom San Antonio Breast Cancer Symposium 2012

Zum insgesamt 36. Mal fand im Dezember 2012 im vorweihnächtlichen Texas das San Antonio Breast Cancer Symposium statt. Während knapp 5 Tagen wurde eine eindruckliche Menge an neuen Daten präsentiert und viele interessante Themen um das Thema Brustkrebs diskutiert. In der folgenden Zusammenstellung wurden die Präsentationen der Hauptsession zusammengefasst, die für die praktizierenden Gynäkologinnen am relevantesten sein könnten.

Endokrine Therapie

Die BIG 1-98 Studiengruppe präsentierte eine Subanalyse der BIG 1-98 Studie, welche die Wirksamkeit einer adjuvanten Letrozol-Therapie für 5 Jahre versus 5 Jahre Tamoxifen für duktale und lobuläre Mammakarzinome getrennt untersucht hatte (Abstract S1-1). Dabei wurden insgesamt 2599 duktale und 324 lobuläre Karzinome, die alle Hormonrezeptor-positiv und Her2-negativ waren, in diese Subanalyse eingeschlossen. Alle Histologien wurden bezüglich histologischem Subtyp, Hormonrezeptoren, Her2 und Proliferationsindex Ki-67 zentral revidiert. Von den lobulären Karzinomen zeigten 73% einen tiefen Proliferationsindex (Ki-67 <14%) und wurden als Luminal A definiert, während bei den dukталen nur 55% als Luminal A beurteilt wurden. Bezüglich Disease-free survival (DFS) zeigten die lobulären Karzinome, welche im Tamoxifen-Arm behandelt wurden, ein signifikant schlechteres krankheitsfreies Überleben als die dukталen Karzinome beider Behandlungsarme und als jene lobulären Karzinome, welche im Letrozol-Arm waren (HR für lobuläre Karzinome 0.48, 8-J. DFS 66% vs. 82%). Wenn zusätzlich die Luminal A-Karzinome von den Luminal B unterschieden wurden, zeigte sich, dass im Vergleich zum Letrozol-Arm, bei den Luminal A einzig die lobulären Karzinome im Tamoxifen-Arm einen deutlich schlechteren Outcome hatten, während bei den Luminal B auch die

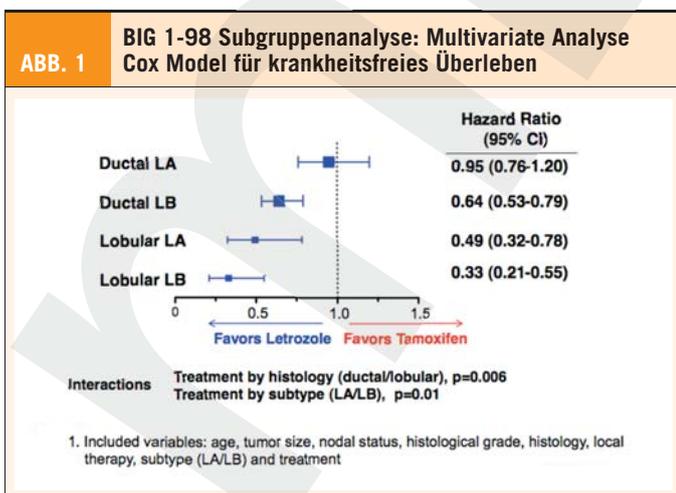


Dr. med. Natalie Gabriel
Zürich

dukталen Karzinome im Tamoxifen-Arm einen weniger guten Outcome hatten. Im overall survival (OS) schnitten die lobulären Karzinome mit Tamoxifen deutlich schlechter ab als mit Letrozol (HR 0.40, 8-J. OS 74% vs. 89%) während sich bei den dukталen Karzinomen ebenfalls ein signifikanter, wenn auch deutlich kleinerer Benefit zugunsten Letrozol zeigte (HR 0.73). Zusammenfassend wurde gemäss der multivariaten Analyse (Abb. 1) die Schlussfolgerung gezogen, dass die dukталen Karzinome mit einem tiefen Proliferationsindex nicht explizit von Letrozol im Vergleich zu Tamoxifen profitiert haben, während die dukталen Karzinome mit hohem Proliferationsindex und alle lobulären Karzinome klar von der adjuvanten endokrinen Therapie mit Letrozol profitieren konnten.

Von der ATLAS Studiengruppe wurden die 15-Jahres-Resultate einer verlängerten 10-jährigen Tamoxifeneinnahme versus 5-jähriger Tamoxifeneinnahme präsentiert (Abstract S1-2, gleichzeitige Publikation Lancet Dec 5, 2012). 6846 Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom wurden nach 5 Jahren adjuvanter Therapie mit Tamoxifen entweder zu weiteren 5 Jahren Tamoxifen oder Beendigung der endokrinen Therapie randomisiert. Wie schon in der Metaanalyse der EBCTCG 2011 für 5 Jahre Tamoxifen versus keiner endokrinen Therapie gezeigt wurde, konnte nun auch für die endokrine Therapie im Rahmen der ATLAS-Studie ein eindrucklicher Langzeit-Effekt gezeigt werden. Konnte nach Studienabschluss 10 Jahre nach Primärdiagnose ein kleiner Benefit im DFS für die verlängerte endokrine Therapie mit Tamoxifen und kein Unterschied im OS gezeigt werden, zeigte sich nun im verlängerten Follow-up 15 Jahre nach Primärdiagnose eine deutliche, signifikante Verbesserung der Rezidivrate (25.1% vs. 21.4%, $p=0.002$) und der Brustkrebsmortalität (15% vs. 12.2%, $p=0.01$) zugunsten der verlängerten Therapie (Abb. 2). Im Jahre 2013 werden die Resultate der aTTom-Studie erwartet, welche ein praktisch zur ATLAS-Studie identisches Studiendesign aufweist, und in der Folge die Meta-Analyse der EBCTCG für 10 Jahre vs. 5 Jahre Tamoxifen, sodass spätestens dann allenfalls von einem practice-changing Resultat gesprochen werden kann.

Die GEICAM (Spanish Breast Cancer Research Group) und GBG (German Breast Group) präsentierten die Resultate der LEA-Studie, welche als Phase III-Studie die Zugabe von Bevacizumab zur endokrinen Therapie in der first-line Behandlung bei metastasiertem oder lokal nicht operablem, endokrin-sensiblen, Her2-ne-



gativem Brustkrebs untersucht hat (Abstract S1-7). Die endokrine Therapie erfolgte zu ca. 90% mit Letrozol und ca. 10% mit Fulvestrant. Für die Bevacizumab-Gruppe zeigte sich ein besseres, jedoch statistisch nicht signifikantes, DFS (18.4 Monate vs. 13.8 Monate; $p=0.1391$) und kein Unterschied im OS zwischen den zwei Behandlungsarmen.

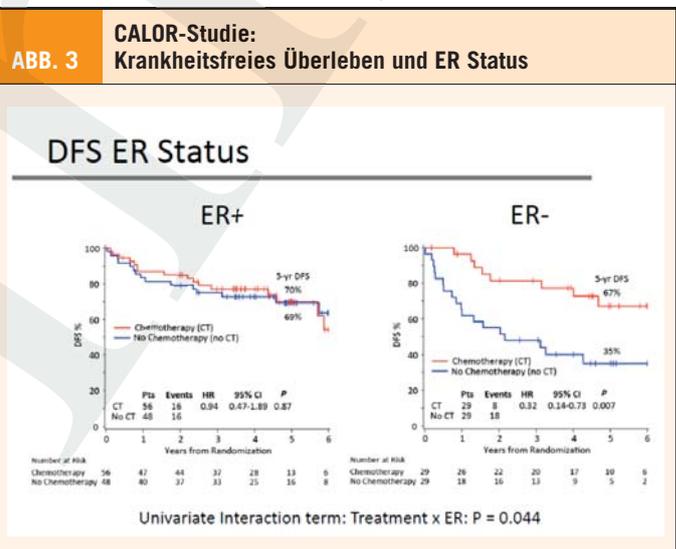
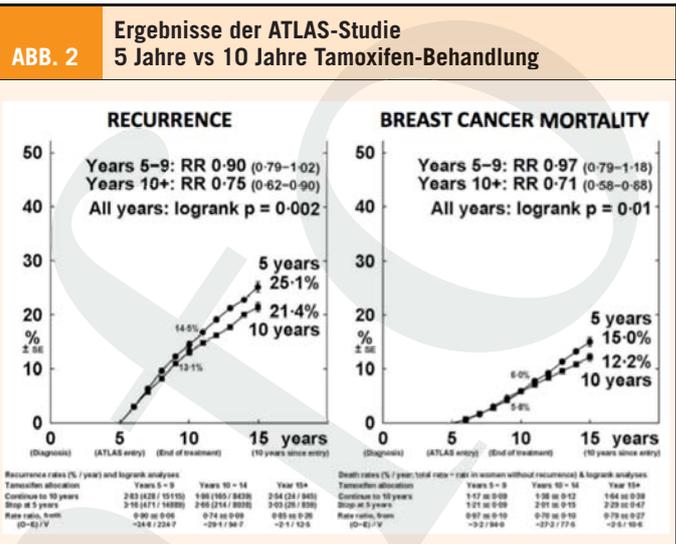
Sentinel-Lymphonodektomie nach neoadjuvanter Chemotherapie

Zum Thema Zuverlässigkeit der Sentinel-Lymphonodektomie (SLND) nach neoadjuvanter Chemotherapie (NACT) wurden die Resultate von zwei grossen Studien präsentiert. Die amerikanischen Kollegen stellten die Daten der ACOSOG Z1071-Studie vor (Abstract S2-1). Dabei erfolgte bei insgesamt 643 Patientinnen mit initial bioptisch nachgewiesenen axillären Lymphknotenmetastasen aller Primärtumor-Grössen (cT0 – cT4) eine NACT und im Anschluss eine SLND und axilläre Lymphonodektomie (ALND). Als primärer Endpunkt wurde die falsch-negativ Rate (FNR) bei initial cN1 und mindestens 2 entfernten Sentinel-Lymphknoten (SLN) definiert. Der cut-off wurde bei einer FNR von <10% festgelegt. SLN-Detektionsrate war nach NACT bei 92.5%. Die Rate der pathologisch kompletten nodalen Remissionen (ypN0) war 40.3%. Die korrekte Festlegung des Nodalstatus durch die SLND nach NACT erfolgte nur in 84%. Bezüglich des primären Endpunktes wurde dieser nicht erreicht, d.h. es zeigte sich bei initial cN1-Patientinnen, bei denen mindestens 2 SLN entfernt wurden, eine FNR von 12.8%. Falls sowohl Nanocoll als auch Patentblau zur Detektion eingesetzt wurde, betrug die FNR 11.1%. Falls mehr als 2 SLN entfernt wurden, war die FNR bei 9.1%.

Die deutschen Kollegen präsentierten die Resultate der SENTINA-Studie (Abstract S2-2). In dieser 4-Arm-Studie erfolgte bei klinisch und sonographisch nicht befallener Axilla vor NACT eine SLND. Waren die SLN negativ, erfolgte nach NACT keine weitere axilläre Intervention (Arm A). Waren die SLN primär befallen, erfolgte nach NACT eine erneute SLND sowie eine ALND (Arm B). Bei initial bioptisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen erfolgte zuerst die NACT und im Anschluss entweder eine SLND mit ALND (Arm C) oder nur eine ALND (Arm D). Die SLN-Detektionsrate war vor NACT (Arm A & B) bei 99.1%. Bei erneuter SLND nach NACT im Arm B war diese 60.8% und bei erstmaliger SLND nach NACT (Arm C) 80.1%. Dies korrelierte jeweils auch mit einer tieferen Radioaktivität der entfernten SLN. Die FNR der Re-SLND im Arm B war 51.6% und bei erstmaliger SLND nach NACT im Arm C 14.2%. In Zusammenschau mit der FNR in den grossen adjuvanten Studien, welche jeweils unter 10% lag, liegt somit die FNR der SLND nach NACT deutlich darüber. Somit erfolgte die Schlussfolgerung, dass die SLND nach NACT nicht gleich zuverlässig zu sein scheint, wie im adjuvanten Setting.

Systemtherapie nach lokoregionärem Rezidiv

Prof. Aebi präsentierte die Daten der CALOR-Studie, welche den Stellenwert einer adjuvanten Chemotherapie nach lokoregionärem Rezidiv untersuchte (Abstract S3-2). Eingeschlossen wurden intramammäre Rezidive, Thoraxwandrezidive, Narbenrezidive in der Mastektomiearbe und axilläre Rezidive jeweils ohne Nachweis von supraklavikulären Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen. Die Patientinnen wurden nach chirurgischer kompletter Rezidiv-Entfernung in einen Chemotherapiearm



oder Beobachtungsarm randomisiert. Die Art der Chemotherapie wurde durch den Prüfarzt festgelegt. Alle Patientinnen mit endokrin-sensiblem Rezidiv erhielten zusätzlich eine endokrine Therapie. Initial war der Einschluss von 977 Patientinnen geplant. Wegen Rekrutierungsproblemen wurde die Rekrutierung jedoch nach 162 eingeschlossenen Patientinnen geschlossen und nun die Resultate nach einem medianen Follow-up von 4 Jahren präsentiert. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung des DFS für den Chemotherapie-Arm (5-J. DFS 69% vs. 57%, $p=0.0455$), wobei vor allem die Fernmetastasierungsrate vermindert werden konnte, und ebenfalls eine signifikante Verbesserung des OS (5-J. OS 88% vs. 76%, $p=0.02$). In der Subgruppenanalyse zeigte sich für das DFS insbesondere für Hormonrezeptor-negative Rezidive ein klarer Profit von der Chemotherapie (5-J. DFS 67% vs. 35%, $p=0.007$), während sich bei den Hormonrezeptor-positive Rezidiven kein klarer Unterschied zwischen den zwei Behandlungsarmen zeigte (Abb. 3). Als Schlussfolgerung wird bei endokrin-nicht sensiblem lokoregionärem Rezidiv eine adjuvante Chemotherapie empfohlen, während für endokrin-sensible Rezidive diesbezüglich noch der weitere Follow-up der Studie abgewartet werden sollte.

Her2-gerichtete adjuvante Therapie

Es wurden einerseits die Resultate des 2-Jahres-Armes der HERA-Studie als auch die Langzeitdaten von insgesamt drei grossen adjuvanten Trastuzumab-Studien präsentiert. Die Präsentation der Daten der HERA-Studie (Abstract S5-2) zeigte keinen Benefit sowohl im DFS (75.8% vs. 76.0%, $p=0.86$) als auch OS (86.4% vs. 87.6%, $p=0.63$) der 2-jährigen Trastuzumab-Gabe im Vergleich zur 1-jährigen Trastuzumab-Gabe. Im Langzeit-Follow-up bestätigt sich nach 8 Jahren medianem Follow-up der Benefit im DFS (HR 0.76) als auch im OS (HR 0.76) für die 1-jährige Trastuzumab-Therapie im Vergleich zum Trastuzumab-freien Arm. Auch die gepoolte Analyse der NSABP B-31- und NCCTG N9831-Studien (Abstract S5-5) zeigte im 10-Jahres Follow-up einen wachsenden bzw. persistierenden Benefit von einer 1-jährigen Trastuzumab-Therapie nach 4 Zyklen AC und gleichzeitigem Beginn mit der Taxol-Therapie im DFS (73.7% vs. 62.2%, $p<0.0001$) und OS (84.0% vs. 75.2%, $p<0.0001$) im Vergleich zum Trastuzumab-freien Arm.

Adjuvante anti-VEGF-Therapie bei triple-negativen Tumoren

Die BEATRICE-Studie untersuchte in der Phase III die zusätzliche Gabe von Bevacizumab zur adjuvanten Chemotherapie mit folgender Erhaltungstherapie für gesamthaft ein Jahr versus alleiniger adjuvanter Chemotherapie (Abstract S6-5). Sowohl im DFS als auch OS konnte kein signifikanter Vorteil für die zusätzliche Bevacizumab-Therapie gezeigt werden.

Dr. med. Natalie Gabriel

Klinik für Gynäkologie, UniversitätsSpital Zürich
Frauenklinikstrasse 10, 8091 Zürich
natalie.gabriel@usz.ch

Quelle: Vortrag an der Fortbildung der Klinik für Gynäkologie vom 31.1.2013, „Das Mammakarzinom – eine interdisziplinäre Herausforderung“, Universitätsspital Zürich.

Abkürzungen:

DFS: Disease-free survival
OS: Overall survival
SLND: Sentinel-Lymphonodektomie
NACT: Neoadjuvante Chemotherapie
ALND: Axilläre Lymphonodektomie
FNR: Falsch-negativ Rate

Literatur:

- Abstract S1-1: Metzger O. et al.: Relative effectiveness of letrozol compared with tamoxifen for patients with lobular carcinoma in the BIG 1-98 trial
- Abstract S1-2: Davies C. et al.: ATLAS – 10 v 5 years of adjuvant tamoxifen (TAM) in ER+ disease: Effects on outcome in the first and in the second decade after diagnosis
- Abstract S1-7: Martin M. et al.: Phase III trial evaluating the addition of bevacizumab to endocrine therapy as first-line treatment for advanced breast cancer – First efficacy results from the LEA study
- Abstract S2-1: Boughey JC et al.: The role of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node positive breast cancer (T0-T4, N1-2) who receive neoadjuvant chemotherapy – results from the ACOSOG Z1071 trial
- Abstract S2-2: Kuehn T et al.: Sentinel Lymph Node Biopsy Before or After Neoadjuvant Chemotherapy - Final Results from the Prospective German, multiinstitutional SENTINA-Trial –
- Abstract S3-2: Aebi S et al.: Chemotherapy prolongs survival for isolated local or regional recurrence of breast cancer: The CALOR trial (Chemotherapy as Adjuvant for Locally Recurrent breast cancer; IBCSG 27-02, NSABP B-37, BIG 1-02)
- Abstract S5-2: Goldhirsch A et al.: HERA TRIAL: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow up
- Abstract S5-5: Romond E et al.: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: Final planned joint analysis of overall survival (OS) from NSABP B-31 and NCCTG N9831
- Abstract S6-5: Cameron D et al.: Primary results of BEATRICE, a randomized phase III trial evaluating adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer

ANKÜNDIGUNG

Vol. 3 – Ausgabe 02 – April 2013

Was bietet Ihnen die kommende Ausgabe?



FORTBILDUNG ➔ Gestagene in der Endometriosetherapie

Schmerztherapie bei Karzinompatientinnen

Vitamin D-Supplementierung in der Schwangerschaft

MEDIZIN FORUM Update Rhesus-Immunisierung

KONGRESS Jugendsexualität und Kontrazeption