

## Prämenopausaler Brustkrebs im Frühstadium

**Ausgedehnte Tamoxifengabe verlängert die Lebenserwartung**

Die verlängerte adjuvante Behandlung mit Tamoxifen über 10 Jahre bei prämenopausalen Frauen mit hormonrezeptorpositivem Brustkrebs reduziert das Rückfall- und Todesrisiko um 25% gegenüber der meist angewandten Therapie über 5 Jahre.

Dieses Ergebnis der randomisierten Phase-III-Studie aTTom stellte Dr. Richard G. Gray, Oxford/Grossbritannien, an einer Plenarsitzung der ASCO-Jahrestagung vor. Der Studienleiter schätzt, dass das Resultat weltweite Auswirkungen auf die klinische Praxis in der adjuvanten Hormontherapie mit Tamoxifen bei prämenopausalen Brustkrebspatientinnen haben wird. Obwohl die unerwünschten Begleitwirkungen mit der Tamoxifengabe über die lange Einnahmedauer zunehmen, überwiegt der Therapienutzen die potenziellen Risiken. Die Studie bestätigt die Resultate der kürzlich im «Lancet» publizierten Studie ATLAS.

**Die zweite Dekade nach der Diagnose ist bedeutsam**

Zwischen 1991 und 2005 wurden knapp 7000 prämenopausale Frauen in Grossbritannien, die 5 Jahre adjuvant Tamoxifen nach der Brustkrebsoperation eingenommen hatten, randomisiert: Sie erhielten entweder das Antihormon für weitere 5 Jahre oder beendeten die Behandlung. Jährlich fanden Kontrollen statt, um Compliance, Auftreten eines Rezidivs,

Hospitalisierung und Todesfälle zu dokumentieren. Die Compliance war mit 75% in der 10-Jahres-Gruppe gut.

In der Nachbeobachtung über mehr als 10 Jahre (teilweise 20 Jahre) von rund 5000 Frauen zeigte sich eine niedrigere Brustkrebsrezidivrate unter 10 Jahren Therapie, und zwar von 16,7% versus 19,3%. Die lange Therapiedauer reduzierte ebenfalls das brustkrebsbedingte Todesrisiko.

Dabei waren kaum Auswirkungen der Therapiedauer auf die Rezidiv- und die Mortalitätsrate in den ersten 5 bis 9 Jahren nach der Diagnose zu beobachten. In der zweiten Dekade nach der Diagnose hatten dann aber die Frauen unter 10 Jahre Tamoxifen eine um 25% verringerte Rezidivrate und eine um 23% verringerte brustkrebsbedingte Mortalitätsrate verglichen mit den Frauen, die Tamoxifen nach 5 Jahren abgesetzt hatten.

«Diese Landmarkstudie bestätigt die Resultate der ATLAS-Studie, die ebenfalls für die auf 10 Jahre verlängerte Tamoxifentherapie bei prämenopausalen Frauen spricht», konstatierte der Referent. Insbesondere für junge Frauen mit hohem Rezidivrisiko werden sich die Empfehlungen ändern.

**Risiko schwerer Nebenwirkungen vergleichbar gering**

Bekannt ist, dass unter Tamoxifen klimakterische Symptome wie Nachtschweiss und Hitzewallungen auftreten. Zu den seltenen, aber schweren Nebenwirkungen gehören Endometriumkrebs, Thrombose und Apoplex. Im Beobachtungszeitraum wurden unter 10 Jahre Tamoxifen aber keine erhöhte Apoplex-Inzidenz festgestellt, dagegen vermehrt Endometriumkrebsfälle, meist im Frühstadium diagnostiziert, beobachtet. Die Studienärzte schätzen das Risiko bei den prämenopausalen Frauen dennoch relativ gering ein: Einem auf Endometriumkrebs bezogener Todesfall, der auf die Tamoxifenlangzeittherapie zurückzuführen sei, stünden 30 verhinderte Todesfälle durch Brustkrebs gegenüber.

Die Tamoxifenlangzeitgabe über 10 Jahre «zahlt» sich nach weiteren Berechnungen aus: Gegenüber prämenopausalen Patientinnen, die gar keine adjuvante Tamoxifentherapie erhalten, wird das brustkrebsbedingte Mortalitätsrisiko um ein Drittel in den ersten 10 Jahren nach Brustkrebsdiagnose gesenkt und in den Jahren danach um die Hälfte. ■

hir

## Referenzen:

Gray, RG et al.: aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 in 6953 women with early breast cancer. ASCO Annual Proceedings 2013, Abstract #5.

## Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom

**Erhaltungstherapie mit Pazopanib verzögert Rezidive**

Bei Frauen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom verlängert die Erhaltungstherapie mit dem Multikinasehemmer Pazopanib (Votrient®), nach initialer Chemotherapie verabreicht, das mediane krankheitsfreie Überleben um 5,6 Monate verglichen mit Plazebo.

Studienleiter Prof. Andreas du Bois, Essen/Deutschland, kommentierte das Re-

sultat der Phase-III-Studie: «Unsere Ergebnisse zeigen, dass wir endlich ein Me-

dikament besitzen, das die Kontrolle über das gebremste Tumorwachstum, welche durch Ersttherapien erreicht wurde, halten kann. Wenn Pazopanib für Ovarialtumoren zugelassen ist, können die betroffenen Patientinnen längere krankheits- und chemotherapiefreie Zeiten erreichen.» Pazopanib ist ein oraler Multikinasehemmer von VEGFR-1, -2, -3,

PDGFR- $\alpha$  und - $\beta$  sowie c-Kit. Präklinische und erste klinische Studien haben die klinische Wirksamkeit der Hemmung des VEGF(R) und PDGF(R) als wichtige Zielrezeptoren bei Ovarialkrebs gezeigt. (Derzeit ist in der EU und der Schweiz Pazopanib bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und bei Weichteilsarkom nach Vortherapie zugelassen.)

### **Randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie**

In der Studie wurden 940 Patientinnen mit Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkrebs im Stadium III/IV randomisiert für eine tägliche orale Therapie mit Pazopanib respektive Placebo während 24 Monaten. Alle Frauen hatten zuvor eine chirurgische Therapie und fünf oder mehr Chemotherapiezyklen erhalten, durch welche ein stabiler Krankheitszustand erreicht wurde. Primärer Endpunkt

war das PFS nach RECIST-Kriterien; zu den sekundären Endpunkten gehörten Sicherheit und Lebensqualität.

Im durchschnittlich 24-monatigen Follow-up kam es zu einer mittleren Zeitdauer bis zum Fortschreiten der Krankheit (bzw. PFS) von 17,9 Monaten unter Pazopanib (vs. 12,3 Mo. unter Placebo). Das PFS unter der Erhaltungstherapie mit Pazopanib war damit statistisch signifikant verbessert und klinisch bedeutsam. Die Daten zum Gesamtüberleben waren noch nicht «reif» für die Auswertung (Tumorüberlebende bis heute). Das Toxizitätsprofil entsprach den Erwartungen aus früheren Studien.

### **Bei 70% kommt es bei fortgeschrittener Krankheit zum Rezidiv**

Der Referent betonte, dass das fortgeschrittene Ovarialkarzinom eine sehr ag-

gressive Krankheit mit einer Heilungsrate von gerade 20 bis 25% sei. Trotz initialer Chirurgie und Chemotherapie erleiden rund 70% der Patientinnen ein Rezidiv, die Hälfte im ersten Jahr nach Abschluss der initialen Therapie. Bis anhin gibt es noch keinen Test, der das Rückfallrisiko voraussagt, daher hat die Erhaltungstherapie für die meisten Betroffenen grosse Bedeutung.

Das Ovarialkarzinom ist die fünfthäufigste Ursache für krebssbedingten Tod bei Frauen in den entwickelten Ländern. ■

hir

Referenz:

Andreas Du Bois, A et al.: Randomized, double-blind, phase III trial of pazopanib versus placebo in women who have not progressed after first-line chemotherapy for advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (AEOC): results of an international Inter-group trial (AGO-OVAR16). ASCO Annual Proceedings 2013, Abstract #LBA5503.

## *Metastasiertes, rezidiertes Zervixkarzinom*

### **Erstmals verbessert biologische Therapie signifikant das Überleben**

**Die Zugabe von Bevacizumab (Avastin®) zur Standardchemotherapie verlängert signifikant das Gesamtüberleben – um median 4 Monate versus Chemotherapie allein – bei Frauen mit fortgeschrittenem Zervixkarzinom.**

Dies ergab eine randomisierte Phase-III-Vergleichsstudie, welche zwei verschiedene Chemotherapieregime mit und ohne Bevacizumab untersuchte. Erstmals hat damit bei dieser Indikation eine zielgerichtete Therapie – durch Blockierung der Tumorangiogenese – lebensverlängernd gewirkt. Studienautor Prof. Krishnansu Sujata Tewari, Kalifornien, erinnert daran, dass Chemotherapieregime bei fortgeschrittenem Zervixkrebs wenig effektiv seien und mit der Zugabe von

Bevacizumab nun ein wichtiger Schritt für ein verlängertes Überleben gegeben sei.

### **Mit Chemotherapie allein kaum Fortschritt**

In der 4-armigen Studie wurden 452 Frauen mit rezidiertem, metastasiertem Zervixkarzinom randomisiert: Sie erhielten als Chemotherapie das Regime Cisplatin plus Paclitaxel oder das Regime Topotecan plus Paclitaxel, jeweils mit und ohne Bevacizumab.

Unter den beiden Chemotherapieregimen zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Überlebenskurve. In den Therapiearmen mit Bevacizumab betrug das mittlere Gesamtüberleben dagegen 17,0 Monate (vs. 13,3 Mo. unter Chemotherapie allein). Auch die Tumorschrumpfraten waren höher unter Bevacizumab (48 vs. 36%), und die mediane Ansprechdauer war länger. ■

hir

Referenz:

Tewari KS et al.: Incorporation of bevacizumab in the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer: A phase III randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. ASCO 2013 Proceedings Abstract #3.