

WISSEN AKTUELL

Update der Highlights des Jahres 2014

Brustkrebstherapie nach San Antonio



Wie jedes Jahr im Dezember trafen sich mehr als 9000 Brustkrebspezialisten und -spezialistinnen in San Antonio, Texas, um sich über die neuesten Studienergebnisse informieren zu lassen. Mit Spannung werden die jeweiligen Studienresultate erwartet, wobei die Aussagekraft erst definitiv wird, wenn sie nach Peer Review in den einschlägigen Journals publiziert wird. Die 2014 präsentierten Daten sollen in den folgenden Überblick einfließen.

Ist eine hormonelle Brustkrebsprävention möglich und sinnvoll?

Vor 16 Jahren wurde mit der IBIS 1 Studie eine Brustkrebspräventionsstudie mit gesunden Frauen begonnen (1). Dabei wurden 7154 gesunde prä- und postmenopausale Frauen in zwei Gruppen randomisiert. In der einen Gruppe mit 3579 Frauen bekamen die Probandinnen 20 mg Tamoxifen täglich, in der anderen mit 3575 Frauen 5 Jahre ein Placebo. Nun wurden die Langzeit-Follow-up-Daten referiert. Die gute Nachricht ist, dass die Rate an invasiven und nicht invasiven Brustkrebsfällen durch das Tamoxifen statistisch signifikant reduziert werden kann. In der Placebogruppe bekamen 9,6% der Frauen eine Brustkrebsdiagnose, in der Tamoxifengruppe 6,9%. Die schlechte Nachricht jedoch ist, dass die allgemeine Sterberate unter Tamoxifen leicht erhöht war (4,8 versus 4,4%) und die brustkrebsassoziierten Sterbefälle nicht reduziert werden konnten. Zudem wurden unter Tamoxifen neben der erhöhten Rate an Endometriumkarzinomen auch häufiger nicht melanotische Hauttumoren und Lungentumoren gefunden. Die Einnahme von Tamoxifen zur Prävention kann somit nicht generell empfohlen werden.

Bringt die ovarielle Suppression in der adjuvanten Brustkrebstherapie Vorteile?

Mit Spannung wurden die Resultate der noch ausstehenden Daten der SOFT Studie erwartet. Zeitgleich mit der Präsentation am Kongress wurden diese auch im NEJM publiziert (2).

Internationale Konsensus-Leitlinien empfehlen, dass die hormonelle Suppression bei prämenopausalen Patientinnen individuell diskutiert werden soll. In der SOFT Studie wurde Tamoxifen (TAM) alleine mit Tamoxifen und ovarieller Suppression (OS) respektive mit einem Aromatasehemmer (hier Exemestan) und Suppression verglichen. Bei 53% wurde auf Grund eines höheren Rückfallrisikos vorgängig eine Chemotherapie durchgeführt. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 67 Monaten konnte für die Gruppe mit zusätzlicher Suppression gegenüber der Gruppe mit alleinigem Tamoxifen kein Vorteil in Bezug auf krankheitsfreies Überleben (DFS) gefunden werden. Nach der Untergruppenanalyse wurde jedoch klar, dass Frauen, welche nach einer Chemotherapie prämenopausal bleiben, von der zusätzlichen ovariellen Suppression profitieren. In dieser Kohorte waren nach 5 Jahren brustkrebsfrei 82,5% der Patientinnen der Tamoxifen Gruppe, 78% der TAM und OS Gruppe und 85,7% der Exemestan Gruppe. Es profitieren somit v.a. junge Frauen von der zusätzlichen Gabe einer ovariellen Suppression.

Bereits im Juli 2014 wurde der Vergleich von OS mit Exemestan respektive Tamoxifen publiziert (3). Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 68 Monaten wurde ein signifikanter Unterschied im DFS von 91,1% in der Exemestan-OS Gruppe gegenüber 87,3% in der Tamoxifen-OS Gruppe (CI, 0,60-0,85; $P < 0.001$) festgestellt. Trotzdem unterscheidet sich das Gesamtüberleben in den zwei Gruppen nicht signifikant.

Der Vorteil einer ovariellen Suppression im Hinblick auf das brustkrebsfreie Überleben sollte gegen die Nebenwirkungen gut abgewogen werden. So treten neben den menopausalen Symptomen vermehrt Depressionen, Hypertonie, Diabetes und Osteoporose auf. Langzeit-Nachbeobachtungsdaten sind notwendig, um einen Überlebensvorteil zu eruieren, insbesondere in Bezug auf das nicht brustkrebsassoziierte Überleben, bevor die Empfehlung zur neuen Standardtherapie gegeben werden kann.

Welche endokrine Therapie als First-Line beim fortgeschrittenen Mammakarzinom?

Postmenopausale Frauen, welche ein bereits metastasiertes oder fortgeschrittenes Mammakarzinom hatten und noch keine Erstlinien-Hormon-

therapie bekamen, wurden in zwei Gruppen randomisiert. Die eine bekam Anastrozol als Aromatasehemmer, 1g/Tag per os, und die andere Fluvestrant 500 mg i.m. initial als Ladedosis an den Tagen 0, 14 und 28 und dann monatlich. Die Rekrutierung war eher zäh, so wurden in 62 Zentren in neun Ländern seit Februar 2006 insgesamt 205 Patientinnen eingeschlossen, 102 in den Anastrozol- und 103 in den Fluvestrantarm. Mit 54,1 Monaten war das Gesamtüberleben unter Fluvestrant signifikant besser als unter Anastrozol (48,4 Monate). Die schwerwiegenden Nebenwirkungen waren vergleichbar (4). Nach der CONFIRM Studie, welche die Überlegenheit der Verdopplung der Fluvestrant Dosierung von 250 mg auf 500 mg gezeigt hat, ist dies nun die Bestätigung, dass diese höher dosierte Fluvestrant Behandlung in der Erstlinientherapie auch einer Aromatasehemmer-Therapie mit Anastrozol überlegen ist (5). Bevor nicht die definitiven Daten der FALCON Studie, der entsprechenden Phase-III Studie, publiziert sind, wird noch keine generelle Therapieänderungsempfehlung erwartet.

Welche Vorteile und Gefahren birgt der Ultraschall beim Screening von Frauen mit dichter Brust?

Bekanntermassen ist die Aussagekraft der Mammographie bei dichter Brust (ACR 3 und 4) limitiert. Zudem gilt die radiologisch dichtere Brust als Risikofaktor für das Auftreten von Brustkrebs. **Frau Professor Weigert** stellte sich nun die Frage, ob die zusätzliche Ultraschalluntersuchung für die für Brustkrebs gescreenten Frauen einen zusätzlichen Nutzen hat (6).

Dazu hat sie retrospektiv über 4 Jahre die Daten zweier Radiologen analysiert, welche pro Jahr bis zu 32230 Mammographien beurteilen. Durch den Ultraschall wurden 3–4 zusätzliche Mammakarzinome/1000 gefunden, bei einer allerdings hohen Rate an unnötigen Biopsien. Zudem ist bei dieser Studie kritisch anzumerken, dass vor der zusätzlichen Ultraschalluntersuchung keine genauere Analyse des individuellen Brustkrebsrisikos der Frauen gemacht wurde und so auch Frauen mit sehr geringem Brustkrebsrisiko zusätzliche, meist unnötige Untersuchungen bis hin zu Biopsien hatten.

Kann eine verminderte Fetteinnahme das Überleben nach Brustkrebs verbessern?

Häufig werden wir bei der Beratung von Brustkrebspatientinnen gefragt, was sie selber noch tun können, damit der Krebs nicht wiederkommt. Neben vermehrtem Sport und der Reduktion von Alkohol gibt die „Women's Intervention Nutrition Study“ (WINS) nun Hinweise darauf, dass sich eine Verminderung des Fettkonsums ebenfalls positiv auswirken kann (7). Für die Studie wurden ab 1994 insgesamt 2437 Brustkrebspatientinnen in zwei Gruppen randomisiert. In der einen Gruppe wurde den Frauen in mehreren Beratungen eine Diät zur Reduktion des täglichen Fettanteils der Nahrung von 30% auf 20% erklärt, die anderen assen wie üblich weiter. Die Patientinnen waren zwischen 48 und 79 Jahre alt, die meisten (70%) hatten einen Tumor von <2 cm, 73% waren nodal negativ und 79% hatten einen östrogenrezeptorpositiven Tumor. Die verminderte Fetteinnahme führte bei Frauen in der Diätgruppe zu einer signifikanten Gewichtsreduktion von durchschnittlich 2,7 kg. Nach einer Beobachtungszeit von im Mittel 5 Jahren wurden die Daten erstmals publiziert und von einem signifikanten Vorteil der Diät in Bezug auf rezidivfreies Überleben berichtet (9,8% versus 12,4%) (8). Am SABCS wurden nun die 15-Jahre-Follow-up-Daten präsentiert. Erstaunlicherweise bewirkt die fettärmere Diät eine signifikante Todesfallreduktion von 36% bei den Patientinnen mit östrogenrezeptornegativen Tumoren und bei den für östrogen- und progesteronrezeptornegativen betrug

die Reduktion sogar um 56%. Wie viele dieser Probandinnen sogenannte triple negative Tumoren haben, kann nicht eruiert werden, da zum Zeitpunkt der Studiendurchführung der HER2 Rezeptor noch nicht getestet wurde. Überraschend ist das Ergebnis, da bei den postmenopausalen Patientinnen im Fettgewebe mit Hilfe der Aromatase Östrogen entsteht und diese Frauen, die keine Östrogen empfindlichen Tumoren aufweisen, von dieser Fettreduktion trotzdem am meisten profitieren.

Nimmt die Zahl unnötiger Operationen der zweiten Brust in Amerika zu?

Eine beängstigende Zunahme der Anzahl an Patientinnen, die sich ohne Grund nach einer Brustkrebsdiagnose der einen Seite auch noch die zweite, gesunde Brust abnehmen lassen, wurde an einer Session diskutiert. Von den <40-Jährigen sind dazu bis zu 40% bereit. Als Grund wird seitens der Frauen der „peace of mind“, die Beruhigung durch Entfernen des Risikofaktors Brust, genannt. Es gibt keine Evidenz dafür, dass dadurch die Brustkrebstodesfälle reduziert werden und es ist eine wichtige Aufgabe der beratenden Ärzte und Ärztinnen, diesen Frauen zu keinen unnötigen Operationen zu raten. Erfahrungsgemäss kann eine entsprechende Entscheidung der Frau im ersten Moment eine zusätzliche Sicherheit vorgaukeln und manche haben den Eindruck, dass eine gleichzeitig beidseits mastektomierte und rekonstruierte Brust zu mehr Symmetrie führt. Die Sensibilität und Wahrnehmung einer rekonstruierten Brust sind nie dieselben wie die der eigenen war und solche verstümmelnden Eingriffe sollten mit grösster Sorgfalt und möglichst nicht bei der Erstdiagnose, sondern gegebenenfalls nach Abschluss der adjuvanten Therapie getroffen werden; dann wenn die Patientin bereits die Erfahrung auf der einen Seite gemacht hat. Bei fehlenden Risikofaktoren ist das Risiko dafür, dass die zweite Brust erkrankt, wenig höher als bei gesunden Patientinnen im selben Alter.

Zusammenfassung

- ▶ Die Einnahme von Tamoxifen zur Prophylaxe von Brustkrebs kann bei gesunden Frauen nicht empfohlen werden
- ▶ Die ovarielle Suppression in Kombination mit Tamoxifen bringt den Frauen, welche nach der Chemotherapie noch prämenopausal sind, in Bezug auf krankheitsfreies Überleben einen Vorteil. Einen zusätzlichen Nutzen bringt die Suppression kombiniert mit Exemestan, ob sich damit das Gesamtüberleben verbessert ist noch unklar.
- ▶ Bei fortgeschrittener Mammakarzinom-Erkrankung bringt Fluvestrant 500 mg gegenüber Anastrozol in der Erstlinientherapie einen Vorteil bezüglich Gesamtüberleben von knapp 6 Monaten.
- ▶ Die Überlebensrate der Brustkrebspatientinnen kann durch fettreduzierte Diät besonders bei östrogen- und gestagennegativen Tumoren signifikant verbessert werden.

▼ KD Dr. med. Stephanie von Orelli

Quelle: San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, USA, 9.–13.12.14

Literatur:

1. Cuzick J et al. SABCS 2014, abstract S3-07
2. Francis A et al. N Engl J Med 2015;372:436-46
3. Pagani O et al. N Engl J Med 2014;371(2):107-18
4. Robertson JFR et al. SABCS 2014, abstract S6-04
5. Di Leo A et al. J Clin Oncol 2010;28:4594-600
6. Weigert JM. SABCS 2014, abstract S5-01
7. Chlebowski RT et al. SABCS 2014, abstract S5-08
8. Chlebowski RT et al. J Natl Cancer Inst 2006;98:1767