

HER-2-negativer invasiver Brustkrebs

Neuartiger Test berechnet Chancen auf Therapieansprechen

Mit einem genomischen Algorithmus können Patientinnen identifiziert werden, die mit neu diagnostiziertem, invasivem, HER2- und HER2 neu-negativem Brustkrebs ein gutes Therapieansprechen sowie eine hohe Überlebenswahrscheinlichkeit auf eine klassische Chemotherapie zeigen.

Um individuelle Behandlungsstrategien zu entwerfen, wäre es hilfreich, das Ansprechen auf eine Standardchemotherapie bei Patientinnen mit neu diagnostiziertem und invasivem Brustkrebs vorherzusagen zu können, der keine ERBB2 (HER2 oder HER2 neu)-Rezeptoren aufweist. Könnte man Frauen identifizieren, die mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Behandlung ansprechen, würde man sich für die Behandlung entscheiden. Patientinnen, die nur mit geringer Wahrscheinlichkeit auf die Standardbehandlung ansprechen, wären Kandidatinnen für Studien, in denen neue Therapien untersucht werden.

Bekannt ist, dass das Ansprechen eines Mammakarzinoms vom Phänotyp abhängt, also sowohl vom Östrogen-Rezeptorstatus als auch vom ERBB2-Rezeptor-Status. Unabhängig davon haben Frauen, die komplett auf eine neoadjuvante Therapie ansprechen, gute Karten. Es fehlt aber an molekularen Tests, um den Therapieerfolg zuverlässig abzuschätzen.

Eine JAMA-Autorengruppe hat nun einen genomischen Vorhersage-Algorithmus entwickelt, der den anhand einer Biopsie bestimmten Östrogen-Rezeptorstatus des Tumors, die vorausberechnete Chemosensitivität, die Chemoresistenz sowie die vorausberechnete endokrine Sensitivität auf eine Hormonbehandlung kombiniert. Bei 310 Patientinnen mit neu diagnostiziertem, ERBB2-negativem invasivem Brustkrebs wurden verschiedene Genexpressionsprofile entwickelt, um das Ansprechen auf eine neoadjuvante Standardchemotherapie mit Taxanen und Anthrazyklinen sowie anschließend ggf. Antiöstrogenen vorherzusagen.

Das Therapieansprechen bei Brustkrebs kann vorausgesagt werden



Dies gelang: Man identifizierte 28% der Frauen, die nach Massgabe des Algorithmus gut auf die Therapie ansprechen sollten. Diese Frauen hatten dann tatsächlich eine 56%ige Wahrscheinlichkeit eines exzellenten Therapieansprechens sowie eine 92%ige Wahrscheinlichkeit, langfristig ohne Rückfall zu überleben. Die absolute Risikoreduktion gegenüber Frauen, für die ein schlechtes Therapieansprechen berechnet wurde, lag bei 18%.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen (WFR)

Quelle: C. Hatzis et al.: JAMA 2011; 305(18):1873-81

Genitalherpes

Wie infektiös sind die Patienten?

Wie infektiös Patienten mit Genitalherpes sind, hängt vom Vorhandensein von Läsionen ab. Ohne Läsionen sondern die Patienten in etwa an jedem 10. Tag HSV-2-Viren ab, bei symptomatischen Patienten ist die Rate etwas höher.

Herpes genitalis ist eine der häufigsten sexuell übertragbaren Erkrankungen. Über 500 Millionen Menschen sind infiziert, schätzungsweise 24 Millionen Menschen stecken sich jährlich neu an. In den USA sind 16% der Erwachsenen HSV-2 positiv, doch nur 10 bis 25% der Personen bemerken genitale Läsionen. Eine wichtige Frage ist: Wie infektiös sind asymptomatische Personen mit HSV-2-Infektion?

Zu dieser Frage wurde nun eine Studie mit knapp 500 immunokompetenten HSV-2-positiven Personen durchgeführt, die entweder symptomatisch oder asymptomatisch waren. Alle Patienten mussten an wenigstens 30 Tagen genitale Abstriche bei sich vornehmen, in denen dann das Virus bestimmt wurde.

Bei Patienten mit symptomatischer HSV-2-Infektion konnte nachgewiesen werden, dass das Virus an 20% aller Tage abgesondert wurde. Bei Patienten mit asymptomatischer Infektion war dies nur an 10% der Tage der Fall. Das Virus wurde v.a. an Tagen nachgewiesen, an denen der Patient genitale Läsionen berichtete. In der symptomatischen Gruppe war dies bei 43% aller Tage mit Virusnachweis der Fall, bei asymptomatischen Patienten bei 16% aller Tage mit Virusnachweis. Subklinische Virusausscheidung wurde an



Foto: Yuri Arcurs - Fotolia

Immer schützen: Auch HSV-2 bleibt meist unbemerkt

13% aller Tage bei symptomatischen und an 9% aller Tage bei Patienten ohne Beschwerden beobachtet. Die Menge des abgesonderten Virus war in beiden Gruppen gleich.

▼ WFR

Quelle: E. Tronstein et al., JAMA 2011; 305(14): 1441-49

Zystozele

Mesh-Kit erfolgreicher als Kolporrhaphie

Die transvaginale Einbringung eines Netzes zur Stärkung der vorderen Scheidenwand bringt bei einer Zystozele bessere Resultate als die Raffung der Scheidenwand, geht aber mit mehr Komplikationen und Nebenwirkungen einher.

Ein Prolaps der Beckenorgane ist ein zunehmendes Gesundheitsproblem von Millionen Frauen weltweit. Wenn die Blase nach unten wandert und zu einer Scheidensenkung Anlass gibt, ist die anteriore Kolporrhaphie die Therapie der Wahl. Dabei wird die Scheide durch eine vordere und hintere Naht rekonstruiert. Allerdings kommt es in mehr als 40% der Fälle zu Rezidiven.

In den letzten Jahren wurde eine Reihe von innovativen Therapien der Zystozele entwickelt, bei denen synthetische Implantate zur Stärkung und Stabilisierung der oberen Scheidenwand eingesetzt werden. Vor allem standardisierte Netze, die transvaginal mit Hilfe eines Trokars zwischen Scheidenvorderwand und Blase positioniert werden, werden zunehmend eingesetzt. Systematisch untersucht wurden diese Verfahren bisher nicht.

Nun publizieren skandinavische Autoren die Ergebnisse einer randomisierten Studie mit 389 Frauen, bei denen entweder eine klassische Kolporrhaphie durchgeführt wurde oder aber der Prolaps mit einem transvaginalen Mesh-Kit behandelt wurde. Das Mesh-Kit-Verfahren erwies sich als signifikant überlegen: 60,8% der Patientinnen hatten nach einem Jahr keinen oder nur noch einen leichten Prolaps sowie keine subjektiven vaginalen Beschwerden mehr, verursacht durch die auf die Scheidenwand drückende Blase. Dies war in der Kontrollgruppe nur bei 34,5% der Frauen der Fall.

Allerdings dauerte der Eingriff länger und führte häufiger zu Blutungen, Blasenperforationen (3,5% vs. 0,5%) oder postoperativer Stressinkontinenz (12,3, vs. 6,3%). In 3,2% der Fälle musste der Eingriff revidiert werden. Fazit: Das Therapieergebnis ist um 26,3% besser, wird aber erkauft durch mehr intraoperative Komplikationen und postoperative Nebenwirkungen.

▼ WFR

Quelle: D. Altman et al., N Engl J Med 2011; 364:1826-36

NOAH-Studie

Verdopplung der kompletten Remission mit Trastuzumab

Neoadjuvante Chemotherapie in Kombination mit Trastuzumab reduziert beim HER2-positiven, lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom das Rezidivrisiko um 41%.

Die neoadjuvante Chemotherapie (primäre systemische Therapie) hat in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen, oft inoperablen Mammakarzinoms einen hohen Stellenwert. Beim inflammatorischen Mammakarzinom ist sie klar indiziert. Das lokal fortgeschrittene Mammakarzinom hat einen Anteil von etwa 6–10% aller invasiven Karzinome, der Anteil des selteneren inflammatorischen Mammakarzinoms beträgt 1–5%.

Durch die primäre systemische Therapie werden potentielle Mikrometastasen behandelt und ein Downstaging des Tumorstadiums erreicht, was die Operabilität verbessert und ggfs. auch ein brusterhaltendes Vorgehen ermöglicht.

Das Vorhandensein des human epidermal growth factor receptor (HER2) auf der Tumorzelle ist mit einem aggressiven Verlauf der Erkrankung und schlechterer Prognose assoziiert. 22% der frühen Mammakarzinome, 35% der lokal fortgeschrittenen Karzinome und 40% der inflammatorischen Karzinome sind HER2 positiv. Trastuzumab (Herceptin®) ist ein monoklonaler Antikörper, der am HER2 Rezeptor bindet und so das Zellwachstum hemmt. In der adjuvanten Situation hat Trastuzumab bei HER2 positiven Tumoren einen festen Platz in der Therapie und wird üblicherweise in Kombination mit der Chemotherapie verabreicht und dann für insgesamt ein Jahr weiter gegeben (1–3). Ebenfalls gibt es gesicherte Daten, die für den Einsatz beim metastasierten Mammakarzinom sprechen (4). Bisher gibt es aber nur wenig Evidenz bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder inflammatorischem Mammakarzinom.

Gianni et al. untersuchten in der NOAH-Studie (NeOAdjuvant Herceptin) den Effekt einer neoadjuvanten Chemotherapie in Kombination mit Trastuzumab, gefolgt von Trastuzumab für ein Jahr versus alleiniger neoadjuvanter Chemotherapie in diesem Patientinnenkollektiv. Zusätzlich wurde ein dritter Studienarm mit HER2 negativen Patientinnen (n=99) als Beobachtungs-Kohorte integriert. Primärer Endpunkt war das event free survival der Patientinnen mit HER2-neu positiver Erkrankung, die entweder mit oder ohne Trastuzumab behandelt wurden (5). Insgesamt wurden 235 Patientinnen in beide Therapiearme randomisiert. Die neoadjuvante Chemotherapie aller Patientinnen bestand aus 3 Zyklen Doxorubicin/Paclitaxel gefolgt von 4 Zyklen Paclitaxel und abschliessend 3 Zyklen CMF. 215 (91%) Pa-

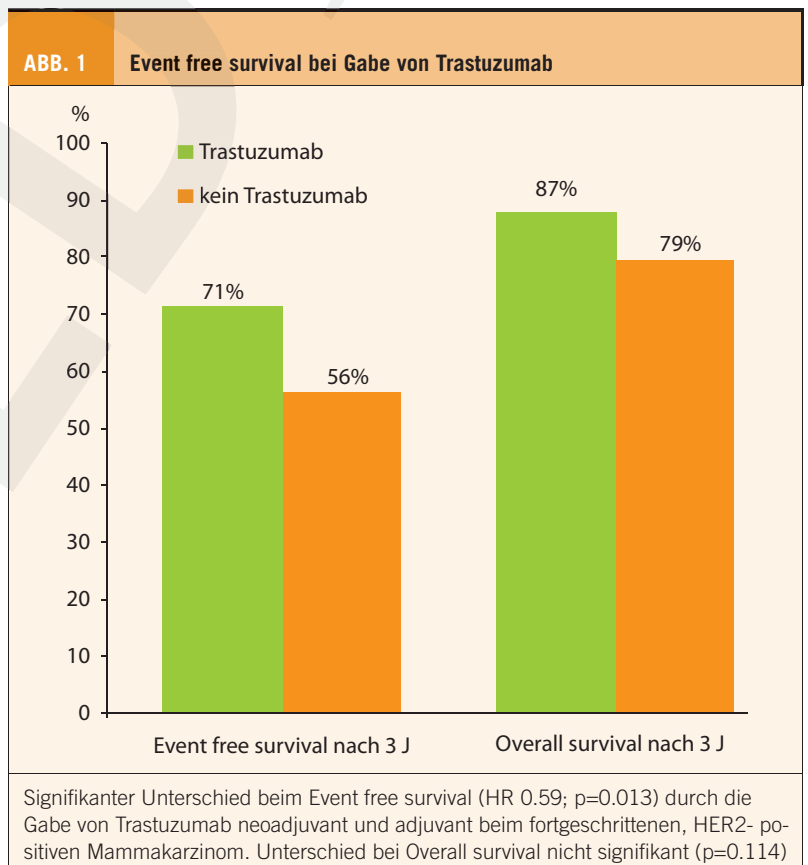
tientinnen erhielten die geplante Chemotherapie, 18% erforderten eine Dosisreduktion, bei 7% wurde Trastuzumab vor Ablauf der einjährigen Therapie gestoppt.

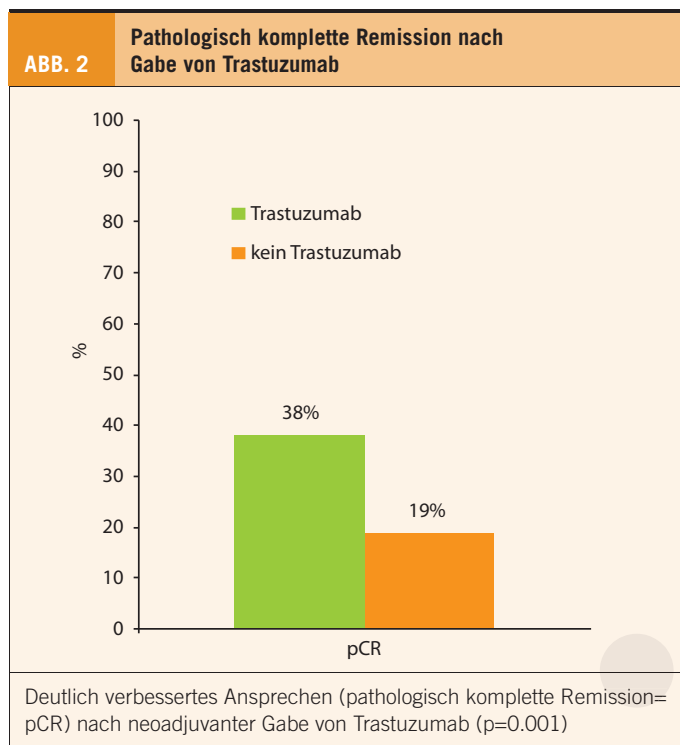
Die zusätzliche neoadjuvante und adjuvante Gabe von Trastuzumab verbesserte das event free survival nach 3 Jahren von 56% auf 71%. Bei einer Hazard Ratio (HR) von 0.59 entspricht dies einer Risikoreduktion von 41%. Die Subgruppenanalyse zeigte einen besonders hohen Benefit von Trastuzumab bei ungünstigen prognostischen Faktoren wie inflammatorisches Karzinom (HR 0.27) oder bei negativen Hormonrezeptoren (HR 0.46).

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens gab es zum Zeitpunkt der Auswertung keinen signifikanten Unterschied zwischen der Trastuzumab-Gruppe (87%) und der Gruppe mit alleiniger Chemotherapie (79%).

Zwischen den Gruppen HER2-positiv ohne Behandlung mit Trastuzumab und der HER2-negativen Beobachtungsgruppe fanden sich hinsichtlich event free survival keine Unterschiede.

Trastuzumab hatte einen grossen Einfluss auf die pathologisch komplette Remission (entsprechend TNM-Klassifikation: ypT0, ypN0), d.h. histologisch kein Tumornachweis nach erfolgter pri-





märer systemischer Therapie und Operation. Sie betrug nach neoadjuvanter Gabe 38% vs. 19% nach alleiniger Chemotherapie, respektive 16% in der HER2- negativen Beobachtungsgruppe.

Diese Verdopplung der pathologisch kompletten Remission durch die neoadjuvante Gabe von Trastuzumab ist bemerkenswert. Eine ähnlich angelegte Studie des MD Anderson Cancer Center wurde nach Einschluss von 42 Patientinnen vorzeitig geschlossen, nachdem sich in der Trastuzumab-Gruppe eine mehr als zweifach höhere pathologisch komplette Remission zeigte (65% vs. 26%) (6).

Die pathologisch komplette Remission ist ein Surrogat für das rezidivfreie Überleben und für das Gesamtüberleben, wie in den NSABP B18 und B27- Studien gezeigt werden konnte. In der NOAH-Studie konnte diese Korrelation mit dem Gesamtüberleben, zumindest bei einem Follow up von 42 Monaten, nicht beobachtet werden. Als die Studien zur adjuvanten Gabe von Trastuzumab mit insgesamt über 13.000 Patientinnen publiziert wurden und sich dort ein klarer Vorteil für das Medikament zeigte, wechselten in der NOAH Studie 17% der Patientinnen in den adjuvanten Trastuzumab-Arm. Dieser Crossover könnte einen signifikanten Unterschied auf das Gesamtüberleben verhindert haben. Es muss jedoch beachtet werden, dass in der NOAH-Studie nicht der alleinige Einfluss einer neoadjuvanten Gabe von Trastuzumab untersucht wurde.

Die höheren Remissionsraten nach der zusätzlichen neoadjuvanten Gabe von Trastuzumab stimmen aber zuversichtlich, wobei letztendlich noch gezeigt werden muss, dass dieser prädiktive Faktor auch prognostische Bedeutung hat.

Ein bekanntes Problem beim Einsatz von Trastuzumab ist seine Kardiotoxizität. In dieser Studie wurde es mit einem (ebenfalls kardiotoxischen) Anthrazyklin kombiniert. Trotzdem war die Rate von symptomatischer Herzinsuffizienz mit unter 2% eher niedrig. Risikofaktoren für das Auftreten von Herzinsuffizienz sind u.a. das Alter (>70Jahre) die kumulative Dosis und die Art des Anthrazyklins (Doxorubicin 1,8 mal häufiger als Epirubicin). Unter adäquater Kontrolle mittels Echosonographie scheint der Einsatz, zumindest bei jüngeren Patientinnen möglich (43% der Patientinnen waren <50 Jahre).

Am Beispiel der NOAH-Studie wird auch deutlich, dass Auswirkungen einer neuen Therapie in neoadjuvanten Studien auch in einem verhältnismässig kleinen Patientinnenkollektiv gewonnen werden können. Um diese gezeigten Unterschiede in adjuvanten Studien nachzuweisen, sind Patientinnenzahlen von mehreren tausend notwendig und oftmals ein langes follow up. Durch die Möglichkeit Tumorgewebe vor und nach einer Therapie untersuchen zu können vergrössert sich auch der Erkenntnisgewinn in der Tumorbilogie des Mammakarzinoms.

Zusammenfassung

1. Die neoadjuvante Gabe von Trastuzumab verdoppelt beim fortgeschrittenen, HER2- positiven Mammakarzinom die pathologische komplette Remission.
2. Beim fortgeschrittenen, HER2- positiven Mammakarzinom verbessert die Gabe von Trastuzumab das event free survival bei einer Risikoreduktion von 41%.
3. Die befürchteten kardialen Nebenwirkungen sind eher gering ausgeprägt. Es bedarf aber einer regelmässigen Kontrolle der Herzleistung und einer engen Zusammenarbeit mit den Kardiologen.
4. Neoadjuvante Studien beim Mammakarzinom gewinnen in der klinischen Krebsforschung zunehmend an Bedeutung. Daraus resultieren auch für die Klinik neue Therapieansätze.

▼ Dr. med. Wieland Sell,
PD Dr. med. Mathias Fehr, Frauenfeld

Quelle: NOAH-Studie (Gianni et al., Lancet 2010;375 377-84)

Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Literatur:

1. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, Goldhirsch A, Untch M, Mariani G, Baselga J, Kaufmann M, Cameron D, Bell R, Bergh J, Coleman R, Wardley A, Harbeck N, Lopez RI, Mallmann P, Gelmon K, Wilcken N, Wist E, Sánchez Rovira P, Piccart-Gebhart MJ; HERA study team. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Jan 6;369(9555):29-36.
2. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, Tan-Chiu E, Martino S, Paik S, Kaufman PA, Swain SM, Pisansky TM, Fehrenbacher L, Kutteh LA, Vogel VG, Visscher DW, Yothers G, Jenkins RB, Brown AM, Dakhil SR, Mamounas EP, Lingle WL, Klein PM, Ingle JN, Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20;353(16):1673-84.
3. Slamon DJ, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Rolski J, Chan A, Mackey J, Liu M, Pinter T, Valero V, Falkson C, Fornander T, Shiftan T, Olsen S, Buyse M, Kiskartalyi T, Landreau V, Wilson V, Press M, and Crown J; on Behalf of BCIRG006 Investigators. Phase III Randomized Trial Comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Docetaxel (AC T) with Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Docetaxel and Trastuzumab (AC TH) with Docetaxel, Carboplatin and Trastuzumab (TCH) in Her2neu Positive Early Breast Cancer Patients: BCIRG 006 Study. *Cancer Research*: December 15, 2009; Volume 69, Issue 24, Supplement 3.
4. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001 Mar 15;344(11):783-92.
5. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, Vazquez F, Byakhov M, Lichinitser M, Climent MA, Ciruelos E, Ojeda B, Mansutti M, Bozhok A, Baronio R, Feyereislova A, Barton C, Valagussa P, Baselga J. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*. 2010 Jan 30;375(9712):377-84.
6. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, Pusztai L, Green MC, Arun BK, Giordano SH, Cristofanilli M, Frye DK, Smith TL, Hunt KK, Singletary SE, Sahin AA, Ewer MS, Buchholz TA, Berry D, Hortobagyi GN. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 1;23(16):3676-85. Epub 2005 Feb 28.