

MedReport

18 / 2011

ORGAN FÜR ÄRZTLICHE FORTBILDUNGSKONGRESSE

WILEY-BLACKWELL

23. bis 25. 6. 2011

31. Jahrestagung
der Deutschen
Gesellschaft für
Senologie

Dresden,
Internationales
Congress Center

Interdisziplinarität 2011

Innovationen und Prognoseverbesserung

Vom 23. bis 25. Juni trifft sich die Deutsche Gesellschaft für Senologie zu ihrer 31. Jahrestagung, diesmal im Maritim Hotel & Internationales Congress Center Dresden. In guter Tradition werden dort unter der Kongresspräsidentschaft von Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland aus Erlangen neue Erkenntnisse aller beteiligten Disziplinen sowie ihre Bedeutung für Diagnostik, Therapie und Prognose vorgestellt und diskutiert.

Mehr als 30 Jahre Deutsche Gesellschaft für Senologie seien einerseits eine Bestätigung des bisherigen Forschens und Handelns, andererseits aber auch die Aufforderung und der Ansporn, das Thema Brusterkrankungen wissenschaftlich weiter zu untersuchen und Patientinnen entsprechend zu behandeln, bekräftigt das Kongresspräsidium, das neben Prof. Schulz-Wendtland aus den Co-Kongresspräsidenten Prof. Dr. Günter Emons, Göttingen, Dr. Mario Marx, Görlitz, und Prof. Dr. Andreas Schneeweiss, Heidelberg, besteht. Die immer noch hohe Prävalenz an Brustkrebskrankungen verdeutliche die Dringlichkeit innovativer Versorgungswege, so Prof. Dr. Diethelm Wallwiener aus Tübingen, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Senologie e. V. Der Kongress solle dazu beitragen, Chancen und Perspektiven für alle beteiligten Fachgesellschaften aufzuzeigen und die Weiterentwicklung der senologischen Möglichkeiten voranzutreiben, so Wallwiener in seinem Grußwort.

Themenschwerpunkte 2011

Im Fokus der diesjährigen Tagung stehen vor allem die Themen: digitale Mammographie, Fusionstechnologie, molecular imaging, Neoadjuvant und Adjuvant, translationale Forschung und Intraoperative Radiotherapie (IORT). Der vorliegende MedReport bildet einen kleinen Teil der Themen der kommenden Tagung ab; alle Autorinnen und Autoren wollen auf der Tagung ihre wissenschaftlichen Positionen präsentieren und diskutieren. Zur weiterführenden Information finden Sie daher zu jedem Beitrag den Programmhinweis zur entsprechenden Sitzung.

Was sind die neuen AGO-Empfehlungen 2011? Prof. Dr. Joachim Bischoff aus Magdeburg berichtet dazu über Neuerungen bei der palliativen Therapie. Wo steht die Bone-targeted Therapie? Priv.-Doz. Dr. Florian Schütz, Heidelberg, gibt einen kurzen Überblick über die adjuvante Bisphosphonattherapie und Frau Prof. Dr. Tanja Fehm, Tübingen, fasst die aktuellen Indikationen für Bisphosphonate und Denosumab zusammen. Der optimale Einsatz beider „bone-targeted“-Therapien wird demnach Gegenstand zukünftiger Studien bzw. Diskussionen sein.

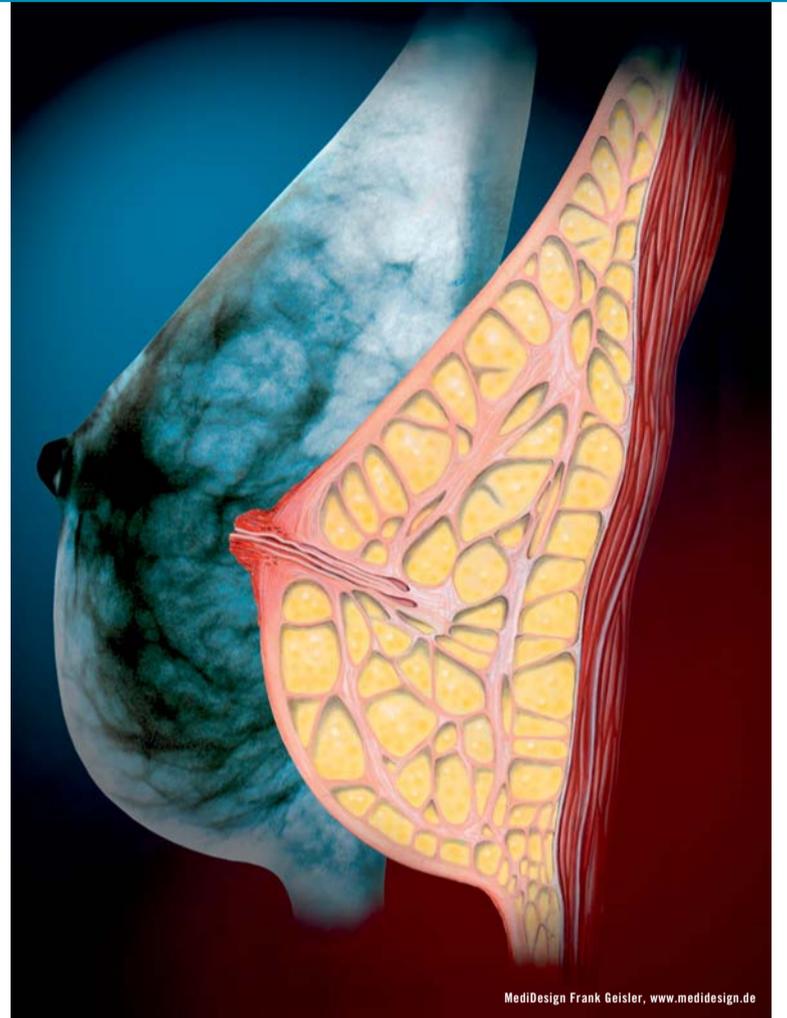
Wie ist der Stand der nuklearmedizinischen Diagnostik beim Mammakarzinom? Über neue und etablierte Konzepte berichtet Prof. Dr. Jörg Kotzerke aus Dresden. Priv.-Doz. Dr. Volkmar Müller, Hamburg, schreibt über zirkulierende Tumorzellen im Blut und disseminierte Tumorzellen im Knochenmark und kommt zu dem Schluss, dass die jüngst vorgestellten Ergebnisse eine klinische Relevanz des Nachweises von CTC im Blut – vor allem in der metastasierten Situation – unterstreichen.

Die Suche nach geeigneten Biomarkern ist nach wie vor eine große Herausforderung. Neues aus der translationalen Forschung bespricht Frau Dr. Cornelia Liedtke aus Münster konkret am triple-negativen Mammakarzinom, das sich durch eine schlechte Prognose auszeichnet.

Warum ist die Differenzialdiagnose des inflammatorischen Mammakarzinoms zur Mastitis wichtig und wertvoll? Nach Meinung von Prof. Dr. Bernd Gerber, Rostock, werden leider immer wieder hautinfiltrierende Tumore mit einem inflammatorischen Mammakarzinom gleichgesetzt, obwohl T4b-Tumore durchaus brusterhaltend operiert werden können. Dabei kommt dem Erstbehandler eine Schlüsselposition zu, denn er entscheidet mit der Festlegung des Tumorstadiums T4a–c oder T4d ganz wesentlich über die weitere Therapie.

Und schließlich geht es im aktuellen MedReport um Implantatrekonstruktion. Die Verwendung von Netzen und Gewebematrizes ist nach Meinung von Dr. Volker Heyl, Wiesbaden, eine interessante Innovation im Bereich der Brustrekonstruktion mit Implantaten (Expandern).

Das MedReport-Team bedankt sich sehr herzlich bei den Autorinnen und Autoren für ihre spannenden Stellungnahmen.



MediDesign Frank Geisler, www.medidesign.de

ANKÜNDIGUNG

23. bis 25. Juni 2011

31. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie

TAGUNGSORT

Maritim Hotel & Internationales Congress Center Dresden
Ostra-Ufer 2, 01067 Dresden

KONGRESSPRÄSIDENT

Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland
Universität Erlangen-Nürnberg
Institut für Diagnostische Radiologie – Gynäkologische Radiologie
Universitätsstraße 21–23, 91054 Erlangen

CO-KONGRESSPRÄSIDENTEN

Prof. Dr. Günter Emons
Georg-August-Universität, Frauenklinik Göttingen
Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen

Dr. Mario Marx
Städt. Klinikum Görlitz GmbH
Klinik für Plastische Chirurgie und Mammazentrum
Girbigsdorfer Straße 1–3, 02828 Görlitz

Prof. Dr. Andreas Schneeweiss
Universitätsklinikum Heidelberg
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen, Gynäkologische Onkologie
Im Neuenheimer Feld 450
69120 Heidelberg

ORGANISATION

KelCon GmbH
Liebigstraße 11, 63500 Seligenstadt
Tel.: +49 (0) 6182 / 94 666 12, Fax: +49 (0) 6182 / 94 666 44
senologie@kelcon.de

www.senologiekongress.de



Foto: MARITIM Hotelgesellschaft

Mammakarzinom

Indikationen für Bisphosphonate und Denosumab

Tanja Fehm, Tübingen

Bis vor wenigen Jahren waren die Bisphosphonate (BP) die einzige zielgerichtete Knochentherapie in der Behandlung des Mammakarzinoms. Mit Denosumab (Db) steht neuerdings eine weitere Substanz in der „bone targeted therapy“ zur Verfügung.

BP sind Pyrophosphatderivate mit einer hohen Affinität zum Knochen. Die Effekte der BP beruhen vor allem auf der Hemmung der überschießenden Osteoklastenaktivität, so dass der pathologischen Zerstörung des Knochens entgegengewirkt wird. Bisphosphonate hemmen aber auch die osteoblastenvermittelte Osteoklastenaktivierung. BP können sowohl i.v. als auch oral appliziert werden. Denosumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der subkutan appliziert wird und gegen den RANK(Receptor-Activator of nuclear factor kappa B)-Liganden gerichtet ist. Der RANK-Ligand ist ein Schlüsselfaktor für die Osteoklastenformation und Aktivierung und somit auch für die Knochenresorption. Denosumab bindet den RANK-Liganden und inaktiviert die Osteoklasten. Im nachfolgenden sollen kurz die Einsatzgebiete für die Bisphosphonate sowie anschließend für Denosumab dargestellt werden.

Bisphosphonate in der Therapie des Mammakarzinoms Metastasierte Situation

Beim ossär metastasierten Mammakarzinom werden die BP zur Reduktion der skelettasoziierten Komplikationen (z. B. Schmerzen,

pathologische Frakturen, Hyperkalzämie) sowie zur Verlängerung des Intervalls bis zum Auftreten der ersten skelettalen Komplikation eingesetzt. Die Lebensqualität der Patientin wird deutlich gebessert sowie der Schmerzmittelbedarf gesenkt. Die Gabe der Bisphosphonate sollte bei einer Knochenmetastasierung lebenslanglich erfolgen. Bei Progression der Skelettmetastasierung sollten Bisphosphonate nicht abgesetzt oder ausgetauscht werden. Bei akuten Komplikationen wie starken Knochenschmerzen und Hyperkalzämie zeigen intravenöse Bisphosphonate eine schnellere und bessere Effektivität. Zur Vermeidung von skelettalen Komplikationen und bei geringen bis mittleren Knochenschmerzen kann neben der zuvor aufgezählten Intervalltherapie gleichberechtigt eine orale Dauertherapie durchgeführt werden (Pavlakakis et al. 2008).

Adjuvante Situation

Mittlerweile haben die Bisphosphonate auch in der Adjuvant zunehmend an Bedeutung gewonnen. Sowohl die endokrine als auch zytotoxische Therapie können zu einem Verlust der Knochendichte und somit zu einer therapiassoziierten

Osteoporose führen. In zahlreichen Untersuchungen u. a. in der Z/ZO-FAST-Studie sowie auch in der ABCSG-12-Studie konnte durch den Einsatz von Zoledronat ein signifikanter Knochendichteverlust sowohl in der Prä- als auch Postmenopause unter endokriner Therapie verhindert werden (Gnant et al. 2009; Eidtmann et al. 2010). Die AGO Mamma empfiehlt daher den Einsatz sowohl in der Prävention als auch Therapie der tumortherapieassoziierten Osteoporose (AGO: ++).

Im Rahmen dieser „Knochenschutz“-Studien konnte auch der bereits für das Clodronat nachgewiesene antitumorale Effekt für Zoledronat demonstriert werden. Der breite Einsatz der BP in der Adjuvant wurde jedoch durch die kürzlich vorgestellten Daten der AZURE-Studie infrage gestellt (Coleman et al. 2010). Hier konnte nur für postmenopausale Frauen – unabhängig vom Hormonrezeptorstatus – ein Benefit für das rezidivfreie Überleben sowie Gesamtüberleben demonstriert werden. Daher sehen die Empfehlungen der AGO Mamma den adjuvanten Einsatz der BP aufgrund der aktuellen Datenlage nur in der Postmenopause sowie für die Hormonrezeptor-positive prämenopausale Frau



Prof. Dr. Tanja Fehm

unter alleiniger endokriner Therapie vor (AGO: +).

Denosumab in der Therapie des Mammakarzinoms Metastasiertes Mammakarzinom

Denosumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der gegen den RANK-Liganden gerichtet ist. Im vergangenen Jahr wurden erstmalig die Daten eines Head-to-Head-Vergleichs zwischen DB und BP beim ossär metastasierten Mammakarzinom vorgestellt. Die Patientinnen erhielten entweder Denosumab (120 mg s.c. alle 4 Wochen) oder Zoledronsäure (4 mg i.v. alle 4 Wochen). Denosumab war den Bisphosphonaten bezüglich Reduktion der skelettassoziierten Ereignisse sowie in der Verlängerung des Intervalls bis zum Auftreten der ersten skelettalen Komplikation signifikant überlegen. Die Nierentoxizität war geringer, doch wurden unter Denosumab ebenfalls Kieferosteonekrosen beobachtet. Basierend auf aktuellen Studiendaten ist der monoklonale Antikörper Denosumab eine wichtige Alternative und Ergänzung zu den etablierten Bisphosphonaten (Stopeck et al. 2010). Im Herbst dieses Jahres wird die Zulassung für dieses Indikationsgebiet erwartet (Xgeva™).

Denosumab in der Behandlung der therapiassoziierten Osteoporose

Auch für die Behandlung der therapiassoziierten Osteoporose unter einer Therapie mit Aromataseinhibitor bei postmenopausalen Mammakarzinompatientinnen liegen mittlerweile Studienergebnisse zu Denosumab vor. Durch die Gabe von Denosumab (60 mg s.c. alle 6 Monate) konnte die Knochendichte in einer placebokontrollierten Ver-

gleichsstudie innerhalb von 12 Monaten um 5,5 % und in 24 Monaten um 7,6 % gesteigert werden (Ellis et al. 2008). Eine antitumorale Wirkung analog zu den Bisphosphonaten konnte für Denosumab jedoch nicht nachgewiesen werden. Für die Therapie der allgemeinen postmenopausalen Osteoporose hat Denosumab bereits die Zulassung (Prolia®) erhalten.

Schlussfolgerung

Bis dato war die Therapie ossärer Metastasen klar definiert. Mit der im Herbst 2011 erwarteten Zulassung von Denosumab (Xgeva™) wird eine Vielzahl von Fragen für den Onkologen hinsichtlich Einsatz und Sequenz der unterschiedlichen Therapien sowie Prozedere bei ossären Progress aufwerfen. Daher wird der optimale Einsatz beider „bone-targeted“-Therapien Gegenstand zukünftiger Studien bzw. Diskussionen sein.

Literatur bei der Verfasserin

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Tanja Fehm
Universitätsklinikum Tübingen
Frauenklinik
Calwerstraße 7
72076 Tübingen

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 24. Juni 2011
17.00–18.30 Uhr
Saal 3

AGO-Empfehlung 2011 – was ist neu?

Vorsitz: O. Ortman (Regensburg),
I. Runnebaum (Jena), A. Scharl (Amberg)

Netz, Gewebematrix oder Expander?

Implantatrekonstruktion

Volker Heyl, Wiesbaden

Die Verwendung von Netzen und Gewebematrizes (azellulärer Dermis) ist eine der wenigen interessanten Innovationen im Bereich der Brustrekonstruktion mit Implantaten (Expandern).

Die Frage „wann Implantat/Expander und wann Eigengewebe“ ist durch die aktuelle Datenlage weitestgehend geklärt: Bei Bestrahlungsindikation und bei schlechtem Haut-Fett-Mantel hat die Eigengewebsrekonstruktion bedeutende Vorteile.

Ohne Bestrahlungsindikation (z. B. flächiges DCIS mit Ausschlusskriterien für Brusterhaltung) haben Implantate/Expander insbesondere bei den Primärrekonstruktionen in Zusammenhang mit hautsparenden Techniken (SSM = Skin Sparing Mastectomy, NSM = Nipple Areola Sparing Mastectomy) ihre weltweit akzeptierte Indikation, ebenso im Rahmen der Sekundärrekonstruktion bei gutem Haut-Fett-Mantel. Eine zunehmende Bedeutung haben prophylaktische Mastektomien bei noch gesunden Genträgerinnen. Hier werden „Schule abhängig“ ent-

weder die Implantat-/Expanderrekonstruktion oder die Eigengewebsrekonstruktion angeboten.

Im Weiteren soll erörtert werden, inwieweit Netze und Gewebematrizes die Möglichkeiten der Brustrekonstruktion mit Expander/Implantat erweitern und bereichern.

Netze

Die Hauptindikation ist die Stabilisierung des Musculus pectoralis major bei primären subpectoralen Expander-/Implantatrekonstruktionen. Dieses wird im oberen Anteil zu zwei Dritteln durch den Muskel und im unteren Drittel durch das Netz abgedeckt, das diesen in seiner Lage stabilisiert; eine Kranialisierung desselben kann, wie in der Vergangenheit häufig beobachtet, damit sicher vermieden werden.

Für den Ausgleich ungünstiger

Weichteilverhältnisse sind Netze nicht geeignet. Inwieweit Netze die Infektionsgefahr und/oder die Kapsel-fibrose beeinflussen, müssen weitere Daten aus den Implantatregistern beantworten (die AWOgyn hat die Datenerfassung in ihr überarbeitetes Register aufgenommen), bisher vorliegende Ergebnisse sind günstig.

Gewebematrix

Die Indikationen und vorliegende Ergebnisse sind in Diskussion und noch nicht konsentiert. Es handelt sich vom Ansatz her um regeneratives Gewebe, das durch Vaskularisation in den Körper eingebracht wird. Die Verwendung ist in Deutschland durch die hohen Kosten, den abgelehnten NUB-Antrag (Stufe 2) und meist von den Kassen abgelehnten Einzelfallentscheidungen noch limitiert, so dass dem Einsatz weitest-



Dr. Volker Heyl

gehend auf Selbstzahler oder Problemfälle beschränkt ist. Eigene Erfahrungen decken sich mit aktuellen Schilderungen in der Literatur, dass durch die azelluläre Dermis eine sichere, stabile Abdeckung von Implantaten/Expandern bei dünnem Haut-Fett-Mantel und bei Problemfällen (z. B. drohende Perforation, Z. n. Radiatio) erreicht werden kann. Im eigenen Kollektiv liegen die meisten Erfahrungen bei der primären Brustrekonstruktion bei schlechten Haut-Weichteil-Verhältnissen vor. Auch bei den als Individualentscheidung operierten Problemfällen (z. B. Hautperforation bei liegendem Implantat und nicht gewünschter Implantat-Entfernung und Eigengewebsrekonstruktion, z. B. Kapsel-fibrose nach Bestrahlung eines Expanders, extrem dünner Haut-Fett-Mantel, nicht gewünschte Expander-Entfernung und Eigengewebsrekonstruktion) zeigt sich ein erfolgversprechender Lösungsansatz. Daten hierzu werden zukünftig ebenfalls durch das Implantatregister der AWOgyn erfasst.

Fazit

Sowohl Netze als auch Gewebematrizes bereichern die Möglichkeiten der primären Brustrekonstruktion mit

Implantaten/Expandern. Die Verwendung von Netzen hat sich weitestgehend bei klarem Indikationspektrum durchgesetzt. Der Einsatz von Gewebematrizes bedarf zukünftiger Datenevaluation und Erfahrungsaustausch von spezialisierten Brustoperateuren.

KORRESPONDENZANSCHRIFT

Dr. Volker Heyl
Asklepios-Paulinen-Klinik
Abteilung für Senologie und gynäkologische Onkologie
Geisenheimer Straße 10
65197 Wiesbaden

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 23. Juni 2011
15.30–17.00 Uhr
Konferenzraum 1

Korrektur der primären und sekundären Brustdeformität

Vorsitz: A. Faridi (Hamburg),
D. Hebebrand (Rotenburg),
C. Nestle-Krämling (Düsseldorf),
J. Terhaag (Eggenfelden)

Das triple-negative Mammakarzinom

Neues aus der translationalen Forschung

Cornelia Liedtke, Münster



Dr. Cornelia Liedtke

Das triple-negative Mammakarzinom (triple negative breast cancer, TNBC) ist gekennzeichnet durch eine fehlende Expression der Steroidhormonrezeptoren Östrogenrezeptor (estrogen receptor, ER) und Progesteronrezeptor (progesterone receptor, PR) sowie eine fehlende Überexpression/Amplifikation des Onkogens HER2/neu (Gluz et al. 2009). Klinisch relevant ist die schlechte Prognose, durch die Patientinnen mit TNBC gekennzeichnet sind (Dent et al. 2007).

Ein maßgebliches Problem in der Definition des TNBC besteht darin, dass das TNBC nicht durch das Vorhandensein von spezifischen Markern, sondern vielmehr durch das Fehlen von drei Markern (nämlich ER, PR und HER2) definiert ist. Dieses ist aus klinischer Sicht wichtig, da jene drei Marker essentielle Prädiktionsmarker für den Einsatz von endokrinen bzw. gegen HER-gerichtete Therapien darstellen. Aus biologisch-wissenschaftlicher Sicht genügen diese Marker nicht zu einer ausreichenden Definition des TNBC, da sie der Heterogenität des TNBC nicht gerecht werden. Folglich stellt das TNBC an die translationale Forschung v. a. vier wichtige Forderungen:

- die Identifikation und Evaluation von Subgruppen des TNBC,
- die Definition von Biomarkern zur Definition des TNBC,
- die Identifikation von Prognose und Chemosensitivitätsmarkern

zur therapeutischen Stratifikation von Patientinnen mit TNBC,

- die Definition und Evaluation von therapeutischen Zielstrukturen für neue zielgerichtete Therapien beim TNBC.

Das basal-like Mammakarzinom

Das basale Mammakarzinom (basal-like breast cancer, BLBC) ist definiert auf der Basis komplexer Genexpressionsprofilanalysen. Zwischen dem BLBC und dem TNBC bestehen große Überschneidungen: Der überwiegende Anteil der TNBC (ca. 70 %) zeigt einen basal-like Phänotyp, umgekehrt sind je nach Literatur etwa 80–100 % der BLBC triple-negativ (Carey et al. 2010). Beide Begriffe sollten daher nicht synonym verwendet werden: der Begriff des TNBC definiert einen klinisch relevanten Mammakarzinomsubtyp mit eindeutiger therapeutischer Bedeutung als negativer Prädiktivmarker dahin-

gehend, dass endokrine und gegen den HER2-gerichtete Therapien nicht zum Einsatz kommen können. Der Stellenwert der BLBC-Klassifikation ist bis dato nicht abschließend geklärt: bis dato gibt es keine klinischen Entscheidungen, die allein auf der Basis eines basalen Phänotyps gezogen werden müssen.

Das „Claudin-low“-Mammakarzinom

Der so genannte „Claudin-low“-Subtyp ist gekennzeichnet durch eine geringe Expression der „tight-junction“-Proteine Claudin-3, -4 und -7 (Prat et al. 2010). „Claudin-low“-Tumore zeigen eine nur geringe oder gar fehlende Expression von luminalen Differenzierungsmarkern. Im Gegenteil hierzu exprimieren sie Biomarker der epithelialen-mesenchymalen Transition (EMT), der Immunantwort- und Stammzell-signalisierung. Auch fehlt in der

Regel eine Expression von ER, PR und HER2. Klinisch relevant ist, dass die Ansprechrate gegenüber neoadjuvanter Chemotherapie zwischen der basalen und luminalen Mammakarzinome liegt.

Immunmarker

Auch Immunmarker bzw. Immunmarkerprofile können (prognostisch relevante) Subgruppen des TNBC definieren. Auf der Basis von Genexpressionsanalysen versuchten Rody et al. mittels differentieller Genexpressionsanalyse prognostisch relevante Biomarker für das TNBC zu identifizieren. Sie konnten zeigen, dass eine hohe Expression eines B-Zell-Metagens sowie eine erniedrigte Expression eines IL-8-Metagens eine TNBC-Untergruppe (ca. ein Drittel der Patienten mit TNBC) eine Subgruppe des TNBC identifizierte, welches gekennzeichnet war durch eine signifikant bessere Prognose als andere Untergruppen (REF Rody).

Chemotherapiesensitivität

Auch wenn der Anteil chemotherapiesensitiver Tumore unter den

TNBC höher ist als der innerhalb anderer Gruppen, so zeigen sich dennoch innerhalb der TNBC signifikante Unterschiede. In einer eigenen Arbeit konnten wir zeigen, dass die Rate an Patientinnen, die nach einer neoadjuvanter Chemotherapie eine pCR zeigten, beim TNBC etwa doppelt so hoch war wie bei anderen Mammakarzinomsubtypen. Auch der weitere Krankheitsverlauf war unterschiedlich: während Patientinnen mit pCR unabhängig vom Tumorsubtyp eine gute Prognose aufwiesen, zeigten Patientinnen mit Residualtumor nach Chemotherapie ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben bei TNBC als bei anderen Mammakarzinomsubtypen (Liedtke et al. 2008). Diese konnte auch für das durch Genexpressionsanalyse definierte basale Mammakarzinom gezeigt werden (Carey et al. 2007).

Das hereditäre Mammakarzinom

Zwischen dem hereditären Mammakarzinom bei Patientinnen mit einer Mutation des BRCA-1- und -2-Gens und dem sporadischen TNBC beste-

FORTSETZUNG AUF SEITE 5

AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

Behandlungsziel auch für die ältere Brustkrebspatientin

Lebensqualität trotz ossär metastasiertem Brustkrebs

In Deutschland erhält jede 10. Frau im Laufe ihres Lebens die Diagnose „Brustkrebs“. Das mittlere Erkrankungsalter liegt dabei bei zirka 63 Jahren. In der Gruppe der 85- bis 100-Jährigen machen die Neuerkrankungen pro Jahr immer noch über 20 % aller Krebsneuerkrankungen bei Frauen aus[1]. Die Therapie der älteren Brustkrebspatientin rückt – auch aufgrund der demographischen Entwicklung – immer mehr in den Fokus. Ziel in der therapeutisch oft schwierigen Situation ist in erster Linie der Erhalt von Lebensqualität. Auch in der Therapie des ossär metastasierten Mammakarzinoms sind Alter und Lebensqualität kein Widerspruch.

Das Bisphosphonat Ibandronat (Bon-dronat®) wird bereits seit 15 Jahren erfolgreich in der Therapie des ossär metastasierten Mammakarzinoms eingesetzt. Durch das günstige Nebenwirkungsprofil und die nachhaltige Schmerzreduktion aufgrund des antiosteolytischen Wirkprinzips ermöglicht es den Patienten ein hohes Maß an Lebensqualität. Diel et al. konnten die schnelle und andauernde Schmerzreduktion sowie das günstige renale Verträglichkeitsprofil kürzlich erneut nachweisen [2]. In der Auswertung wurden die Daten von drei multizentrischen, Placebo-kontrollierten und randomisierten Doppelblindstudien mit insgesamt 876 Patientinnen berücksichtigt, wobei das Alter der Patientinnen bis 97 Jahre reichte. Der durchschnittliche Knochenschmerzscore verringerte sich unter 50 mg Ibandronat oral oder 6 mg Ibandronat i.v. im Vergleich zu Placebo signifikant. Außerdem führte die Therapie zu einer signifikanten Verbesserung der körperlichen ($p \leq 0,05$), emotionalen

($p \leq 0,05$) und sozialen ($p \leq 0,01$) Funktionen. Insgesamt stiegen die Lebensqualität-Parameter im Vergleich zu Placebo signifikant (Ibandronat oral $p = 0,032$ und Ibandronat i.v. $p = 0,004$).

Das Nebenwirkungsspektrum der zur Verfügung stehenden Bisphosphonate ist sehr unterschiedlich, zum Beispiel hinsichtlich des Einflusses auf die Nierenfunktion. Dies lässt im Alter, teils auch bedingt durch weitere Erkrankungen, oft nach. Insbesondere bei älteren Menschen mit komorbiden Erkrankungen besteht die Notwendigkeit einer nierenverträglichen Therapieoption. Ibandronat bewies in den zulassungsrelevanten Studien bereits eine renale Verträglichkeit, die auf Placebo-Niveau lag [3, 4], so dass es gerade bei diesem Patientenkollektiv das Mittel der Wahl sein kann. Das günstige Nieren-Profil von Ibandronat ist ein wichtiges Kriterium der Therapieentscheidung. In einer nicht interventionellen Studie konnte dies ebenso unter Alltagsbedingungen

nachgewiesen werden [5]. Wie die Auswertung dieser bislang größten Datenerhebung ergab, blieb bei den 3515 klinisch evaluierten Patienten unter Ibandronat (50 mg/Tag oral oder 6 mg alle 3–4 Wochen i.v.) die Nierenfunktion über den Beobachtungszeitraum von bis zu 24 Wochen stabil. Selbst bei Patienten mit anfänglich schlechter Nierenfunktion konnte unter Ibandronat die Kreatinin-Clearance, unabhängig von der Bisphosphonat-Vorbehandlung, stabilisiert werden. Schwerwiegende unerwünschte renale Wirkungen wurden unter Ibandronat nicht beobachtet.

LITERATUR

- 1 Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Robert Koch-Institut in Zusammenarbeit mit dem Statistischen Bundesamt; Heft 25 „Brustkrebs“, Mai 2005
- 2 Diel I J et al. 30. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie 2010; Poster 90
- 3 Body JJ et al. Ann Oncol 2003; 14:1399-1405
- 4 Lyubimova NV et al. Clin Drug Invest 2003; 23:707-716
- 5 Schmidt M et al. SABCs 2010; Poster P1-13-02

VERANSTALTUNGSHINWEIS

23. Juni 2011
15.30–17.00 Uhr
Dresden, Internationales Congress Center
Konferenzraum 2/3

SATELLITENSYMPOSIUM DER ROCHE PHARMA AG

Hart und fair: Brustkrebs – Lebensqualität als Therapieziel?

Vorsitzende:
Nadia Harbeck, Köln
Ingo J. Diel, Mannheim

Programm

15.30 Uhr
Begrüßung
I. J. Diel, Mannheim

15.35 Uhr
Therapieplanung bei jüngeren Patientinnen mit hohem Risiko
N. Harbeck, Köln

15.55 Uhr
Therapieplanung bei älteren Patientinnen nach Rezidivdiagnose
Chr. Jackisch, Offenbach

16.15 Uhr
**Hart und fair:
Interdisziplinäre Falldiskussionen: Fallstricke im Alltag erkennen**
Moderator: I. J. Diel

Expertenboard:

R. Bergner/Nephrologe
S. Hafner/Mund-, Gesichts- und Kieferchirurg
A. A. Kurth/Tumororthopäde
M. Maasberg/Palliativmediziner
D. Roßner/Gynäkologin
H.-B. Sittig/Palliativmediziner

16.55 Uhr
Zusammenfassung und Schlussworte
N. Harbeck, Köln



State of the Art

Nuklearmedizinische Diagnostik beim Mammakarzinom

Jörg Kotzerke, Dresden

Wächter-Lymphknoten- und Skelettszintigraphie sind in der nationalen S3-Leitlinie zum Mammakarzinom fixiert, während die Diagnostik mit weiteren Radiotracer für die primäre Diagnose, die Prognose oder das Therapieansprechen regionalen diagnostischen und therapeutischen Pfaden vorbehalten ist.

Die Wächter-Lymphknoten-Szintigraphie (SLN-Szinti) ist indiziert bei kleinen Tumoren bei geringer Wahrscheinlichkeit einer lymphogenen Aussaat. Die präoperative Identifikation eines SLN erlaubt eine minimal invasive Operationsplanung mit entsprechender Patientenaufklärung im Vorfeld.

Die Skelettszintigraphie wird bei höheren Tumorstadien mit größerer Wahrscheinlichkeit einer Skelettmastasierung durchgeführt. Die Stuserhebung dient nicht nur dem aktuellen Ausschluss von knöchernen Läsionen, sondern auch als Referenz für Verlaufskontrollen. Während osteoplastische Läsionen szintigraphisch als Mehrspeicherungen imponieren und einfach zu detektieren sind, weisen osteolytische Läsionen häufig nur eine schwache knöcherne Reaktion im Randbezirk eines Defektes auf. Die Detektion osteolytischer Läsionen setzt eine hohe Bildgüte

voraus – hier kann auch die Hybrid-Bildgebung (SPECT/CT) einen Beitrag leisten.

Alternativ kann Natriumfluorid (F-18) anstelle von Technetium-markierten Phosphonaten und Messung mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) anstelle der konventionellen Szintigraphie eingesetzt werden, was im Rahmen des Technetium-Engpasses sogar Eingang in den Leistungskatalog der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) gefunden hat. Alternativ kann radioaktiver Zucker (Fluorodeoxyglukose, FDG) eingesetzt werden, der in den Tumorzellen der osteolytischen Läsionen intensiv angereichert wird.

Die PET ist eine hochempfindliche szintigraphische Technik für den Nachweis tumoraffiner Substanzen wie FDG, Aminosäuren oder Rezeptor-Liganden. Die PET wird seit 20 Jahren regelhaft zur Tumordiagnostik eingesetzt, wobei die feste Kombi-

nation von PET- und CT-Geräten zu einer weiteren qualitativen Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft geführt hat. Bislang ist sie nur beim Lungenkarzinom Bestandteil der GKV für die Indikationen: Charakterisierung eines unklaren Lungenrundherdes, Ausbreitungsdiagnostik und Rezidivverdacht. Grundsätzlich ist in diesen klinischen Entscheidungssituationen die PET-Diagnostik jedoch auch bei anderen Tumorentitäten indiziert und wird häufig eingesetzt.

Trotz hoher Sensitivität und Spezifität hat sich die FDG-PET beim Mammakarzinom jedoch nicht grundsätzlich durchgesetzt, was zum einen daran liegt, dass eine mammäre Läsion einer Punktion und histologischen Untersuchung einfach zugänglich ist, und zum anderen die Sensitivität der PET (wie auch der Sonographie oder der MRT) nicht ausreicht, um einen mikroskopisch



Prof. Dr. Jörg Kotzerke

kleinen (Lymphknoten-) Befall detektieren bzw. ausschließen zu können. Ähnliches lässt sich auch zur Szintigraphie mit Sesta-MIBI sagen, das in den 1990er Jahren nicht nur zur Myokard- und Nebenschilddrüsen-Szintigraphie verwendet wurde, sondern auch für die Charakterisierung mammärer Läsionen diente. Wurden damals sogar dedizierte Gammakameras für die Mammadiagnostik entwickelt, wurde die Szintigraphie dennoch der an sie gestellten Erwartung nicht gerecht bzw. setzte sich die Biopsie zur Diagnosefindung durch.

Die Charakterisierung lokal fortgeschrittener Läsionen bezüglich ihrer biologischen Eigenschaften (z. B. Rezeptorenbesatz, Proliferationsrate, Differenzierungsgrad und Heterogenität der jeweiligen Parameter) kann Hochrisiko-Patienten identifizieren und frühzeitig Aufschluss über die Wirkung einer Chemotherapie geben, um ggf. frühzeitiger Therapiealternativen zu evaluieren oder aufwändige, den Patienten belastende Maßnahmen ohne Effekt zu minimieren.

Erwähnenswert sind außerdem nuklearmedizinische Therapieansätze und vorausgehende Diagnostik. Während die palliative Schmerztherapie bei Knochenmetastasen mit osteotropen Betastrahlern seit Jahrzehnten etabliert ist, umfassen neue Therapieansätze lokale Verfahren z. B. bei Lebermetastasen (selektive interne Radiotherapie, SIRT) oder systemische Radioimmuntherapie

mit markierten Liganden gegen tumorspezifische Rezeptoren (z. B. Peptidrezeptorradioterapie bei Somatostation-Rezeptor-positiven Tumoren). Dabei wird das Potential verschiedener Ansätze in einer Kombinationstherapie (z. B. Chemotherapie und osteotrope Radiopharmaka bei Knochenmetastasen) überhaupt erst noch evaluiert.

Wissenschaftlich von besonderem Interesse ist die teilweise Expression des Natrium-Jodid-Symporters (NIS) beim Mammakarzinom und damit einhergehend mögliche therapeutische Ansätze mit Radiojod, zumal die NIS-Expression durch Gentransfer auch noch gesteigert werden kann. Dieses universelle Prinzip wird derzeit auch für andere Tumore experimentell evaluiert.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Jörg Kotzerke
Universitätsklinikum Dresden
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Fetscherstraße 74
01307 Dresden
joerg.kotzerke@mailbox.tu-dresden.de

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 23. Juni 2011
08.00–09.30 Uhr
Konferenzraum 1

KURS 6

Röntgendiagnostik und Strahlentherapie für Senologen
Leiter: M. Baumann (Dresden)

Zirkulierende Tumorzellen im Blut und disseminierte Tumorzellen im Knochenmark

Ready to go für die Klinik?

Volkmar Müller, Hamburg

Bei Patientinnen mit Mammakarzinom kommt es bereits früh im Krankheitsverlauf zu einer hämatogenen Streuung von Tumorzellen. Der immunzytochemische Nachweis disseminierter Tumorzellen im Knochenmark (DTZ) ist bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom vielfach als ein unabhängiger Prognosefaktor beschrieben worden (Diel et al. 1996; Braun et al. 2005). Eine entsprechende Konsensempfehlung zum Einsatz von disseminierten Tumorzellen wurde von der AG Tumorzell dissemination der Deutschen Gesellschaft für Senologie verfasst (Fehm et al. 2006).

Trotzdem hat sich die Erhebung des Knochenmarkstatus in der Routine-diagnostik nur bedingt etabliert. Disseminierte Tumorzellen lassen sich auch im Blut nachweisen und werden als zirkulierende Tumorzellen (CTC) bezeichnet. Der Tumorzellnachweis im Blut ist für die Patientinnen weniger belastend und erlaubt wiederholte Bestimmungen. Ein wichtiger Fortschritt konnte mit der Entwicklung eines Systems (CellSearch™) zur standardisierten und weitgehend automatisierten Anreicherung mit immunzytochemischem Nachweis von CTC erzielt werden (Cristofanilli et al. 2004; Riethdorf et al. 2007). Dieses System wird derzeit in mehreren Zentren in Deutschland im Rahmen von klinischen Studien – u. a. Ringversuche – eingesetzt, deren Ergebnisse teilweise publiziert sind (Riethdorf et al. 2010; Fehm et al. 2010; Rack et al. 2010).

Bedeutung des Nachweises von CTC in der metastasierten Situation

CTC als prognostischer Faktor

In der palliativen Therapiesituation ist die Identifikation von metastasierten Patientinnen mit ungünstiger Prognose hinsichtlich der weiteren Therapiewahl von klinischer Relevanz. Cristofanilli et al. (2004) beschrieben im Rahmen einer prospektiven Studie, dass der Nachweis von mehr als fünf Tumorzellen im Blut mit einem signifikant kürzeren Überleben bei metastasierten Patientinnen assoziiert ist.

CTC im Rahmen des Therapiemonitorings

Das frühe Erkennen einer Progression unter Therapie ist eine weitere relevante Fragestellung. Hier konnten Studien zeigen, dass die Tumorzellpersistenz unter laufender First-

Line-Therapie mit einer besonders schlechten Prognose assoziiert ist (Cristofanilli et al. 2004; 2005). Derzeit soll in der amerikanischen Studie SWOG (Southwest Oncology Group) S0500 überprüft werden, ob ein frühzeitiger Therapiewechsel bei Tumorzellpersistenz im Vergleich zum Therapiewechsel erst bei bildgebend sichtbarem Progress mit einem Überlebensvorteil assoziiert ist. Bis Ergebnisse aus dieser Studie vorliegen, ist der Nutzen einer frühen Erkennung einer Progression mit der Konsequenz einer Therapieumstellung jedoch unklar. Eine Testung in Einzelfällen (z. B. bei schlechter Verträglichkeit einer Therapie) mit einem standardisierten Verfahren wird von den Empfehlungen der AGO Kommission Mamma als mögliche Option mit dem Empfehlungsgrad „+/-“ bewertet.



Priv.-Doz. Dr. Volkmar Müller

CTC zur Optimierung der Therapie durch Identifikation von „Targets“ für therapeutische Ansätze

Da CTC den Phänotyp der Metastasen widerspiegeln, kann möglicherweise durch die Charakterisierung dieser Zellen eine Therapieoptimierung erfolgen. So konnten Meng et al. (2004) bei metastasierten Patientinnen mit HER2-negativem Primärtumor HER2-positive CTC nachweisen. Diese Patientinnen wurden mit Trastuzumab (Herceptin™) behandelt und zeigten hierauf eine Tumorremission. Die Datenlage für die prognostische und prädiktive Relevanz des Nachweises von HER2 auf CTC wird insgesamt allerdings als noch nicht als gesichert bewertet (Müller et al. 2010). Hier sind somit weitere Studien notwendig. Eine methodische Studie der DETECT-Studiengruppe der AG Tumorzell dissemination der Deutschen Gesellschaft für Senologie zur Expression von HER2 auf CTC ist abgeschlossen (Fehm et al. 2010). Eine klinische Studie („DETECT 3“) zum Einsatz von Lapatinib bei Patientinnen mit HER2-negativem Primärtumor und HER2-positiven CTC wird noch 2011 starten. Einzelheiten hierzu werden im Rahmen eines Studientreffens auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie vorgestellt.

Adjuvante Therapiesituation

Einzelne Studien konnten eine prognostische Relevanz des Nachweises von CTC bei Patientinnen mit pri-

märem Mammakarzinom zeigen (Rack et al. 2010; Pachmann et al. 2008; Pierga et al. 2008), allerdings gibt es keine Bestätigung, dass aus diesen vorläufigen Ergebnissen therapeutische Konsequenzen zum Vorteil für die Patientinnen gezogen werden können. Diese Fragestellung wird unter anderem gegenwärtig in der SUCCESS-C-Studie untersucht.

Schlussfolgerung

Die jüngst vorgestellten Ergebnisse unterstreichen eine klinische Relevanz des Nachweises von CTC im Blut – vor allem in der metastasierten Situation. Die laufenden klinischen Studien sind essentiell für die Implementierung in die klinische Routine.

Literatur beim Verfasser

KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. Volkmar Müller
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Klinik und Poliklinik für Gynäkologie
Martinistraße 52, 20246 Hamburg
vmueller@uke.de

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 23. Juni 2011
11.45–13.15 Uhr
Konferenzraum 6

8. Internationale Konferenz für Tumorzell dissemination

Vorsitz: T. Fehm (Tübingen),
J. W. Janni (Düsseldorf),
E.-F. Solomayer (Homburg/Saar)

hen große Ähnlichkeiten (Turner et al. 2007; 2004). Durch das Fehlen der BRCA-1/-2-vermittelten DNA-Reparatur ist das hereditäre Mammakarzinom besonders empfindlich gegenüber einer iatrogenen Hemmung der Poly-A-Ribose-Polymerase (PARP) als ein weiteres DNA-Reparatur-System (Gelmon et al. 2010; Tutt et al. 2010). Es ist zudem bekannt, dass das TNBC eine erhöhte Expression der PARP zeigt (Loibl et al. 2010; O'Shaughnessy et al. 2009). Auch wenn der Einsatz des PARP-Inhibitors in Kombination mit der Chemotherapie bei Patientinnen mit metastasiertem TNBC in einer Phase-II-Studie zu einer signifikanten Verlängerung des progressions-

freien und sogar Gesamtüberlebens geführt hat (O'Shaughnessy et al. 2011), konnte dieses in einer entsprechenden Phase-III-Studie nicht erreicht werden (Guha et al. 2011). Eine wichtige Fragestellung besteht darin, zu untersuchen inwiefern das TNBC die optimale Indikationsgruppe für den Einsatz von PARP-Inhibitoren darstellt.

Alter bei Diagnosestellung

In einer eigenen Arbeit konnten wir zeigen, dass auch das Alter bei Diagnosestellung einen signifikanten Einfluss auf die Überlebensprognose nach Diagnosestellung eines TNBC hat. Je jünger Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sind, desto geringer sind das erkrankungsfreie und das Gesamtüberleben. Patientinnen mit einem Alter von 31–40 Jahren bei Diagnosestellung über-

lebten im Median 40 Monate (95%-Konfidenzintervall [KI] 29–52) erkrankungsfrei im Vergleich zu 90 Monaten (95%KI 66–115) bei Patientinnen, die im Alter von 41–50 Jahren an einem TNBC erkrankt waren (Liedtke ASCO 2010).

Bis dato ist jedoch keiner der o.g. Biomarker ausreichend evaluiert, um in der klinischen Routine in der Therapieentscheidungsfindung Verwendung zu finden.

Literatur bei der Verfasserin

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. Cornelia Liedtke
Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Albert-Schweitzer-Campus 1
48149 Münster

ANKÜNDIGUNG

9. bis 12. Oktober 2012

59. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.

TAGUNGSSORT

ICM – Internationales Congress Center München

KONGRESSPRÄSIDENT

Prof. Dr. Klaus Friese
Kliniken und Polikliniken für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
München-Großhadern und Innenstadt
www.dggg.de

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 24. Juni 2011
17.00–18.30 Uhr
Saal 2

Das triple-negative Mammakarzinom

Vorsitz: R. K. Schmutzler (Köln),
F. Schütz (Heidelberg), C. Sohn (Heidelberg)

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Donnerstag, 23. Juni 2011
18.00–19.30 Uhr
Maritim Hotel & Internationales Congress Center Dresden
Saal 5

SATELLITENSYMPOSIUM

Abraxane® – Eine neue Ära in der Taxan-Therapie

Vorsitz:
Hans-Joachim Lück, Hannover
Marion Kiechle, München

Programm

Mit Nanotechnologie zum Tumor – Wirkmechanismus von Abraxane®

Joachim Bischoff, Magdeburg

Abraxane® vs. Taxane – Klinische Daten und praktische Anwendung

Hans-Joachim Lück, Hannover

Abraxane® in der Forschung – Aktuelle klinische Studien

Marcus Schmidt, Mainz



AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

nab-Technologie ermöglicht Fortschritte in der Krebstherapie

Einsatz von nab-Paclitaxel beim Mammakarzinom

Taxane zählen heute zu den wichtigsten Therapieoptionen beim Mammakarzinom und weiteren Tumor-entitäten. Ihr Einsatz wird jedoch nicht selten durch signifikante Toxizitäten wie Neuropathie, Neutropenie und Überempfindlichkeitsreaktionen beeinträchtigt. Wie Experten auf einer von Celgene durchgeführten Pressekonferenz erläuterten, sind diese Probleme mittlerweile durch die nab-Technologie vermeidbar, bei der die Zytostatika in Albumin-Nanopartikel eingeschlossen werden. Mit nab-Paclitaxel, auch bezeichnet als Paclitaxel-Albumin (Abraxane®), wurde ein erster in dieser Formulierung vorliegender Wirkstoff in der EU zur Therapie des metastasierten Mammakarzinoms zugelassen.

Um hydrophobe Zytostatika wie klassische Taxane Paclitaxel und Docetaxel wasserlöslich und damit infundierbar zu machen, wurden bisher Solventien wie Cremophor EL benötigt. Wie Prof. Dr. Andreas Schneeweiss, Heidelberg, ausführte, bringt dies diverse Nachteile mit sich, die das eigentliche Potenzial der Zytostatika limitieren. So bewirken die Solventien etwa eine nicht lineare Pharmakokinetik der Taxane, wodurch eine Steigerung der Standarddosis nur eine höhere Toxizität, nicht aber eine größerer Effektivität zur Folge hat [1]. „Gleichzeitig tragen die Lösungsmittel selbst zu Toxizitäten wie Neuropathie und Neutropenie bei“, so Schneeweiss. „Und ihr Einsatz macht auch eine Prämedikation gegen Hypersensitivitätsreaktionen zwingend erforderlich.“

nab-Technologie – gezielter Wirkstofftransport durch Albumin

Mit der Zulassung von nab-Paclitaxel wurde es möglich, diese Probleme der Taxantherapie zu vermeiden. Seine

Entwicklung beruht auf dem Einsatz der nab (nanoparticle albumin-bound)-Technologie, bei der der Wirkstoff in Albumin-Nanopartikel von etwa 130 nm Durchmesser eingeschlossen wird [2, 3]. „Die natürlichen Eigenschaften von Albumin als Transportprotein für wasserunlösliche Substanzen im Blut sorgen dafür, dass der Wirkstoff nach der Infusion der Nanopartikel gezielt zum Tumor transportiert und dort angereichert wird“, erläuterte Schneeweiss. „Durch diese Optimierung des Wirkstofftransports kann neben einer höheren Effektivität auch eine bessere Verträglichkeit erreicht werden.“

Schneeweiss erläuterte weiter, dass dieser Transportmechanismus eine lineare Pharmakokinetik von nab-Paclitaxel bewirkt, so dass bei Bedarf eine Dosissteigerung im klinisch wirksamen Bereich (135–300 mg/m²) erfolgen könne [4]. Außerdem werde die Infusion deutlich einfacher. „Statt sonst 3 Stunden kann nab-Paclitaxel in nur 30 Minuten infundiert werden,

wobei keine Prämedikation gegen allergische Reaktionen notwendig ist, und keine speziellen Lösungsmittelbeständigen Materialien benötigt werden“, so der Experte.

Hohes Potenzial von nab-Paclitaxel

Die Zulassung von nab-Paclitaxel in der EU umfasst die Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms (MBC) bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinientherapie für metastasierende Krankheit fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthrazyklin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist. Grundlage hierfür war eine internationale Phase-III-Studie, in der 460 Patientinnen mit nachweisbaren MBC entweder alle drei Wochen 260 mg/m² nab-Paclitaxel oder lösungsmittelbasiertes Paclitaxel in der Standarddosierung von 175 mg/m² erhielten [3]. Wie Prof. Dr. Christian Jackisch, Offenbach, erläuterte, bewirkte nab-Paclitaxel in diesem direkten Vergleich nicht nur ein

signifikant besseres Gesamtansprechen (33 vs. 19 %, p = 0,001), sondern verlängerte auch die mediane progressionsfreie Zeit deutlich (23,0 vs. 16,9 Wochen, p = 0,006). Darüber hinaus verbesserte nab-Paclitaxel bei Patientinnen in der Sekundärtherapie oder einer späteren Behandlungslinie auch das Gesamtüberleben signifikant (56,4 vs. 46,7 Wochen, p = 0,024), was bisher noch für keine Substanz beim MBC gezeigt werden konnte. Bei den 351 Patientinnen, die zuvor eine adjuvante oder gegen Metastasen gerichtete Anthrazyklin-Vorbehandlung erhalten hatten, ergab eine retrospektive Analyse [5] ebenfalls klare Vorteile für nab-Paclitaxel. Dies galt sowohl für das Gesamtansprechen (34 vs. 18 %, p = 0,002) und die Zeit bis zur Krankheitsprogression (23,0 vs. 16,6 Wochen, p = 0,004) als auch für das Gesamtüberleben (65 vs. 52,4 Wochen, p = 0,049).

Mittlerweile belegt eine Phase-II-Studie [6], dass die wöchentliche Applikation von nab-Paclitaxel bei guter Verträglichkeit sogar noch wirksamer ist als die dreiwöchentliche Gabe. In der vierarmigen Studie erhielten 300 nicht vorbehandelte MBC-Patientinnen nab-Paclitaxel entweder wöchentlich in einer Dosierung von 100 bzw. 150 mg/m², oder wurden in dreiwöchigen Abständen mit diesem Wirkstoff (300 mg/m²) bzw. mit Docetaxel (100 mg/m²) behandelt. „Hierbei zeigte sich mit

74 % das beste Gesamtansprechen unter der wöchentlichen 150-mg-Dosierung von nab-Paclitaxel, unter der mit 91 % auch die meisten Patienten eine von den Studienärzten bestätigte Krankheitskontrolle (CR, PR oder SD) über mehr als 16 Wochen erreichten“, erläuterte Jackisch. Im Vergleich zu Docetaxel ermöglichte diese Dosierung zudem ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben (14,6 vs. 7,8 Monate, p = 0,012).

Phase-II-Studien beim lokal fortgeschrittenen und metastasierten Brustkrebs zeigten kürzlich zudem das Potenzial des Wirkstoffs in der Kombinationstherapie dieser Indikationen, hob Professor Dr. Stefan Glück, Miami (USA) abschließend in Frankfurt hervor.

Quelle: Pressekonferenz „Intelligent verpackt – besonders wirksam: Abraxane® (nab-Paclitaxel) zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms, 19. Mai 2011, Frankfurt am Main

LITERATUR

- 1 Weiss R.B. J Clin Oncol 1990; 8:1263-1268
- 2 Kiessling F. et al. Invest Radiol 2002; 37:193-198
- 3 Gradishar W.J. Expert Opin Pharmacother 2006; 7:1041-1053
- 4 Ibrahim N.K. et al. Clin Cancer Res 2002; 8:1038-1044
- 5 Davidson N. et al. European Breast Cancer Conference 2008; Berlin, Abstract 569
- 6 Gradishar W. J. et al. JCO 2009; 27(22):3611-3619

Differenzialdiagnose inflammatorisches Mammakarzinom – Mastitis

Entzündliche Brusterkrankungen

Bernd Gerber, Rostock

Etwa 5 % aller Mammakarzinome imponieren als inflammatorische Mammakarzinome (IBC, T4d). In der Praxis ist die Abgrenzung eines IBC (Abb. 1) von einem in Haut und/oder Thoraxwand – nicht nur den Pectoralmuskel – infiltrierenden Mammakarzinom (T4a–c, Abb. 2) sowie der Mastitis non-puerperalis (Mnp, Abb. 3), dem Erysipel (Abb. 4), dem Angiosarkom und anderen Erkrankungen (Abb. 5) von enormer klinischer und prognostischer Relevanz. So werden leider immer wieder die Haut infiltrierende Tumoren – die durchaus brusterhaltend operiert werden können – mit einem IBC gleichgesetzt.

Ein IBC ist definiert als Zeichen der Inflammation (Rötung, Ödem), die mehr als zwei Drittel der Brusthaut betrifft und den histologischen Nachweis eines invasiven Mammakarzinoms erbringt. Ursachen für diese „Entzündungszeichen“ sind die lymphangische Ausbreitung der Tumorzellen und der damit einhergehende Lymphrückstau. Der histologische Nachweis von Tumorzellen in einer Hautbiopsie ist nicht zwingend erforderlich. Der Erstbehandler entscheidet mit der Festlegung des Tumorstadiums T4a–c oder T4d ganz wesentlich über die weitere Therapie. Auch histologisch und tumorbiologisch unterscheidet sich ein IBC von den anderen lokal fortgeschrittenen

Tumortypen. So sind IBC häufiger entdifferenziert, Hormonrezeptornegativ und weisen eine höhere Proliferationsrate auf. Typische Zeichen des IBC sind plötzliches Auftreten, kein Fieber, eher diskrete Rötung, keine typischen Entzündungsschmerzen, sondern eher Druckgefühl. Dagegen sprechen Fieber, deutliche Rötung, Nikotinabusus und Mastitisanamnese eher für eine Mastitis non-puerperalis. Der Nachweis axillärer Lymphknotenschwellungen spricht weder für noch gegen ein IBC. Die Abgrenzung eines Erysipels ist wegen des hohen Fiebers, der scharfen Begrenzung der Rötung (Abb. 4) und der Anamnese meist unkompliziert. Sollte unter dem Ver-

dacht auf Mnp eine Antibiotikatherapie (z. B. Ciprofloxacin und Metronidazol oder Sobeline) eingeleitet werden, müssen die klinischen Entzündungszeichen innerhalb weniger Tage rückläufig sein. Spätestens dann sollte eine Mammographie und -sonographie zum Ausschluss oder Bestätigung eines Mammakarzinoms erfolgen. In der Sonographie imponiert vor allem die Hautverdickung. Durch eine nachfolgende Stanzbiopsie kann die Diagnose in aller Regel sicher gestellt werden. Nur in Ausnahmen sind weitere Untersuchungen und oder Verlaufskontrollen erforderlich.

Vor Einführung der Systemtherapie lag die 5-Jahres-Gesamtüberlebens-



Prof. Dr. Bernd Gerber

Tab. 1: AGO-Therapieempfehlungen IBC.

Inflammatorischer Brustkrebs (IBC, cT4d)	Oxford / AGO LOE / GR		
• cT4d = Vorliegen eines invasiven MaCa und klinischen Zeichen der Entzündung (>2/3 der Brust betroffen)			++
• Staging	2c	B	++
• Preoperative Chemotherapie	2c	B	++
Regime wie bei non-inflammatory MaCa			
Bei HER2 + zusätzlich Trastuzumab	2b	C	++
• Mastektomie nach Chemotherapie	2c	B	++
Brusterhaltende Operation	2b	B	--
Sentinel Biopsie alleine	3b	C	--
• Radiotherapie	2c	B	++
• Postoperative Systemtherapie wie bei non-inflammatory MaCa	4	C	++

rate des IBC unter 5 %. Durch den Einsatz multimodaler Therapiestrategien (Chemo-, Antikörper-, Strahlentherapie, Chirurgie) konnte das Gesamtüberleben verbessert werden. So liegt das 5-Jahres-Gesamtüberleben für Patientinnen mit einem IBC derzeit bei 40,5 % (95% Konfidenzintervall [KI] 34,5–47,4) ist aber auch gegenüber T4a–c-Patientinnen (63,2%; 95%KI 60,0–66,6; P <.0001) signifikant schlechter (Cristofanilli M. Cancer 2007 Oct 1; 110(7):1436-44). Die neoadjuvante Chemotherapie, bei HER2-Überexpression in Kombination mit Trastuzumab, mit nachfolgender modifiziert radikaler

Mastektomie und Thoraxwandbestrahlung ist das Standardvorgehen. Eine brusterhaltende Operation wie auch die Sentinel-Biopsie sind beim IBC nicht indiziert (Tab. 1). Eine nachfolgende Antihormontherapie ist nur bei endokrin sensitiven Tumoren indiziert. T4b-Tumore können durchaus brusterhaltend operiert werden.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Bernd Gerber
 Universitäts-Frauenklinik Rostock
 Südring 81
 18059 Rostock
 bernd.gerber@med.uni-rostock.de

PROGRAMMHINWEIS

Samstag, 25. Juni 2011
 09.00–10.30 Uhr
 Saal 4

Entzündliche Brusterkrankungen

Vorsitz: S. Becker (Tübingen),
 F. Peters (Mainz), K. Vetter (Berlin)



45 Jahre



85 Jahre



66 Jahre

Abb. 1: Beispiele für inflammatorische Mammakarzinome T4d.



80 Jahre, pT4b pN0 M0



54 Jahre, pT4b pN0 M0



Abb. 2: Beispiele für nicht inflammatorische, lokal fortgeschrittene Mammakarzinome T4b.



57 Jahre



27 Jahre, Z.n. Piercing



20.07.10



02.08.10

Abb. 3: Beispiele für Mastitis non-puerperalis.

Abb. 4: Erysipel 7 Jahre nach Brustoperation.



Z.n. Katzenbiss, Foto Dr. Kohls, Ludwigsfelde



Verbrennung durch Airbag



Fasciitis necroticans, Anti-DNase-B-Test positiv, Erreger: Streptokok A Th: hochdosiert Penicillin, Tetracycline

Abb. 5: Seltene Befunde an der Brust.

INFO

Das umfangreiche
 MedReport-Archiv
 im Internet:

www.medreports.de

Update Bone-targeted Therapy

Adjuvante Bisphosphonattherapie

Florian Schütz, Heidelberg



Priv.-Doz. Dr. Florian Schütz

Mammakarzinomzellen können eine intensive Interaktion mit der Knochenmatrix eingehen. Durch die Sezernierung bestimmter Knochenstoffwechsel aktivierender Faktoren (z. B. PTHrP) werden knochenabbauende Zellen (Osteoklasten) aktiviert. Beim Knochenmatrixabbau werden wiederum Zytokine freigesetzt, welche Tumorzellen zur Proliferation stimulieren (z. B. TGF-beta). Dieser „maligne Dialog“ kann im Knochenmark selbst ablaufen, aber auch über das periphere Blut erfolgen. Bisphosphonate unterbrechen diesen Kreislauf, indem sie sich im Knochen anreichern und dort die Aktivierung der Osteoklasten verhindern. Des Weiteren werden direkte antitumoröse Effekte vermutet, die jedoch bisher nur in vitro nachgewiesen werden können.

Dass eine zweijährige Therapie mit dem Bisphosphonat Clodronat die Prognose von Brustkrebskrankungen verbessern kann, konnte schon vor zehn Jahren in zwei unabhängigen Studien gezeigt werden (Diel et al. NEJM 1998; Powles et al. 2001). Wegen einer divergierenden Studie (Saarto et al. 1998) wurde diese Therapie jedoch nie als Standard erklärt.

Neuere Studien, die allesamt mit dem Bisphosphonat Zoledronat (4 mg) durchgeführt wurden, zeigen eine ähnliche Wirkung auf das krankheitsfreie Überleben – allerdings gibt

es auch hier widersprüchliche Ergebnisse. In einer Studie mit rein endokrin therapierten prämenopausalen Patientinnen (GnRH + Tamoxifen oder GnRH + Anastrozol) konnte Zoledronat das krankheitsfreie Überleben signifikant verbessern (ABCSG-12-Studie, 4 mg, 6x halbjährlich über drei Jahre). Diese erfolgreichen Daten konnten als sekundäres Studienziel in der ZOFAST-Studie und in der postmenopausalen Situation in der Subgruppe der AZURE-Studie nachvollzogen werden.

Allerdings konnte in der AZURE-

Studie in der Gesamtgruppe der primären Brustkrebspatientinnen im Stadium II und III kein Vorteil bezüglich des krankheitsfreien Überlebens erzielt werden (HR 0,98, p = 0,79). Dies lag vor allem in den prämenopausalen Patientinnen (n >2200) begründet, die im Gegensatz zu den postmenopausalen Patientinnen (n >1100) nicht zu profitieren scheinen. In dieser Studie erhielten die Patientinnen neben einer adäquaten medikamentösen Antitumortherapie (95 % Chemotherapie-basiert) eine intensiviertere Zoledronattherapie über fünf Jahre

Tab. 1: Studiendaten.

	AZURE Gesamtgruppe	AZURE Postmenopausale Gruppe	ABCSG	ZOFAST
N=	3360	1101	1803	1065
Pat.	Stadien II/III	Stadien II/III	Prämenopausal	Postmenopausal
CHT	95 %	95 %	<5 %	0
Zoledronat 4 mg	6x q3-4w, 8x q3m, 5x q6m	6x q3-4w, 8x q3m, 5x q6m	6x q6m	6x q6m
Medianes FU	60 m	60 m	62 m	60 m
HR	0,98	0,71	0,68	0,66
p =	0,79	0,0017	0,008	0,0375

(4 mg, 6x monatlich, 8x dreimonatlich, 5x halbjährlich). In dieser Dosierung kam es, anders als in den anderen Studien, zu Fällen von Kieferknochennekrosen.

Insgesamt wird momentan in der Zusammenschau der publizierten Studien davon ausgegangen, dass nur diejenigen adjuvanten Brustkrebspatientinnen von einer Zoledronattherapie profitieren, deren Knochenstoffwechsel osteoklastendominiert abläuft (iatrogen oder natürlich postmenopausal). Dementsprechend hat die Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie – Organkommission Mamma eine Therapie mit Zoledronat (4 mg, q6m über drei Jahre) bei denjenigen Patientinnen empfohlen, die eine Hormonrezeptor-positive Brustkrebskrankung haben

sowie sicher postmenopausal sind oder in der prämenopausalen Situation rein endokrin therapiert werden.

KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. Florian Schütz
Universitätsfrauenklinik Heidelberg
Voßstraße 7–9, 69115 Heidelberg
florian_schuetz@med.uni-heidelberg.de

PROGRAMMHINWEIS

Samstag, 25. Juni 2011
09.00–10.30 Uhr
Konferenzraum 1

Bone-targeted Therapy – ein Update

Vorsitz: T. Fehm (Tübingen),
P. Hadji (Marburg),
E.-F. Solomayer (Homburg/Saar)

AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

Neue Daten bestätigen Exemestan als Aromatasehemmer der ersten Wahl für die adjuvante Switch-Therapie beim postmenopausalen Mammakarzinom

Überlebens- und Verträglichkeitsvorteile sprechen für Aromasin®

Aromatasehemmer haben in der adjuvanten Therapie postmenopausaler Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positivem Mammakarzinom einen festen Stellenwert. Die Switch-Therapie mit dem steroidalen Aromatasehemmer Exemestan (Aromasin®) ist mit hohen Überlebensraten und einem beherrschbaren Nebenwirkungsprofil assoziiert. Im Rahmen eines Presse-Roundtables in Berlin* präsentierten renommierte Experten neue Studiendaten, die bestätigen, dass die hohe Effektivität von Exemestan nicht durch das Gewicht der Patientinnen beeinflusst wird [1].

Ein weiterer Schwerpunkt waren Strategien zur Verbesserung der Compliance. Dabei wurde deutlich, dass Exemestan sich im Vergleich zu dem nichtsteroidalen Aromatasehemmer Anastrozol durch eine günstigere Knochenverträglichkeit [9] und ein signifikant geringeres Osteoporoserisiko auszeichnet [2].

Hohe Effektivität von Exemestan unabhängig vom BMI

Mit dem Einsatz von Aromatasehemmern konnte die adjuvante Therapie postmenopausaler Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom in den letzten Jahren deutlich verbessert werden. „Ein bedeutender Vorteil von Exemestan besteht in der gewichtsunabhängigen Wirksamkeit“, erläuterte Prof.

Walter Jonat, Kiel, beim Presse-Roundtable von Pfizer Oncology. Eine aktuelle Subgruppenanalyse der TEAM-Studie (Tamoxifen, Exemestane, Adjuvant Multicenter) hat ergeben, dass sich das krankheitsfreie Überleben nach median 5,1 Jahren bei normalgewichtigen, übergewichtigen und adipösen Patientinnen (n = 4741) nicht unterscheidet (90,7 vs. 91,4 vs. 90,0 %) [1]. Dahingegen

hat die ATAC-Studie (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) mit Anastrozol gezeigt, dass Übergewicht die Wirksamkeit des Aromatasehemmers beeinträchtigen kann [3]. Frauen mit einem hohen BMI erlitten insgesamt mehr Rezidive und entwickelten häufiger Fernmetastasen als Patientinnen mit einem niedrigeren BMI.

Leitlinien bestätigen: Gesamtüberleben in Switch-Therapie mit Exemestan vorteilhafter

Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) hat in ihren aktuellen Leitlinien der Umstellung von postmenopausalen Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom nach 2- bis 3-jähriger Gabe von Tamoxifen auf einen Aromatasehemmer (Switch-Therapie) den höchsten Empfehlungsgrad (++) erteilt [4]. Diese Empfehlung basiert insbesondere auf den Ergebnissen der IES-Studie (Intergroup Exemestane Study), in der 4724 Patientinnen nach 2 bis 3 Jahren Tamoxifen entweder mit Exemestan oder Tamoxifen weiterbehandelt wurden.

Nach insgesamt 5 Jahren betrug der absolute Vorteil beim Gesamtüberleben (OS) 1,4 % zugunsten der Switch-Therapie und stieg nach 8 Jahren auf 2,4 % [5].

Verträglichkeit und Compliance als Therapieziel

„Um die guten Therapieeffekte der Aromatasehemmer in die tägliche Praxis zu übertragen, sind Compliance verbessernde Maßnahmen notwendig“, erklärte Prof. Peyman Hadji, Marburg. Wichtig sei dabei vor allem ein effektives Nebenwirkungsmanagement. Arthralgien, die häufigste Nebenwirkung der Aromatasehemmer, können durch eine adäquate Schmerztherapie gut kontrolliert werden. Damit die Patientinnen schnell schmerzfrei werden, sollte die Schmerztherapie hochdosiert begonnen werden, rät Hadji. Sobald Schmerzlinderung erreicht sei, könne die Dosis dann langsam reduziert werden. Zudem könne auch der Wechsel von einem nichtsteroidalen Aromatasehemmer auf Exemestan sinnvoll sein. Vergleicht man die in den Fachinformationen angegebene Häufigkeit von Arthralgien, so zeigt sich für Exemestan die niedrigste Inzidenz [6–8].

Einen weiteren Vorteil hat Exemestan beim Erhalt der Knochendichte, betonte der Experte. Verschiedene Studiendaten weisen darauf hin, dass die Knochendichte unter Exemestan nach einem initialen Abfall stabil bleibt, während sie unter einer Therapie mit nichtsteroidalem Aromatasehemmer kontinuierlich abnimmt [9–11]. Aktuelle Ergebnisse der MA.27-Studie, der ersten direkten Phase-III-Vergleichsstudie mit

einem steroidalen und einem nichtsteroidalen Aromatasehemmer, bestätigen nun die günstigere Knochenverträglichkeit von Exemestan. Über 7500 Patientinnen hatten in der Studie entweder Exemestan oder Anastrozol erhalten. Es zeigte sich, dass mit Exemestan behandelte Patientinnen signifikant seltener eine Osteoporose entwickelten, als Patientinnen, die mit Anastrozol therapiert wurden (31 vs. 35 %; p <0,001) [2]. Bei der Therapie mit Exemestan, so zeigen Studiendaten, profitieren postmenopausale Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom unabhängig von ihrem Körpergewicht. Insgesamt zeigt die derzeitige Datenlage, dass der Switch auf Exemestan mit einem deutlichen Überlebensvorteil assoziiert ist. Darüber hinaus zeichnet sich der steroidale Aromatasehemmer Exemestan durch eine gute Knochenverträglichkeit sowie einer relativ niedrigen Arthralgie rate aus.

* Presse-Roundtable „Adjuvante Brustkrebstherapie im Wandel: Was zählt für die Patientin?“, 2. Februar 2011, Berlin

LITERATUR

- Seynaeve C et al. SABCS 2010; Abstract S2-3
- Goss P et al. SABCS 2010; Abstract S1-1
- Sestak I et al. J Clin Oncol. 2010; 28:3411-3415
- Empfehlungen der AGO-Kommission Mamma (Stand Februar 2010); www.ago-online.de
- Bliss JM et al. SABCS 2009; Oral Presentation, Abstract 12
- Fachinformation Aromasin®, Stand Mai 2009
- Fachinformation Femara®, Stand Juni 2010
- Fachinformation Arimidex®, Stand Dezember 2009
- Hozumi J et al. EBCC 2010; Poster 140
- Chow L et al. EBCC 2010; Poster 47
- Hadji P et al. J Cancer Res Clin Oncol 2010; Dec 18. [Epub ahead of print]

Krankheitsfreie Überlebensrate in Abhängigkeit vom BMI

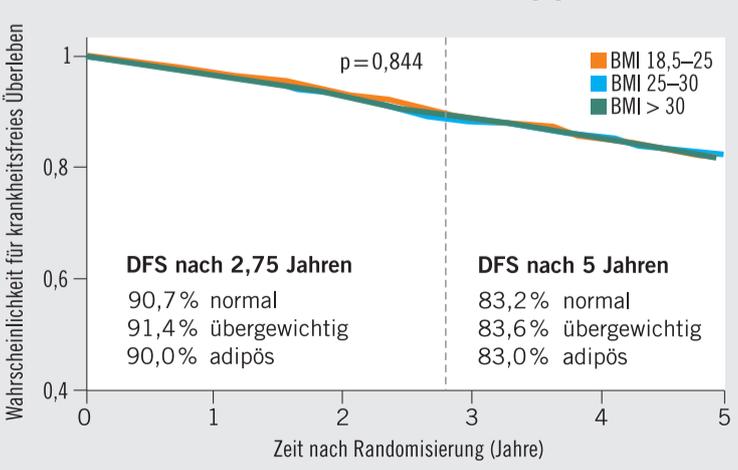


Abb. 1: Das krankheitsfreie Überleben (Disease-Free Survival, DFS) von Patientinnen, die mit Exemestan behandelt wurden, war unabhängig vom Body Mass Index (TEAM-Studie).

Quelle: modifiziert nach [5]

AGO-Empfehlung 2011

Was ist neu bei der palliativen Therapie?

Joachim Bischoff, Magdeburg

Oberstes Gebot in der Therapie von metastasierten Malignomerkkrankungen ist die optimale Tumorkontrolle über einen möglichst langen Zeitraum hinweg bei gleichzeitig maximalem Erhalt der Lebensqualität. Angesichts eines breiten Spektrums verfügbarer Optionen und der hohen Rate an Fernmetastasen wird dieser Sektor beim Mammakarzinom seit langem durch die systemische Tumorthherapie dominiert. Durch das wachsende Verständnis der Chemo- und Hormonsensitivität des Mammakarzinoms ist es in den vergangenen Jahren gelungen, die einzelnen Modalitäten im Sinne multipler Therapiesequenzen zunehmend besser aufeinander abzustimmen. Eine zusätzliche Bereicherung stellt darüber hinaus die in den letzten Jahren begonnene Integration zielgerichteter Substanzen in die bestehenden Behandlungskonzepte dar.

HER2-negative Erkrankung

Eine gewisse Ernüchterung ist bei diesem Prozess allerdings zuletzt im Falle der HER2-negativen Tumore eingetreten. Wurde nach der Zulassung von Bevacizumab noch die rasche Implementierung weiterer Angiogenesehemmer erwartet, so zeigen die kürzlich vorgestellten, mehrfachen Negativ-Studien mit Präparaten der zweiten Generation von Typ der Multikinasehemmer wie Sunitinib und Mosetanib zumindest die vorläufigen Grenzen der Weiterentwicklung dieses neuen Therapieprinzips beim Mammakarzinom auf (AGO: -, Oxford/LoE: 1b; GR: B).

Auch die vorläufigen Ergebnisse der ersten Phase-III-Studie bei triple-negativen Patientinnen mit Iniparib lassen Zweifel aufkommen in Bezug auf die anfängliche Euphorie hinsichtlich der Rolle der PARP-Inhibitoren bei dieser Zielgruppe. Vermutlich ist zumindest eine genauere molekularbiologische Charakterisierung des zu untersuchenden Kollektivs sowie des Wirkmechanismus und der eigentlichen „Targets“ dieser neuen Klasse von „small molecules“ zu fördern. (AGO: +/-; Oxford/LoE: 2b; GR: B). Die genannten Beispiele aus dem Bereich der Angiogenesehemmung und der Beeinflussung der DNA-Reparatur (PARP 1 und 2) demonstrieren eindrucksvoll, auf welch anspruchsvollem und spekulativem Terrain sich die neue Welt der zielgerichteten Therapien bewegt. Angesichts einer derartigen Stagnation im Bereich der zielgerichteten Therapien beim HER2-negativen Mammakarzinom kommt gleichzeitig der Verfügbarkeit neuer, gleichermaßen effektiver und gut verträglicher Zytostatika wie Eribulin eine

große Bedeutung zu. Einerseits ist es eine der ersten Substanzen, für die im Rahmen einer randomisierten Phase-III-Studie eine Aktivität nach Anthrazyklin- und Taxanvorbehandlung nachgewiesen werden konnte. Gleichzeitig ging dies mit einem signifikanten Überlebensvorteil einher, obwohl die Patientinnen durchschnittlich vier Regime im Vorfeld erhalten hatten. Im Standardarm oblag die Therapieauswahl dem jeweiligen Prüfzentrum, wobei in den meisten Fällen Vinorelbine, Gemcitabine oder Capecitabine präferiert wurde. Gemäß seiner Eigenschaft als Micro-Tubulin-Stabilisator waren unter Eribulin zwar neurologische Nebenwirkungen mit einer Gesamtinzidenz von 43 % vorherrschend. Bei klinisch adäquatem Management waren sie jedoch gut beherrschbar. Auf der Basis dieser Daten erfolgte schließlich vor wenigen Wochen die Zulassung durch die europäische Behörde EMA.

Noch positioniert sich die AGO weiterhin im Sinne einer eingeschränkten Empfehlung (AGO: +/-; Oxford/LoE: 2b; GR: B).

HER2-positive Erkrankung
Neue Kombinationstherapien

Auch bei HER2-positivem Status spielen Zytostatika derzeit noch eine tragende Rolle, und zwar als Kombinationspartner für die obligate HER2-gerichtete Therapie. Insbesondere in Verbindung mit Lapatinib stellt sich dabei stets die Frage nach überlappenden Toxizitäten im Bereich des Gastrointestinaltrakts. Ausgehend von derartigen Überlegungen untersucht eine demnächst anlaufende randomisierte Studie der German Breast Group (GBG) den



Dr. Joachim Bischoff

Stellenwert in Kombination aus Eribulin und dem dualen HER1/2-Inhibitor beim metastasierten HER2-positiven Brustkrebs („EVITA“). Die Einschlusskriterien erlauben eine Vorbehandlung mit bis zu drei Regimen. Primäres Ziel ist eine Verbesserung des therapeutischen Index im Vergleich zur bisher zugelassenen Kombination mit Capecitabine (Leitzentrum: UFK Magdeburg).

Einen ähnlichen Weg hat bereits eine weltweite Phase-III-Studie in der First-Line-Therapie beschritten, wobei sich Vinorelbine und Trastuzumab gegenüber der Kombination aus Paclitaxel und dem HER2-Antikörper hinsichtlich der Verträglichkeit als überlegen herausstellte. Dies betraf sowohl die Rate an nicht hämatologischen Nebenwirkungen wie Neuropathien, Diarrhoe und Nageltoxizität wie auch (febrile) Neutropenien und Infektionen. Damit kann diese Kombination angesichts einer Äquieffektivität in beiden Prüfarmen als nebenwirkungsarme Alternative zu Taxan-basierten Trastuzumab-Schemata ab jetzt auch in First-Line-Setting angesehen werden (AGO: ++; Oxford/LoE: 1b; GR: B).

Experimentelle Ansätze bei Trastuzumab und Lapatinib-Resistenz

Ein weiterer Ansatz zur Optimierung der Therapie beim HER2-positiven Mammakarzinom besteht in der Evaluation neuer zielgerichteter Substanzen. Als klinische Aspekte spielen in diesem Kontext sowohl die Überwindung der Trastuzumab- als auch Lapatinib-Resistenz eine wichtige Rolle. Bisher handelt es sich um ein mehr oder weniger ungelöstes Problem, wenn Patientinnen mit bei-

den HER2-Antagonisten vorbehandelt sind. Eine vielversprechende Option bei einer solchen Konstellation scheint der Zytostatika beladene Antikörper T-DM1 darzustellen. Es handelt sich um den Vertreter einer neuen Substanzklasse in der gynäkologischen Onkologie, der als Zytostatika-beladener Antikörper (Antibody Drug Conjugate, ADC) das pharmakologische Profil von Trastuzumab mit der Zytotoxizität des Vincaalkaloids Maytansin verbindet. Erste klinische Daten zeigen, dass daraus eine Wirksamkeit resultiert, die der Kombination aus Trastuzumab und einem Taxan mindestens entspricht.

In einer aktuellen Analyse ergab sich darüber hinaus der Hinweis auf eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens. Gleichzeitig ist die Toxizität im Vergleich zu dem konventionellen HER2-Antikörper nur unwesentlich erhöht (Thrombopenie, Transaminasenerhöhung, Neuropathie).

Aufgrund präklinischer und früher klinischer Daten ist außerdem davon auszugehen, dass auch Small-Molecule-Inhibitoren von Non-Rezeptorkinasen innerhalb des HER2-abhängigen Signalwegs in der Lage sind, Resistenzen gegenüber den herkömmlichen HER2-Antagonisten zu überwinden. Entsprechende Ergebnisse liegen beispielsweise für den mTOR-Inhibitor RAD001 vor, der sich in Kombination mit Trastuzumab und Vinorelbine auch nach intensiver Vorbehandlung inklusive HER2-Antikörper und Lapatinib als effektiv erwies. Noch bedürfen diese präliminären Ergebnisse der Bestätigung durch bereits laufende, weltweite Zulassungsstudien. Umso mehr ist zu fordern, dass eine möglichst hohe Anzahl geeigneter Patientinnen unter derart kontrollierten Bedingungen behandelt wird.

LITERATUR

- Andersson M et al. J Clin Oncol 2011; 29:264-271
- Andre F et al. J Clin Oncol 2010; 28:5110-5115
- Burris HA et al. J Clin Oncol 2011; 29:398-405
- Cortes J et al. doi:10.1016/S0140-6736(11)60070-6

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. Joachim Bischoff
Klinikum der Otto-von-Guericke-Universität
Abteilung Frauenheilkunde
Gerhard-Hauptmann-Straße 35
39108 Magdeburg

Brustkrebs“ und Leiterin des Brustzentrums Regio in Marburg.

Das Symposium wurde 2008 von fünf deutschen Brustkrebsinitiativen ins Leben gerufen: kombra Netzwerk e.V., Brustkrebs Deutschland e. V., Komen Deutschland e. V., Stiftung Path und Frauenselbsthilfe nach Krebs. „Wir engagieren uns alle dafür, dass betroffene Frauen Brustkrebs bestmöglich überwinden können. Dafür sind das direkte Gespräch und der Austausch mit Expertinnen und Experten eine große Hilfe“, sagt Brita Tenter von kombra, Hamburg, eine der Initiatorinnen dieses Symposiums.

Komen Deutschland informiert

Symposium beim Senologiekongress

In Deutschland setzt das „Symposium für Aktive in Brustkrebs-Initiativen und in der Brustkrebs-Selbsthilfe“ im Rahmen der 31. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie vom 23. bis 25. Juni 2011 im Internationalen Congress Center Dresden neue Maßstäbe: Experten treffen auf Multiplikatorinnen wie Patientinnen-Vertreterinnen der Selbsthilfe, Mitarbeiterinnen in Krebsberatungsstellen, Engagierte in Frauen-Gesundheitsorganisationen, Pflegekräfte und Brustkrebskrankenschwestern.

Dort berichten sie in allgemein verständlicher Form über das Wichtigste vom Tage, von den heutzutage rasanten, nicht aufzuhaltenden Entwicklungen in Methoden und Techniken. „Der Leitfaden für die Experten ist: die neuesten Erkenntnisse aus der Evidenz-basierten Medizin zusammenfassen, verständlich kommentieren, Fragen beantworten und gemeinsam diskutieren“, sagt Professor Ute-Susann Albert, Vorsitzende von „Susan G. Komen Deutschland e.V. – Verein für die Heilung von

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 24. Juni 2011
17.00–18.30 Uhr
Saal 3

AGO-Empfehlung 2011 – was ist neu?

Vorsitz: O. Ortmann (Regensburg), I. Runnebaum (Jena), A. Scharl (Amberg)

IMPRESSUM

HERAUSGEBER UND VERLAG

WILEY-BLACKWELL
Blackwell Verlag GmbH
A company of John Wiley & Sons, Inc.
Rotherstraße 21, 10245 Berlin
Tel.: 030 / 47 0 31-432
Fax: 030 / 47 0 31-444
medreports@wiley.com
www.blackwell.de

CHEFREDAKTION

Alexandra Pearl (-432)
apearl@wiley.com

REDAKTION

Bettina Baierl (-431)
bettina.baierl@wiley.com

ANZEIGENLEITUNG

Rita Mattutat (-430)
rita.mattutat@wiley.com

SONDERDRUCKE

Barbara Beyer (-467)
barbara.beyer@wiley.com

VERLAGSREPRÄSENTANZ

Kerstin Kaminsky
Bornfelsgasse 13
65589 Hadamar
Tel.: 06433 / 94 90 935
Fax: 06433 / 94 90 936
kerstin.kaminsky@t-online.de

PRODUKTION

Schröders Agentur, Berlin
www.schroeders-agentur.de

z.Zt. gültige
Anzeigenpreisliste 25/2011

Einzelpreis: € 7,- zzgl. MwSt.
Abonnement: € 238,- zzgl. MwSt.
(45 Ausgaben jährlich)

Die Beiträge unter der Rubrik „Aktuelles aus der Industrie“ gehören nicht zum wissenschaftlichen Programm der Veranstaltung. Für ihren Inhalt sind die jeweiligen Autoren, Institutionen oder Unternehmen verantwortlich.

Angaben über Dosierungen und Applikationen sind im Beipackzettel auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt keine Gewähr.

Nr. 18/35. Jahrgang
Berlin, im Juni 2011

ISSN 0934-3148 (Printversion)
ISSN 1439-0493 (Onlineversion)

ZKZ 30371

www.medreports.de

WILEY-BLACKWELL

PROGRAMMHINWEIS

4. Symposium für Aktive in Brustkrebs-Initiativen und in der Brustkrebs-Selbsthilfegruppe (Teil I und 2)

Donnerstag, 23. Juni 2011
18.00–19.30 Uhr
Konferenzraum 6

Freitag, 24. Juni 2011
17.00–18.30 Uhr
Konferenzraum 4/5