

# MammaDialog Aktuell

MIT SONDERTEIL  
SABCS 2008+++SABCS 2008+++SABCS 2008+++



Klinikum Esslingen

Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen

## Kontakt

Klinikum Esslingen  
Brustzentrum  
Hirschlandstraße 97  
73730 Esslingen  
Tel.: 0711 / 3103 3051  
Web: www.klinikum-esslingen.de

## SABCS 2008: Wir waren für Sie dabei!



Nach alter Tradition wird das San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) jährlich in der Vorweihnachtszeit durchgeführt. Vom 10. bis 14.12.2008 trafen sich in Texas über 9.000 Experten aus aller Welt. Die erneute Steigerung der Teilnehmerzahl macht die Bedeutung des Kongresses deutlich, der sich ausschließlich auf das Thema Mammakarzinom fokussiert und eines der wichtigsten Foren für die Publikationen neuester wissenschaftlicher Erkenntnisse und ihre Diskussion in der internationalen Gemeinschaft darstellt.

### Aromatasehemmer-Studien mit neuen Daten

Lang ersehnt war die Präsentation der Daten aus der BIG 1-98 Studie. Hier wurden sowohl die 76-Monats-Verlaufsdaten zur Upfront-Therapie Letrozol vs. Tamoxifen als auch erstmals Daten zum direkten Vergleich einer sequentiellen Therapie mit einer Upfront-Therapie vorgestellt. Besonderes Interesse galt hierbei dem bisher einzigartigen Ansatz der inversen Sequenz (2 Jahre Letrozol gefolgt von 3 Jahren Tamoxifen) im Vergleich

zur Monotherapie mit Letrozol. Die bemerkenswerten Daten für die Letrozol-Behandlung weisen auf einen Vorteil für das Gesamtüberleben hin. Für die Sequenztherapie konnte überraschend keine Überlegenheit vs. der Letrozol-Monotherapie gezeigt werden (S.3). Neben der BIG 1-98 Studie wurden auch die Daten weiterer endokriner Studien präsentiert. Hier sind die ABCSG-8 Studie und die TEAM Studie zu nennen. Eine Metaanalyse aus verschiedenen Upfront- und Sequenzstudien zeigte erneut die Überlegenheit der Aromatasehemmer vs. Tamoxifen. Die neuen Daten zur Mono- und zur Sequenztherapie der BIG 1-98 Studie sowie zur ABCSG-8 Studie gingen jedoch nicht in diese Metaanalyse ein. Die gestärkte Rolle der Aromatasehemmer rückte auch Fragen der Knochengesundheit und damit den Stellenwert der Bisphosphonate in den Fokus der Diskussion. H. Eidtmann aus Kiel stellte die Ergebnisse der ZO-FAST Studie vor, die zeigte, dass der Verlust an Knochendichte durch den sofortigen Einsatz von Zoledronsäure signifikant verringert werden kann. Zudem wurde mit ZO-FAST als zweite große Studie mit 1.065 Mammakarzinompatientinnen eine Verbesserung des krankheits-

freien Überlebens durch die adjuvante Therapie mit Zoledronsäure nun auch bei postmenopausalen Frauen gezeigt (S. 4). Nach der klaren Bestätigung der klinischen Bedeutung von antihormonellen Therapiekonzepten wurden Fragen der primären und sekundären Hormonresistenz intensiv diskutiert. In einer retrospektiven Auswertung wurden die Daten der ABCSG-8 Studie hinsichtlich des Einflusses eines veränderten CYP2D6 Stoffwechsels auf die Rezidivrate und damit eine primäre Tamoxifenresistenz untersucht (S. 5).

### Cross-Talks modifizieren ER

Stephan Johnson erläuterte die Interaktion zwischen dem Östrogen (ER) und dem Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR). Danach kann die Funktion des ER durch sogenannte „Cross-Talks“ über den EGFR modifiziert werden. Klinisch folgt aus dem Modell, dass hormonelle Resistenzen durch eine zielgerichtete Blockade des HER2-Rezeptors überwunden werden können (S. 5). Die synergistische Wirkung einer gleichzeitigen Blockade des ER- und des HER2-Rezeptors zeigte sich dann auch eindrucksvoll in der EGF30008 Studie.

### Stellenwert der MRT

Ein eigener Hauptvortrag widmete sich dem Stellenwert der Kernspintomographie für die Operationsplanung beim frühen Mammakarzinom. Monica Morrow aus New York zeigte in einem exzellenten Beitrag auf, dass der routinemäßige Einsatz einer MRT vor einer brusterhaltenden Therapie zu einer erhöhten operativen Radikalität und zu einem verzögerten Behandlungsbeginn führt, ohne

dass bis heute ein Benefit für die Senkung an lokalen Rezidiven nachgewiesen werden konnte (S. 4).

### Zunehmender Einfluss deutscher Arbeitsgruppen

Fast schon traditionsgemäß steht der Sonntag im Zeichen deutscher Präsentationen. Dabei war bemerkenswert, dass gleich drei Hauptvorträge zu wichtigen Fragen der adjuvanten Chemotherapie von deutschen Gynäkologen präsentiert wurden (S. 4). Neben den wichtigen inhaltlichen Informationen wurde einmal mehr der zunehmende Einfluss der deutschen Arbeitsgruppen in der internationalen Gemeinschaft deutlich. Diese Entwicklung steht ohne Frage mit der Entwicklung der Brustzentren und deren intensiver Vernetzung im Hinblick auf die Durchführung von wissenschaftlichen Studien zusammen.

Prof. Dr. med. T. Kühn

## Impressum

### Herausgeber:

Hill & Knowlton Communications GmbH, Dr. Detlev Geiger

### Redaktion:

Hill & Knowlton Communications GmbH, Stephanie Kunz, Lena Müller, Tel. (069) 97362-0, Fax -39

### Wissenschaftlicher Beirat:

Prof. Dr. Jens-Uwe Blohmer, Berlin  
Prof. Dr. Peyman Hadji, Marburg  
Prof. Dr. Fritz Karl-Heinz Jänicke, Hamburg  
Prof. Dr. Thorsten Kühn, Esslingen  
Prof. Dr. Olaf Ortmann, Regensburg

Der wissenschaftliche Beirat gewährleistet die Neutralität der wissenschaftlichen Beiträge.

Druck: Druckerei Otto Lembeck GmbH & Co. KG

Layout und Herstellung: Evolution – Die Werbeagentur

Bildnachweis durch: Hill & Knowlton Communications GmbH

Mit freundlicher Unterstützung von Novartis Oncology

## Inhalt

### Seite 2

- Das Brustzentrum im Portait

### Seite 3

- Die Partner des Netzwerks in Esslingen

### Seiten 4 bis 7

- Sonderteil zum San Antonio Breast Cancer Symposium mit aktuellen Studien-Updates und weiteren Neuigkeiten

### Seite 7

- Pharmakokenetik beim Mammakarzinom
- AIBL: Leitlinie soll vor Knochenbrüchen schützen

### Seite 8

- Menopausenstatus entscheidend für Wahl der Therapie

# Das Brustzentrum am Klinikum Esslingen

Seit 2004 ist das Interdisziplinäre Mammazentrum Esslingen (IMZE) als zertifiziertes Brustzentrum der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Senologie anerkannt. Im April 2007 wurde Professor Dr. Thorsten Kühn Chefarzt der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe. Seitdem wurde das Angebot des Brustzentrums nochmals erweitert und vieles umstrukturiert.

Auch sind die Patientinnenzahlen stark angestiegen.



Prof. Dr. Thorsten Kühn

**Herr Professor Kühn, die Brustkrebsfälle an Ihrem Zentrum haben sich seit 2007 mehr als verdoppelt. Wie ist dieser Anstieg zu erklären?**

Auf diese Fallzahlentwicklung sind wir sehr stolz, weil sich darin auch die Reaktion des Umfeldes auf unsere Qualität widerspiegelt. Im Jahr 2006 hatten wir insgesamt nur 116 Brustkrebs-Primärerkrankungen. Im darauffolgenden Jahr 2007 waren es bereits 176 Fälle und im Jahr 2008 haben wir in unserem Brustzentrum insgesamt 280 Mammakarzinome diagnostiziert und behandelt – eine stolze Zahl, wenn man bedenkt, dass wir hier in der Region eine große Dichte an Brustzentren haben. Das kommt natürlich nicht von ungefähr, sondern hat seine Gründe. Natürlich konnten wir in Esslingen auf hervorragende Voraussetzungen bauen. Das betrifft einmal unsere kompetenten Partner aus der Radiologie, wie Prof. Stefan Krämer, und die Pathologie unsers Hauses. Auch die Zusammenarbeit mit dem Institut für Mammadiagnostik von Prof. Volker Barth und Dr. Johannes Hermann ist ein wichtiger Baustein unseres Netzwerkes. Wir haben das Brustzentrum im Jahr 2007 völlig neu strukturiert. So haben wir beispielsweise die niedergelassenen Ärzte und die Selbsthilfegruppen noch viel intensiver in unsere Arbeit einbezogen als vorher. Außerdem haben wir unser operatives Spektrum um plastische Brustoperationen erweitert und ein konsequentes Qualitätsmanagement betrieben.

**Wie sieht dieses Qualitätsmanagement konkret aus?**

Wir nehmen dauerhaft an zwei externen Qualitätssicherungssystemen teil. Zusätzlich gibt es noch ein Qualitätssicherungsprojekt, welches wir im vergangenen Jahr in Kooperation mit der Universitätsklinik Ulm durchgeführt haben.

**Um welche Qualitätssicherungssysteme handelt es sich dabei?**

Zunächst einmal werden die Daten aller Brustkrebspatientinnen in der gesetzlichen Qualitätssicherung erfasst. Dort werden die Daten jeder Klinik in Bezug auf mehrere Indikatoren ausgewertet und die Ergebnisse dann im Vergleich zum Durchschnitt des Bundeslandes (bei uns also im Vergleich zu Baden-Württemberg) ermittelt. Ferner sind wir am Benchmarking-Projekt (Vergleichsstatistiken der Kliniken miteinander) des Westdeutschen Brustzentrums (WBZ) beteiligt. Dem Westdeutschen Brustzentrum sind derzeit über 220 Kliniken (überwiegend Brustzentren) angeschlossen. Über das WBZ werden drei Viertel aller Primär-Brustkrebserkrankungen in Deutschland erfasst und bezüglich ihrer Behandlungsqualität ausgewertet. Die kooperierenden Zentren erhalten jedes Halbjahr einen Benchmarking-Bericht mit einem Überblick über die geleistete Qualität im Vergleich zu den anderen bewerteten Kliniken. Auch an dem vom Bundesforschungsministerium finanzierten Brenda-Projekt der Universitäts-Frauenklinik Ulm waren wir zusammen mit noch 17 anderen Kliniken beteiligt. Im Rahmen dieses Projekts wurden alle Rezidive erfasst. In allen drei Qualitätssicherungssystemen haben wir deutlich überdurchschnittliche Ergebnisse erzielt.

**Wie sahen diese Ergebnisse im Einzelnen aus?**

Im Rahmen der gesetzlichen Qualitätssicherung werden insgesamt 15 Faktoren bewertet und zum Durchschnittswert in Baden-Württemberg in Relation gesetzt. Bezüglich aller 15 Faktoren liegen wir deutlich über dem Durchschnitt. So wird z.B. gefordert, dass möglichst viele Brusttumoren erst dann operiert werden sollen, wenn eine klare Diagnose durch eine Punktion vorliegt. Bezüglich dieses Kriteriums liegen wir um mehr als 20 Prozent über dem Durchschnitt. Unsere Daten zeigen vor allem, dass wir im Bereich der Brust- und Achselhöhlenoperation deutlich schonender operieren als der Durchschnitt der Brustzentren. Das ist ein besonderer Schwerpunkt unserer Klinik. So liegt beispielsweise für den Indikator „Durchführung von Sentinel-Node-Biopsien (schonende Axilla-Operationen)“ der Zielwert bei 41 Prozent und der Landesdurchschnitt bei 68 Prozent – wir haben 90 Prozent erreicht. Bei den Frauen, die zu uns kommen, werden also im Durchschnitt 22 Prozent weniger radikale Eingriffe in der Achselhöhle durchgeführt. Auch in der brusterhaltenden Therapie liegen wir mit 87 Prozent deutlich über dem geforderten

Prozentsatz. Die Wartezeiten sind bei uns ebenfalls kürzer: Der zeitliche Abstand zwischen Diagnose und Operation beträgt in unserem Brustzentrum nur 5 bis 18 Tage.

**Wie werden niedergelassene Gynäkologen und Selbsthilfegruppen eingebunden?**

Beispielsweise sind im Leitungsgremium unseres Brustzentrums jetzt auch niedergelassene Ärzte und Selbsthilfegruppen vertreten. Im Rahmen unserer Qualitätsmanagements-Kommissionsitzungen präsentieren wir regelmäßig unsere Ergebnisqualität und stellen sie – auch kritisch – zur Diskussion. Dabei nehmen wir natürlich auch Anregungen von Ärzten und Selbsthilfegruppen auf. Wir arbeiten auch eng mit dem Qualitätszirkel der Frauenärzte zusammen. So haben wir zum Beispiel regelmäßige, gemeinsame gynäkologisch-onkologische Kolloquien eingeführt und treffen uns regelmäßig zu Fortbildungsveranstaltungen.

**Patientinnen aus ganz Deutschland kommen inzwischen zu Ihnen. Sicherlich spielt dabei auch Ihr überregional bekannter Name eine Rolle.**

Ich denke schon, dass ich durch meine wissenschaftlichen Aktivitäten einen gewissen Namen habe – nicht nur durch meine Vorträge, sondern auch dadurch, dass ich in den Fachgesellschaften aktiv bin und dort natürlich auch die Klinik repräsentiere. Das ist ein großer zusätzlicher Aufwand, der sich häufig nur in Wochenend- und Nachtarbeit bewältigen lässt, aber wir halten es für wichtig uns nach außen darzustellen und wissenschaftlich tätig zu sein. Auch für die Vernetzung mit anderen Kollegen ist das unerlässlich. Ich wurde beispielweise in das Leitlinienkomitee der Deutschen Krebsgesellschaft berufen, welches die neuen Behandlungsregeln sowohl für die Früherkennung als auch die Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms neu überarbeitet hat (sogenannte S3-Leitlinie). Außerdem leite ich jetzt gemeinsam mit einem französischen Kollegen eine Arbeitsgruppe der Europäischen Gesellschaft für Buserkrankungen EUSOMA, welche die Behandlungsempfehlungen für die operative Therapie auf europäischer Ebene festlegt. Ich denke dies zeigt, dass wir nicht nur in unserer klinischen Arbeit, sondern auch wissenschaftlich renommierter sind. Und das alles zusammen erklärt sicherlich auch unseren Erfolg.

## Neu dabei: Breast-Care Nurses

Seit November 2008 gibt es im Brustzentrum des Esslinger Klinikums erstmals zwei Breast-Care-Nurses. Durch dieses in Deutschland ganz neue Berufsbild sollen Klinikärzte entlastet und eine noch bessere Organisation und Betreuung von Brustkrebspatientinnen sichergestellt werden. „Die Beratung der Frauen wird immer aufwändiger und gleichzeitig auch immer wichtiger, weil die Brustkrebstherapie mittlerweile ungeheuer komplex ist“, erklärt Chefarzt Thorsten Kühn. „Bei den steil ansteigenden Patientinnenzahlen im Esslinger Brustzentrum haben wir Ärzte dafür leider nicht immer genügend Zeit. Damit dieser wichtige Aspekt der Beratung nicht zu kurz kommt, haben wir jetzt zwei Schwestern dafür eingestellt.“

Die beiden Breast-Care-Nurses sollen einen reibungslosen organisatorischen Ablauf sicherstellen und den Patientinnen darüber hinaus eine gezielte, hochqualifizierte Beratung anbieten. Im Rahmen ihrer



Die Breast-Care-Nurses: Schwester Enikö u. Schwester Selda

einjährigen Spezialausbildung lernen Breast-Care-Nurses alles über Brustkrebs – sowohl die medizinischen als auch die pflegerischen Aspekte. So können sie den Patientinnen bei schwierigen Entschei-

dungsprozessen helfen und auch praktische Hilfestellung leisten – zum Beispiel bei der Frage, welchen BH eine Frau nach einer Brustoperation tragen sollte. Vor aufwändigen Operationen, z.B. einer Wiederherstellung der Brust, stellt die Breast-Care-Nurse auf Wunsch Kontakt zu einer anderen Patientin her, die einen solchen Eingriff bereits hinter sich hat und über ihre Erfahrungen berichten kann. „Gerade für Krebspatientinnen ist es wichtig, immer einen festen Ansprechpartner zu haben. Diese Funktion erfüllen unsere beiden Breast-Care-Nurses, Schwester Enikö und Schwester Selda, sowohl in fachlicher als auch in menschlicher Hinsicht ganz ausgezeichnet“, so Professor Kühn.



# Keine Qualität ohne Teamwork: Die Partner des Netzwerks in Esslingen

Ohne Partner, die sich mit ihrem Fachwissen und ihrer Erfahrung gegenseitig ergänzen, lässt sich ein Brustzentrum auf höchster Qualitätsstufe nicht führen. Das Brustzentrum des Klinikums Esslingen kann auf die notwendigen Kompetenzen zurückgreifen. Werner Waldmann sprach mit dem Chef des Radiologischen Zentralinstituts des Esslinger Klinikums, Prof. Stefan Krämer, mit dem Leiter der Esslinger Pathologie, PD Dr. Jörn Sträter, dem niedergelassenen Gynäkologen Dr. Carl-Eberhard Klapproth, den beiden Oberärztinnen der Frauenklinik, Dr. Antje Winkelmann und Dr. Cornelia Kurz, sowie Prof. Volker Barth vom Zentrum für Mammadiagnostik.

**Herr Dr. Klapproth, Sie sind einer der gynäkologischen Fachärzte hier in Esslingen. Wie schätzen Sie die Zusammenarbeit Ihrer niedergelassenen Kollegen mit dem Brustzentrum am Klinikum ein?**

Diese Zusammenarbeit hat sich in den letzten Jahren deutlich verbessert – was aber nicht heißt, dass sie vorher schlecht war. Die Neustrukturierung des Brustzentrums definiert präzise das Zusammenwirken der einzelnen Partner. Das Klinikum beschränkt sich ganz klar auf seine Aufgaben und wir niedergelassenen Kollegen kümmern uns um Früherkennung und Erstdiagnose sowie um Weiterbetreuung der Patientinnen nach der Behandlung im Brustzentrum. Eine solche exzellente Versorgung unserer Patientinnen kann nur bei einer hocheffizienten Kooperation und raschem, intensivem Austausch aller Informationen funktionieren. Ich möchte anfügen, dass wir zu den Kollegen in der Klinik eine hervorragende fachliche und menschliche Beziehung pflegen. Das Brustzentrum nimmt dazu seine Aufgabe als akademisches Lehrkrankenhaus sehr ernst. Gemeinsam realisieren wir regelmäßig Fortbildungen auf sehr hohem Niveau. Dies beflügelt natürlich auch die Diskussion um die bestmögliche Versorgung unserer Patientinnen. Auch diskutieren wir gemeinsam bestimmte Therapiestandards, so dass wir regional die Therapieführung sehr eng miteinander abstimmen.

**Herr Prof. Krämer, Ihr Institut verfügt über die Möglichkeit die Brust per MRT zu untersuchen. Bislang erstatten die GKV die Kosten für diese Untersuchung nicht.**

Die Kassen übernehmen die Kosten der Untersuchung bei Patientinnen, die eine Brustkrebskrankung hinter sich haben und bei denen sich jetzt die Frage nach einem erneuten Tumorwachstum stellt. Dasselbe gilt für Patientinnen, bei denen axilläre Metastasen

entdeckt wurden, jedoch der eigentliche Tumor noch nicht detektiert ist.

**In welchen anderen Indikationen kann die Mamma-MRT noch sinnvoll eingesetzt werden?**

Wir können mit der MRT z.B. den Erfolg einer Therapie bei Patientinnen kontrollieren, die vor der Operation mit einer Chemotherapie behandelt wurden. Sie zeigt oft sehr viel exakter als die Mammografie, ob der Tumor auf die Chemo anspricht. Für ein Screening kommt die MRT bei Hochrisikopatientinnen in Frage. Dadurch kann diesen Patientinnen, die oft ein Risiko von rund 90 Prozent aufweisen, in ihrem Leben irgendwann einmal an Brustkrebs zu erkranken, häufig eine „vorsorgliche“ Entfernung der gesamten Brustdrüse erspart werden. Hinsichtlich Biopsie sieht die neue deutsche Leitlinie für die Brustkrebsbehandlung vor, dass die MRT nur durchgeführt werden sollte, wenn auffällige Herde auch markiert werden können. Wir verfügen seit kurzem auch über die Möglichkeit der MRT-gestützten Vakuumbiopsie.

**Frau Dr. Winkelmann, die MRT ist eine technisch aufwändige und kostspielige Methode. Welche Rolle spielt heute der kostengünstiger einzusetzende Ultraschall in der Mamma-Diagnostik?**

Die Mammasonografie ist eine Routineuntersuchung, die exzellente Ergebnisse erbringt. Allerdings setzt eine optimale Ultraschalldiagnostik ein modernes Equipment sowie eine hohe persönliche Expertise des Untersuchers voraus. Dies ist bei uns am Brustzentrum Esslingen durch die Spezialisierung unserer Untersucher der Fall, da sie sich ständig in der Mammadiagnostik weiterbilden. Zeigt sich dann in der Sonografie eine typische benigne Läsion (z.B. eine Zyste oder ein Fibroadenom), so können wir oft auf weitere Maßnahmen, etwa eine Biopsie, verzichten. Wenn wir

einen Befund ertasten, ermöglicht die Sonografie besser als die Mammografie eine direkte Korrelation zwischen dem klinischen und dem bildgebenden Befund. Das betrifft insbesondere jüngere Frauen mit dichtem Drüsenparenchym, bei denen der Mammografie nur eingeschränkt zu vertrauen ist. Mit der sonografisch gesteuerten Vakuumbiopsie können wir größere Gewebemengen gewinnen, etwa wenn der histologische Befund einer konventionellen Stanze nicht mit dem sonografisch erkennbaren Herd korreliert. Wir setzen die Methode auch zur Untersuchung zystischer Befunde ein. Schließlich können wir auch bis zu 2 cm große Befunde, wenn sie benigne sind, komplette entfernen. Bei der Feinnadelbiopsie gehen wir ebenfalls unter Ultraschallsicht in den Lymphknoten und entnehmen dort Gewebe. Diese Untersuchung hat eine große Bedeutung für das weitere operative Vorgehen.

**Herr Dr. Sträter, welcher Stellenwert fällt der Pathologie im Netzwerk eines gut organisierten Brustzentrums zu?**

Unser Brustzentrum hat natürlich den Vorteil, dass sich die Pathologie im Klinikum befindet. Dadurch können die Schnittränder bei einer Tumorentfernung bereits während der Operation durch den Pathologen untersucht werden. Die HER2-Diagnostik gehört heute zum Standard, denn HER2 hat einen direkten Einfluss auf die Therapie. HER2-positiven Patientinnen bietet sich die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie mit einem gegen HER2 gerichteten spezifischen Antikörper.

**Frau Dr. Kurz, welche Innovationen gibt es im Bereich der medikamentösen Therapie maligner Mamma-Tumoren?**

Seit einiger Zeit eröffnen sich immer faszinierendere pharmakogenetische Therapiemöglichkeiten. Neben der spezifischen Immuntherapie mit monoklonalen Antikörpern setzen wir auch neue,



Dr. med. Carl-Eberhard Klapproth



Dr. med. Antje Winkelmann



Prof. Dr. med. Stefan Krämer



Dr. med. Cornelia Kurz



PD Dr. med. Jörn Sträter



Prof. Dr. med. Volker Barth

zielgerichtete Medikamente wie den Tyrosinkinase-Inhibitor Lapatinib oder den Angiogenesehemmer Bevacizumab immer häufiger ein. Unser Brustzentrum beteiligt sich außerdem an zahlreichen großen Studien, was für unsere Patientinnen zusätzliche Heilungschancen bedeutet.

**Herr Prof. Barth, Sie arbeiten mit Ihrem Zentrum für Mammadiagnostik (IMZE) dem Brustzentrum des Klinikums unmittelbar zu.**

Unser Institut ist unmittelbarer Nachbar des Klinikums Esslingen. Wir führen sämtliche diagnostische Methoden zur Untersuchung der weiblichen Brust durch. Innerhalb des Interdisziplinären Mammazentrums Esslingen (IMZE) arbeiten wir insbesondere mit dem Institut für Pathologie des Klinikums eng zusammen. Wir treffen und regelmäßig an jedem Montag Nachmittag im Rahmen der Brustkonferenz um alle gemeinsamen Patientinnen persönlich zu besprechen.



# Neue Daten der BIG 1-98 Studie belegen: Aromatasehemmer setzen sich im Upfront-Einsatz durch

Die neusten Ergebnisse der BIG 1-98 Studie gehörten zu den Highlights des SABCS 2008. Henning Mouridsen präsentierte sowohl das 76-Monats-Follow-up des Vergleichs der Monotherapie Letrozol (Let) vs. Tamoxifen (Tam) als auch Daten zur Sequenztherapie Tam-Let bzw. Let-Tam im Vergleich zu Let als Upfront-Monotherapie (mediane Beobachtungszeit 71 Monate). Die Ergebnisse sprechen für den Upfront-Einsatz mit dem Aromatasehemmer Letrozol.<sup>1</sup>

Die BIG 1-98 Studie ist eine randomisierte, (und vor allem) doppelblinde, kontrollierte klinische Phase-III-Studie. Sie startete 1998

zunächst als 2-Arm Option (n=1.828) als Vergleich der Monotherapien Let vs. Tam.

## Einzige Position der BIG 1-98

Um jedoch auch valide Daten zur sequenziellen Therapie zu erhalten, wurde 1999 zusätzlich eine 4-Arm Option initiiert (n=6.182), in der neben der 5-jährigen Tam- bzw. Let-Monotherapiearme auch 2 sequenzielle Therapiearme enthalten waren. Die Patientinnen erhielten hier 2 Jahre Tam gefolgt von 3 Jahren Let (Sequenz) oder 2 Jahre Let gefolgt von 3 Jahren

Tam (sog. „inverse“ Sequenz). Das komplexe Design der BIG 1-98 Studie erlaubt folgende Auswertungen:

- Vergleich der Monotherapien 5 Jahre Tam vs. 5 Jahre Let (Arme A vs. B aus 2- und 4-Arm Option)
- Vergleich von Sequenz / inverser Sequenz vs. Let-Monotherapie (Arm C bzw. D vs. Arm B - nur aus der 4-Arm Option)

Bereits frühere Analysen der BIG 1-98 Studie (26-Monats-, 51-Monatsdaten) haben gezeigt, dass die Upfront-Therapie mit Let der 5-jährigen Tam-Therapie signifikant überlegen ist.<sup>2,3</sup> Besonders frühe Fernmetastasen konnten signifikant reduziert werden. 2005 wurde der Tam-Arm aufgrund dieser deutlichen Vorteile für Let aus ethischen Gründen entblindet. Daraufhin wechselten 25,5 Prozent der Patientinnen (Crossover) auf Let und wurden im Mittel weitere 18 Monate mit Let behandelt. Um dem Einfluss, den der Wechsel der Patientinnen vom Tam- in den Let-Arm hat, Rechnung zu tragen, wurde neben einer Intention-to-treat (ITT)-Analyse eine zensierte Analyse ohne Berücksichtigung der Ereignisse nach Crossover durch-

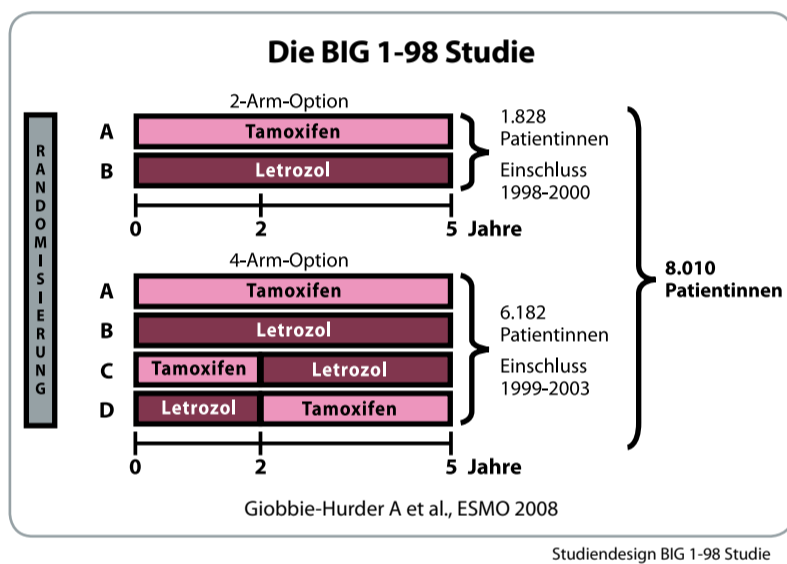
geführt. In der ITT-Analyse werden die Wechsler weiterhin als Tamoxifen-Einnehmer gewertet, obwohl sie bereits das (bessere) Letrozol einnehmen. Diese Analyse verringert natürlich die Überlegenheit von Letrozol. In der zensierten Analyse ohne Berücksichtigung der Ereignisse nach Crossover werden die Patientinnen nur bis zum Zeitpunkt des Wechsels nachbeobachtet und mitgerechnet.

## Upfront-Einsatz von Letrozol überlegen

Die aktuelle ITT-Analyse zeigte sowohl beim krankheitsfreien als auch beim fernmetastasenfreien Überleben einen statistisch signifikanten Vorteil von Let gegenüber Tam (HR=0,88; p=0,03; HR=0,87; p=0,05). Bezüglich des Mortalitätsrisikos spricht die Hazard Ratio mit einem Wert von 0,87 (CI 0,75-1,02) deutlich für die Therapie mit Let. Auch die Analyse ohne (= bis zum) Crossover, ein anerkanntes statistisches Verfahren, zeigte für das krankheitsfreie Überleben (HR=0,84; CI 0,74-0,95) und für das fern-

metastasenfreie Überleben (HR=0,81; CI 0,68-0,96) eine signifikante Verbesserung gegenüber Tam. Für das Gesamtüberleben konnte eine Verminderung der Sterblichkeit von 19 Prozent gezeigt werden (HR=0,81; CI 0,69-0,94). Die IBCSG entschied, die Daten der zensierten Analyse ohne Berücksichtigung der Ereignisse nach Crossover ohne p-Wert zu präsentieren. Statistisch gilt ein Wert jedoch dann als signifikant, wenn das Konfidenzintervall die 1,0 nicht schneidet. Damit zeigt sich erstmals für einen Aromatasehemmer upfront ein eindeutiger Hinweis auf einen Überlebensvorteil gegenüber Tamoxifen. Die Ergebnisse der Sequenzanalyse machen deutlich, dass die Sequenz- der Monotherapie mit Letrozol nicht überlegen ist („non-superiority“). Dies erlaubt jedoch keinen Rückschluss auf eine Gleichwertigkeit aller Behandlungsstrategien. Alle Daten, auch die der Sequenz, sprechen für den Vorzug eines Upfront-Einsatzes von Letrozol in der adjuvanten Therapie des postmenopausalen, HR+, primären Mammakarzinoms.

Prof. Dr. med. F. Jänicke



## Aromatasehemmer in der adjuvanten Therapie

Die Updates zu mehreren Aromatasehemmer-Studien waren ein zentrales Thema in San Antonio. Neben den neuen Daten der BIG 1-98 Studie wurden auch aktuelle Daten der beiden Open-Label Studien ABCSG-8<sup>4</sup> (Anastrozol vs. Tamoxifen) und TEAM<sup>5</sup> (Exemestan vs. Tamoxifen) sowie einer Metaanalyse<sup>6</sup> präsentiert.

Die ABCSG-8 Studie vergleicht die Sequenztherapie Tamoxifen gefolgt von Anastrozol mit einer Tamoxifen-Monotherapie. Durch Ausschluss von G3-Tumoren und CHT-vorbehandelten Patientinnen wurde in dieser Studie ein Niedrigrisikokollektiv selektioniert. Die nun vorgestellten Sequenzdaten zeigten bei einer retrospektiven Auswertung an denjenigen Patientinnen, die tatsächlich in den entsprechenden Armen verblieben waren, einen signifikanten Vorteil der Sequenztherapie gegenüber der Tamoxifen-Monotherapie bezüglich des DFS und des Gesamtüberlebens. Die detailliertere Betrachtung der Daten zeigt jedoch, dass dieser signifikante Vorteil aus einer Reduktion der nicht-brustkrebsbedingten Todesfälle resultiert. Es konnte kein signifikanter Vorteil der Sequenztherapie bei den brustkrebsbedingten To-

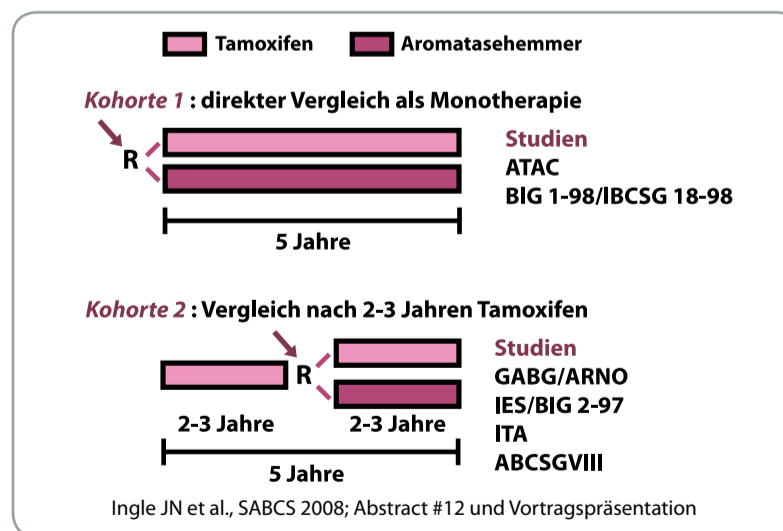
desfällen beobachtet werden, denn die Mortalitätsrate nach Rezidiv war in beiden Gruppen annähernd gleich. Die TEAM Studie, eine Open-Label Studie, schloss weltweit über 9.000 Patientinnen ein. Die Präsentation beschränkte sich auf die Daten des Vergleichs der Monotherapien mit Exemestan gegenüber Tamoxifen nach median 2,75 Jahren. Bezüglich des primären Endpunktes DFS konnte in der ITT-Analyse kein signifikanter Vorteil von Exemestan gegenüber Tamoxifen gezeigt werden (HR=0,89;

p=0,12). Somit kann diese Studie bezüglich DFS als Negativ-Studie bezeichnet werden. Allerdings fand sich eine Reduktion der frühen Fernmetastasierung nach 2,75 Jahren (ITT: HR=0,81; p=0,03), was in Einklang mit den Daten der Metaanalyse steht. In dieser

Metaanalyse, die von J. Ingle vorgestellt wurde, konnte die Überlegenheit von Aromatasehemmern gegenüber Tamoxifen trotz der unterschiedlichen Ergebnisse der einzelnen Studien erneut bestätigt werden. Untersucht wurden zwei Kohorten: Kohorte 1 umfasste 9.856 Patientinnen, die 5 Jahre mit einem Aromatasehemmer oder Tamoxifen in Monotherapie behandelt wurden. Kohorte 2 bestand aus 9.015 Patientinnen, die erst nach 2-3 Jahren Tamoxifen randomisiert und

auf einen Aromatasehemmer umgestellt (Switch) oder für 2-3 Jahre weiter mit Tamoxifen behandelt wurden. Wichtig anzumerken ist, dass bei dieser Metaanalyse die neusten Ergebnisse aus der ABCSG-8 und der BIG 1-98 Studie, die auf dem SABCS 2008 präsentiert wurden, nicht berücksichtigt worden waren. In beiden Kohorten war unter Aromatasehemmern eine signifikant niedrigere Rezidivrate vs. Tamoxifen zu beobachten. Bei den Upfront-Therapien waren die Aromatasehemmer insbesondere im ersten Jahr in der Verhinderung früher Rezidive überlegen (HR=0,67), aber auch in den Jahren 2 bis 4 zeigte sich ein Unterschied im Vergleich zu Tamoxifen (HR=0,81). Auch in der Switch-Kohorte war der Vorteil am Anfang der Therapie am ausgeprägtesten.

Prof. Dr. med. F. Jänicke



Metaanalyse: Design von Kohorte 1 und Kohorte 2

<sup>1</sup> Mouridsen H et al., SABCS 2008, Abstract #13a.

<sup>2</sup> Thürlimann B et al., N Engl J Med 2005 (353): 2747-2757.

<sup>3</sup> Coates AS et al., J Clin Oncol 2007 (25): 486-492.

<sup>4</sup> Jakesz R. et al., SABCS 2008, Abstract #14a.

<sup>5</sup> Jones SE et al., SABCS 2008, Abstract #15.

<sup>6</sup> Ingle, JN et al., SABCS 2008, Abstract #12.

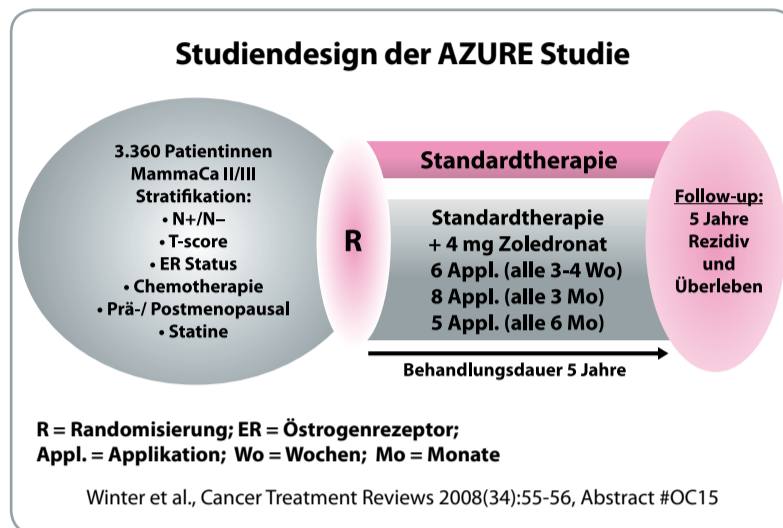
# AZURE: Reduziert eine adjuvante Therapie mit Zoledronsäure das Auftreten von Rezidiven?

Die Daten der in San Antonio vorgestellten AZURE Studie zeigen einen synergistischen Antitumoreffekt von Zoledronsäure in Kombination mit einer neoadjuvanten Chemotherapie und liefern so eine Bestätigung bisheriger Studien zum Antitumoreffekt der Zoledronsäure.<sup>1</sup>

In der Vergangenheit haben einige Studien wie die ABCSG-12 Studie sowie 36-Monatsauswertungen der ZO-FAST Studie einen Antitumoreffekt von Zoledronsäure (ZOL) bei Frauen mit Mammakarzinom aufzeigen können. Derzeit läuft noch die AZURE Studie, in welche 3.360 prä- und postmenopausale Mammakarzinom-Patientinnen im Stadium II-III eingeschlossen wurden.

## Antitumoreffekt bestätigt

Nach der Stratifikation erhält eine Hälfte der Patientinnen zusätzlich zur Standardtherapie keine weitere Therapie und die andere Hälfte eine Therapie mit 4mg Zoledronsäure mit regelmäßigen Auswertungen über einen Gesamtbeobachtungszeitraum von 5 Jahren. Primärer Endpunkt der AZURE



Studie ist das krankheitsfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte sind knochenmetastatenfreies Überleben, prädiktive Biomarker, Gesamtüberleben, Skelettkomplikationen und Sicherheit. Im Rahmen der AZURE Studie wurden auch Mammakarzinom-Patientinnen mit einer neoadjuvanten Chemotherapie eingeschlos-

sen. Insgesamt erhielten 205 Patientinnen (6,1 Prozent der gesamten AZURE Studienpopulation) eine neoadjuvante Chemotherapie (Anthrazyklin/Taxan +/-ZOL 4mg alle 3-4 Wochen) für 6 Monate. Primärer Endpunkt der Subgruppenanalyse war die residuale invasive Tumorgöße (in mm) zum Zeitpunkt der OP. Sekun-

däre Endpunkte waren pathologisch komplette Antwortrate (pCR), Anzahl positiver axillärer Lymphknoten sowie Anzahl der Patientinnen mit Mastektomie.

## Reduktion der Tumorgöße und verbesserte pCR-Rate

Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse zeigen in Bezug auf den primären Endpunkt eine signifikante Reduktion der residualen Tumorgöße auf 42,4 mm bei Frauen unter einer Chemotherapie vs. 28,2 mm bei Frauen, die zusätzlich Zoledronsäure erhielten. Die gefundene relative Risikoreduktion von 33 Prozent ist statistisch signifikant (p=0,002). Eine pathologische Komplettremission, bei der zum Zeitpunkt der Operation keine Tumorzellen histologisch mehr

nachweisbar waren, zeigte sich unter alleiniger Chemotherapie bei 5,8 Prozent der untersuchten Frauen vs. 10,9 Prozent unter einer Chemotherapie mit Zoledronsäure. Dies entspricht einer um 88 Prozent höheren relativen Remissionsrate unter dem Zusatz von Zoledronsäure zur Chemotherapie, welche statistisch signifikant ist (p=0,033). Die Kombination einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Zoledronsäure (4mg alle 3-4 Wochen für 6 Monate) hat somit zu einer signifikanten Reduktion der Tumorgöße um 33 Prozent sowie zu einer signifikant verbesserten pCR-Rate um 88 Prozent geführt. Damit zeigt diese erste Subgruppenanalyse der AZURE Studie erstmals direkte synergistische Effekte der Zoledronsäure in Kombination mit der neoadjuvanten Chemotherapie.

Prof. Dr. med. P. Hadji

## Die ZO-FAST Studie

Mit der 36 Monatsanalyse der ZO-FAST Studie wurde nun erstmals auch bei postmenopausalen Brustkrebspatientinnen eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens durch die zusätzliche Gabe von Zoledronsäure (ZOL) gezeigt.<sup>2</sup> In die ZO-FAST Studie wurden 1.065 postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, nicht metastasiertem Mammakarzinom eingeschlossen. Nach Stratifikation erfolgte die Randomisierung in zwei Gruppen. Die Patientinnen erhielten täglich 2,5mg Letrozol sowie zusätzlich 4mg Zoledronsäure alle 6 Monate entweder mit Beginn der Letrozol-Therapie (=Upfront-Gruppe) oder erst nach Abfall des T-Wertes unter -2,0 bzw. nach erfolgter pathologischer Fraktur (=Delayed-Gruppe). Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule (LWS) nach 12 Monaten. Sekundärer Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben. Es zeigte sich nach 3 Jahren Upfront-Therapie eine Zunahme der Knochendich-

te um 4,3 Prozent (LWS) und 1,8 Prozent (Hüfte), während es in der Delayed-Gruppe zu einer Abnahme der Knochendichte um 4,9 Prozent (LWS) und 3,5 Prozent (Hüfte) kam (p<0,0001). Zudem war bei Patientinnen mit frühzeitiger adjuvanter ZOL-Therapie eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens um 40 Prozent zu erkennen (DFS-Ereignisse: 4,9 Prozent vs. 8,1 Prozent, p=0,0314). Zusammenfassend bedeutet die frühzeitige Addition von ZOL zur Aromatasehemmer-Therapie eine effektive Osteoporoseprävention und analog zu den Ergebnissen der ABCSG-12 Studie eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens. Die Ergebnisse weisen erneut auf einen möglichen additiven Antitumoreffekt beim adjuvanten Einsatz von ZOL bei Frauen mit Mammakarzinom hin. Damit könnte in Zukunft die adjuvante Zoledronsäure-Therapie zum Therapiestandard bei Brustkrebspatientinnen werden.

Prof. Dr. med. P. Hadji

## Neues zu MRT und Chemotherapie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) wird aktuell als effektive Ergänzung zu den Standardmethoden der Mammakarzinom-Früherkennung diskutiert. Beim Test der Kombination aus MRT und den Standards gegen diese allein konnte bezüglich der Folgeoperationsrate nach 6 Monaten aber kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Stellt man die höhere Entdeckungsrate (16 Prozent) von zusätzlichen Tumoren durch MRT der viel niedrigeren (5-8 Prozent) tatsächlichen Folgeoperationsrate innerhalb von 10 Jahren gegenüber, drängt sich die Frage auf, wie sinnvoll ein Mehr an Operationen aufgrund von Befunden durch MRT-Diagnose wäre. Auch die neue Methode der diffusen optischen Tomographie als unterstützende Therapie scheint zwar vielversprechend in der Unterscheidung von malignen und benignen Läsionen, es können M. Morrow zufolge aufgrund fehlender Daten aber noch keine sicheren Aussagen getroffen werden. In San Antonio fanden zum Thema Chemotherapie

(CHT) vor allem die deutschen Studien - u.a. vorgestellt von U. Nitz - große Beachtung. Neoadjuvant macht die CHT einen Tumor oft erst chirurgisch ansprechbar. Dank dieser Variante kann mittlerweile viel häufiger brusterhaltend operiert werden. Die durchschnittliche Rate liegt aktuell bei 50 Prozent. Bei adjuvanter CHT scheint beim Vergleich eines Standardschemas (Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid [TAC]) mit einer sequenziellen Behandlung (Doxorubicin und Cyclophos-

phamid, gefolgt von Docetaxel) ein ähnliches Sicherheitsprofil beider Optionen zu bestehen. Allerdings trat beim TAC-Schema häufiger fiebrige Neutropenie als Nebenwirkung auf. Die sequenzielle taxanbasierte Behandlung (Epirubicin, Cyclophosphamid, gefolgt von Docetaxel) erwies sich in einer Phase-III-Studie in Bezug auf das ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben der Standardtherapie (FE100C) überlegen.

Prof. Dr. med. J.-U. Blohmer



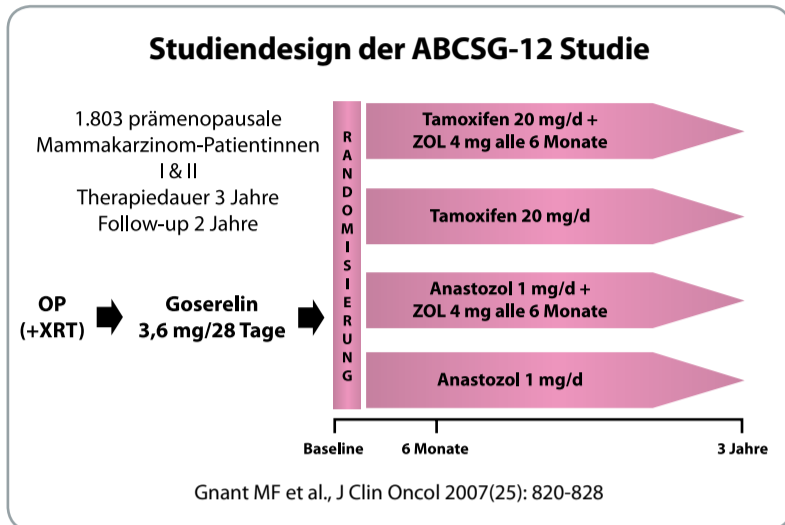
U. Nitz (links) und M. Morrow (rechts) während ihrer Vorträge auf dem SABCS zu Chemotherapie und MRT

<sup>1</sup> Winter MC et al., SABCS 2008; Abstract #5101 und Vortragspräsentation.  
<sup>2</sup> Eitmann H, SABCS 2008; Abstract #44 und Vortragspräsentation.



# Neues zur ABCSG-12 Studie

Vergleichbare number needed to treat (NNT) für die adjuvante Zoledronsäure-Therapie wie für die Taxantherapie<sup>1</sup>



In der ABCSG-12 Studie wurden 1.803 prämenopausale Brustkrebs-Patientinnen für eine adjuvante endokrine Therapie mit Goserelin plus Anastrozol oder Tamoxifen über 3 Jahre randomisiert. Um die Antitumoreffekte von Zoledronsäure (ZOL) zu studieren, erhielt ein Teil der Patientinnen zusätzlich 4mg ZOL alle 6 Monate. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 60 Monaten ergab sich für die Patientinnen mit zusätzlicher ZOL-Therapie eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (DFS)

um 36 Prozent ( $p=0,011$ ) im Vergleich zur alleinigen endokrinen Therapie. Vor allem Fernmetastasen und lokoregionäre Rezidive traten unter ZOL deutlich seltener auf. Zu diesen bereits auf dem ASCO 2008 präsentierten Daten der ABCSG-12 Studie wurde in San Antonio erstmals die number needed to treat (NNT) präsentiert, die eine Aussage darüber erlaubt, wie viele Patientinnen mit ZOL therapiert werden müssen, um ein DFS-Ereignis zu verhindern. Die NNT bildet dabei ein wichtiges Maß für

die Effektivität einer Behandlung. Um ein DFS-Ereignis zu verhindern, müssen 31 Patientinnen in der adjuvanten Therapie zusätzlich mit ZOL behandelt werden. Somit ist in Relation die NNT von ZOL bei dieser Patientenpopulation vergleichbar mit der von Paclitaxel und Docetaxel (28 bzw. 31), die in der Vergangenheit den Therapiestandard verbessert haben. Eine Kosteneffektivitätsanalyse auf Basis dieser Ergebnisse kam darüber hinaus zu dem Ergebnis, dass die Kosten für den Einsatz von ZOL dadurch, dass weniger Rezidive behandelt werden müssen, mehr als aufgewogen werden.<sup>2</sup>

Prof. Dr. med. O. Ortmann

## Fazit

Der adjuvante Einsatz von Zoledronsäure könnte bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs zukünftig den Therapiestandard verbessern.

# Kombinations-therapien im Fokus

Interaktionen zwischen dem Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR / HER2) und dem Östrogenrezeptor (ER) scheinen die Entwicklung von Resistenzen für eine endokrine Behandlung zu beeinflussen. Die Verbindung einer kombinierten, zielgerichteten Therapie sowohl gegen EGFR / HER2 als auch gegen ER könnte den endokrinen Effekt verbessern und gleichzeitig die Resistenzentwicklung hinauszögern bzw. verhindern. In der EGF30008 Studie wurden Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom (Erstmanifestation, keine Vorbehandlung des MBC), die einen positiven ER- und einen positiven bzw. unbekanntem HER2-Status aufwiesen, entweder mit Letrozol allein (2,5 mg + Placebo) oder einer Kombination aus Letrozol (2,5 mg) und Lapatinib (1500 mg) behandelt. Durch die Hinzunahme von Lapatinib konnte für HER2+ Patientinnen eine Verlängerung der Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung (RPS) von 3 auf 8,2 Monate gezeigt werden. Zudem konnte die Ansprechrate von 14,8 Prozent auf 37,9 Prozent mehr als verdoppelt werden.

Auf Grund hervorragender Ergebnisse der Kombinations-therapie sowie des methodisch überzeugenden doppelblinden placebokontrollierten Studiendesigns fand die Arbeit von S. Johnson beim SABCS hohe Beachtung und wurde intensiv diskutiert. Bisher zeigte die TANDEM Studie für die Kombination von Trastuzumab und Anastrozol eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von 2,4 auf 4,8 Monate. Die aktuell vorgestellte Kombination von Letrozol und Lapatinib zeigte in der HER2+ Population eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von 3,0 Jahren auf 8,2 Jahre ( $HR=0,71$ ;  $CI$  0,53 - 0,96;  $p=0,019$ ). Somit bietet diese Kombinationstherapie aufgrund der deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens einen neuen Ansatz zur oralen first-line Therapie für diejenigen Patientinnen, die für eine Hormonbehandlung geeignet sind. Unklar ist jedoch noch der Stellenwert der Kombination bei vorbehandelten HER2+ Patientinnen.

Prof. Dr. med. T. Kühn

# Therapieresistenzen verhindern

Resistenzmechanismen bei endokriner Therapie des Mammakarzinoms und neue Möglichkeiten ihrer Umgehung – aktuelle Ergebnisse vom San Antonio Breast Cancer Symposium

Mammakarzinome exprimieren Östrogenrezeptoren (ER). Neben ER $\alpha$  existiert ER $\beta$ , dessen Rolle bei Resistenzen gegenüber endokrinen Therapien unklar ist. Die Östrogenwirkung kann durch gleichzeitige Aktivierung anderer Rezeptorsysteme verstärkt oder behindert werden. Tamoxifen bindet ebenfalls an ER, aktiviert aber Corepressoren, und kann so östrogenabhängige Wirkungen hemmen. Eine Tamoxifen-Therapie kann verschiedene Resistenzen hervorrufen. So kann die intrinsische Resistenz durch eine Überexpression von HER2-neu-Rezeptoren entstehen, weil diese Akt und AIB 1 aktivieren können und auf diese Weise die antitumorale Wirkung von Tamoxifen abschwächen. Unsere Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass ein Knockdown von ER $\beta$  die Tamoxifenwirksamkeit in Brustkrebszellen verschlechtert und zu verstärkter Proliferation führt. ER $\beta$

wird meist als intrinsischer, negativer Regulator der ER-Aktivität gesehen. Wird Tamoxifen lange gegeben, kann eine sekundäre bzw. akquirierte Resistenz entstehen. Gründe können die Überexpression von HER2-neu-Rezeptoren und die Entwicklung agonistischer Effekte sein. Die Therapie mit Aromatasehemmern kann zu einer Hypersensitivität gegenüber Östrogenen führen. Es kann zu östradiolunabhängiger Aktivierung von ER $\alpha$  kommen. Resistent gewordene Tumoren können durch molekulare Therapien erneut responsiv werden. Als vielversprechend

gelten dabei Hemmer der Wachstumsfaktor-Signalwege (z.B. mTOR-, PI3K- und Akt-Inhibitoren), oder PARP-1-Hemmstoffe.<sup>3,4</sup> Wird der mTor-Signalweg über den Hemmer



Quelle: Gernot Krautberger © www.fotolia.de

Everolimus in Kombination mit einer Vinorelbine/Trastuzumab- oder Paclitaxel/Trastuzumab-Therapie hinuntergeregelt, scheinen Patientinnen

mit HER2-Überexpression oder einer Resistenz gegen Trastuzumab einen erhöhten Benefit zu haben.<sup>5,6</sup> Eine Resistenz gegen Trastuzumab ist außerdem assoziiert mit einer Aktivierung des PI3-Kinase-Signalwegs, jedoch nicht die Resistenz gegen den Wirkstoff Lapatinib. Die Kombination einer Trastuzumab/Lapatinib-Therapie wird deshalb als vielversprechend angesehen.<sup>7</sup> Im Tiermodell stellte eine Therapiekombination aus Letrozol und dem ER $\beta$ -Agonisten Diaryl-Propionitril (DPN) die Sensitivität auf Letrozol in darauf resistenten Zellen wieder her.<sup>8</sup>

Eine andere Studie zeigte, dass Lapatinib signifikant den Therapieerfolg von Letrozol bei Patientinnen mit metastasiertem, hormonsensiblen und HER2-positivem Mammakarzinom verbessern kann.<sup>9</sup>

## Ausrichtung auf Tumoreigenschaften notwendig

Weitere Studien sind nötig, um die Wertigkeit von kombinierten Therapien mit Aromatasehemmern, SERMs und Antikörpern gegen Rezeptortyrosinkinasen bzw. Signaltransduktionsinhibitoren zu beurteilen. Die Hoffnungen sind groß. Der Nachweis der Wirksamkeit in klinischen Studien wird aber nur möglich, wenn der Einsatz der oben genannten Substanzen auf die spezifischen Tumoreigenschaften ausgerichtet ist.

Prof. Dr. med. O. Ortmann

<sup>1</sup> Gnant M et al., SABCS 2008, Abstract #2113.  
<sup>2</sup> Delea TE et al., SABCS 2008, Abstract #2112.  
<sup>3</sup> Baselga J et al., SABCS 2008, Abstract #ES-6.  
<sup>4</sup> Johnston SRD, SABCS 2008, Abstract #P1-1.

<sup>5</sup> Fasolo A et al., SABCS 2008, Abstract #406.  
<sup>6</sup> O'Regan R et al., SABCS 2008, Abstract #3119.  
<sup>7</sup> Migliaccio I et al., SABCS 2008, Abstract #34  
<sup>8</sup> Nair HB et al., SABCS 2008, Abstract #17.

<sup>9</sup> Johnston S et al., SABCS 2008, Abstract #46.

# Pharmakogenetik beim Mammakarzinom

Eine Genotypisierung kann die erwünschten und unerwünschten Nebenwirkungen von Tamoxifen bei Patientinnen schon vor Therapiebeginn aufzeigen.

## Pharmakogenetik

- ist definiert als die Lehre von genetischen, also vererbaren Biomarkern, die sich in jeder Körperzelle wiederfinden
- kann abgegrenzt werden von Tumoreigenschaften, die nur am Tumor oder an mit dem Tumor in Kommunikation getretenem Biomaterial nachgewiesen werden können
- beschäftigt sich mit dem Zusammenhang zwischen den Geneigenschaften eines Individuums und der Effektivität einer speziellen Therapie bzw. deren Nebenwirkungen



Bei der Suche nach individualisierten Therapien für Brustkrebspatientinnen gibt es verschiedene Strategien. Ziel ist es nach einem Test der Patientin eine Therapie mit einem maximalen Nutzen und möglichst wenig Nebenwirkungen anzubieten. Bei einer Therapie mit Tamoxifen konnten Studien bislang zeigen, dass der Genotyp des CYP2D6 Enzyms eine Korrelation mit der Prognose aufweist. In San Antonio sind

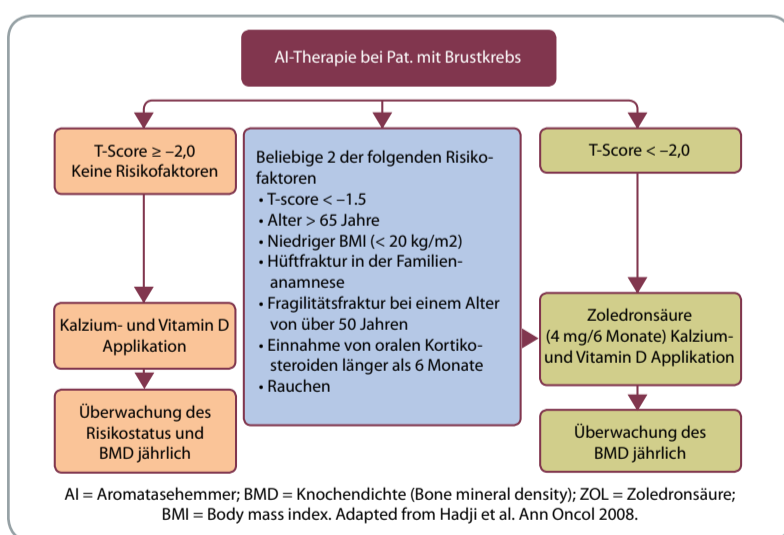
nun die Ergebnisse einer Assoziation zwischen CYP2D6-Polymorphismen und der Prognose an einem Teilkollektiv aus der ABCSG-8 Studie bestätigt worden, wie Dr. Goetz aus Rochester, USA, berichtete. Die Patientinnen mit Rezidiv sind dabei mit Patientinnen verglichen worden, die mit der gleichen Therapie kein Rezidiv bekommen hatten. In der Gruppe der Patientinnen, die 5 Jahre Tamoxifen eingenommen hatten,

konnte nachgewiesen werden, dass die Patientinnen mit einem Genotyp, der eine schlechtere Verstoffwechslung des Tamoxifens vermuten lässt, verglichen mit den Patientinnen, die Tamoxifen gut verstoffwechselten, 3,8mal häufiger ein Rezidiv bekommen haben ( $p=0,017$ ). Für Patientinnen, die die Sequenztherapie mit 2 Jahren Tamoxifen gefolgt von 3 Jahren Aromatasehemmer erhalten hatten, konnte dieser Effekt nicht gezeigt werden. Für die Praxis bedeutet dies, dass gegebenenfalls ein Test die Patientinnen identifizieren könnte, bei denen die Tamoxifen-Therapie nicht wirksam ist. In Deutschland laufen momentan die PreFace Studie, durchgeführt von der Kommission für translationale Forschung der AGO e.V., sowie die IKP211 (Institut für klinische Pharmakologie Stuttgart) Studie, die sich mit der Pharmakogenetik einer Therapie mit Tamoxifen und Aromatasehemmern beschäftigt.

PD Dr. med. P. Fasching

## AIBL: Leitlinie soll vor Knochenbrüchen schützen

Verschiedene Brustkrebstherapien können die Knochendichte reduzieren. Um Frakturen zu vermeiden, sollte die Knochenbeschaffenheit bei diesen Patientinnen sorgfältig beobachtet werden. Dafür hat die Internationale AIBL-Leitlinien-Konsensusgruppe eine erste evidenzbasierte Leitlinie entwickelt.<sup>1</sup>



Groß angelegte internationale Studien zeigen, dass im Vergleich die Aromatasehemmer (AH) dem Antiöstrogen Tamoxifen in der adjuvanten Therapie bei postmenopausalen Frauen deutlich überlegen sind. Die AH-Therapie kann jedoch mit einem beschleunigten Knochendichteverlust („aromatase inhibitor included bone loss“, AIBL) und einem erhöhten Frakturrisiko einhergehen. Die erste evidenzbasierte

Leitlinie soll dabei helfen, Risikopatientinnen einer adäquaten Therapie zuzuführen. Dafür hat die Internationale AIBL-Leitlinien-Konsensusgruppe relevante Studien von 1950 bis 2007 ausgewertet. Als Risikofaktoren für Frakturen identifizierten die Experten neben der AH-Therapie eine niedrige Knochendichte, Untergewicht (BMI < 20 kg/m<sup>2</sup>), Nikotinkonsum sowie die längerfristige Einnahme ora-

ler Glukokortikoide. Auch der langsame Knochendichteverlust nach der Postmenopause ist ein Risikofaktor, weshalb Frauen vor allem ab 65 gefährdet sind. Als wirksamster Knochenschutz zeigte sich die intravenöse Verabreichung von 4 mg Zoledronsäure. Ihre positive Wirkung auf die Knochendichte belegen vier methodisch hochwertige, randomisierte, kontrollierte Studien mit rund 2.500 prä- und postmenopausalen Frauen mit Mammakarzinom im Frühstadium. Auf Basis der validierten Risikofaktoren und Präventivmaßnahmen hat die Konsensusgruppe Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie des AH-induzierten Knochendichteverlustes entwickelt.

### Wirkung auf Knochendichte bestätigt

Demnach sollen vor Beginn einer AH-Therapie eine Knochendichtemessung und eine osteoporosespezifische Anam-

nese erfolgen. Alle Patientinnen sollen zudem entsprechend den Empfehlungen der Gesellschaft für Osteologie (DGO) Kalzium und Vitamin D substituieren.

### Parenterale Therapie empfohlen

Liegen keine weiteren Fraktur-Risikofaktoren vor, sind bis auf eine jährliche Überprüfung von Risikostatus und Knochendichte keine weiteren Maßnahmen notwendig. Für Frauen, die einen Aromatasehemmer erhalten und einen T-Score von unter -1,5 SD (Standardabweichung) sowie einen weiteren Risikofaktor oder aber bereits einen T-Score von -2,0 aufweisen, empfehlen die Leitlinien eine parenterale Therapie mit Zoledronsäure 4 mg alle 6 Monate 2 Jahre lang. Eine Einnahme während der gesamten AH-Therapie über 5 Jahre wird jedoch diskutiert. Alle 2-3 Jahre sollen Knochendichtemessungen erfolgen. Zudem wur-

de in zwei großen klinischen Studien eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens durch die adjuvante Zoledronsäure-Therapie bei prä- und postmenopausalen Patientinnen demonstriert, von der die betroffenen Patientinnen über den Knochenschutz hinaus profitieren könnten.<sup>2</sup> Zoledronsäure ist trotz der positiven Datenlage in der empfohlenen Applikation und Dosierung zur AIBL-Prävention in Deutschland bislang nicht zugelassen. Darauf weisen die Autoren der Leitlinie ausdrücklich hin. Der Einsatz liegt derzeit noch außerhalb der dafür vorgesehenen Indikation.

Prof. Dr. med. P. Hadji

### Zum Weiterlesen:

Hadji P al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. Ann Oncol 2008; 19:1407-16.

<sup>1</sup> Hadji P, Gynäkologie und Geburtshilfe 2008(7): 1-3.

<sup>2</sup> Eidtmann H et al., SABCS 2008, Abstract #44 und Gnant M et al., SABCS 2008, Abstract #2113.



# Menopausenstatus entscheidend für Wahl der Therapie

Bei postmenopausalen Patientinnen mit hormonsensiblen Mammakarzinom ist der Einsatz von Aromatasehemmern (AH) in der adjuvanten endokrinen Therapie der alleinigen Gabe von Tamoxifen überlegen. Bei prä- und perimenopausalen Frauen bleibt Tamoxifen weiter Therapiestandard. Problematisch ist in der Praxis jedoch oftmals die eindeutige Identifikation des Menopausenstatus, insbesondere nach Chemotherapie.<sup>1</sup>

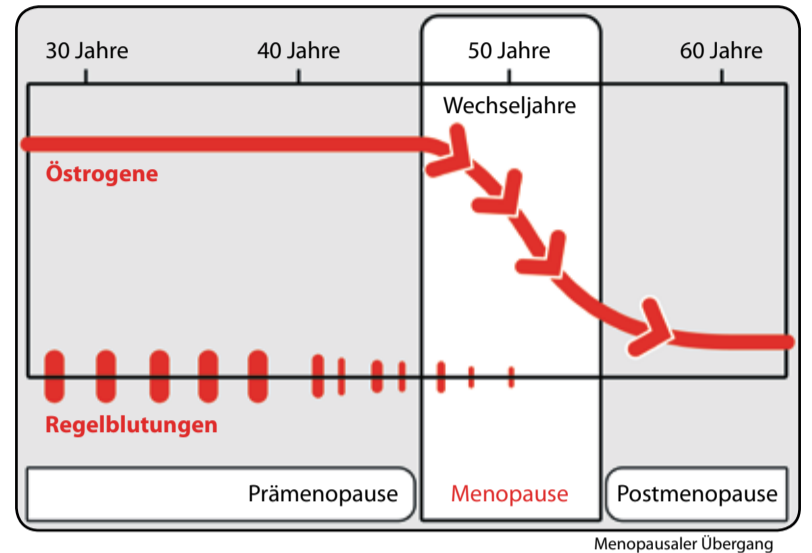
Nach Operation und Chemotherapie (CHT) kommt es insbesondere bei Frauen über 40 relativ häufig zu einer transienten oder permanenten Amenorrhoe. Vorhersagen auf die ovarielle Funktion lassen sich jedoch nicht treffen. Zu groß sind die individuellen Unterschiede einer vorübergehenden oder permanenten Amenorrhoe in diesem Alter. Auch die Periode des menopausalen Übergangs, die üblicherweise um das 45. Lebensjahr beginnt, variiert. Für Patientinnen in dieser Phase existieren bislang keine allgemein gültigen Therapiestandards. In der Praxis erfolgt zunächst die Ermittlung des Menopausenstatus mittels einer Blutungsanamnese (> 12 Monate seit letzter regulärer Menstruation) sowie der Bestimmung von FSH (follikelstimulierendes Hormon) und Östradiol. In der frühen Phase beginnen

Inhibin-B und AMH-Level zu fallen. Daraus resultiert ein Anstieg der FSH-Konzentration. In der späten Übergangsphase steigen FSH-Level weiter, Östradiolkonzentrationen können normal oder erhöht sein. Liefern klinische oder biochemische Untersuchungen Hinweise auf eine funktionierende Östrogensynthese in den Eierstöcken, sind Aromatasehemmer kontraindiziert, da sie paradoxerweise die Östrogensekretion erhöhen können. Für prä- und perimenopausale Patientinnen gilt daher weiterhin eine 5-jährige Tamoxifengabe, mit oder ohne ovarielle Suppression, als Standard in der adjuvanten endokrinen Therapie des frühen Mammakarzinoms. Die Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group Oxford Overview Analyse hat gezeigt, dass nach 5-jähriger Tamoxifen-Therapie bei unter 40-jährigen Frauen mit ER-

positivem Mammakarzinom eine 44prozentige Reduktion des Rezidivrisikos und eine 39prozentige Reduktion der Mortalität erreicht wird.

## Menopausenstatus kontrollieren

Ist eine Tamoxifen-Therapie aufgrund von Kontraindikationen nicht möglich, kann eine AH-Therapie unter ovarieller Suppression erfolgen. Die Hormonsuppression stellt sich nach GnRH-Analoga-Applikation innerhalb von 7 bis 14 Tagen ein. Vor Therapiebeginn müssen die Serumkonzentrationen von FSH und Östradiol kontrolliert und während der Therapie weiter regelmäßig bestimmt werden. Patientinnen mit CHT-induzierter permanenter Amenorrhoe und Patientinnen mit prämaturer Ovarialinsuffizienz kommen



ebenfalls für eine AH-Therapie in Frage. Insbesondere bei perimenopausalen Frauen kann nach 2-jähriger Tamoxifen-Therapie und einer 2-jährigen Amenorrhoe eine AH-Therapie in der Sequenz als Therapieoption herangezogen werden. Der Einsatz von AH in Kombination mit einer ovariellen Suppression

bleibt jedoch eine individuelle Entscheidung. Um die Sicherheit der Therapie zu gewährleisten, sollen wiederholte Bestimmungen von Östradiol und FSH durchgeführt werden, die eine eindeutig postmenopausale Situation nachweisen müssen.

Prof. Dr. med. O. Ortmann

Knochenmetastasen zerstören Leben  
**JEDER TAG IST KOSTBAR**  
**ZUVERLÄSSIG ZOMETA®**

Die einzige Therapie für osteolytische und osteoblastische Knochenmetastasen.<sup>1</sup>  
**ZOMETA® – bei Mammakarzinom, Prostatakarzinom, Multiplem Myelom, Bronchialkarzinom, Nierenzellkarzinom und Harnblasenkarzinom.**

1. Body, Breast 2003; 12 Suppl 2: 37-44

**ZOMETA® 4 mg/5 ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Wirkstoff:** Zoledronsäure.  
**Zusammensetzung:** 1 Durchstechflasche enthält 4 mg Zoledronsäure (wasserfrei), entsprechend 4,264 mg Zoledronsäuremonohydrat, sowie Mannit, Natriumcitrat und Wasser für Injektionszwecke.  
**Anwendungsgebiete:** Prävention skelettbezogener Komplikationen bei fortgeschrittenen, auf das Skelett ausgedehnten Tumorerkrankungen; Behandlung der tumorinduzierten Hyperkalzämie (TH).  
**Gegenanzeigen:** Stillzeit sowie klinisch bedeutsame Überempfindlichkeit gegenüber Zoledronsäure, sonstigen Bestandteilen von ZOMETA® oder anderen Bisphosphonaten. Keine Therapieempfehlung bei Patienten mit schwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung. Keine Erfahrungen mit ZOMETA® bei Kindern. ZOMETA® sollte in der Schwangerschaft nicht angewendet werden.  
**Nebenwirkungen:** Die Nebenwirkungen von ZOMETA® sind vergleichbar mit denjenigen anderer Bisphosphonate und können bei ca. einem Drittel der Patienten erwartet werden. Sehr häufig: Hypophosphatämie. Häufig: Grippeähnliche Symptome (einschl. Müdigkeit, Schüttelfrost, Krankheitsgefühl, Fluss/Fieber, Anämie, Kopfschmerzen, Knochenschmerzen, Myalgie, Arthralgie, generalisierte Schmerzen, Konjunktivitis, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Nierenfunktionsstörungen, Erhöhung des Serum-Kreatinins und -Harnstoffs, Hypokalzämie. Gelegentlich: Thrombozytopenie, Leukopenie, Schwindel, Geschmacks- und Empfindungsstörungen, Tremor, Unruhe, Schlafstörungen, verschwommenes Sehen, Durchfall, Verstopfung, abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Stomatitis, trockener Mund, Dyspnoe, Husten, Pruritus, Ausschlag, verstärktes Schwitzen, Muskelkrämpfe, Hypertonie, Hypotonie, akutes Nierenversagen, Hämaturie, Proteinurie, Überempfindlichkeitsreaktionen, Anämie, periphere Ödeme, Reaktionen an der Infusionsstelle, Thoraxschmerzen, Gewichtszunahme, Hypomagnesiämie, Hypokalzämie, Kiefer-Osteonekrosen (Kausalzusammenhang unklar). Seltener: Panzytopenie, Verwirrung, Bradykardie, angioneurotisches Ödem, Hyperkalzämie, Hypernatriämie. Sehr selten: Uveitis, Episkleritis, Hypotonie mit Synkope oder Kreislaufkollaps (v.a. bei Vorliegen von Risikofaktoren), Vorhofflimmern, Somnolenz, Bronchokonstriktion, anaphylakt. Reaktionen/Schock, Urinkaria. **Weitere Angaben:** siehe Fachinformation. **Verschreibungs-pflichtig. Darreichungsformen und Packungsgrößen:** Packung mit 1 Durchstechflasche (N1), Packung mit 4 Durchstechflaschen (N2), Klinikpackung mit 10 Durchstechflaschen.  
Stand: Februar 2009 (MS 10/8 7).  
Novartis Pharma GmbH, 90327 Nürnberg.  
Tel.: (09 11) 273-0, Fax: (09 11) 273-12 653.  
www.novartis.de

**NOVARTIS ONCOLOGY**  
**ZOMETA®**  
Zoledronsäure

Adjuvante Upfront-Therapie postmenopausaler Frauen mit HR+ primärem Mammakarzinom

Frühe Fernmetastasen | **FEMARA®** kann das verhindern.

**FEMARA®** reduzierte in der BIG 1-98 Studie das Fernmetastasen-Risiko bei allen Patientinnen signifikant<sup>\*\*</sup> – bereits früh nach 26 Monaten<sup>1</sup>, aber auch konstant nach 51<sup>2</sup> und 76 Monaten<sup>3</sup>.

www.femara.de

**Femara®**  
(Letrozol)

**KRAFTVOLL VON ANFANG AN**

**Femara® 2,5 mg, Filmtabletten**  
Wirkstoff: Letrozol. **Zusammensetzung:** Eine Filmtablette enthält Arzneistoff wirksamer Bestandteil 2,5 mg Letrozol; sonstige Bestandteile: Hochdisperses Siliciumdioxid, mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Maisstärke, Poly(O-carboxymethylstärke), Natriumsalz, Hypromellose, Macrogol 8000, Talkum, Titandioxid (E171), Eisenoxidhydrat (E172). **Anwendungsgebiete:** Adjuvante Therapie postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptorpositivem primärem Mammakarzinom. Erweiterte adjuvante Standardtherapie des hormonabhängigen primären Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach vorheriger adjuvanter Standardtherapie mit Tamoxifen über 5 Jahre. First-Line-Therapie des hormonabhängigen fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen. Behandlung des Mammakarzinoms im fortgeschrittenen Stadium nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung bei Frauen, die sich physiologisch oder nach einem künstlichen Eingriff in der Postmenopause befinden und die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden. Bei Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Brustkrebs ist die Wirksamkeit nicht belegt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile. **Prämenopausaler Hormonstatus, Schwangerschaft, Stillzeit. Nebenwirkungen:** Sehr häufig (≥ 10 %): Arthralgie, Schweißausbrüche, Hitzewallungen, Müdigkeit inkl. Schwächegefühl, Häufig (≥ 1 % - < 10 %): Appetitlosigkeit, erhöhter Appetit, Hypercholesterinämie, Depression, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Obstipation, Diarrhoe, Alopezie, Hautausschlag, Myalgie, Knochenschmerzen, Osteoporose, Knochenfrakturen, Unwohlsein, periphere Ödeme, Gewichtszunahme. Gelegentlich (≥ 0,1 % - < 1 %): Harnwegsinfektionen, Tumorschmerzen (nicht zutreffend in der adjuvanten und erweiterten adjuvanten Therapie), Leukopenie, generalisierte Ödeme, Angststörungen einschl. Nervosität, Reizbarkeit, Schlafträgheit, Schlaflosigkeit, Gedächtnisstörungen, Empfindungsstörungen einschl. Parästhesie und Hypästhesie, Geschmacksstörungen, zerebrovaskulärer Insult, Katarakt, Augenreizung, verschwommenes Sehen, Herzklopfen, Tachykardie, Thrombophlebitis einschl. oberflächlicher und tiefer Thrombophlebitis, Bluthochdruck, ischämische kardiale Ereignisse, Atemnot, abdominale Schmerzen, Stomatitis, Mundtrockenheit, Anstieg der Leberenzyme, Pruritus, trockene Haut, Urinkaria, Arthritis, häufige Miktion, Vaginalblutung, Ausfluss, trockene Vagina, Brustschmerzen, Fieber, trockene Schleimhäute, Durstgefühl, Gewichtsverlust. Seltener (≥ 0,01 % - < 0,1 %): Lungenembolie, arterielle Thrombose, Hirninfarkt, Unbekannt: Angioedeme, anaphylaktische Reaktionen. **Warnhinweise:** Enthält Lactose. **Weitere Angaben:** siehe Fachinformation. **Verschreibungspflichtig. Darreichungsformen und Packungsgrößen:** 30 Filmtabletten (N1), 100 Filmtabletten (N3). Stand: Februar 2009 (MS 11/8 9). **Novartis Pharma GmbH, 90327 Nürnberg.** Tel.: (09 11) 273-0; Fax: (09 11) 273-12 653. **www.novartis.de. Mitvertrieber:** Wyeth Pharma GmbH, Wienburgstr. 207, 48159 Münster. Tel.: (0251) 204-0, Fax: (0251) 204-1128. **www.wyeth.de**  
Novartis Pharma Vertriebs GmbH, 90327 Nürnberg.  
Novartis Pharma Marketing GmbH, 90327 Nürnberg.  
Novartis Pharma Distributions GmbH, 90327 Nürnberg.  
Novartis Pharma Arzneimittel GmbH, 90327 Nürnberg.

**NOVARTIS ONCOLOGY**

<sup>1</sup> Ortmann O, Breast 2008 (in press corrected proof).