

St. Gallen 2005: News zu Brustkrebs im Frühstadium

BÄRBEL HIRRLÉ

Der St. Galler Brustkrebskongress, seit einigen Jahren in zweijährigem Rhythmus, wartete dieses Jahr mit mehr als 3800 Besuchern aus über 70 Ländern auf. Traditionell standen neueste adjuvante endokrine und chemotherapeutische Strategien im Mittelpunkt, neben Themen zu Prävention und lokaler Therapie.

Die erste Session gab einen Überblick über wesentliche News seit der letzten Tagung im Februar 2003.

Insgesamt hat sich die Brustkrebsmortalität in den Jahren 1975 bis 2000 weltweit im Vergleich zum davor liegenden 25-Jahres-Zeitraum mehr als verdoppelt. Bemerkenswert ist, dass in den USA die Sterberate seit Mitte der Neunzigerjahre wie nie zuvor abnimmt, während sie in Japan steigt (möglicherweise wegen des verbreiteteren «Western Lifestyle»). Als Ursache für diesen Trend wird in erster Linie die immer besser greifende Früherkennung angesehen. Zudem wird den neuen, wirksameren medikamentösen Behand-

lungen ein grosser Anteil zugeschrieben (gemäss schottischen Studiendaten).

Primärprävention in den Kinderschuhen

Auch wenn Untersuchungen zur Primärprävention aktuell noch keine praktische Relevanz haben, so können doch aus genetischen Studien zum Mamma- und auch zum Ovarialkarzinom wertvolle Schlüsse für künftige Studien und die frühe genetische Beratung von Hochrisikofrauen gezogen werden. Die Hauptgründe:

- Diese Frauen erkranken überproportional häufig in frühen Lebensabschnitten.
- Die Karzinomentwicklung kann durch frühe Interventionen verhinderbar sein.
- Die besondere Pathologie kann spezielle Therapiemodalitäten zur Folge haben.
- Für direkte Verwandte betroffener Frauen ergeben sich Konsequenzen.

Aktuell laufende Genstudien sind bedeutsam, da sie neue Interferenzen zwischen BRCA1- und BRCA2-Gen (bei > 50% der erblich belasteten Frauen vorhanden), Hormonrezeptorpositivität (ER, PR, HER2), EGFR und weiteren Tumorgenese-faktoren fanden, die für die Therapiewahl eine Rolle spielen werden.

Deutliche Fortschritte in der Sekundärprävention

In der Sekundärprävention konnten in den letzten zwei Jahren wertvolle Erkenntnisse durch adjuvante endokrine Therapien mit Aromatasehemmern gewonnen werden. Die drei grossen Adjuvanzstudien ATAC (Lancet 2005; 365: 60–65), IES (NEJM 2004; 350: 1081–1092) und MA-17 (NEJM 2003; 349: 1793–1802) erbrachten unter anderem den Nachweis, dass sich kontralateraler

neuer Brustkrebs – bei postmenopausalen Frauen mit rezeptorpositiven Tumoren – mit den Aromatasehemmern Anastrozol (Arimidex®), Exemestan (Aromasin®) und Letrozol (Femara®) zu einem hohen Prozentsatz (ca. 50%) gegenüber Tamoxifen noch verhindern lässt. Diese Studien erfolgten unter drei unterschiedlichen Designs: Die ATAC-Studie bewertete die initiale adjuvante Anastrozol-Therapie, die IES die Exemestan-Gabe nach zwei- bis dreijähriger Tamoxifen-Gabe und die MA-17 die Letrozol-Therapie nach fünfjähriger Tamoxifen-Behandlung, jeweils im Vergleich zu Tamoxifen. Daher ist es aktuell unmöglich, Aussagen zur optimalen Sequenz und zu Wirkungsunterschieden zu machen. Das Nebenwirkungsprofil der Aromatasehemmer erscheint ähnlich.

Brandaktuelle Studienresultate zur endokrinen Adjuvanz

Die endgültigen Ergebnisse der ATAC-Studie, gerade im Januar veröffentlicht, haben die Überlegenheit von Anastrozol gegenüber Tamoxifen bestätigt.

Erste Ergebnisse der BIG-1-98-Studie mit Letrozol versus Tamoxifen wurden in St. Gallen vorgestellt. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Vergleichsstudie mit über 8000 postmenopausalen Frauen aus 27 Ländern unter dem Schirm der Breast International Group (BIG) mit Studienleiter PD Dr. med. Beat Thürlimann, Leitender Onkologe, St. Gallen. Vier Studienarme wurden gebildet mit dem Ziel, die optimale Therapie (-folge) in der endokrinen Adjuvanz zu bestimmen: 5 Jahre Tamoxifen (Gruppe A), 5 Jahre Letrozol (Gruppe B), 2 Jahre Tamoxifen gefolgt von 3 Jahren Letrozol (Gruppe C) und 2 Jahre Letrozol gefolgt von 3 Jahren Tamoxifen (Gruppe D).

St. Gallen 2005: News zu Brustkrebs im Frühstadium

Nach einem mittleren Follow-up von 26 Monaten konnte die primäre Fragestellung, ob Letrozol das krankheitsfreie Überleben im Vergleich zu Tamoxifen verlängern kann, klar bejaht und ein signifikanter Unterschied zugunsten von Letrozol festgestellt werden. Im Vergleich zu Tamoxifen verringerte Letrozol das Risiko für ein invasives Brustkrebsrezidiv, neuen Tumor ausser Brustkrebs und krebsbedingten Tod um 19 Prozent mit einem umso ausgeprägteren Effekt, je länger die Therapie dauerte. Vor allem Fernmetastasen wurden deutlich reduziert. Im Langzeit-Follow-up soll das Augenmerk insbesondere auf die kardiovaskulär relevanten Begleitwirkungen und die Rolle der sequenziellen endokrinen Therapie gelenkt werden.

Die Frage, welcher Aromatasehemmer und welche Sequenz den meisten Vorteil bietet, kann nach Aussagen von Prof. Aron Goldhirsch, European Institute of Oncology, Mailand, aktuell nicht beantwortet werden. Es seien weitere Studienergebnisse abzuwarten und sehr individuelle Entscheidungen je nach Subtyp der Patientin, auch unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen, zu treffen.

Neuestes in der adjuvanten Chemotherapie

Fortschritte sind in den letzten Jahren erzielt worden durch:

- Einbezug neuer, nicht kreuzresistenter zytotoxischer Wirkstoffe
- Veränderung von Dosismenge, -intensität, -dichte (Density) und von kumulativer Dosis der aktiven zytotoxischen Wirkstoffe
- Entdeckung neuer molekularer Marker, die die Sensitivität jeder speziellen Chemotherapie vorhersagen können (zur Identifizierung der am meisten profitierenden Frauen).

Teilnehmer des Konsensuspanels der St. Gallen Konferenz 2005

Chairmen:

Aron Goldhirsch (CH)
John Glick (USA)

Panelists:

Kathy S. Albain (USA)
Jonas Bergh (S)
Monica Castiglione (CH)
Alan S. Coates (Aus)
Alberto Costa (I)
Jack Cuzick (UK)
Nancy Davidson (USA)
J. Frobes (AUS)
Richard D. Gelber (USA)
P. Goss (Canada)
J.R. Harris (USA)
Anthony Howell (UK)
James Ingle (USA)
Raimund Jakesz (A)
Jacek Jassem (PL)
Manfred Kaufmann (D)
M. Martin (ES)
L. Mauriac (F)
Monica Morrow (USA)
Henning T. Mouridsen (DK)
Moise Namer (F)
Martine Piccard (B)
K. Possinger (D)
K. Prichard (Canada)
Beat Thürlimann (CH)
Giuseppe Viale (I)
A. Wallgren (S)
W. Wood (USA)

Taxane werden als Teil des Standards der adjuvanten Anthrazyklin-basierten Regime in den USA, aber noch nicht in Europa, betrachtet. Zwei grosse Studien (CALGB 9344 und BCIRG 001) zeigen ein

verlängertes Langzeitüberleben unter sequenziellem Anthrazyklin (AC) und Paclitaxel (Taxol®) oder kombiniertem TAC (= Docetaxel [Taxotere®], Adriamycin, Cyclophosphamid) gegenüber AC oder FAC (= 5-FU, Doxorubicin, Cyclophosphamid). Aktuelle Adjuvanzstudien mit Taxanen der zweiten Generation werden Fragen zur optimalen Kombination, Sequenz sowie Dosis näher klären können.

Weiterer Fortschritt wird von der zusätzlichen Gabe von Chemotherapeutika erwartet, die bisher bei metastasierender Erkrankung eingesetzt wurden, wie Capecitabin (Xeloda®) und Gemcitabin (Gemzar®) innerhalb eines Anthrazyklin-Taxan-Regimes.

Positive Ergebnisse werden auch von Studien erwartet, die die Zugabe von Antikörpern untersuchen. Die Zugabe des Anti-HER2-Rezeptor-Antikörpers Trastuzumab (Herceptin®) zur Chemotherapie könnte ebenfalls den Standard in der adjuvanten Chemotherapie bei HER2-positiven Frauen in den nächsten Jahren ändern. Der Einsatz neuer Antikörper wie Bevacuzimab (Avastin®) in der Chemotherapie-Kombination wird zudem in Neoadjuvanz- und Adjuvanzstudien untersucht.

Die Tagung schloss mit der weltweit beachteten Konsensuskonferenz mit 28 Experten aus Europa und Nordamerika, deren Empfehlungen Mitte des Jahres publiziert werden. ●

Quelle: 9th International Conference of Primary Therapy of Early Breast Cancer, St. Gallen, 2005. Session 1: News since St. Gallen 2003.

Bärbel Hirrle