

## News von der ASCO 2005: Mammakarzinom

Jedes Jahr benennen Mitglieder der ASCO (American Society of Clinical Oncology) inoffiziell einen «Tumour of the Year». Dabei handelt es sich um die maligne Erkrankung, für die im vorangegangenen Jahr die grössten Fortschritte erzielt und beim ASCO-Meeting präsentiert werden konnten. Auf dem weltweit grössten Krebskongress mit mehr als 25 000 Teilnehmern, dieses Jahr in Orlando/Florida, ist dieser Titel 2005 ganz eindeutig an den Brustkrebs gegangen.

CHRISTOPH ROCHLITZ

Das Mammakarzinom erhielt diesen Jahrestitel zu einem wesentlichen Teil wegen der eindrücklichen neuen Studiendaten über den adjuvanten Einsatz von Trastuzumab bei erbB2-positiven Tumoren.

### Trastuzumab adjuvant

In insgesamt vier randomisierten Studien wird der adjuvante Einsatz von Trastuzumab (Herceptin®) beim erbB2-positiven Mammakarzinom untersucht. Hierzu wurden weltweit insgesamt mehr als 16 000 teilnehmende Patientinnen in den Jahren 2000 beziehungsweise 2001 rekrutiert.

Am diesjährigen ASCO wurden die ersten Resultate von drei dieser Studien vorgestellt (HERA, NSABP-B31, NCCTG-N9831). In allen drei Studien erhielten die eingeschlossenen Patientinnen eine Standardchemotherapie, zusätzlich wurde einem Teil der Frauen, je nach Studiendesign 50 bis 66,6 Prozent, Trastuzumab über ein respektive zwei Jahre verabreicht.

Die Ergebnisse der drei Studien sind äusserst eindrücklich und untereinander völlig konsistent. Trotz der noch kurzen Beobachtungszeit (1 bzw. 2 Jahre im Median) zeigte sich bereits eine Verminderung des Rückfallrisikos um zirka 50 Prozent, und zwar unabhängig vom Tumorstadium (siehe *Abbildung 1*). In der kombinierten Analyse der beiden amerikanischen Studien NSABP-B31 und NCCTG-N9831 zeigte sich sogar bereits ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil mit Vier-Jahres-Überlebensraten

von 91 versus 87 Prozent – für einen so frühen Analysezeitpunkt ein äusserst ermutigendes Resultat!

Besonders beeindruckend ist auch die Verbesserung des Überlebens ohne Fernmetastasen, die im Trastuzumab-Arm nach drei Jahren praktisch stabil bei 90 Prozent blieb (siehe *Abbildung 2*). Bei Patientinnen, die nur mit Chemotherapie behandelt wurden, kam es dagegen zu einem kontinuierlichen weiteren Auftreten von Fernmetastasen – ein Ereignis, welches bei Brustkrebs bekanntlich bedeutet, dass keine Aussicht auf Heilung mehr besteht.

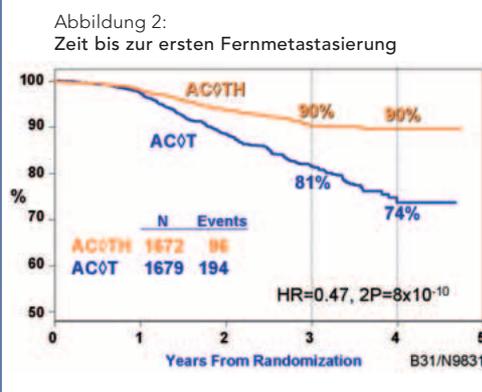
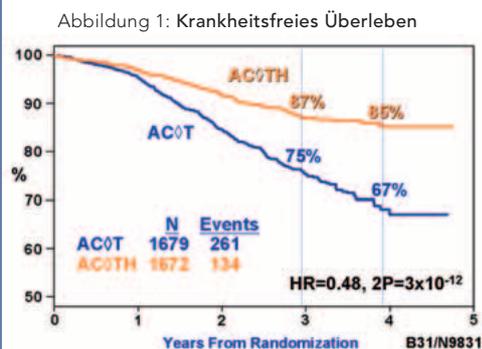
Weltweit gehen Experten davon aus, dass die Heilungschance für Patientinnen mit erbB2-positivem Mammakarzinom durch die Gabe von Trastuzumab – wahrscheinlich deutlich – verbessert werden kann. Viele Fachorganisationen wie das National Comprehensive Cancer Network (NCCN)\* in den USA oder die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)\*\* haben die adjuvante Trastuzumab-Therapie als Standard bereits in ihre Guidelines aufgenommen. Ein grosses Problem besteht in der derzeit noch ungesicherten Erstattung des Antikörpers in der adjuvanten

Siehe auch im Internet:

\* National Comprehensive Cancer Network (NCCN):  
www.nccn.org/professionals/physician\_gls/PDF/breast.pdf

\*\* Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO):  
www.dgho.de/dgho/Herceptin%20Adjuvant.pdf

Chemotherapie plus Trastuzumab in der Adjuvanz: Kombinierte Analyse der Daten aus den NSABP-B31- und NCCTG-N9831-Studien (Doxorubicin und Cyclophosphamid, gefolgt von Paclitaxel mit und ohne Trastuzumab)



Erläuterung:

AC = Anthrazyklin

T = Taxan

H = Herceptin

N = Zahl der Patienten je Kollektiv

HR = Hazard Ratio

Beide Abbildungen aus E. Romond, ASCO-Präsentation, 16.5.2005

Siehe auch: [www.asco.org/ac/1,1003,\\_12-002511-00\\_18-0034-00\\_19-005817-00\\_21-001,00.asp](http://www.asco.org/ac/1,1003,_12-002511-00_18-0034-00_19-005817-00_21-001,00.asp)

Situation durch die Krankenkassen. Obwohl erste Erfahrungen nach dem ASCO-Treffen zeigen, dass viele Kassen schon jetzt auf freiwilliger Basis bereit sind, die Kosten (zirka 50 000 Fr.) zu übernehmen, besteht dringender Handlungsbedarf, um zu vermeiden, dass Patientinnen sterben, die an einer heute schon heilbaren Erkrankung leiden, aber aufgrund der Vergütungsproblematik kein Trastuzumab erhalten können.

### **Bevacizumab bei Fernmetastasen**

Fast untergegangen wären in der Begeisterung über die Trastuzumab-Daten die ebenfalls sehr ermutigenden Resultate eines Vergleichs von Paclitaxel (Taxol®) allein und der Kombination Paclitaxel plus der Angiogenesehemmer Bevacizumab (Avastin®) bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom. In der ECOG-2100-Studie erhöhte der Antikörper nicht nur die Ansprechrate des Zytostatikums in der Erstlinientherapie von 14 auf 28 Prozent, sondern verlängerte auch signifikant das progressionsfreie und das Gesamt-Überleben um einige Monate.

Vor dem Hintergrund der Trastuzumab-Studien in der metastasierten Situation, die einen nur bescheidenen Benefit für das Gesamtüberleben gezeigt hatten, sowie der markanten, neuen Daten bezüglich adjuvanten Trastuzumabs geben diese Ergebnisse Anlass für Optimismus, was künftig den adjuvanten Einsatz von Bevacizumab betrifft.

### **Taxane adjuvant**

Die Präsentation der ersten adjuvanten Studie, CALGB 9344, bei der ein Taxan angewendet wurde, beim ASCO-Meeting 1998, liegt nun sieben Jahre zurück. Und noch immer sind die Meinungen über die Anwendung von Paclitaxel (Taxol®) und Docetaxel (Taxotere®) in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms geteilt – insbesondere zwischen Europa und den USA. Auch dieses Jahr wurden wieder Ergebnisse von zwei grossen randomisierten Studien vorgestellt, die eine «Taxan-Frage» zu beantworten versuchen. L. Gianni stellte die Ergebnisse der europäischen ECTO-Studie vor, die Standard-Adriamycin-CMF mit Adriamycin/Paclitaxel-CMF verglich,



Orange County Convention Center, Orlando/Florida: Hier trafen sich dieses Jahr mehr als 25 000 Onkologen, Krebsforscher und Onkologiepflegekräfte zur ASCO-Jahrestagung.

Letzteres randomisiert prä- oder postoperativ gegeben. Ein günstigeres progressionsfreies Überleben für die Taxan-haltigen Arme kontrastierte in dieser Studie – wie so oft – mit einem nichtsignifikant unterschiedlichen Gesamtüberleben nach fünfjähriger Beobachtungszeit.

Die amerikanische E2197-Studie, präsentiert von L. Goldstein, verglich jeweils vier Zyklen Adriamycin/Cyclophosphamid mit Adriamycin/Docetaxel. Weder für das krankheitsfreie noch für das Gesamtüberleben konnte diese Studie einen Vorteil für das Taxan-haltige Regime zeigen. Eine exzellente Übersicht aller bisher publizierten und präsentierten adjuvanten Taxan-Studien von J. Mackey konnte dennoch überzeugend nachweisen, dass zumindest drei der Taxan-haltigen so genannten «Dritte-Generations-Regime» (TAC x 6; FE [100] C x 3 plus Dx; dose dense AC x 4 plus T x 4) einen Überlebensvorteil gegenüber älteren Schemata bedeuten.

### **Aromatasehemmer adjuvant**

B. Thürlimann, St. Gallen, präsentierte den Vergleich der fünfjährigen adjuvanten Gabe von Tamoxifen versus die gleich lange Letrozol (Femara®)-Gabe aus der BIG-1-98-Studie. Diese Daten waren teilweise bereits beim Consensus-Meeting in St. Gallen im Januar 2005 vor-

gestellt worden. Nach den Studien ATAC, MA-17 und IES ist BIG 1-98 die vierte der ganz grossen adjuvanten Aromatasehemmerstudien mit mehr als 4000 Patientinnen, die einen hochsignifikanten Vorteil bezüglich krankheitsfreiem Überleben zeigen konnte. Obwohl der absolute Unterschied bei fünfjähriger Beobachtungszeit mit 84 versus 81,4 Prozent relativ klein erscheint, gelten Aromatasehemmer in vielen Ländern heute als Standard bei der adjuvanten Therapie des Rezeptor-positiven Mammakarzinoms der postmenopausalen Frau. Subgruppenanalysen aus den verschiedenen Studien lassen aber durchaus auch den Schluss zu, dass bei Abwesenheit bestimmter Risikofaktoren (z.B. N+, ER+/PR-, erbB2+) Tamoxifen nach wie vor eine valable Alternative darstellt.

In einer ausgewogenen und brillanten Diskussion aller bisher zugänglichen Daten zum Thema «Aromatasehemmer adjuvant» machte D. Hortobagyi, Houston, klar, dass zum jetzigen Zeitpunkt die Wirksamkeit aller drei Aromatasehemmer, Anastrozol (Arimidex®), Letrozol (Femara®) und Exemestan (Aromasin®), als vergleichbar gelten muss und dass hinter behaupteten Vorteilen des einen oder anderen Präparates im Wesentlichen Verkaufsinteressen, aber keine harten Daten stehen.

### **Oncotype Recurrence Score**

Die Zahl der potenziellen prognostischen Faktoren in der Mammakarzinom-Literatur hat in den letzten Jahren einen dreistelligen Wert erreicht, ohne dass irgendeiner der neueren molekularen Marker im Vergleich zu den klassischen klinischen Faktoren (TNM-Stadium, Grading, Rezeptorstatus) einen wesentlichen Fortschritt gebracht hätte. Relevanter als ausschliesslich prognostische Faktoren sind allerdings die so genannten prädiktiven Marker, die eine Aussage über den möglichen Nutzen einer Therapie machen. Dies betrifft beispielsweise Hormonrezeptoren für die antihormonelle Therapie oder den erbB2-Rezeptor für den Einsatz von Trastuzumab.

In diesem Zusammenhang präsentierte S. Paik die neuesten Daten seines Oncotype DX™ Recurrence Score Assays, eines PCR-basierenden Expressionstests von 21 Genen, dessen prognostische Wertigkeit schon bekannt war. Die Gruppe konnte an einer älteren NSABP-Studie zeigen, bei der die Wirkung von Tamoxifen gegenüber Placebo randomisiert untersucht worden war, dass das Expressionsmuster von 16 krebsassoziierten Genen bezogen auf 5 Referenzgene in hohem Masse für den Nutzen einer adjuvanten Tamoxifen-Therapie prädiktiv war. So betrug der absolute Benefit bezüglich fernmetastasenfreies Überlebens von Tamoxifen nach zehn Jahren in der mittleren Risikogruppe 17 Prozent (metastasenfreies Überleben: 62 vs. 79%). In der Hochrisikogruppe war dagegen nur noch ein nichtsignifikanter Vorteil von 1,6 Prozent für Tamoxifen gegenüber Placebo geblieben. Obwohl diese Daten für die Hormontherapie von wahrscheinlich geringerer Bedeutung sind, da heutzutage praktisch jede Patientin mit einem Rezeptor-positiven Mammakarzinom mit Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer behandelt wird, werden die zurzeit laufenden Untersuchungen bezüglich des prädiktiven Wertes von Oncotype DX™ für die verschiedenen adjuvanten Chemotherapien mit grosser Spannung erwartet.

### **Von Alkohol bis Diät: protektiv oder karzinogen?**

Drei viel beachtete Präsentationen beschäftigten sich mit epidemiologischen

Aspekten, welche bei Entstehung und Verlauf von Brustkrebs eine Rolle spielen.

#### **Alkohol**

Seit langem wird ein Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und Brustkrebsgenese vermutet; und ältere Studien zeigten bereits einen Anstieg des Risikos ab zwei Drinks pro Tag. Dem vermuteten Kausalzusammenhang liegt die bekannte Erhöhung des Östrogenspiegels bei Frauen mit erhöhtem Alkoholkonsum zu Grunde. W. Chen präsentierte epidemiologische Daten aus der Nurses' Health Study an 121 700 gesunden Frauen, welche eine dosisabhängige Risikoerhöhung für Brustkrebs durch den Konsum alkoholischer Getränke zeigten: Danach bedeuten mehr als 20 Gramm Alkohol pro Tag im Verhältnis zur Alkoholabstinenz eine Erhöhung des Risikos um zirka 40 Prozent. Interessanterweise war der Effekt fast ausschliesslich nach der Menopause zu beobachten, war deutlich ausgeprägter bei ER/PR-positiven Tumoren und unabhängig von der Art des konsumierten alkoholischen Getränkes.

#### **Statine**

Im Mai 2005 ist im «New England Journal of Medicine» eine Arbeit erschienen, die eine zirka 50-prozentige Reduktion des Risikos, an einem Kolorektalkarzinom zu erkranken, bei Patienten unter Statin-Langzeittherapie gefunden hatte. R. Kochhar zeigte während des ASCO-2005-Meetings ähnliche Daten für das Mammakarzinom. Eine Observational Case Controlstudy an über 40 000 Veteraninnen der US-Armee fand zwischen 1998 und 2004 bei 548 Frauen (= 1,4%) ein Mammakarzinom. Auch in dieser Kohorte war der langjährige Verbrauch von Statinen hochsignifikant mit einer Verminderung des Krebsrisikos um zirka 50 Prozent assoziiert. In dieser Arbeit waren Alkohol, Rauchen und Diabetes mit einer Erhöhung des Mammakarzinomrisikos wie in älteren Untersuchungen, nämlich um jeweils zirka 80 Prozent, assoziiert. Bevor Statine generell zur Chemoprävention von Malignomen empfohlen werden können, sind nach Auffassung der Autoren aber noch die Ergebnisse laufender randomisierter Studien abzuwarten.

#### **Fettarme Diät**

R. Chlebowski stellte die Ergebnisse der WINS (Women's Intervention Nutrition)-Studie vor, bei der 2437 Frauen zwischen 48 und 79 Jahren mit lokalisiertem Brustkrebs postoperativ randomisiert wurden. Sie wurden angewiesen, eine fettarme Diät (maximal 15% der Kalorien durch Fett) einzuhalten oder sich normal zu ernähren. Nach fünf Jahren Beobachtungszeit betrug die Rückfallrate im Interventionsarm 9,8 Prozent, während im Kontrollarm 12,4 Prozent der Frauen einen Rückfall erlitten, was einen statistisch signifikanten Unterschied bedeutet. Subgruppenanalysen zeigten, dass dieser Effekt sich vor allem auf ER/PR-negative Tumoren bezog, was einen rein hormonell vermittelten Effekt auszuschliessen scheint.

Obwohl diese Ergebnisse einer unabhängigen Bestätigung bedürfen, bevor generelle Empfehlungen ausgesprochen werden sollten, scheint sich hiermit endlich eine evidenzbasierte Möglichkeit aufzutun, mit der die häufige Frage von Patientinnen nach dem eigenen Beitrag zur Sekundärprävention beantwortet werden kann. Nach den drei beschriebenen Präsentationen wäre eine mögliche Antwort: fettarm essen, nicht rauchen, wenig Alkohol trinken und eventuell Statine schlucken – Verhaltensweisen, die bekanntlich auch in anderem Kontext als gesundheitsfördernd empfohlen werden.

### **Conclusio**

Während der letzten 20 Jahre wurde eine dramatische Verringerung der Mortalität und Letalität des Mammakarzinoms erreicht. Das Jahrestreffen 2005 der American Society of Clinical Oncology wird als ein Meilenstein auf dem Weg zu weiteren Verbesserungen in Erinnerung bleiben. ▲

Prof. Dr. med. Christoph Rochlitz  
Leitender Arzt Onkologie  
Universitätsspital Basel  
Petersgraben 4  
4031 Basel  
E-Mail: crochlitz@uhbs.ch