

mit
topgynonko

In dieser Ausgabe:

Medizinrecht

„Befruchtung“ im Embryonenschutzgesetz

Fachliteratur

Hormonwirkungen auf den Kollagenmetabolismus

Schwangerschaftsergebnis bei Konzeption mit einem Intrauterinpessar

Zeitspanne für das Auftreten vasomotorischer Symptome bei Frauen mittleren Alters

Effekte einer postmenopausalen Hormonersatztherapie an der Skelettmuskulatur

Veränderung der abdominalen Fettverteilung in der Menopause

topgynonko (17-29)

Mammakarzinom

Zervixkarzinom

Ovarialkarzinom



auch im Internet: www.topgyn.info

Anzeige

Medizinrecht

44_„Befruchtung“ im Embryonenschutzgesetz

Fachliteratur

- 45_Menopausaler Brustkrebs
Serum-Estradiolspiegel und Tumor-
charakteristika
- 46_Hormonwirkungen auf den Kollagen-
metabolismus
- 47_Fruchtbarkeit infertiler Frauen nach
Korrektur eines Uterusseptums
- 47_Schwangerschaftsergebnis bei Konzeption
mit einem Intrauterinpeasar
- 48_Zeitspanne für das Auftreten vasomotorischer
Symptome bei Frauen mittleren Alters
- 48_Effekte einer postmenopausalen Hormonerersatz-
therapie an der Skelettmuskulatur
- 49_Veränderung der abdominalen Fettverteilung
in der Menopause

Pharmaforum

- 50_Eisenmangel bei der älteren Patientin
- 50_OAB: Neue Behandlungsoption mit Trosipiumchlorid
- 50_HP-V-Impfung: Warum sinkt die Impfrate?
- 50_Eine adäquate Folat-Vorsorge von Anfang an
- 51_Erste laktosefreie Pille auf dem Markt

51_Best Practice Award:
„Mehr Dialog bei Krebs“

51_ **Impressum**

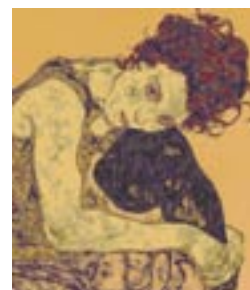
topgynonko (17–29)



44_Medizinrecht



topgynonko
Topmedizin in der
gynäkologischen Onkologie



48_Zeitspanne für das
Auftreten vasomotorischer
Symptome bei Frauen mittlere
n Alters (Impressionen nach
E. Schiele).

Befruchtung im Embryonenschutzgesetz

„Gericht verbietet Kind von totem Ehemann“...



PD Dr. iur.
Matthias Krüger
(Halle)

... titelte eine überregionale Tageszeitung im Sommer 2009. Richtig hätte es eigentlich heißen müssen: „Gesetz verbietet Kind von totem Ehemann“. Denn von der (Fach-)Öffentlichkeit bislang weitestgehend unbeachtet, stellt es § 4 Abs. 1 Nr. 3 Embryonenschutzgesetz (ESchG) unter Strafe, dass eine Eizelle wissentlich mit dem Samen eines Mannes nach dessen Tod künstlich befruchtet wird. Erst durch einen Fall in Mecklenburg-Vorpommern ist der Straftatbestand in den Fokus des Interesses geraten.

Die Parteien stritten über die Herausgabe kryokonservierter Eizellen der Klägerin, deren Ehemann inzwischen verstorben war. Noch zu seinen Lebzeiten entschlossen sich die Eheleute zu einer In-vitro-Fertilisation. Zu diesem Zweck entnahm die Beklagte, eine Klinik mit Kinderwunschzentrum, der Klägerin im Frühjahr 2008 mehrere Eizellen. In diese wurde der Samen des Ehemannes injiziert, um anschließend die Eizellen im sog. Vorkernstadium einzufrieren. Kurz darauf verstarb der Ehemann infolge eines Verkehrsunfalls. Nunmehr begehrte die Witwe die Implantation der Eizellen. Dies lehnte die Beklagte ab, woraufhin die Witwe als Klägerin vor Gericht zog – und unterlag. Nach Ansicht des LG Neubrandenburg ist ein entsprechendes Herausgabeverlangen unbegründet. Es schloss sich dabei den Ausführungen der Beklagten an, welche das Herausgabeverlangen der Klägerin unter Berufung auf eine möglicherweise gegebene Strafbarkeit ablehnte. Insofern soll § 4 Abs. 1 Nr. 3 ESchG der beabsichtigten Nutzung der kryokonservierten Eizellen entgegenstehen. Danach macht sich strafbar, „wer wissentlich eine Eizelle mit dem Samen eines Mannes nach dessen Tode künstlich befruchtet“.

Dabei setzt sich das Gericht ausführlich mit einem nahe liegenden Einwand auseinander: Die Verbindung von Ei- und Samenzelle erfolgte vor dem Tod des Mannes. Wenn es sich dabei bereits im Rechtssinne um eine Befruchtung handelt, wäre § 4 Abs. 1 Nr. 3 ESchG zu verneinen (gewesen). Es würde „Eulen nach Athen tragen“ bedeuten, (Reproduktions-)Medizinern die „Befruchtungskaskade“ zu erläutern. Es kam im zugrunde liegenden Fall jedenfalls vor Abschluss der Befruchtung, vor der Kernverschmelzung, der Konjugation zum Einfrieren der bloß imprägnierten Eizellen. Nach deren Auftauen würde es ohne weiteres im natürlichen Verlauf zur Kernverschmelzung kommen. Vor diesem medizinischen Hintergrund stellt sich die rechtliche Frage, ob solche Eizellen im Vorkernstadium schon „befruchtet“ im Sinne des Embryonenschutzgesetzes sind.

Dafür soll nach Auffassung des LG Neubrandenburg bereits der allgemeine Sprachgebrauch sprechen, weil eine Eizelle erst mit Abschluss des Befruchtungsvorgangs als tatsächlich befruchtet gilt. Ob man im allgemeinen Sprachgebrauch der Bevölkerung den Befruchtungsvorgang aber derart differenziert betrachtet und aufspaltet, lässt sich sicher bezweifeln. Das LG Neubrandenburg bemüht für seine Ansicht darüber hinaus den Gedanken von der Ontologie des Rechts. In diesem Sinne heißt es unmissverständlich: „Der Auslegung der Vorschrift ist die fortpt anzunehmende medizinische und biologische Begriffsbestimmung zu Grunde zu legen“. Damit kommt die Frage auf, was (Reproduktions-)Mediziner unter „Befruchtung“ verstehen. Wenn man im Pschyrembel, einem medizinischen Wörterbuch, unter dem

Stichwort „Befruchtung“ nachschlägt, liest man, dass es sich um eine zusammenfassende Bezeichnung für Konzeption und Imprägnation, dem Stadium, in dem sich die Eizellen der klagenden Witwe befinden, sowie Konjugation handelt. Selbst Mediziner benutzen von daher den Begriff der „Befruchtung“ je nach Kontext verschieden, so dass die vom LG Neubrandenburg aufgestellte These, dass der Auslegung der Vorschrift „die fortpt anzunehmende medizinische und biologische Begriffsbestimmung zu Grunde zu legen“ ist, nicht zwangsläufig zu einem sicheren Ergebnis führt.

Der Gesetzgeber selbst, um zur historischen Auslegung zu kommen, will unter „befruchten“ im Kontext des Embryonenschutzgesetzes erst den Abschluss des Befruchtungsvorgangs, sprich die Kernverschmelzung, die Konjugation verstehen. Jedenfalls findet sich eine entsprechende Gleichsetzung in der Begründung zum Regierungsentwurf. In den Motiven heißt es – unter Hinweis auf § 8 Abs. 1 ESchG – ferner noch, dass Befruchtung im Sinne der Kernverschmelzung zu verstehen ist. Freilich ist der Wille des Gesetzgebers nach der sog. Andeutungstheorie bloß beachtlich, wenn er sich im Wortlaut der einschlägigen Norm(en) wenigstens andeutungsweise niederschlägt, um von einem einigermaßen „klar erkennbaren Willen des Gesetzgebers“ sprechen zu können. Eben dazu ist aber vor dem Hintergrund des (medizinischen) Sprachgebrauchs nicht zwangsläufig gekommen.

Auf andere Weise, nämlich durch systematische Auslegung von § 4 Abs. 1 Nr. 3 ESchG wird allerdings hinreichend deutlich, dass bis zur Konjugation noch ein „Befruchten“

im Sinne der Vorschrift möglich ist, sodass das Verbot der „post-mortem“-Befruchtung bei kryokonservierten Eizellen im Vorkernstadium eingreift. Das Embryonenschutzgesetz enthält eine Reihe von sog. echten Unternehmensdelikten, insbesondere in § 1 und in § 4 Nr. 1 selbst. Nach den entsprechenden Unternehmensstatbeständen macht sich strafbar, wer es unternimmt, eine Frau oder Eizelle „künstlich zu befruchten“. Charakteristikum eines echten Unternehmensdelikts ist, dass sich Versuch und Vollendung tatbestandlich gleichstehen. Bei den Unternehmensstatbeständen des Embryonenschutzgesetzes wird man von daher schon die Verbindung zwischen Ei- und Samenzelle zur Tatbestandsverwirklichung genügen lassen müssen. Daraus folgt zugleich, dass bei § 4 Abs. 1 Nr. 3 ESchG wegen des unterschiedlichen Wortlauts der Abschluss des Be-

fruchtungs Vorgangs zu verlangen ist. Für den Gesetzgeber wäre es jedenfalls sprachlich ohne weiteres möglich gewesen, das Verbot der „post-mortem“-Befruchtung ebenfalls als echtes Unternehmensdelikt auszugestalten, sodass er sich beim Wort nehmen lassen muss, weil er es gerade nicht getan hat.

Dafür, dass bei kryokonservierten Eizellen im Vorkernstadium das Verbot der „post-mortem“-Befruchtung noch greift, spricht schließlich noch § 1 Abs. 2 ESchG dafür. Danach wird bestraft, wer künstlich bewirkt, dass eine menschliche Samenzelle in eine menschliche Eizelle eindringt (Nr. 1), oder wer eine menschliche Samenzelle in eine menschliche Eizelle verbringt (Nr. 2), ohne dadurch eine Schwangerschaft herbeiführen zu wollen. Erfasst werden damit Handlungen, die nicht auf eine Befruchtung, sondern lediglich „auf die Erzeugung der

entsprechenden Vorkerne gerichtet“ sind. Die Vorschrift lässt unzweifelhaft erkennen, dass sie ein Befruchten zur Tatbestandsverwirklichung nicht verlangt, woraus zugleich folgt, dass die kryokonservierte Eizelle im Vorkernstadium im übrigen Embryonenschutzgesetz noch nicht unter diesen Begriff fällt, sodass sie, weil (noch) unbefruchtet, taugliches Tatobjekt des § 4 Abs. 1 Nr. 3 ESchG ist. Damit hat das LG Neubrandenburg den Fall im Ergebnis richtig entschieden. Ob es aber von Verfassungen wegen der Korrektur bedarf, immerhin wollte sich eine Witwe vom verstorbenen Ehemann befruchten lassen, weshalb das Grundrecht auf Ehe und Familie betroffen ist, steht auf einem anderen Papier. ◀

Verfasser: PD Dr. iur. Matthias Krüger, Juristische und Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, 06099 Halle/Saale

Menopausaler Brustkrebs Serum-Estradiolspiegel und Tumorcharakteristika

Besteht bei postmenopausalen Frauen mit Brustkrebs eine Verbindung zwischen dem zirkulierenden Estradiolspiegel und den klinischen wie auch biologischen Tumorcharakteristika (Schneider J, et al. 2009)?

Postmenopausale Frauen mit einem hohen Spiegel an zirkulierendem Testosteron haben ein erhöhtes Brustkrebsrisiko. Solche Tumoren sind überwiegend Estrogenrezeptor-positiv. Sowohl HER2-positive als auch HER2-negative Mammakarzinome stehen in Zusammenhang mit einem hohen Testosteronspiegel, allerdings korreliert der Estrogenspiegel mit HER2-negativem Brustkrebs (Sieri et al. 2009).

Bei 161 postmenopausalen Frauen mit zuvor nicht behandeltem Brustkrebs wurden die Spiegel von Estradiol, Progesteron, FSH, LH und Pro-

laktin im Serum bestimmt. Es wurde nach Zusammenhängen zwischen Hormonwerten und klinischen sowie biologischen Tumorcharakteristika gefahndet.

Der Serum-Estradiolspiegel war signifikant invers mit der Expression des Bax-Gens, das für ein proapoptisches Proteinprodukt kodiert, korreliert ($p=0,009$). Ferner bestand eine ebenfalls inverse, signifikante Beziehung zur Expression von HER2 (ERBB2) ($p=0,04$). Beim Vergleich der Hormonspiegel ergaben sich signifikante Korrelationen zwischen Estradiol- und Pro-

gesteronspiegel sowie zwischen LH- und Prolaktinspiegel.

FAZIT: Höhere Serum-Estrogenspiegel bei postmenopausalen Frauen mit Brustkrebs stehen im Zusammenhang mit Tumorcharakteristika, durch die ein biologisch weniger aggressiver Phänotyp definiert wird.

→ Das Ergebnis steht im Einklang mit der Beobachtung, dass Mammakarzinome, die unter einer menopausalen Hormontherapie auftreten, eine bessere Prognose aufweisen als Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen allgemein. jfs ◀

Schneider J, Martín-Gutiérrez S, Tresguerres JA, García-Valesco JA, 2009. Circulating estradiol defines the tumor phenotype in menopausal breast cancer. *Maturitas* 64:43-45.
Sieri S, Krogh V, Bolelli G, et al. 2009. Sex hormone levels, breast cancer risk, and cancer receptor status in postmenopausal women: the ORDET cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18:169-176).

Hormonwirkungen auf den Kollagenmetabolismus

Wie wirken sich Hormontherapien bei Frauen in der reproduktiven und postreproduktiven Lebensphase im Kollagenstoffwechsel aus?

Primär sollte kontrolliert untersucht werden, inwieweit synthetische Hormone in oralen Kontrazeptiva (OC) bei jüngeren Frauen und substituiertes Estradiol bei postmenopausalen Frauen die Kollagen-Proteinsyntheserate (tendinös und muskulär bzw. tendinös) in Ruhe und nach einem Krafttraining beeinflussen (Hansen M, et al. 2009a; Hansen M, et al. 2009b):

Von 23 teilnehmenden jüngeren Frauen waren 11 OC-Anwenderinnen und 12 wandten keine hormonellen Verhütungsmittel an (Kontrollen). Letztere befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchungen in der Follikelphase des ovariellen Zyklus mit niedrigen Estradiol- und Progesteronspiegeln. Alle Teilnehmerinnen führten mit einem Bein eine Stunde lang Kraftübungen aus. Nach 24 Stunden erfolgte in beiden Beinen die Bestimmung der fraktionierten Kollagenprotein-Synthe-

serate in Biopsieproben der Patellarsehne und des muskulären Bindegewebes (M. Vastus lateralis) nach Inkorporation von [¹³C]Prolin.

Von 20 postmenopausalen Frauen waren 10 Anwenderinnen einer Estradiol-Ausgleichstherapie (ERT) und 10 wandten keine ERT an. Die Untersuchung der Kollagensynthese in den Patellarsehnen entsprach der bei den jüngeren Frauen. Zusätzlich wurden fibrilläre Merkmale der Sehnen und deren biomechanischen Eigenschaften untersucht.

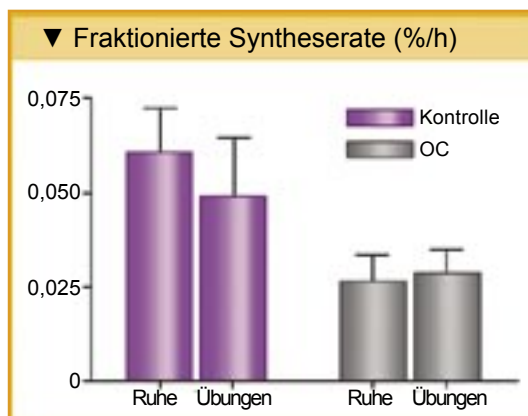


Abb. 1: Fraktionierte Kollagenprotein-Syntheserate in Ruhe und 24 h nach Kraftübungen in der Patellarsehne bei Anwenderinnen von oralen Kontrazeptiva (OC) und Nichtanwenderinnen von OC (Kontrollen). Die Tests mit den Frauen der Kontrollgruppe erfolgten in der Follikelphase des ovariellen Zyklus (Hansen et al. 2009a).

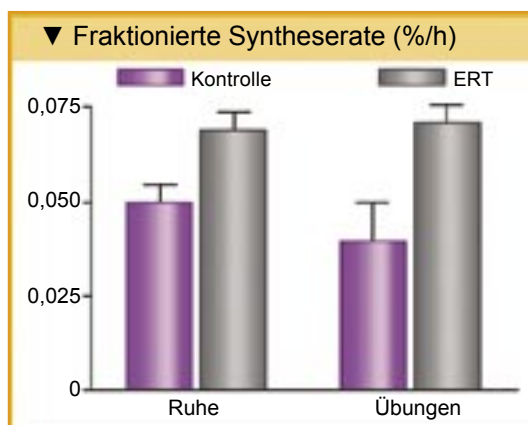


Abb. 2: Fraktionierte Kollagenprotein-Syntheserate in Ruhe und 24 h nach Kraftübungen in der Patellarsehne bei postmenopausalen Frauen, die eine Estrogen-Ausgleichstherapie (ERT) anwendeten oder nicht (Kontrollen) (Hansen et al. 2009b).

Hansen et al. (2009a) fanden bei jungen OC-Anwenderinnen eine niedrigere tendinöse (Abb. 1) und muskuläre Kollagen-Proteinsyntheserate in Ruhe und nach einbeiniger Kraftanstrengung als bei Nichtanwenderinnen von OC.

Im Gegensatz zu OC-Anwenderinnen stieg die muskuläre Kollagensynthese bei den Kontrollen 24 Stunden nach dem Krafttraining signifikant an. Ein Marker für Knochenaufbau lag bei OC-Anwenderinnen in niedrigerer Konzentration vor als bei den Kontrollen.

Hansen et al. (2009b) fanden bei postmenopausalen ERT-Anwenderinnen eine höhere fraktionierte Kollagensyntheserate als bei den Kontrollen sowohl in Ruhe als auch nach Kraftübungen (Abb. 2).

Obwohl die fraktionierte Kollagen-Proteinsyntheserate bei ERT-Anwenderinnen signifikant höher war als bei Nichtanwenderinnen, unterschied sich die Querschnittsfläche der Sehnen zwischen beiden Gruppen nicht.

Bei ERT-Anwenderinnen wurde eine geringere relative Sehnensteifigkeit als bei Nichtanwenderinnen einer ERT beobachtet.

FAZIT: Synthetische Hormone in OC haben bei jüngeren Frauen einen hemmenden Effekt auf die Kollagensynthese in Sehnen und dem Muskelbindegewebe, während substituiertes Estradiol bei postmenopausalen Frauen die tendinöse Kollagensynthese stimuliert.

→ Während der Kollagenumsatz bei postmenopausalen Frauen durch zugeführtes Estradiol gesteigert wird – was nicht unbedingt zur Stärkung der Sehnenfestigkeit beiträgt – kommt es bei jüngeren OC-Anwenderinnen wohl insbesondere durch die Wirkung des Ethinylestradiols zur Verlangsamung des Kollagenumsatzes. Letzterer Effekt überwiegt sogar den anabolen Effekt von Kraftübungen.

jfs ◀

Hansen M, Miller BF, Holm L, et al. 2009a. Effect of administration of oral contraceptives in vivo on collagen synthesis in tendon and muscle connective tissue in young women. *J Appl Physiol* 106:1435-1443.

Hansen M, Kongsgaard M, Holm L, et al. 2009b. Effect of estrogen on tendon collagen synthesis, tendon structural characteristics, and biomechanical properties in postmenopausal women. *J Appl Physiol* 106:1385-1393.

Fruchtbarkeit infertiler Frauen nach Korrektur eines Uterusseptums

Mit prospektivem, kontrolliertem Studiendesign sollten die Schwangerschaftsraten bei unerklärlich infertilen Frauen mit septiertem Uterus nach hysterektoskopischer Metroplastik mit denen bei idiopathisch infertilen Frauen verglichen werden (Mollo A, et al. 2009):

In verschiedenen retrospektiven Studien mit meist geringen Fallzahlen wurden erhöhte Schwangerschaftsraten nach hysterektoskopischer Metroplastik beobachtet. In einer prospektiven Beobachtungsstudie kamen die Untersucher zu dem Ergebnis, dass eine hysterektoskopische Metroplastik bei infertilen Frauen mit anderweitig ungeklärter Infertilität die Wahrscheinlichkeit auf eine Schwangerschaft erhöhen könnte (Pabuccu R, Gomel V, 2004).

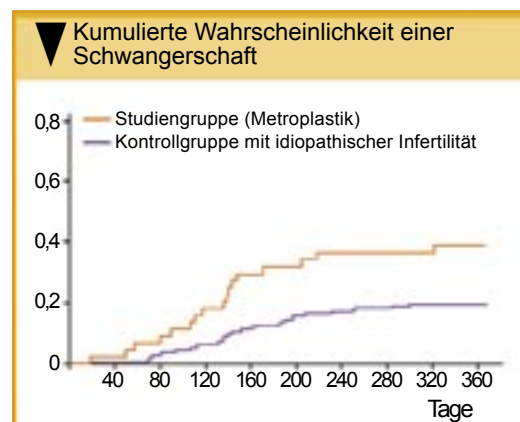
Nach Ausschluss weiterer möglicher Ursachen für Infertilität wurden 44 Frauen zwischen 18 und 35 Jahren mit septiertem Uterus in die Studie aufgenommen. Ihnen wurden als Kontrollen 132 aufeinanderfolgende Patientinnen mit ungeklärter Infertilität gegenübergestellt. Bei ersteren wurde

eine hysterektoskopische Metroplastik vorgenommen, und bei den Kontrollen war das Vorgehen exspektativ.

Die Schwangerschaftsrate lag bei den Frauen, die sich einer Metroplastik unterzogen hatten, signifikant ($p=0,016$) höher als in der Gruppe von Frauen mit idiopathischer Infertilität (Abb.). Bei ersteren war auch die Rate an Lebendgeburten deutlich höher.

FAZIT: Bei Frauen mit septiertem Uterus und anderweitig unerklärlicher Infertilität war die Schwangerschaftsrate nach hysterektoskopischer Resektion des Septums deutlich verbessert.

→ Die aktuellen Ergebnisse, die mit minimal-chirurgischen Maßnahmen erreicht wurden, lassen erkennen, dass die Korrektur eines Septums im Uterus nicht nur hinsichtlich des Fehlge-



Nach 12 Monaten lag die Schwangerschaftsrate in der Studiengruppe (Metroplastik) bei 38,6% und in der Kontrollgruppe mit idiopathischer Infertilität (exspektatives Vorgehen) bei 20,4% (Mollo et al. 2009).

burtsrisikos empfehlenswert ist, sondern auch bei ansonsten unerklärlicher Infertilität die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft deutlich verbessert. *jfs* ◀

Mollo A, De Franciscis P, Colacurci N, et al. 2009. Hysteroscopic resection of the septum improves the pregnancy rate of women with unexplained infertility: a prospective trial. *Fertil Steril* 91:2628-2631.

Pabuccu R, Gomel V, 2004. Reproductive outcome after hysteroscopic metroplasty in women with septate uterus and otherwise unexplained infertility. *Fertil Steril* 81:1675-1678.

Schwangerschaftsergebnis bei Konzeption mit einem Intrauterinpressar

Auch wenn mit einem Intrauterinpressar (IUD, Spirale) ein hohes Maß an kontrazeptiver Sicherheit erreicht wird, kommen dennoch Schwangerschaften bei liegendem IUD vor. Diesbezüglich sollten die Schwangerschaftsergebnisse bei Frauen mit einem belassenen IUD, einem zu Beginn der Schwangerschaft entfernten IUD und keinem IUD verglichen werden (Ganer H, et al. 2009):

Eine der häufigsten Komplikationen bei einer Konzeption mit liegendem IUD ist ektopische Schwangerschaft. Ferner kommt es in zahlreichen Fällen zu vorzeitiger Wehentätigkeit und zum Abort. Frühzeitige Wehentätigkeit und Fehlgeburten wurden bei Frauen, die mit einem liegenden IUD konzipiert hatten, seltener beobachtet, wenn das IUD im ersten Trimenon der Schwangerschaft entfernt worden war.

Ausgewertet wurden Daten von Geburten zwischen 1988 und 2007 in der südlichen Region von Israel, bei denen ein IUD während der Schwangerschaft im Uterus belassen worden war ($n=98$), bei denen ein IUD im ersten Trimenon entfernt worden war ($n=194$) und bei denen kein IUD im Spiel war ($n=141$ 191).

Ohne IUD wurden 7,1 % Frühgeburten registriert, bei frühzeitig entferntem IUD waren es 14,4 % und bei belassenem IUD

18,8 %. Chorionamnionitis trat bei 0,7 %, 4,1 % und 7,1 % der Geburten auf.

FAZIT: Bei Frauen, die mit einem Intrauterinpressar konzipieren, ist das Risiko eines negativen Schwangerschaftsergebnisses signifikant erhöht.

→ Auch wenn dieses zusätzliche Risiko durch frühzeitiges Entfernen des Intrauterinpressars nicht völlig aus der Welt zu schaffen ist, zeigen die aktuellen Daten dennoch, dass betroffene Frauen über das Zeitfenster einer möglichen Vermeidung von Komplikationen informiert werden sollten. *jfs* ◀



Ganer H, Levy A, Ohel I, Sheiner E, 2009. Pregnancy outcome in women with an intrauterine contraceptive device. *Am J Obstet Gynecol* 201: 381.e1-e5.

Zeitspanne für das Auftreten vasomotorischer Symptome bei Frauen mittleren Alters

Über welche Zeitspanne dauern vasomotorische Beschwerden im menopausalen Übergang gewöhnlich an?

Mit Daten australischer Frauen mittleren Alters zum Auftreten vasomotorischer Symptome über einen Beobachtungszeitraum von 13 Jahren sollte die Zeitspanne ermittelt werden, über die sich menopausale Symptome im Mittel hinziehen. Zugleich wurde nach Faktoren gesucht, die diese Zeitspanne beeinflussen können (Col NF, et al. 2009):

Die Berechnungen beruhen auf einer Reanalyse von Daten des Melbourne Women's Mid-life Health Project. Von den Teilnehmerinnen lagen Angaben zum Beginn und Aufhören vasomotorischer Symptome während des menopausalen Übergangs über eine Zeitspanne von 13 Jahren vor.

Insgesamt 205 Frauen hatten ein 13-jähriges Follow-up mit jährlichen Befragungen komplett hinter sich gebracht. Die Altersspanne der Teilnehmerinnen während der Studiendauer betrug 45 bis 69 Jahre. Anfangs waren alle Frauen prämenopausal und wendeten keinerlei Hormontherapie an. Von den 205 Frauen hatten 34 bereits

zu Beginn der Studie Hitzewallungen und 47 im 13. Nachbeobachtungsjahr. Eine Hormontherapie wendeten während der Studiendauer 97 Frauen an. Vierzig Teilnehmerinnen erlebten gar keine vasomotorischen Symptome während des menopausalen Übergangs innerhalb von 14 Jahren.

Als mittlere Zeitspanne, in der Frauen, die niemals eine Hormontherapie angewandt hatten, unter lästigen menopausalen Symptomen litten, wurden $5,2 \pm 3,8$ Jahre errechnet. Bei Einbeziehung der Frauen, die jemals eine Hormontherapie angewandt hatten, ergab die Analyse eine Zeitspanne von $5,5 \pm 4,0$ Jahren für das Auftre-

ten vasomotorischer Symptome. Regelmäßige körperliche Aktivitäten waren der einzige Faktor, durch den sich die Zeitdauer für menopausale Symptome beeinflussen ließ. Sportliches Training verkürzte signifikant die Zeitspanne, in der Hitzewallungen auftraten.

FAZIT: Die durchschnittliche Zeitspanne, in der während des menopausalen Übergangs vasomotorische Beschwerden auftraten, betrug mehr als fünf Jahre, d.h. länger als bislang überwiegend berichtet wurde.

→ Vermutlich tolerieren Patientinnen vasomotorische Symptome eher, wenn sie davon ausgehen, dass deren Auftreten nur über eine kürzere Zeitspanne zu erwarten ist. Muss aber damit gerechnet werden, dass überaus lästige Hitzewallungen über etliche Jahre auftreten können, wird die Bereitschaft, eine gegen vasomotorische Symptome wirksame Hormontherapie anzuwenden, bei zahlreichen Frauen größer sein. *jfs* ◀

Col NF, Guthrie JR, Politi M, Dennerstein L, 2009. Duration of vasomotor symptoms in middle-aged women: a longitudinal study. *Menopause* 16:453-457.

Effekte einer postmenopausalen Hormonersatztherapie an der Skelettmuskulatur

Hat eine langfristige Hormonersatztherapie (HRT) bei postmenopausalen Frauen klinisch relevante Effekte hinsichtlich Muskelkraft und Mobilität?

Bei monozygoten Zwillingspaaren, von denen jeweils nur eine der Schwestern längerfristig mit einer HRT behandelt worden war, sollten Mobilität sowie Masse, Zusammensetzung und Funktionalität der Skelettmuskulatur vergleichend untersucht werden (Ronkainen PHA, et al. 2009):

In Querschnittsstudien mit Computertomographischen Messungen der Körperzusammensetzung wurde ermittelt, dass Altern sowohl mit einem Verlust an Muskelmasse als auch mit einer Fett-In-

filtration der Muskulatur verbunden ist. Daraus kann Muskelschwäche mit der Folge eingeschränkter Mobilität und Behinderung resultieren. Bei relativ jungen postmenopausalen Frauen konnte nach sechsmonatiger

bis einjähriger HRT eine Zunahme an Muskelkraft mit verbesserter Mobilität registriert werden. Waren die Frauen bereits älter, blieben ähnliche Effekte nach sechsmonatiger bis dreijähriger HRT allerdings aus.

An der Studie beteiligten sich fünfzehn monozygotische Zwillingspaare mit jeweils unterschiedlicher HRT-Anamnese.

Es wurde die Muskelzusammensetzung mittels Computertomographie bestimmt. Ferner wurden die gewohnte Gehgeschwindigkeit, die maximale Gehgeschwindigkeit, die Sprunghöhe, die Knieextensionsstärke und die Griffstärke gemessen. Die Teilnehmerinnen waren zwischen 54 und 62 Jahre alt. Jeweils eine der Zwillingsschwestern hatte sich im Mit-



Sportliches Training verkürzt signifikant die Zeitspanne, in der Hitzewallungen auftreten.

tel für 6,9±4,1 Jahre einer HRT unterzogen.

Bei den HRT-Anwenderinnen bestand gegenüber den Nicht-Anwenderinnen der Trend zu einer 6 % größeren Querschnittsfläche der Oberschenkelmuskulatur. Zudem wurde eine geringere Fett-Infiltration des Muskelgewebes registriert.

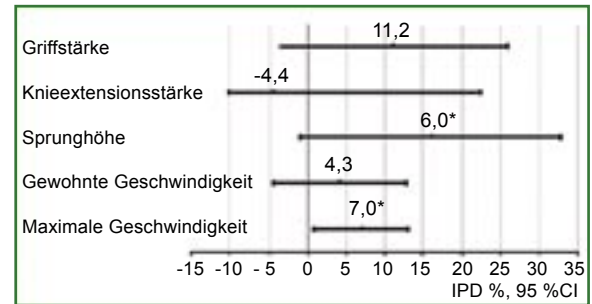
Die Unterschiede der Griffstärke, der Knieextensionskraft, der Sprunghöhe, sowie der gewohnten und der maximalen Gehgeschwindigkeit sind in der Abbildung zu ersehen.

FAZIT: Mit einer HRT kann bei älteren Frauen der Einschränkung der Mobilität aufgrund von Muskelschwäche erfolgreich vorgebeugt werden.

→ Mit der Untersuchung von Zwillingssparten ließen sich verschiedene Störfaktoren wie insbesondere genetische Veranlagung ausschließen.

jfs ◀

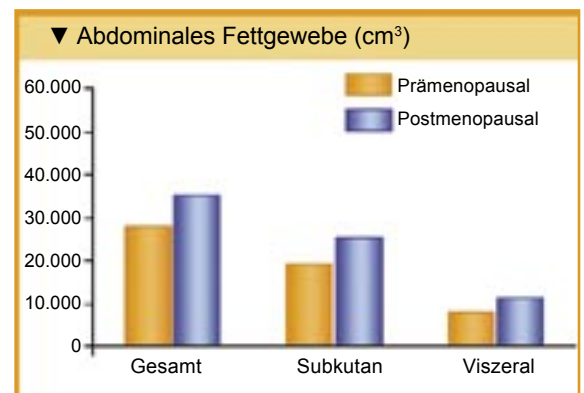
Ronkainen PHA, Kovanen V, Alén M, et al. 2009. Postmenopausal hormone replacement therapy modifies skeletal muscle composition. J Appl Physiol (February 26, 2009) doi: 10.1152/jappphysiol.91518.2008.



Muskelleistung und der Mobilität von monozygotischen Zwillingssparten, bei denen jeweils nur eine der Schwestern längerfristig eine HRT angewandt hatte. Der Zahlenwert über jedem Balken repräsentiert den mittleren prozentualen Unterschied innerhalb der einzelnen Zwillingssparten (IOPD) (nach Ronkainen, et al. 2009).

Veränderung der abdominalen Fettverteilung in der Menopause

Gemeinhin wird angenommen, dass der menopausale Übergang mit einer Vermehrung des abdominalen Fettgewebes im Zusammenhang steht. Allerdings liegen über die Verteilung des abdominalen Fettgewebes zwischen viszeraler und subkutaner Lokalisation bislang keine exakten Daten vor. Durch Messungen mittels Magnetresonanztomographie (MRT) im Abstand von acht Jahren mit dazwischen liegender Menopause sollte der Frage nachgegangen werden, ob sich während dieser Übergangsphase das Volumen und/oder die Verteilung des abdominalen Fettgewebes verändert (Franklin RM, et al. 2009):



Gesamtfettmenge des Abdomens sowie dessen Verteilung auf viszerale und subkutane Lager bei Frauen vor und nach der Menopause (nach Franklin, et al. 2009).

Nach der Menopause findet häufig eine deutlich sichtbare Verschiebung vom gynoiden zum androiden Fettverteilungstyp statt.

An den Untersuchungen beteiligten sich acht Frauen, die bei der zweiten MRT-Messung bereits mehr als ein Jahr postmenopausal waren. Neben MRT-Messungen wurden bei den Teilnehmerinnen an beiden Terminen auch ein körperlicher Aktivitätsscore und die Blutfettwerte (High Density Lipoprotein; HDL, Low Density Lipoprotein; LDL und Triglyzeride) bestimmt.

Verhältnis von viszeralem zu subkutanem Bauchfettgewebe nach der Menopause unverändert

Körpergewicht, Body Mass Index, Bauchumfang, fettfreie Körpermas-

se und körperliche Aktivität hatten sich bei den Frauen nach der Menopause nicht signifikant verändert. Der Anteil des Körperfetts war von knapp 30 % auf knapp gestiegen (nicht signifikant). Das LDL hatte sich signifikant erhöht und das HDL signifikant erniedrigt, während die Triglyzeride sich nicht verändert hatten.

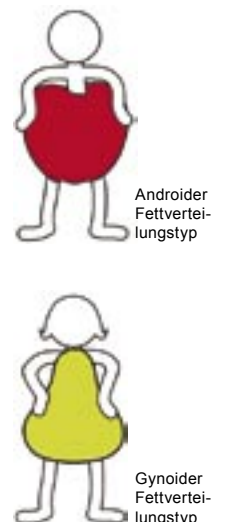
Das abdominale Fettgewebe nahm mit der Menopause insgesamt zu. Allerdings war die relative Verteilung des Fettgewebes zwischen viszeraler und subkutaner Lokalisation auch nach der Menopause etwa gleich geblieben (Abb.).

FAZIT: Der Anteil des abdominalen Fettgewebes an der Körpermasse nahm mit der Menopause insgesamt zu, doch die relative Verteilung des Fettgewebes zwischen viszeraler

und subkutaner Lokalisation blieb gleich.

→ Dass sich bei den Frauen das Körpergewicht nach der Menopause nicht erhöht und die körperliche Aktivität nicht nachgelassen hatte, könnte dem Umstand zugeschrieben sein, dass die Studienteilnehmerinnen besonders gesundheitsbewusste Frauen waren. Das trifft aber sicher nicht allgemein zu. Andererseits verdeutlichen die Ergebnisse, dass die Verteilung des abdominalen Fettgewebes unabhängig von körperlicher Aktivität offenbar von anderen Variablen beeinflusst wird.

jfs ◀



Franklin RM, Ploutz-Snyder L, Kanaley JA, 2009. Longitudinal changes in abdominal fat distribution with menopause. Metabolism 58: 311-315.

Eisenmangel bei der älteren Patientin

„Die Blutarmut ist eine Krankheit, von der hauptsächlich Romangestalten betroffen sind.“ Dass diese Aussage von Marcel Reich-Ranicki nicht der Realität entspricht, dürfte jedem Gynäkologen klar sein. Bekannt ist auch, dass von Anämien vorwiegend Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter betroffen sind [1].

Ein durch Eisenmangel bedingtes Anämierisiko erklärt sich für diese Patientinnen durch den monatlichen Blutverlust während der Menstruation und den vermehrten Eisenbedarf während Schwangerschaft und Stillzeit [2].

Weniger bekannt ist, dass auch für Patientinnen in der Postmenopause ein erhöhtes Anämierisiko bestehen kann. Auch bei diesen Patientinnen ist in vielen Fällen Eisenmangel die Ursache der Anämie. Ein erhöhter Bedarf entsteht z.B. bei chronisch entzündlichen Erkrankungen, die im Alter deutlich häufiger auftreten. Auch können einige häufig bei älteren Patienten eingesetzte Medikamente wie z.B. NSAR bei längerer Einnahme zu Mikroblutungen und damit Eisenverlusten im Gastrointestinaltrakt führen. Hauptursache des Eisenmangels der älteren Patientin ist aber in den meisten Fällen eine unzureichende Eisenzufuhr über die Nahrung. Etwa jede dritte Anämie im Alter lässt sich auf falsche Ernährung zurückführen [3]. Dabei spielen nachlassender Appetit, Kauprobleme, soziale Probleme

und falsche Nahrungszusammensetzung eine Rolle.

Eine Anämie im Alter senkt nicht nur die Lebensqualität und körperliche Leistungsfähigkeit, sondern erhöht auch die Mortalitätsrate und wirkt sich auf die kognitiven Fähigkeiten aus [3, 4].

Therapie der Wahl der Eisenmangelanämie ist die Substitution mit oralen Eisensalzen. Die gute Wirksamkeit und Sicherheit des zweiwertigen Eisensulfat-Präparates Tardyferon® wurde in einer Studie mit geriatrischen Patienten gezeigt [5]. Die spezielle Slow-release Galenik mit ausgezeichneter Verträglichkeit und deutlich weniger gastrointestinalen Nebenwirkungen bewährt sich besonders bei älteren Patientinnen mit empfindlichem Verdauungssystem [6].

Red. ◀

[1] Kübler W. et al. 1995. VERA – Schriftenreihe, Bd. V, Versorgung Erwachsener mit Mineralstoffen in der BRD. Wiss. Fachverlag, Niederkleen

[2] <http://www.eiseninfo.de/mens.htm>, 8.10.2009-10-08

[3] Bertsch T. et al. 2008. Labordiagnostik – Laboratory tests in the elderly and their relationship with frailty. Ther. Umschau 2008, 65:431-5

[4] Smith D.L. 2000. Anemia in the Elderly. Am. Fam. Phys. 2000, 62(7): 1565-72

[5] Bernard W. et al. 1989. Wirksamkeit und Verträglichkeit eines retardierten Eisen-II-Präparates bei geriatrischen Patienten mit Eisenmangelanämie. Z. Geriatrie 2: 264-70

[6] Castelo-Branco C, et al. 2008. Tolerability of different iron formulations: a systemic review. 12. World Congress on the Menopause, Madrid May 2008

Medikamenten. Der Wirkstoff wird überwiegend renal ausgeschieden und ist daher auch im Urogenitaltrakt lokal wirksam.

Die neue Galenik von uriVesc® ermöglicht eine effektive Therapie mit nur einer Tablettengabe pro Tag und zeigt ein günstiges Verhältnis von Wirksamkeit und Nebenwirkungen. Zum Beispiel hat es die niedrigste Rate an Mund-

trockenheit unter den 1x Gaben oraler Inkontinenztherapeutika. Die volle Wirkung von uriVesc® wird erreicht, wenn es auf leeren Magen vor den Mahlzeiten eingenommen wird. nk ◀

Quelle: Pressegespräch anlässlich der 21. Jahrestagung der Deutschen Kontinenz Gesellschaft am 14.11.2009 in Mannheim. Veranstalter: Madaus GmbH, Köln

HPV-Impfung: Warum sinkt die Impfrate?

Owohl die HPV-Impfung eine sichere primärpräventive Schutzmaßnahme gegen Gebärmutterhalskrebs darstellt und auch die Impfkosten von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen werden, zeigen aktuelle Statistiken einen Rückgang der Impfrate in Deutschland von anfänglich 38 auf 33 %.

Impfraten in Ländern, wo HPV-Impfungen in Schulen durchgeführt werden, sehen entsprechend anders aus: z.B. England (87 %), Schottland (93 %) und Australien (80 %). Prof. Dr. Monika Hampl (Düsseldorf) berichtete von einer Beobachtungsstudie aus Australien, wo seit April 2007 Schulmädchen im Alter von 12 bis 18 Jahren und seit Juli 2007 Frauen unter 26 Jahren außerhalb des Schulprogrammes mit Gardasil® geimpft werden. Im Melbourne Sexual Health Centre wurde die Gesamtzahl der Genitalwarzen-Diagnosen vor und nach Einführung der kollektiven HPV-Impfung mit

dem tervalenten Impfstoff verglichen: Bereits ein Jahr nach der Impfeinführung gingen Genitalwarzen-Erkrankungen bei Frauen unter 28 Jahren um 48 % zurück. Auch Männer profitierten; bei ihnen sanken Genitalwarzen-Diagnosen um 17 %.

Eine HPV-Impfquote von 33 % in Deutschland ist laut Dr. med. Thomas Fischbach (Solingen) zu gering, um die Zahlen von Gebärmutterhalskrebs und anderen HPV-induzierten Erkrankungen mittel- und langfristig senken zu können. Fischbach plädiert für die Verabreichung der HPV-Impfung in der Jugendgesundheitsberatung J1. Dort könnten viele Mädchen erreicht werden und die HPV-Impfung zeitgleich mit anderen wichtigen Impfauffrischungen erhalten. nk ◀

Quelle: Pressegespräch „HPV-Impfung in Deutschland: Präventionserfolg in Gefahr“ am 04. November 2009 in Frankfurt. Veranstalter: Sanofi Pasteur MSD, Leimen

Eine adäquate Folat-Vorsorge von Anfang an

Die alleinige Supplementierung von Folsäure reicht nicht aus, um alle Frauen während Schwangerschaft und Stillzeit optimal mit Folat zu versorgen. „Bei etwa der Hälfte der Bevölkerung kann die Folsäure aufgrund einer eingeschränkten Enzymaktivität nicht ausreichend in die biologisch aktive

Wirkform 5-Methyltetrahydrofolat (5-MTHF) umgewandelt werden, erklärte Prof. Klaus Pietrzik (Bonn) auf dem von Merck Selbstmedikation unterstützten Symposium im Rahmen des diesjährigen Perinataalkongresses in Berlin“. Der Experte empfiehlt ergänzend zu Folsäure 5-MTHF zu supplementieren.

OAB: Neue Behandlungsoption mit Trospiumchlorid

Das Anticholinergikum uriVesc® mit dem Wirkstoff Trospiumchlorid erhöht die Compliance von Patienten mit einer überaktiven Blase aufgrund geringer Nebenwirkungen. Eine besondere Stärke von Trospiumchlorid sei seine günstige Pharmakokinetik:

Der Wirkstoff ist hydrophil und überschreitet daher die Blut-Hirn-Schranke kaum. Das reduziert mögliche kognitive Einschränkungen als Folge der Therapie. Trospiumchlorid wird in der Leber nur minimal metabolisiert und interagiert daher kaum mit anderen

Dieses sei mittlerweile in Form einer stabilen Calcium-Verbindung (Metafolin®, enthalten in Femibion®) verfügbar und bietet Sicherheit für alle Frauen. „Um das Risiko für Schwangerschaftskomplikationen wie Plazentaablösung, Abort, vermindertes Geburtsgewicht und Frühgeburt zu reduzieren, sollten Frauen während der gesamten Schwangerschaft auf eine ausreichende Folatversorgung achten“, ergänzte Pietrzik.

„Zur aktiven Mutterschaftsvorsorge gehört auch die tägliche Aufnahme von mindestens 200 mg DHA“, betonte Dr. Irene Hösl (Basel). Diese Omega-3-Fettsäure ist essentiell

für die Entwicklung von Gehirn und Sehfunktion des Feten und Neugeborenen. Die Kombination von Metafolin® und DHA für Frauen ab der 13. SSW und Stillende ist in Femibion 400 Folsäure Plus Metafolin® + DHA enthalten. Für Frauen mit Kinderwunsch und Schwangere bis zur 12. SSW gibt es Femibion® 800 Folsäure Plus Metafolin®. *Red. ◀*

Quelle: 24. Deutscher Kongress für Perinatale Medizin, Satellitensymposium: „Mutterschaftsvorsorge aktiv gestalten: Optimierte Versorgung mit Folsäure/Folat und der Omega-3-Fettsäure DHA“ am 7. Mai 2009 in Berlin. Veranstalter: Merck Selbstmedikation, Darmstadt.

Erste laktosefreie Pille auf dem Markt

Seit dem 01.12.2009 steht mit Enriqa® die erste laktosefreie Pille zur Verfügung. Enriqa® – das Jenapharm-Generikum zu Belara – enthält 30 µg Ethinylestradiol und 2 mg Chlormadinonacetat. Es bietet Ihren Patientinnen in bewährter Art und Weise eine sichere und gut verträgliche Verhütung. Neu ist der günstige Preis und einzigartig die Laktosefreiheit.

Bisher war Laktose in den Tabletten nicht zu ersetzen. Mittels aufwändiger galenischer Studien wurde eine alternative Lösung entwickelt, die sich in mechanischer (Festigkeit der Tabletten) und chemischer (Stabilität der Wirk-

stoffe über mehrere Jahre) Stabilität und bei der Freisetzung der Wirkstoffe aus der Tablette nicht von anderen unterscheidet. Mit Enriqa® steht den Frauen erstmals ein laktosefreies orales Kontrazeptivum zur Verfügung. Enriqa® stellt eine neuartige Verhütungs-Alternative dar für Frauen mit angeborenem Laktasemangel, Frauen mit schwerer erworbener Laktoseintoleranz und für all die Frauen mit Laktoseintoleranz, die verunsichert sind und deshalb von sich aus am liebsten ganz auf Laktose verzichten möchten. Dies ist ein ganz besonders Plus, welches Enriqa® auszeichnet. *◀*

Quelle: Jenapharm GmbH

Best Practice Award: „Mehr Dialog bei Krebs“

Zum dritten Mal schreibt Novartis Oncology den Best Practice Award „Mehr Dialog bei Krebs“ aus. Gesucht werden Konzepte zur Verbesserung der Kommunikation zwischen Ärzten, Pflegekräften und Krebspatienten. Die eingereichten Projekte sollten zum Beispiel den Arzt-Patienten-Dialog fördern, das Beratungs- und Betreuungsangebot verbessern oder die Compliance sicherstellen. Eine unabhängige Jury wählt unter allen Bewerbern die drei Gewinnerprojekte nach festgelegten Kriterien aus. Hierzu zählen der konkrete Nutzen für die Patienten, die Dialog-Orientierung, der Innovationscharakter und die Realisierbarkeit der Projekte.

Der Best Practice Award ist mit insgesamt 8.000 Euro dotiert. **Einsendeschluss ist der 19. Januar 2010.** Die Preisverleihung findet im Rahmen des 29. Deutschen Krebskongresses im Februar 2010 in Berlin statt.

Für weitere Informationen, die Teilnahmebedingungen sowie das Anmeldeformular kontaktieren Sie bitte Holger Minning, Tel.: 069 97362-61, E-Mail: holger.minning@hillandknowlton.com *◀*

IMPRESSUM

topgyn.info

4. Jahrgang 2009
www.topgyn.info

Herausgeber:

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil.
Joachim F. Schindler

Chefredaktion und Schriftleitung:

Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler (v.i.S.d.P.)

Redaktion:

M. Klafke (mk), S. Brandis (sb),
N. Klafke (nk), I. Maison (mai),
H. Schorn (her)

Wissenschaftlicher Beirat:

Prof. Dr. med. A. Heufelder
Dr. med. J. Kociszewski
Prof. Dr. med. Heinz Kölbl
Prof. Dr. med. H.v. Mathiessen
Prof. Dr. med. A.O. Mueck
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Verlag:

pro anima medizin medien OHG
Amselstr. 18
45472 Mülheim a.d. Ruhr
Tel.: (0208) 3056-166
Fax: (0208) 3056-167
E-Mail: info@pro-anima.de

Ständige Mitarbeiter:

Dr. R. Leinmüller (Le), Dr. R. Manz (rm),
Martina Freyer (mf), Esther Lauer (el)

Layout/Satz:

Tobias Schindler

Anzeigen:

pro anima medizin medien OHG
Amselstr. 18
45472 Mülheim a.d. Ruhr
Karin Burghardt
Tel.: (02054) 15529
Fax: (02054) 15528
E-Mail: anzeigen@pro-anima.de

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadata vom
01. Januar 2009

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Druckauflage: 12 500 (IVW-geprüft)

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

Jahresabonnement (6 Ausgaben)
Euro 90,- inkl. Porto und Versand,
Einzelheft: Euro 19,-

Angaben zu Dosierungen, Anwendungshinweisen, Applikationsformen sind vom jeweiligen Anwender auf die Richtigkeit zu prüfen.

Namentlich gezeichnete Beiträge geben nicht die Meinung der Redaktion wieder, sondern sie fallen in den Verantwortungsbereich der Autoren.

Übersetzungen, Vervielfältigung, Nachdruck sowie Reproduktion bedürfen der schriftlichen Genehmigung des Verlages.

ISSN: 1863-7019



Anzeige

top gynonko

In dieser Ausgabe:

Mammakarzinom

Genomic Grade Index und
Ansprechen auf Chemotherapien
bei Brustkrebs 17

Biomarker-Studie zur Effektivität
von Docetaxel bei Estrogenrezeptor-
positivem Brustkrebs 18

Intensive dosisdichte präoperative
Chemotherapie bei primärem
Hochrisiko-Brustkrebs 19

Verminderte Gefäßneubildung in
primären Mammakarzinomen 20

Effektivität von First-line-Chemo-
therapien bei *BRCA1/2*-assoziiertem
Brustkrebs 20

Risiko eines Zweittumors vom Hormon-
rezeptorstatus des Ersttumors
abhängig 21

RT-PCR als Routine-Screening
für disseminierte Tumorzellen im
Knochenmark 21

Endometriumkarzinom

Entdeckung pelviner Lymphknoten-
metastasen bei Endometriumkrebs-
Patientinnen mittels FDG-PET/CT
..... 22

Wie exakt ist die Beurteilung des
Nodalstatus bei Endometriumkrebs-
Patientinnen anhand von Gefrier-
schnitten? 22

→

Zervixkarzinom

Fortgeschrittenes Zervixkarzinom:
Prospektive Faktoren für Ansprechen
auf Cisplatin-basierte Chemo-
therapien 23

Cisplatin-enthaltende Zweierkombi-
nationen bei rezidivierendem
Zervixkarzinom 23

Ovarialkarzinom

Postmenopausale Hormontherapie
erhöht Ovarialkrebsrisiko 24

Beeinflusst Tamoxifen-Anwendung
bei Trägerinnen einer *BRCA1*-Muta-
tion das Ovarialkrebsrisiko? 24

Pemetrexed bei rezidivierendem
Platin-resistentem Ovarialkarzinom
..... 25

Neoadjuvante Chemotherapie bei
fortgeschrittenem Ovarialkrebs 25

ECCO/ESMO 2009

Metastasiertes Kolorektalkarzinom:
Vectibix® in Kombination mit Chemo-
therapie als Erst- und Zweitlinien-
therapie 25

Genomic Grade Index und Ansprechen auf Chemotherapien bei Brustkrebs



Brustkrebs-Patientinnen mit schlecht differenziertem Tumor [Grad (2) oder 3] haben eine ungünstige Prognose, obwohl sie meist besser auf Chemotherapien ansprechen als Patientinnen mit gut differenziertem Tumor [Grad 1 oder (2)]. Als Maß für den histologischen Tumorgrad lässt sich der Genomic Grade Index (GGI) aus 97 ausgewählten Genen heranziehen. Diesbezüglich wurde untersucht, inwieweit sich bei Patientinnen mit HER2-negativem Brustkrebs das pathologische Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie anhand des GGI abschätzen lässt (Liedtke C, et al. 2009):

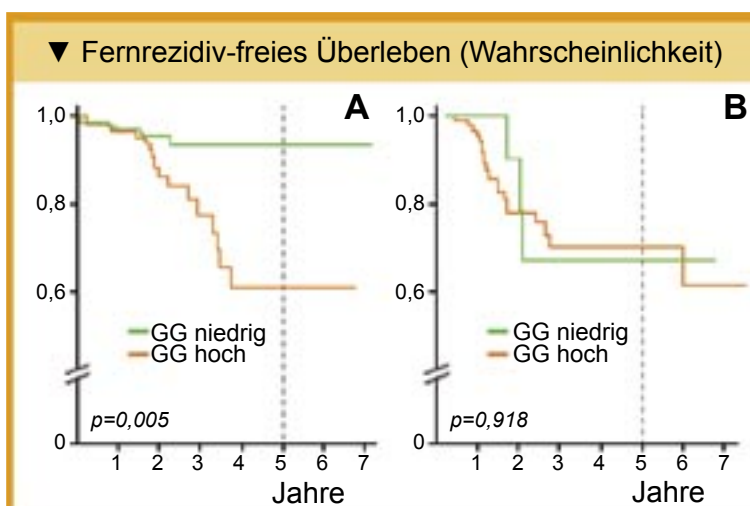
Anhand des GGI ist es möglich, Brustkrebs von intermediärem Grad in zwei Klassen einzuteilen, deren jeweilige Prognose entweder einem hohen oder niedrigen histologischen Grad gleichkommt.

Aus Feinnadel-Aspirationsbiopsien von Patientinnen, die sich einer Taxan- und Anthrazyklin-basierten neoadjuvanten Chemotherapie unterzogen, wurden Genexpressionsprofile angefertigt (n=229). Der GGI wurde dichotom als eine Kategorie mit hohem und als eine Kategorie mit niedrigem Risiko verwendet. Das pathologische Ansprechen wurde mit der Methode des ‚Residual Cancer Burden‘ (RCB) bewertet.

Danach entspricht RCB-0 dem völligen Fehlen invasiven Krebses sowohl in der Brust als auch in den Lymphknoten. Die Kategorien RCB-I bis RCB-III entsprechen minimaler, intermediärer bzw. ausgedehnter residueller Krankheit.

Von den Grad-1-Tumoren hatten 85 % einen niedrigen GGI, und 89 % der Grad-3-Tumoren hatten einen hohen GGI. Bei den Grad-2-Tumoren war der GGI in 63 % der Fälle niedrig. Ein hoher GGI erwies sich als signifikanter und unabhängiger Prädiktor für wahrscheinliches Ansprechen auf eine Chemotherapie (Odds Ratio 1,86; 95% CI 1,15-3,00; p=0,011). Von den Patientinnen mit ausgezeichnetem Ansprechen gehörten 85,5 % in

die Hochrisiko-GGI-Kategorie, während das bei schlechterem Ansprechen (RCB-II und RCB-III) nur bei 53,6 % bzw. 55,9 % der Patientinnen der Fall war. Die Estrogenrezeptor (ER)-negativen Tumoren hatten zu 90 % einen hohen GGI, während der GGI von 55 % der ER-positiven Tumoren niedrig war. Sowohl ER-positive als auch ER-negative Tumoren mit hohem GGI zeigten ein signifikant besseres Ansprechen auf Chemotherapien (RCB-0, RCB-I) als Tumoren mit niedrigem GGI. Andererseits war das Fernrezidiv-freie Überleben in der Hochrisiko-GGI-Kategorie unabhängig vom ER-Status deutlich schlechter als in der Niedrigrisiko-GGI-Kategorie. Von den Patientinnen mit niedrigem GGI profitierten diejenigen mit einem ER-positiven Tumor signifikant hinsichtlich des Überlebens frei von Fernmetastasen (Abb.).



Fernrezidiv-freies Überleben nach Taxan- und Anthrazyklin-basierter neoadjuvanter Chemotherapie getrennt nach Risikogruppen anhand des genomischen Grades (GG): (A) Estrogenrezeptor (ER)-positive, (B) ER-negative Patientinnen (Liedtke C, et al. 2009).

FAZIT: Insbesondere bei hohen Genomic Grade Index sprechen sowohl ER-negative als auch ER-positive Mammatumoren gut auf neoadjuvante Paclitaxel- und Anthrazyklin-basierte Chemotherapien an.

→ Wesentlicher Vorteil des GGI gegenüber dem histologischen Grad ist, dass auch bei Grad-2-Tumoren eine verwertbare prognostische und prädiktive Aussage resultiert.

jfs ◀

Liedtke C, Hatzis C, Symmans WF, et al. 2009. Genomic grade index is associated with response to chemotherapy in patients with breast cancer. J Clin Oncol 27:3185-3191.

Biomarker-Studie zur Effektivität von Docetaxel bei Estrogenrezeptor-positivem Brustkrebs

Wie lassen sich Patientinnen mit Estrogenrezeptor (ER)-positivem Brustkrebs identifizieren, die von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren können?

Obwohl ER-positive Mammakarzinome vermindert chemosensitiv sind, gibt es Daten wonach eine Untergruppe von Patientinnen mit ER-positivem Mammatumor dennoch von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren kann. Diesbezüglich wurde geprüft, ob Ki67, ERBB2 und der Progesteronrezeptor (PR) als prädiktive Marker für die Effektivität einer Chemotherapie mit Docetaxel geeignet sind (Penault-Llorca F, et al. 2009):

Anhand von Proben des National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B20 Trial ermittelten Paik et al. (2006) einen Trend für erhöhte Wirksamkeit einer Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil bei ER-positiven/Ki67-positiven Tumoren gegenüber ER-positiven/Ki67-negativen Tumoren.

In der aktuellen Studie wurden von 798 Patientinnen mit nodal-positivem, ER-positivem Brustkrebs Tumorproben auf die Expression von Ki67, ERBB2 und PR untersucht. Die Frauen waren Teil der PACS01-Kohorte, bei der die Effektivität von sechs Zyklen Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid (FEC; Arm A) mit der von drei Zyklen FEC gefolgt von drei Zyklen Docetaxel (Arm B) verglichen wurde.

Primärer Endpunkt der aktuellen Studie war das krankheitsfreie Überleben (DFS).

Identifizierung einer Untergruppe chemosensitiver ER-positiver Mammatumoren anhand der Ki67-Expression

Patientinnen:

Das Durchschnittsalter der Patientinnen betrug 50 (25-66) Jahre. Bei 62 % der Frauen waren ≤ 3 Lymphknoten involviert. In 51 % der Fälle lag ein T1-Stadium und in 44 % ein T2-Stadium vor. Von den Tumoren waren 82 % vom histologischen Grad 1/2. Allerdings waren 52 % der Ki67-positiven Tumoren vom Grad 3. Als positiv für die Expression von Ki67, ERBB2 und PR wurden 21 %, 9 %, bzw. 62 % der Tumoren bewertet. Im 6 FEC-Arm befanden sich 400 Patientinnen.

Therapie-Effektivität nach Ki67-, HER2- und PR-Expression

Das krankheitsfreie Überleben der Patientinnen im Arm B war bei Ki67-positiven Tumoren deutlich besser als bei Ki67-negativen Tumoren (**Abb. 1**).

Bei der Docetaxel-Behandlung von Patientinnen mit ER-positivem/Ki67-positivem Tumor war das Risiko eines Rezidivs deutlich geringer als bei Vorliegen eines Ki67-negativen Tumors (Hazard Ratio, 0,51; **Abb. 2**). Hingegen wurden keine signifikanten Unterschiede bei ERBB2-positiven und ERBB2-negativen sowie auch nicht bei PR-positiven und PR-negativen Tumoren beobachtet.

FAZIT: Anhand der Ki67-Expression ließ sich eine Untergruppe von Patientinnen mit Estrogenrezeptor-positivem Brustkrebs identifizieren, bei der mit Docetaxel ein Überlebensvorteil in der adjuvanten Situation zu erzielen sein könnte.

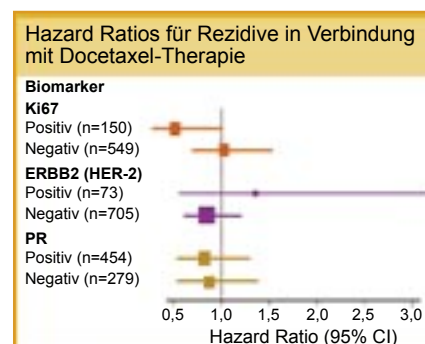


Abb. 2: Forest-Plots der Hazard Ratios bei der Therapie mit Docetaxel (Arm B) gesondert nach der Expression von Ki67, ERBB2 und Progesteronrezeptoren (PR) (Penault-Llorca F, et al. 2009).

→ Das Studienergebnis verdeutlicht die Heterogenität von ER-positiven Tumoren. Zugleich wird Ki67 die Rolle eines Biomarker-Kandidaten mit prädiktivem Wert für die Wirksamkeit von Docetaxel bei ER-positivem Brustkrebs zugewiesen.

Das Fehlen eines prädiktiven Wertes der ERBB2-Überexpression könnte darauf zurückzuführen sein, dass unter Umständen wiederum verschiedene ERBB2-Untergruppen entweder von 6 Zyklen FEC oder bei Ersatz von FEC durch Docetaxel profitieren. Die ERBB2-Überexpression gilt als prädiktiver Faktor für die Effektivität von Anthrazyklinen, so dass sich deren Ersatz durch Docetaxel in bestimmten Fällen offenbar als Nachteil erweist. *jfs* ◀

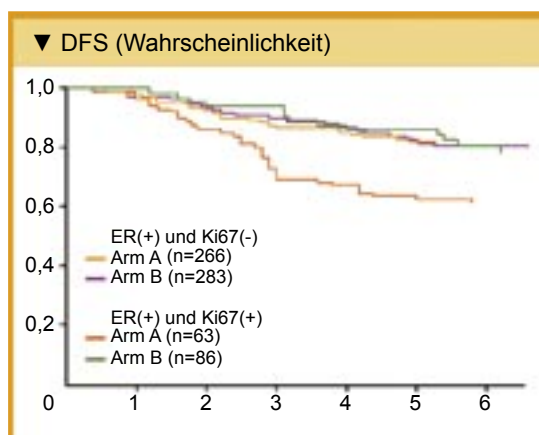


Abb. 1: Krankheitsfreies Überleben (DFS) gesondert nach Therapie und Ki67-Expression bei Patientinnen mit ER-positivem, nodal-positivem Brustkrebs. Arm A: 6 Zyklen Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid (FEC); Arm B: 3 Zyklen FEC gefolgt von drei Zyklen Docetaxel (Penault-Llorca F, et al. 2009).

Penault-Llorca F, André F, Sagan C, et al. 2009. Ki67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 27:2809-2815.

Paik S, Tang G, Shak S, et al. 2006. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 24:3726-3734.

Intensive dosisdichte präoperative Chemotherapie bei primärem Hochrisiko-Brustkrebs

In der Phase-III-Studie wurden Effektivität und Verträglichkeit einer präoperativen, Anthrazyklin und Taxan enthaltenden, intensiven dosisdichten (IDD) Chemotherapie mit einem entsprechenden konventionellen Chemotherapieregime bei Patientinnen mit primärem Hochrisiko-Brustkrebs verglichen (Untch M, et al. 2009):

Für Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem operablem Brustkrebs ist die präoperative Chemotherapie heute zumeist die erste Behandlungsmaßnahme. In der NSABP-B27-Studie hatte sich die präoperative Gabe von vier Zyklen Docetaxel nach vier Zyklen Doxorubicin hinsichtlich der klinischen und pathologischen Ansprechraten bei operablem Brustkrebs als vorteilhaft erwiesen.

In die aktuelle Studie wurden Frauen mit nicht-in ammatorischem Brustkrebs und großem Primärtumor (≥ 3 cm; n=567) oder in ammatorischem Brustkrebs (n=101) aufgenommen. Die IDD-Behandlung erfolgte präoperativ mit zunächst drei Zyklen Epirubicin (150 mg/m^2) gefolgt von drei Zyklen Paclitaxel (250 mg/m^2) über einen Gesamtzeitraum von 12 Wochen. Am 3. bis 10. Tag jedes Zyklus wurde Filgrastim ($5 \mu\text{g/kg}$) subkutan verabreicht. Das konventionelle Regime bestand aus vier Zyklen Epirubicin (90 mg/m^2) plus Paclitaxel (175 mg/m^2) (Abb. 1).

Ergebnisse

Medikamentengabe und Dosisintensität:

In der IDD-Gruppe beendeten 86 % der Patientinnen die vorgesehene Anzahl von präoperativen Chemotherapien.

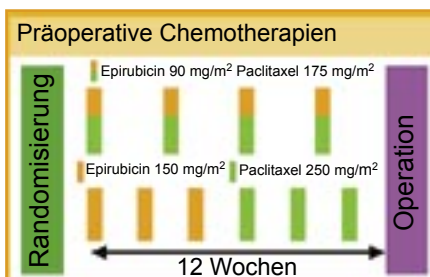


Abb. 1: Schemata der präoperativen Chemotherapien.

In der Kontrollgruppe waren es 95 %. Im Mittel betrug die zugeführte Dosisintensität bei Epirubicin $70,8 \pm 8,2$ und $29,6 \pm 2,6 \text{ mg/m}^2/\text{Woche}$ für jeden Behandlungsarm (die geplante Dosisintensität betrug 75 und $30 \text{ mg/m}^2/\text{Woche}$). Die mittlere erreichte Dosisintensität bei Paclitaxel betrug $119,9 \pm 12,7$ bzw. $57,3 \pm 4,7 \text{ mg/m}^2/\text{Woche}$ (geplant waren 125 bzw. $58 \text{ mg/m}^2/\text{Woche}$).

Effektivität:

Die pathologische komplette Ansprechraten war in der IDD-Gruppe mit 18 % gegenüber 10 % in der Kontrollgruppe mit konventioneller Chemotherapie deutlich besser ($p=0,008$).

Während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 55 Monaten hatten sich 215 Rezidive ereignet (92 in der IDD- und 123 in der Kontrollgruppe; Abb. 2) und 123 Patientinnen waren verstorben (52 in der IDD- und 71 in der Kontrollgruppe; Abb. 3).

Patientinnen mit in ammatorischem Brustkrebs schienen von der IDD-Chemotherapie nicht zu profitieren.

Verträglichkeit:

Neutropenien und Infektionen vom Grad 3 und 4 traten bei IDD und konventioneller Chemotherapie ähnlich häufig auf (54 % vs. 59 % bzw. 5 % vs. 4 %). Hingegen waren die Raten an schwergradigen Thrombozytopenien, Stomatitiden und Nausea/Emesis im IDD-Arm signifikant höher. Transfusionsbedarf bestand nur bei 32 Patientinnen (10 %) der IDD-Gruppe.

FAZIT: Patientinnen mit nicht-in ammatorischem primärem Brustkrebs (Tumorgöße ≥ 3 cm) profitieren von der präoperativen intensiven dosisdichten Chemotherapie mit Anthrazyklin und

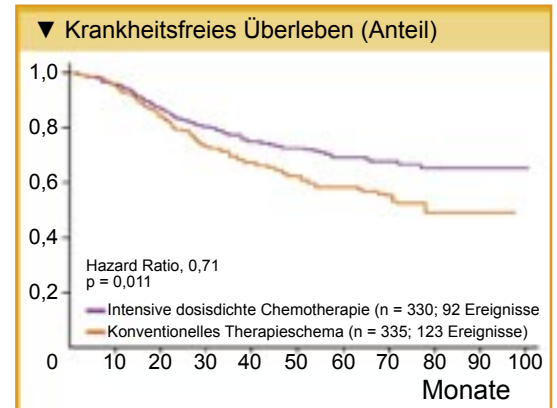


Abb. 2: Krankheitsfreies Überleben nach Behandlungsregime.

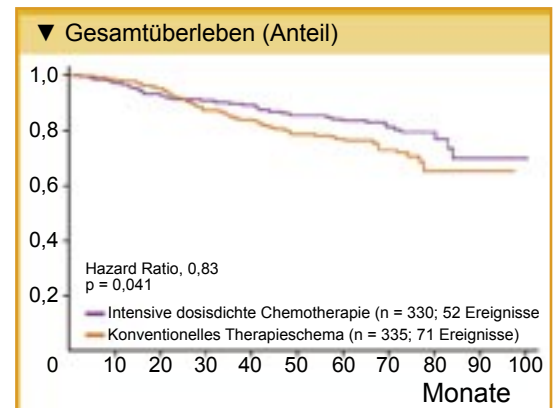


Abb. 2: Gesamtüberleben nach Behandlungsregime.

Taxan hinsichtlich des krankheitsfreien und Gesamtüberlebens.

→ Auch wenn die IDD-Chemotherapie weniger gut vertragen wird als das konventionelle Therapieregime, erachten die Autoren die Dosiseskala-tion und die Dosisdichte bei Patientinnen mit nicht-in ammatorischem primärem Hochrisiko-Brustkrebs angesichts des zu erwartenden Benefits für sinnvoll.

jfs ◀

Untch M, Möbus V, Kuhn W, et al. 2009. Intensive dose-dense compared with conventionally scheduled preoperative chemotherapy for high-risk primary breast cancer. J Clin Oncol 27:2938-2945.

Verminderte Gefäßneubildung in primären Mammakarzinomen

Die Bildung neuer Blutgefäße gilt als grundlegender Prozess für Tumorwachstum, Progression und Metastasierung. Neben einer Reihe von Studien, in denen eine Überexpression von angiogenetischen Faktoren in verschiedenen Krebsentitäten gefunden wurde, gibt es auch Untersuchungen, die das nicht bestätigen. Inwieweit das Konzept der Gefäßneubildung bei primärem Brustkrebs Gültigkeit hat, wurde überprüft (Boneberg E-M, et al. 2009):

An der aktuellen Studie waren 48 Patientinnen mit zuvor unbehandeltem primärem Brustkrebs und 12 gesunde Kontrollprobandinnen beteiligt. Mithilfe von Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) in Realzeit wurden Expressionsprofile von kanzerösen mit angrenzendem nicht-kanzerösen Brustgewebe wie auch mit dem gesunder Kontrollen verglichen.

Im Tumorgewebe wurden im Vergleich zu gesundem Gewebe geringere Mengen an mRNA der hauptsächlichsten angiogenen (mit Ausnahme des vasikulären endothelialen Wachstums-

faktors-A [VEGF-A]) und lymphangiogenen Faktoren gefunden, während es bei den anti-angiogenen Faktoren umgekehrt war. Die Rezeptoren für angiogene und lymphangiogene Faktoren waren ebenfalls herunter- und die für anti-angiogene Faktoren heraufreguliert.

Anhand von Markern für endotheliale Zellen von Blut- und Lymphgefäßen ergab sich das Bild einer geringeren Kapillarisation im Tumorgewebe im Vergleich zu Tumor-angrenzendem und gesundem Brustgewebe.

Beim Vergleich von weniger aggressiven Karzinomen (Grad 1) mit aggressiveren Karzinomen (Grad 3) hatten letztere

ein weniger angiogenetisch geprägtes Expressionsprofil, und wiesen auch weniger Endothelzellen auf als Tumoren vom Grad 1.

Die Analyse angiogenetischer Faktoren im Blut von Brustkrebs-Patientinnen und von gesunden Kontrollen ergab bei ersteren signifikant niedrigere Konzentrationen.

FAZIT: In den untersuchten primären Brusttumoren fand keine besonders aktive Angiogenese und Lymphangiogenese statt. Möglicherweise ist das auf die Selektionierung von Krebszellen, die mit minimaler vaskulärer Versorgung auskommen, zurückzuführen. Das implizierte, dass Angiogenesehemmern zumindest im Hinblick auf eine Verlängerung des Gesamtüberlebens Grenzen gesetzt sind. *jfs* ◀

Boneberg E-M, Legler DF, Hofer MM, et al. 2009. Angiogenesis and lymphangiogenesis are downregulated in primary breast cancer. *Br. J. Cancer* 101:605-614.

Weitere Details: www.topgyn.info/let/Br33x.php

Effektivität von First-line-Chemotherapien bei *BRCA1/2*-assoziiertem Brustkrebs

Die Effektivität standardmäßiger First-line-Chemotherapien bei Trägerinnen von *BRCA1/2*-Mutationen wurde retrospektiv mit der bei Frauen mit sporadischem Brustkrebs verglichen (Kriege M, et al. 2009):

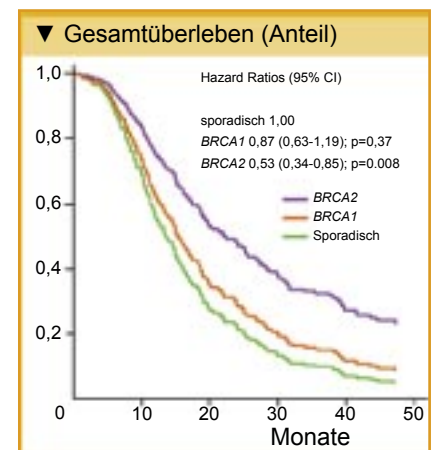
Verschiedene Indizien weisen darauf hin, dass Brustkrebszellen ohne die Funktion von *BRCA1* oder *BRCA2* eine erhöhte Sensitivität gegenüber Doppelstrangbrüche verursachende Chemotherapien aufweisen.

In der Studie wurden Daten von 93 *BRCA1*-assoziierten und 28 *BRCA2*-assoziierten Fällen von Brustkrebs analysiert, bei denen die Patientinnen vor 2007 standardmäßig mit einer Chemotherapie für ein metastasiertes Mammakarzinom behandelt worden waren. Zum Vergleich dienten 121 Fälle von sporadischem Brustkrebs.

Die meist angewandten Chemotherapien waren Anthrazyklin-basiert (n=147) und Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil (CMF)/CMF-ähnlich (n=68).

BRCA1-assoziiertem Brustkrebs war deutlich häufiger nodal-negativ, von höherem histologischen Grad und Hormonrezeptor-negativ als sporadischer Brustkrebs. *BRCA2*-assoziiertem Brustkrebs war hingegen öfter Estrogenrezeptor (ER)-positiv als sporadischer Brustkrebs.

Trägerinnen einer *BRCA2*-Mutation mit metastasiertem Brustkrebs sprachen auf First-line Chemotherapien insgesamt deutlich besser an als Frauen mit sporadischer Krankheit (89 % vs. 50 %). Zugleich ergaben sich deutliche Vorteile bezüglich des progressionsfreien und Gesamtüberlebens (**Abb.**). *BRCA1*-assoziiertem Brustkrebs unterschied sich bei allen drei Kriterien nicht signifikant von sporadischen Fällen.



FAZIT: Brustkrebs ist bei Trägerinnen einer *BRCA2*-, nicht aber bei Trägerinnen einer *BRCA1*-Mutation deutlich sensitiver gegenüber standardmäßig angewandten First-line-Chemotherapien. *jfs* ◀

Kriege M, Seynaeve C, Meijers-Heijboer H, et al. 2009. Sensitivity to first-line chemotherapy for metastatic breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *J Clin Oncol* 27:3764-3771.

Weitere Details: www.topgyn.info/let/Br34x.php

Brustkrebs: Risiko eines Zweittumors vom Hormonrezeptorstatus des Ersttumors abhängig

Mithilfe der National Cancer Institute's Surveillance Epidemiology, and End Results (SEER) Datenbank wurde die erste große bevölkerungs-basierte Analyse des Auftretens eines kontralateralen primären Zweittumors in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus des Ersttumors erstellt (Kurian AW, et al. 2009):

Bei etwa 4 % der Brustkrebs-Patientinnen entwickelt sich in der kontralateralen Brust ebenfalls ein Primärtumor. Doch bisher gibt es kaum Daten darüber, ob dieses Risiko mit der Expression von Estrogen- und Progesteronrezeptoren in Verbindung steht.

Daten von 4 927 Frauen, bei denen zwischen 1992 und 2004 eine erste Brustkrebs-Diagnose gestellt worden war, und bei denen sich darauf in der kontralateralen Brust ein zweiter Tumor entwickelt

hatte, wurden in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus des Ersttumors analysiert.

Das Risiko für Frauen mit überstandenen Brustkrebs, einen kontralateralen Zweittumor zu entwickeln, ist mehr als doppelt so hoch wie das Brustkrebsrisiko von Frauen allgemein, bzw. sogar vierfach so hoch, wenn der Ersttumor Hormonrezeptor-negativ war.

Ferner ist das Risiko eines Hormonrezeptor-negativen Zweittumors nach ei-

nem ebensolchen Ersttumor 10-mal so hoch wie das Brustkrebsrisiko allgemein. Dieses Risiko steigt sogar auf das 169-Fache, wenn die Patientin bei der Diagnose des Ersttumors noch keine 30 Jahre alt war.

FAZIT: Das Risiko eines kontralateralen Zweittumors ist für Frauen mit einem Hormonrezeptor-negativen Ersttumor mehrfach höher als das Brustkrebsrisiko in der weiblichen Bevölkerung allgemein. → Das Ergebnis verdeutlicht die Notwendigkeit einer intensiven Überwachung von Frauen mit überstandenen Hormonrezeptor-negativem Brustkrebs hinsichtlich der Entwicklung eines Zweittumors in der kontralateralen Brust. *jfs* ◀

Kurian AW, McClure LA, John EM, et al. 2009. Second primary breast cancer occurrence according to hormone receptor status. *J Natl Cancer Inst* 101:1058-1065.

RT-PCR als Routine-Screening für disseminierte Tumorzellen im Knochenmark

Disseminierte Tumorzellen im Knochenmark von Brustkrebs-Patientinnen sind mit einer ungünstigen Prognose behaftet (Evidenz-Level I). Als Nachweismethode für solche Zellen hält die Immunzytochemie (ICC) den „Goldstandard“. Wünschenswert wäre indes ein schnelleres und einfacheres Verfahren auf Basis der Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR). Ein solches Protokoll, mit dem in der klinischen Routine vergleichbar gute Ergebnisse hinsichtlich Sensitivität, Spezifität und Reproduzierbarkeit wie mit der ICC erzielt werden, wird beschrieben (Becker S, et al. 2009):

Zur Entdeckung disseminierter Tumorzellen im Knochenmark wird standardmäßig ICC angewandt. Ihr Nachweis steht unabhängig von anderen prognostischen Markern im Zusammenhang mit einem frühzeitigen Rezidiv und einer verringerten Überlebenswahrscheinlichkeit.

Verschiedene RT-PCR-Verfahren zur Entdeckung von disseminierten Tumorzellen wurden beschrieben. Nur wenige haben ihre Ergebnisse mit denen der ICC verglichen.

In einer Kohorte von 385 Brustkrebs-Patientinnen wurde die jeweils mit RT-PCR und mit ICC entdeckte Rate an disseminierten Tumorzellen im Knochenmark verglichen.

Bei dem Ein-Schritt-RT-PCR in Echtzeit wurde das LightCycler System verwendet. Auf jedwede Voranreicherung wurde verzichtet, da die Degradation der RNA unmittelbar nach der Probenentnahme einsetzt. Entsprechend schnell musste die RNA-Stabilisierung erfolgen, bevor die Proben bei -20°C zur stapelweisen Prozessierung aufbewahrt wurden. Als PCR-Marker diente Zytokeratin 19, das dauerhaft in Epithelzellen und Tumoren der Brust nicht aber in mesenchymalen und hämatopoetischen Zellen exprimiert wird.

Zwischen den Ergebnissen der IHC- und RT-PCR-Methode bestand eine signifikante Korrelation. Die Positivrate war mit jeweils 35 % bei beiden Verfah-

ren gleich hoch. In 280 von 385 Fällen (73 %) bestand Übereinstimmung.

FAZIT: Die Entdeckung disseminierter Tumorzellen im Knochenmark von Brustkrebs-Patientinnen mittels eines Verfahrens auf der Basis von Realzeit-RT-PCR erwies sich dem immunzytochemischen Nachweis als ebenbürtig. → Möglicherweise stellt die RT-PCR demnächst eine valide Alternative zur ICC bei der Fahndung nach disseminierten Tumorzellen im Knochenmark dar. Zwar bestehen noch Probleme, anhand der Expression von Zytokeratin 19 absolut zweifelsfrei zwischen hämatopoetischen Zellen und Tumorzellen unterscheiden zu können, doch das beschriebene Verfahren weist bereits eine signifikante Korrelation mit ICC-Ergebnissen auf. Mit der RT-PCR stünde im Gegensatz zur IHC eine weitgehend automatisierbare, leicht in die Laboratoriumsroutine integrierbare Methode zur Verfügung, bei der zudem der subjektive Aspekt der zytologischen Bewertung entfiel. *jfs* ◀

Becker S, Becker-Pergola G, Banys M, et al. 2009. Evaluation of a RT-PCR based routine screening tool for the detection of disseminated epithelial cells in the bone marrow of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 117:227-233.

Entdeckung pelviner Lymphknotenmetastasen bei Endometriumkrebs-Patientinnen mittels FDG-PET/CT

Bei Patientinnen mit Hochrisiko-Endometriumkrebs Stadium I wird vielfach empfohlen die Indikation zur Staging-Lymphadenektomie eher großzügig zu stellen, obwohl diese Maßnahme in 70 % bis 90 % der Fälle im Nachhinein nicht nötig gewesen wäre. Um Staging-Operationen möglichst vermeiden zu können, wurde aktuell die Genauigkeit prospektiv bewertet, mit der [18F]Fluorodeoxyglukose-Positronen-Emissionstomographie/Computertomographie (FDG-PET/CT) in der Lage ist, Lymphknotenmetastasen bei Frauen mit Hochrisiko-Endometriumkrebs zu entdecken (Signorelli M, et al. 2009):

Bei neun von 37 Patientinnen (Alter: 59 bis 78 Jahre, BMI: 20,8 bis 41,9 kg/m²) wurden bei der histopathologischen Untersuchung Metastasen in pelvinen Lymphknoten entdeckt. Vier Frauen hatten zwei befallene Lymphknoten, und bei fünf Frauen waren es drei oder mehr. Mit FDG-PET/CT waren zuvor sieben der neun Fälle identifiziert worden.

Die Patientinnen-basierte Sensitivität und Spezifität sowie positiver und negativer prädiktiver Wert betragen 77,8 %, 100 %, 100% bzw. 93,3 %. Bei der histologischen Untersuchung erwiesen sich die mit FDG-PET/CT entdeckten pelvinen Lymphknotenmetastasen im Vergleich zu den mit FDG-PET/CT übersehenen als deutlich größer (mittlere Größe: 13,5 mm versus 5,0 mm).

FAZIT: [18F]Fluorodeoxyglukose-Positronen-Emissionstomographie/Computertomographie (FDG-PET/CT) erweist sich als sichere Methode zur präoperativen Bestimmung des pelvinen Lymphknotenstatus bei Patientinnen mit Hochrisiko-Endometriumkrebs.

→ Die Autoren erachten ein akkurates Staging der pelvinen Lymphknoten mittels FDG-PET/CT als beste Voraussetzung für die Planung der primären Operation bei Patientinnen mit Hochrisiko-Endometriumkrebs. So können nodalpositive Fälle unter Umständen in die Obhut speziell ausgebildeter Chirurgen für das Debulking der pelvinen und paraaortären Lymphknoten übergeben werden. Zudem kann den meisten Patientinnen eine solche Maßnahme erspart werden. *jfs* ◀

Signorelli M, Guerra L, Buda A, et al. 2009. Role of the integrated FDG PET/CT in the surgical management of patients with high risk clinical early stage endometrial cancer: Detection of pelvic nodal metastases. *Gynecol Oncol* 115:231-235. Weitere Details: www.topgyn.info/let/E07x.php

Wie exakt ist die Beurteilung des Nodalstatus bei Endometriumkrebs-Patientinnen anhand von Gefrierschnitten?

Bei Patientinnen mit Hochrisiko-Endometriumkrebs wird zunehmend häufig eine systematische retroperitoneale Lymphadenektomie durchgeführt. Ließe sich intraoperativ ein Nichtbefall der pelvinen Lymphknoten anhand von Gefrierschnitten verlässlich nachweisen, könnte auf die Dissektion der paraaortären Lymphknoten verzichtet werden. Die diesbezügliche diagnostische Zuverlässigkeit wurde retrospektiv anhand der Lymphadenektomien bei Patientinnen mit Endometriumkrebs an der Universitätsfrauenklinik in Graz überprüft (Pristauz G, et al. 2009):

Zwischen 1996 und 2008 hatten sich 131 Endometriumkrebs-Patientinnen einer Operation einschließlich Lymphadenektomie unterzogen. In 101 Fällen war eine systematische Lymphadenektomie, in 27 Fällen zusätzlich die Entfernung der paraaortären Lymphknoten und in 3 Fällen lediglich die Resektion verdickter Lymphknoten vorgenommen worden. Während 72 Operationen waren Gefrierschnitte der Lymphknoten untersucht worden.

Insgesamt wurden Gefrierschnitte von 1 063 pelvinen Lymphknoten intraoperativ untersucht. Pro Patientin waren es im Durchschnitt 15 Lymphknoten. Die definitive Histologie umfasste die Analyse von 2 666 in Paraffin eingebetteten Lymphknoten.

Lymphknotenmetastasen wurden in 7 Fällen (10 %) bei der Untersuchung von Gefrierschnitten und in 17 Fällen (24 %) bei der definitiven Histologie entdeckt. Damit betrug die Rate an falsch negativen

Ergebnissen 59 %. Falsch positive Ergebnisse waren nicht erhoben worden.

FAZIT: Der intraoperativen Untersuchung von Gefrierschnitten entgingen nahezu zwei von drei Endometriumkrebs-Patientinnen mit positiven Beckenlymphknoten.

→ Untersuchungsergebnisse der Gefrierschnitte von Beckenlymphknoten sind zu ungenau, um sich nach ihnen bei der Entscheidung für das Ausmaß einer Lymphadenektomie richten zu können. Pelvine Lymphknotenmetastasen sind klein, so dass sie ohne die Durchmusterung von Serienschnitten übersehen werden können, auch wenn der Pathologe durch Palpation die richtige Auswahl der zu untersuchenden Lymphknoten trifft. *jfs* ◀

Pristauz G, Bader AA, Regitnig P, et al. 2009. How accurate is frozen section histology of pelvic lymph nodes in patients with endometrial cancer? *Gynecol Oncol* 115:12-17. Weitere Details: www.topgyn.info/let/E08x.php

Fortgeschrittenes Zervixkarzinom Prospektive Faktoren für Ansprechen auf Cisplatin-basierte Chemotherapien

Cisplatin-basierte Chemotherapien sind bei fortgeschrittenem Zervixkarzinom Standard, doch die Mehrheit der Patientinnen spricht nicht darauf an. Um solchen Frauen die Behandlung ersparen zu können, sollte ein prädiktives Modell für (Nicht-)Ansprechen entwickelt werden (Moore DH, et al. 2009):

Daten von 428 Patientinnen mit fortgeschrittenem Zervixkrebs aus drei Studien der Gynecologic Oncology Group, die mit Cisplatin-haltigen Chemotherapien behandelt worden waren, dienten als Schulungsdatensatz.

Fünf Faktoren wurden identifiziert, die jeweils unabhängig ein schlechtes Ansprechen erwarten lassen: Performance Status >0, Tumorausdehnung auf das Becken, vorherige Radiosensitizer-Therapie, Zeitintervall von Diagnose bis zum Rezidiv <1 Jahr, Afroamerikanerin.

Anhand der Gesamtzahl der Risikofaktoren wurde ein einfacher prognosti-

scher Index mit drei Risikogruppen entwickelt: 0-1 Risikofaktoren bedeuten ein geringes Risiko, 2-3 Risikofaktoren ein mäßiges Risiko und 4-5 Risikofaktoren ein hohes Risiko. Die Genauigkeit des Modells wurde anhand interner und externer Datensätze verifiziert (Abb.).

Anhand des Modells ergibt sich bei 4 bis 5 Risikofaktoren für Patientinnen mit fortgeschrittenem Zervixkarzinom nur eine 13 %ige Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen auf Cisplatin-basierte Chemotherapien sowie für ein progressionsfreies Überleben von 2,8 Monaten und ein Gesamtüberleben von 5,5 Monaten.

Cisplatin-enthaltende Zweierkombinationen bei rezidivierendem Zervixkarzinom

Die Gynecologic Oncology Group (GOG) initiierte eine Studie zur Ermittlung der optimalen Zweierkombination mit Cisplatin bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Zervixkrebs. Insgesamt vier Behandlungsregime wurden geprüft (Monk BJ, et al. 2009):

Patientinnen mit fortgeschrittenem (Stadium IVB), rezidivierendem oder persistierendem Zervixkarzinom wurden randomisiert einer der folgenden Therapieregime zugewiesen: Paclitaxel/Cisplatin **PC** (Referenzarm), Vinorelbin/Cisplatin **VC**, Gemcitabin/Cisplatin **GC** oder Topotecan/Cisplatin **TC**.

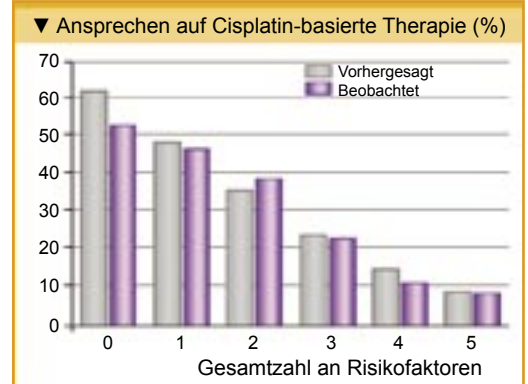
Aufgrund der Ergebnisse der im voraus geplanten Zwischenauswertung empfahl sich eine frühzeitige Beendigung der Studie mangels Aussicht auf Erfolg. Für die Bewertung der Effektivität konnten Daten von 434 randomisierten Patientinnen ausgewertet werden.

Sowohl VC, GC als auch TC waren PC hinsichtlich der Ansprechrate, des

progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) nicht überlegen (**Tabelle**).

Das mittlere PFS betrug im PC-Arm 5,82 Monate, im VC-Arm 3,98 Monate, im GC-Arm 4,7 Monate und im TC-Arm 4,57 Monate. Andererseits errechnete sich nur für PC und nur im Vergleich zu GC knapp eine statistische Signifikanz bezüglich des PFS.

Die Rate an schweren Leukopenien (Grad 4-5) war im GC-Arm deutlich am niedrigsten. Die Rate an Neutropenien (Grad 3-5) war im GC-Arm mit 42 % deutlich niedriger als im PC-, VC- und TC-Arm (78 %, 78 % bzw. 83 %). Es gab 11 tödliche Ereignisse vom Grad 5 (Verteilung: PC:VC:GC:TC = 2:4:2:3).



Anhand der Zahl von prospektiven Faktoren vorausgesagte und beobachtete Ansprechraten auf Cisplatin-basierte Chemotherapien (Moore DH, et al. 2009).

FAZIT: Anhand eines auf wenigen prospektiven Faktoren basierenden Indexes könnten Patientinnen mit fortgeschrittenem Zervixkarzinom identifiziert werden, die auf eine Cisplatin-basierte Chemotherapie wahrscheinlich nicht ansprechen.

jfs ◀

Moore DS, Tian C, Monk BJ, et al. 2009. Prognostic factors for response to cisplatin-based chemotherapy in advanced cervical carcinoma: A gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* doi: 10.1016/j.ygyno.2009.09.006.

Tabelle: Ansprechen und Überleben gesondert nach Behandlungsregime

	PC	VC	GC	TC
CR (%)	2,9	7,4	0,9	1,8
PR (%)	26,2	18,5	21,4	21,6
SD (%)	48,4	42,6	48,2	47,8
PD (%)	22,3	31,5	29,5	28,8
PFS	5,82	3,98	4,70	4,57
OS	12,87	9,99	10,28	10,25

CR = komplettes Ansprechen, PR = partielles Ansprechen, SD = stabile Krankheit, PD = progrediente Krankheit, PFS = progressionsfreies Überleben, OS = Gesamtüberleben

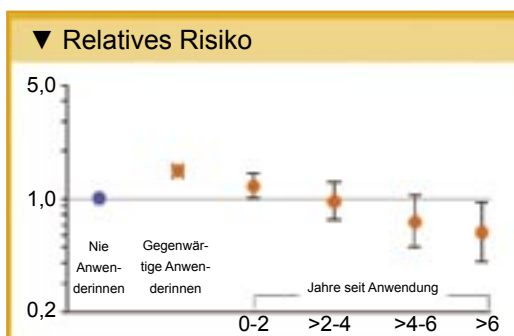
FAZIT: Die Kombination aus Paclitaxel und Cisplatin ist den Zweierkombinationen von Cisplatin mit Vinorelbin, Gemcitabin und Topotecan hinsichtlich der Ansprechrate, des PFS und des OS trendmäßig überlegen. Die Ergebnisse lassen allerdings auch Spielraum für individualisierte Therapieschemata unter Berücksichtigung von Morbiditäten und Toxizitäten. jfs ◀

Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. 2009. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 27:4649-4655. Weitere Details: www.topgyn.info/let/Zk11x.php

Postmenopausale Hormontherapie erhöht Ovarialkrebsrisiko

Bisherige Ergebnisse aus verschiedenen Studien – darunter die Million Women Study – sowie eine Metaanalyse weisen auf ein erhöhtes Ovarialkrebsrisiko für Frauen hin, die eine postmenopausale Hormonersatztherapie erhalten. Diesbezüglich wurde in einer dänischen Studie ermittelt, inwieweit sich unterschiedliche Hormontherapien auf das Risiko für Ovarialkrebs bei peri- und postmenopausalen Frauen auswirken (Mørch LS, et al. 2009):

In der prospektiven Kohortenstudie wurden Daten aller dänischen Frauen analysiert, die im Zeitraum von 1995 bis 2005 zwischen 50 und 79 Jahre alt waren. Die Daten wurden einer Poisson-Regressionsanalyse unterzogen.



Ovarialkrebsrisiko bei unterschiedlich langer zurückliegender Anwendung einer Hormontherapie (Mørch LS, et al. 2009).

Insgesamt 909 946 Frauen ohne vorausgegangene hormonabhängige Krebserkrankung oder bilaterale Oophorektomie wurden im Durchschnitt acht Jahre lang beobachtet (7,3 Mil. Frauenjahre). In dieser Zeit traten 3 068 Fälle von Ovarialkrebs auf – darunter 2 681 epitheliale Tumoren.

Verglichen mit Frauen, die nie eine Hormontherapie erhalten hatten, war das Ovarialkrebsrisiko für gegenwärtige Anwenderinnen insgesamt um 38% und das Risiko für epithelialen Ovarialkrebs um 44% erhöht. Nach Beendigung einer Hormontherapie sank das Ovarialkrebsrisiko kontinuierlich und lag nach mehr als sechs Jahren sogar deutlich unter dem der Nie-Anwenderinnen (Abb.).

Für Frauen, die aktuell eine Hormontherapie anwendeten, hatten das Therapie-Regime, das Gestagen, die Dosierung,

die Applikationsform und die Dauer der Anwendung kaum Einfluss auf die Erhöhung des Ovarialkrebsrisikos.

Absolut betrachtet ergibt sich aus der Analyse ein zusätzlicher Fall von Ovarialkrebs pro 8 300 Frauen pro Jahr.

FAZIT: Ungeachtet der Art, der Dosierung und der Anwendungsdauer einer Hormonersatztherapie war das Risiko für Ovarialkrebs signifikant erhöht.

→ Bemerkenswert ist das erhöhte Ovarialkrebsrisiko bereits bei kurzer Anwendungsdauer von Hormonen ermittelt. Wesentlich ist aber auch der Rückgang des Risikos relativ kurze Zeit nach Beendigung einer Hormontherapie.

Die absolute Risikoerhöhung für Ovarialkrebs von 0,12 pro 1 000 Jahre bedeutet für Dänemark 140 zusätzliche Fälle von Ovarialkrebs während der acht Jahre Follow-up. Auch wenn das nur ca. 5% der Fälle in dieser Studie ausmacht, sollte auch das Ovarialkrebsrisiko aufgrund der hohen Letalität der Krankheit bei der Entscheidung für oder wider eine Hormontherapie mit berücksichtigt werden. *jfs* ◀

Mørch LS, Løkkegaard E, Andreasen AH, et al. 2009. Hormone therapy and ovarian cancer. JAMA 302:298-305.

Weitere Details: www.topgyn.info/let/Ok08x.php

Ovarialkrebsrisiko: Tamoxifen-Anwendung bei Trägerinnen einer BRCA1-Mutation

Trägerinnen einer *BRCA1*-Mutation haben ein erhöhtes Risiko sowohl für Brustkrebs als auch für Ovarialkrebs. Ihnen wird zum Teil eine Brustkrebs-Therapie oder -Prävention mit Tamoxifen angeboten, bei der möglicherweise Risiken hinsichtlich eines erhöhten Ovarialkrebsrisikos in Betracht zu ziehen sind. Diesbezüglich wurde der Frage nachgegangen, ob eine Behandlung von Brustkrebs bei Trägerinnen einer *BRCA1*-Mutation mit einer Erhöhung des Ovarialkrebsrisikos im Zusammenhang steht (Vicus D, et al. 2009):

Für die Studie wurden Trägerinnen einer deletären Mutation im *BRCA1*-Gen rekrutiert. Verglichen wurden 154 Fälle, in denen Frauen ein Ovarialkarzinom nach vorausgegangenem Brustkrebs entwickelt hatten und 560 Kontrollen, d.h. Frauen mit Brustkrebs ohne nachfolgenden Ovarialkrebs.

Der Einfluss einer Tamoxifen-Behandlung auf das Risiko, nachfolgend Ovarialkrebs zu entwickeln, wurde mittels bedingter logistischer Regressionsanalyse ermittelt.

Der Vergleich zwischen Fällen und Kontrollen ergab weitgehende Übereinstimmung bezüglich des Geburtsjahres,

des Alters, in dem Brustkrebs diagnostiziert worden war, sowie der Art der Brustkrebstherapie.

Mit Korrekturen für Strahlentherapie, Chemotherapie, Mastektomie versus Lumpektomie, Alter bei der Brustkrebsdiagnose, Anwendung oraler Kontrazeptiva, Anwendung einer Hormonersatztherapie und Parität betrug das Odds Ratio für Ovarialkrebs im Zusammenhang mit Tamoxifen 0,78; ($p=0,36$).

FAZIT: Eine Tamoxifen-Behandlung bei Trägerinnen einer *BRCA1*-Mutation mit Brustkrebs scheint deren Ovarialkrebsrisiko nicht zu erhöhen. *jfs* ◀

Vicus D, Rosen B, Lubinski J, et al. 2009. Tamoxifen and the risk of ovarian cancer in *BRCA1* mutation carriers. Gynecol Oncol 115:135-137.

Weitere Details: www.topgyn.info/let/Ok09x.php

Pemetrexed bei rezidivierendem Platin-resistentem Ovarialkarzinom

Für Patientinnen mit persistierendem oder rezidivierendem, Platin-resistentem epithelalem Ovarialkrebs oder primärem Peritonealkrebs werden von der Gynecologic Oncology Group (GOG) in Phase-II-Prüfungen neue Substanzen getestet. Aktuell wurden die antitumoröse Wirksamkeit sowie Art und Schwere der Toxizität von Pemetrexed bewertet (Miller DS, et al. 2009):

Pemetrexed entwickelt antitumoröse Aktivität, indem es Folat-abhängige metabolische Prozesse, die für die Zellreplikation essenziell sind, unterbricht. In einer 2008 auf dem 39. Jahrestreffen der Society of Gynecologic Oncologists präsentierten Studie hatte Pemetrexed bei Platin-resistentem epithelalem Ovarialkrebs vergleichbare Wirksamkeit wie zugelassene Substanzen gezeigt.

In der aktuellen Phase-II-Studie wurden Patientinnen mit Ovarialkrebs, der unter einer Platin-basierten Chemotherapie progredient war oder innerhalb von sechs Monaten rezidierte, alle 21 Tage mit 900 mg/m² Pemetrexed als 10-minütige intravenöse Infusion behandelt.

Ferner erfolgte eine Supplementierung mit Folat und Vitamin B₁₂.

Die Patientinnen hatten mehrheitlich seröse (34), Klarzell- (5) und gemischt epitheliale (6) Karzinome vom Grad 3 (31) oder Grad 2 (15).

Von 48 behandelten Patientinnen sprachen 10 auf die Therapie mit Pemetrexed an (**Tabelle**). Das mittlere progressionsfreie Überleben betrug 2,9 Monate (1,0 bis 33,1 Monate) und das Gesamtüberleben 11,4 Monate (1,6 bis 34,4 Monate).

Die Nebenwirkungen waren primär hämatologisch. Toxizitäten vom Grad 3 und 4 betrafen Neutropenie (42 %), Leukopenie (25 %), Anämie (15 %) und „constitutional symptoms“. Sieben Patientinnen wurden aufgrund von Toxizität aus

Ansprechen		
Reaktion	Anzahl Patientinnen	%
Komplettes Ansprechen	1	2
Partielles Ansprechen	9	19
Stabile Krankheit	17	35
Zunehmende Krankheit	18	38
Nicht ermittelbar	3	6

der Studie zurückgezogen. Pemetrexed hatte ein vorteilhaftes nicht-hämatologisches Sicherheitsprofil.

FAZIT: Pemetrexed ist in der Behandlung des rezidivierenden Platin-resistenten Ovarialkarzinoms hinreichend wirksam, um weitere Prüfungen auch in Kombination mit anderen Substanzen gerechtfertigt erscheinen zu lassen. *jfs* ◀

Miller DS, Blessing JA, Krasner CN, et al. 2009. Phase II evaluation of pemetrexed in the treatment of recurrent or persistent platinum-resistant ovarian or primary peritoneal carcinoma: a study of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 27: 2686-2691

Weitere Details: www.topgyn.info/let/Ok10x.php

Neoadjuvante Chemotherapie bei fortgeschrittenem Ovarialkrebs

Im Hinblick auf eine geplante Phase-III-Studie sollten Wirksamkeit und Verträglichkeit einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Carboplatin plus Docetaxel wie auch frühe Kriterien für Ansprechen und das anschließende chirurgische Ergebnis bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkrebs unter Phase-II-Bedingungen geprüft werden (Pölcher M, et al. 2009):

Die Teilnehmerinnen erhielten randomisiert entweder drei (A1) oder zwei (A2) von sechs Zyklen Carboplatin/Docetaxel (AUC 5 bzw. 75 mg/m²) vor der zytoreduktiven Operation. In der Intention-to-treat-Analyse wurden 88 Patientinnen mit zumindest einem Zyklus Carboplatin/Docetaxel berücksichtigt.

Zum Zeitpunkt der zytoreduktiven Operation betrug die Aszites üssigkeit im Behandlungsarm A1 bei 29 Patientinnen (78 %) und in A2 bei 36 Patientinnen (86 %) weniger als 500 ml (**Abb.**).

Der Spiegel an CA 125 im Serum war bei der Randomisierung in allen Fällen erhöht. Nach zwei Zyklen Carboplatin/

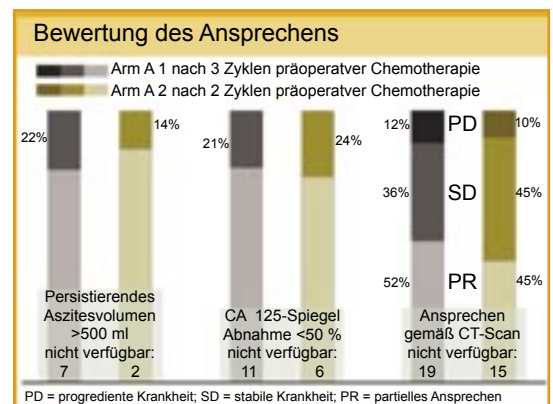
Docetaxel waren die Werte meist um mehr als 50 % gesunken (**Abb.**).

Anhand computer-tomographischer Aufnahmen wurde bei sechs (je 3 in A1 und A2) eine progrediente Krankheit nachgewiesen.

Jedes Ausmaß an residuellem Tumor nach der Zytoreduktion, persistierender Aszites und nur geringer Abfall des CA 125 stand im Zusammenhang mit schlechtem progressionsfreiem Überleben.

Von Leukopenie, der häufigsten Toxizität vom Grad 3 oder 4 waren 74 % der Patientinnen betroffen.

FAZIT: Bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom erwiesen sich zwei präope-



rativen Zyklen Carboplatin/Docetaxel als sinnvolle neoadjuvante Therapieoption. Dabei können die Reduktion des Aszitesvolumens und der Abfall der Konzentration an CA 125 im Serum als geeignete Kriterien für Ansprechen dienen. *jfs* ◀

Pölcher M, Mahner S, Ortmann O, et al. 2009. Neoadjuvant chemotherapy with carboplatin and docetaxel in advanced ovarian cancer – a prospective multicenter phase II trial (PRIMOVAR) *Oncol Rep* 22:605-613.

Weitere Details: www.topgyn.info/let/Ok11x.php

Metastasiertes Kolorektalkarzinom

Vectibix® in Kombination mit Chemotherapie als Erst- und Zweitlinientherapie

Die Ergebnisse zweier Phase-III-Studien („203“ und „181“) zur Wirksamkeit von Panitumumab (Vectibix®) in Kombination mit FOLFOX (einer Oxaliplatin-basierter Chemotherapie) als Erstlinien- bzw. mit FOLFIRI (einer Irinotecan-haltigen Chemotherapie) als Zweitlinientherapie bei metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC) wurden beim diesjährigen ECCO 15/ESMO 34 European Multidisciplinary Congress in Berlin vorgestellt.

In beiden randomisierten Studien wurden Überlebensparameter, Ansprechraten, die Zeit bis zur Progression und Therapiesicherheit zwischen der Therapie mit 6,0 mg Panitumumab pro kg Körpergewicht plus Chemotherapie (FOLFOX4 bzw. FOLFIRI alle zwei Wochen) und der Chemotherapie verglichen. Die Ergebnisse wurden prospektiv in Hinblick auf das Vorliegen oder Fehlen von KRAS-Mutationen im Tumor untersucht.

Vectibix® in Kombination mit Chemotherapie als Erstlinientherapie

Die First-line-Kombinationstherapie aus Panitumumab und FOLFOX verlängerte das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) der Patienten mit KRAS-Wildtyp

KRAS spielt eine wichtige Rolle für die Regulierung des Zellwachstums. Bei metastasierten kolorektalen Karzinomen übermittelt EGFR mithilfe einer Reihe intrazellulärer Proteine Signale. Bei Erreichen des Zellkerns bewirken diese in der Krebszelle die Reproduktion der Metastasierung. Dies führt zur Progression der Krebserkrankung. Die Behandlung mit Anti-EGFR-Antikörpern blockiert die EGFR-Aktivierung und hemmt damit die nachgeschalteten Prozesse und die onkogene Signalgebung. Man nimmt jedoch an, dass das KRAS-Protein bei Patienten mit mutiertem KRAS-Gen permanent „eingeschaltet“ ist, unabhängig davon, ob EGFR aktiviert oder therapeutisch unterdrückt wird. Derartige KRAS-Mutationen liegen bei rund 40% bis 50% aller mCRC-Fälle vor.

im Vergleich zur Chemotherapie allein um 1,6 Monate (9,6 versus 8,0 Monate; Hazard-Ratio: 0,80; $p=0,02$). Auch die Ansprechrate der Patienten mit KRAS-Wildtyp verbesserte sich bei Zugabe von Panitumumab zur Chemotherapie (55 % vs. 48 % bei alleiniger Chemotherapie).

Bemerkenswerterweise war das PFS bei Patienten mit einer KRAS-Mutation im Panitumumab-Arm signifikant kürzer. Es erreichte 7,3 Monate gegenüber 8,8 Monate in der ausschließlich mit FOLFOX behandelten Gruppe (Hazard-Ratio 1,29; $p=0,02$). Diese Daten bestätigen frühere Erkenntnisse zur Kombination von Oxaliplatin-basierter Chemotherapie mit EGFR-Antikörpern bei Patienten mit mutierten KRAS-Genen.

Unerwünschte Ereignisse waren, mit Ausnahme bekannter Toxizitäten, die in Verbindung mit epidermaler Wachstumsfaktor-Therapie (EGFR) auftreten – wie Hauttoxizitäten, Diarrhö und Hypomagnesiämie – in beiden Armen vergleichbar häufig. Mit Vectibix® zusammenhängende Infusionsreaktionen vom Grad 3 wurden nur in zwei Fällen beobachtet.

Prof. Jean-Yves Douillard (Nantes, Frankreich), der verantwortliche Studienleiter, zeigte sich sehr zufrieden mit der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bei einer ausgewählten mCRC-Patientenpopulation durch Zugabe von Vectibix® als Erstlinientherapie bei offenbar guter Verträglichkeit. Er kommentierte ferner: „Erstmals belegen prospektive Phase-III-Daten die Bedeutung des KRAS-Mutationsstatus als prädiktivem Biomarker für eine Erstlinien-Behandlung mit Vectibix®.“

Vectibix® in Kombination mit Chemotherapie als Zweitlinientherapie

Die Second-line-Kombinationstherapie aus Panitumumab und FOLFIRI verlängerte das mediane PFS (ko-primärer Endpunkt) bei mCRC-Patienten



Prof. Jean-Yves Douillard, Rene Gauducheau Cancer Centre, Nantes, Frankreich.



Prof. Marc Peeters Universitätsklinikum Gent, Belgien

mit KRAS-Wildtyp gegenüber Patienten, die mit FOLFIRI allein behandelt wurden statistisch signifikant (5,9 Monate versus 3,9 Monate; Hazard-Ratio: 0,73; $p=0,004$). Hingegen ergab die Verbesserung der medianen Gesamtüberlebenszeit (14,5 Monate versus 12,5 Monate; Hazard-Ratio: 0,85; ko-primärer Endpunkt) im Panitumumab-Arm keine statistische Signifikanz ($p=0,115$).

Außerdem verbesserte die Zugabe von Panitumumab zu FOLFIRI die Ansprechrate der Patienten mit KRAS-Wildtyp um den Faktor 3 (35 % versus 10 % im nur mit FOLFIRI behandelten Arm; verblindete, zentrale Auswertung).

„Diese Studie zeigte, dass Vectibix® in Kombination mit der FOLFIRI-Chemotherapie sicher verabreicht werden kann. Bei Patienten mit bereits behandeltem metastasiertem kolorektalem Karzinom des KRAS-Wildtyps verzögerte Vectibix® den Progress der Krankheit um mehr als die Hälfte im Vergleich zur Gabe von FOLFIRI allein“, so Prof. Marc Peeters, der hauptverantwortliche Studienleiter vom Universitätsklinikum Gent. „Des Weiteren gehört die in dieser Studie beobachtete Ansprechrate zu den höchsten, die im Zusammenhang mit metastasierten kolorektalen Karzinomen jemals verzeichnet wurde.“

J.F. Schindler

Quelle: Symposium „Panitumumab, a Fully Human Anti-EGFR MAb Under Investigation With Chemotherapy in mCRC“ anlässlich des ECC 15 – 34 ESMO Multidisciplinary Congresses am 22.09.09 in Berlin. Veranstalter: Amgen GmbH

ErbB2-positives metastasiertes Mammakarzinom

Stellenwert der zielgerichteten Therapie mit Lapatinib

Bei etwa jeder vierten Brustkrebs-Patientin wird der Wachstumsfaktorrezeptor-2 (ErbB2) auf der Tumorzelloberfläche stark überexprimiert. Solche Mammakarzinome neigen vermehrt zu Rezidiven und sind insbesondere bei nodal-positiven Patientinnen mit einer schlechten Prognose behaftet. Andererseits bietet sich der Wachstumsfaktor für zielgerichtete Therapien an. Diesbezüglich ist die Behandlung mit dem Antikörper Trastuzumab (Herceptin®) bei Brustkrebs-Patientinnen mit ErbB2-Überexpression mittlerweile Standard. Bei einem Teil der Brustkrebs-Patientinnen entwickeln sich allerdings Resistenzen gegen diese Therapie. Deren molekulare Grundlage gilt es zu erforschen, um sie gezielt bekämpfen zu können. Der aktuelle Stand in der Behandlung des metastasierten ErbB2-positiven Mammakarzinoms war Gegenstand des 2. Münchner Brustkrebs-Symposiums von GlaxoSmithKline.

Signifikant längeres Überleben bei frühem Einsatz von Lapatinib

Das kleine Molekül Lapatinib (Tyverb®) ist in Kombination mit Capecitabin eine effektive Behandlungsoption bei fortgeschrittenem oder metastasiertem ErbB2-positivem Mammakarzinom nach vorangegangener Therapie mit Anthrazyklinen, Taxanen und Trastuzumab, erläuterte Prof. Michael Untch (Berlin). Mit Lapatinib plus Capecitabin erzielten Cameron et al. (2008) gegenüber Capecitabin alleine eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (27,1 Wochen versus 18,6 Wochen).

Aus einer Subgruppenanalyse dieser Studie geht hervor, dass besonders Patientinnen profitieren, bei denen Lapatinib früh zum Einsatz kommt (Abb.). So ist das Gesamtüberleben der Patientinnen mit weniger als drei vorausgegangenen Chemotherapien im Kombinationsarm signifikant länger als im Vergleichsarm

(87,3 Wochen versus 55,1 Wochen, retrospektive Analyse).

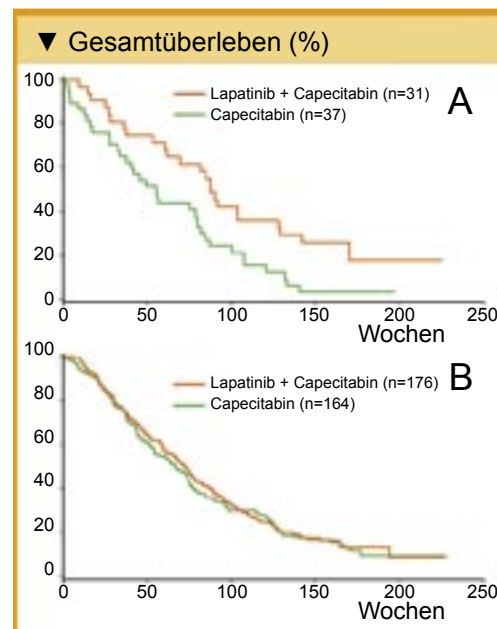
Die internationalen Leitlinien und die S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Senologie sowie auch die Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie in der letzten Version 2009 empfehlen die Kombination Lapatinib plus Capecitabin bei Brustkrebs-Patientinnen mit ErbB2-Überexpression, die nach einer Therapie mit Anthrazyklinen, Taxanen und Trastuzumab ein Rezidiv aufweisen.

Nach Therapie mit Trastuzumab in der adjuvanten Situation können sich ebenfalls Rezidive entwickeln. Ob diese Patientinnen von einer frühzeitigen Therapie mit Lapatinib besonders profitieren ist Gegenstand laufender Studien.

Studien zur zielgerichteten Therapie beim ErbB2-positiven Brustkrebs

Außer der oben erwähnten Zulassungsstudie gibt es drei weitere randomisierte Phase III-Studien, die die Wirksamkeit von Lapatinib sowohl bei stark vorbehandelten als auch bei Chemotherapie-naiven Patientinnen belegen. Ersteres betrifft die Kombination von Lapatinib mit Trastuzumab. Die beiden anderen Studien zeigen in der First-line-Therapie die Wirksamkeit von Lapatinib in Kombination mit Paclitaxel sowie die von Lapatinib in Kombination mit Letrozol bei Hormonrezeptor-positiven Patientinnen. Letztere Kombination wurde bei der europäischen Zulassungsbehörde eingereicht. Die Zulassungserweiterung wird für das kommende Jahr erwartet.

Die COMPLETE-Studie vergleicht in der First-line-Therapie die Kombinationen von einem Taxan mit Lapatinib oder mit Trastuzumab. Die CEREBEL-Studie untersucht, welche der beiden Kombinationen – Lapatinib und Capecitabin oder Trastuzumab und Capecitabin – das Auftreten von Hirnmetastasen als ers-



Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens bei Patientinnen mit weniger als drei (A) sowie mit drei oder mehr als drei (B) vorausgegangenen Chemotherapien (Crown J, et al. ESMO 2009).

tem Ort der Progression effektiver verhindern kann.

Zum Stellenwert von Lapatinib in der frühen Therapie des ErbB2-positiven Mammakarzinoms laufen derzeit in Deutschland vier Studien: Die NEO-ALTTO-, die GEPARQUINTO- und die LAPADO-Studie Lapatinib in der neo-adjuvanten Situation.

In der adjuvanten Situation wird in der ALTTO-Studie der momentane Standard der zielgerichteten Therapie, die Behandlung mit Trastuzumab über ein Jahr, direkt mit Lapatinib, einer Kombination aus Trastuzumab und Lapatinib und der Sequenz beider Substanzen verglichen. Deutschland hat in dieser Studie von den weltweit aktuell 6 485 rekrutierten Patientinnen mit 1 134 Patientinnen den größten Anteil eingebracht, berichtete Prof. Ch. Jackisch (Offenbach). jfs ◀

Cameron D, Casey M, Press M, et al. 2008. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analysis. *Breast Cancer Res Treat* 112:533-543.

Quelle: Pressekonferenz zum 2. Münchner Brustkrebs-Symposium. „Lapatinib update: Zielgerichtete Therapien beim metastasierten ErbB2-positiven Brustkrebs“, am 23.10.2009 in München. Veranstalter: GlaxoSmithKline GmbH, München

Anzeige