

mit
topgynonko

In dieser Ausgabe:

Fachliteratur

Postmenopausale Vaginalatrophie:
Alternative Therapieformen geprüft

Hormontherapie und Schlaganfall-
Risiko: Niedrig dosierte Pflaster
erscheinen sicher

Weibliche Subfertilität
Triggern Chlamydien die Produktion
von Spermien-Antikörpern?

topgynonko

Vulväre intraepitheliale Neoplasie
Präinvasive genitale Läsionen mit
erheblich angestiegener Inzidenzrate

GeparQuattro-Studie
Neoadjuvante Therapie mit Trastu-
zumab bei HER2-positivem Brust-
krebs

Capecitabin zu Anthrazyklin- und
Taxan-basierter neoadjuvanter
Therapie bei primärem Brustkrebs

Brustkrebs: Lapatinib allein oder
kombiniert mit Trastuzumab bei
Progression unter Trastuzumab?

Helfen Symptome bei der frühen
Entdeckung von Ovarialkrebs?

Paclitaxel dosisdicht bei fortgeschrit-
tenem Ovarialkrebs



auch im Internet: www.topgyn.info

Fachliteratur

- 28_Postmenopausale Vaginalatrophie:
Alternative Therapieformen geprüft
- 28_Hormontherapie und Schlaganfall-Risiko:
Niedrig dosierte Pflaster erscheinen sicher
- 30_Weibliche Subfertilität
Triggern Chlamydien die Produktion von Spermien-Antikörpern?
- 30_Schilddrüsen-Test im Blut erkennt Fehlgeburt-Risiko
- 31_Kongressbericht: Ambulantes Operieren

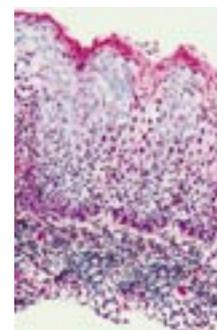
topgynonko (33–46)

- 33_Vulväre intraepitheliale Neoplasie
Präinvasive genitale Läsionen mit erheblich angestiegener Inzidenzrate
- 36_21-Gen-Rezidiv-Score als Prädiktor für Fernrezidive
- 36_GeparQuattro-Studie
Neoadjuvante Therapie mit Trastuzumab bei HER2-positivem Brustkrebs
- 37_Capecitabin zu Anthrazyklin- und Taxan-basierter neo-
adjuvanter Therapie bei primärem Brustkrebs
- 37_Chemotherapie-induzierte Amenorrhoe bei Brustkrebs-
Patientinnen
- 38_Brustkrebs: Lapatinib allein oder kombiniert mit Trastuzumab
bei Progression unter Trastuzumab?
- 40_Vorwarnzeit von Biomarkern für Ovarialkrebs
- 40_Helfen Symptome bei der frühen Entdeckung von Ovarialkrebs?
- 41_Paclitaxel dosisdicht bei fortgeschrittenem Ovarialkrebs
- 42_Metastasierter dreifach negativer Brustkrebs:
PARP1-Inhibitor BSI-201 neuer Hoffnungsträger

Pharmaforum

- 43_TAC versus FAC adjuvant bei Hochrisiko-nodalnegativem
Mammakarzinom
- 44_Ibandronat im Praxisalltag:
Schmerzreduktion, renale Verträglichkeit und Verbesserung der
der Lebensqualität bei metastasiertem Brustkrebs
- 45_Erhaltungstherapie mit Bevacizumab verbessert PFS bei
fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen
- 46_Fortgeschrittenes Mammakarzinom in der Postmenopause
Verbesserte Krankheitskontrolle mit Fulvestrant 500 mg
- 47_Metastasiertes Mammakarzinom
AGO erweitert Empfehlungen für Capecitabin

Impressum



33_Vulväre intraepitheliale Neoplasie



topgynonko (33–46)
Topmedizin in der
gynäkologischen Onkologie



Zeitspanne für das Auftreten
vasomotorischer Symptome
bei Frauen mittleren Alters
(Impressionen nach P. Tessio).

Postmenopausale Vaginalatrophie: Alternative Therapieformen geprüft

Genistein als Phytoestrogen und Hyaluronsäure als natürlicher „Schutzschild“ des Scheidenepithels scheinen eine Alternative zur lokalen Estrogentherapie bei postmenopausaler Vaginalatrophie zu sein (Le Donne M, et al. 2010):

Komplementäre Therapieformen sind in der Frauenheilkunde gefragt. Italienische Gynäkologen haben in einer prospektiven Studie geprüft, ob Suppositorien mit Genistein oder Hyaluronsäure die störenden Symptome der Vaginalatrophie lindern.

Bei Frauen, die unter klimakterischen Beschwerden leiden und „natürliche“ Behandlungsformen wünschen, sind Phytoestrogene seit Jahren beliebt. Epidemiologische Daten legen protektive Eigenschaften der Substanzen gegen bestimmte Karzinome nahe. Der Beweis steht allerdings aus.

Hyaluronsäure sorgt als natürlicher Bestandteil des Hautgewebes für die Retention von Wasser und hält den extrazellulären Wasserfilm aufrecht. Zur temporären Falten-Unterspritzung wird die Substanz seit längerer Zeit eingesetzt. Im Genitaltrakt der Frau ist Hyaluronsäure in großer Menge vorhanden. Während der reproduktiven Phase spielt sie eine wesentliche Rolle bei der Selektion von Spermien.

Konventionell wird die Vaginalatrophie mit einer lokalen Hormon-

therapie behandelt. Liegen weitere hormonmangelbedingte Symptome vor, kann auch eine systemische Gabe erfolgen. Speziell bei Chemotherapie-induzierten Beschwerden sind jedoch alternative Möglichkeiten gefragt.

Die Kliniker haben eine dreimonatige, prospektive, randomisierte Doppelblind-Studie aufgelegt und 62 postmenopausale Frauen mit vaginalen Beschwerden eingeschlossen. Je zur Hälfte wurde an 15 Tagen pro Monat über drei Monate intravaginal entweder Genistein (97 µg) oder Hyaluronsäure (5 mg) appliziert.

Die Wirksamkeit wurde anhand einer dreistufigen Skala für die Symptome Trockenheit, Brennen, Jucken und Dyspareunie überprüft. Die kolposkopischen Befunde wurden ebenfalls in einem dreistufigen Score zusammengefasst. Vaginal- und Zervixabstrich wurden einem modifizierten Papanikolaou-Test unterzogen und die Vaginalzellen zytologisch nach dem Reifungsgrad befundet.

Zusätzlich haben die Autoren eine Flow-Zytometrie durchgeführt, um den DNS-Ploidie-Status und den S-Phasen-Anteil zu bestimmen. Bisher

liegen keine Daten für diese Proliferations-Parameter nach intravaginaler Applikation von Phytoestrogenen vor.

Signifikante Verbesserung der genitalen Symptome

Zum Studienende nach 90 Tagen zeigte sich in beiden Gruppen eine signifikante Verbesserung der genitalen Symptome sowie der kolposkopischen und zytologischen Befunde. Genistein war hinsichtlich des Beschwerde-Scores wirksamer.

Die Flow-zytometrischen Parameter wurden nicht wesentlich verändert: Unter Genistein konnte eine leichte, aber nicht signifikante Normalisierung der DNS-Ploidie objektiviert werden.

FAZIT: Sowohl Genistein- als auch Hyaluronsäure-haltige Vaginal-Suppositorien verbesserten im Studienzeitraum von drei Monaten die subjektiven Beschwerden und die objektiven Befunde bei den Patientinnen signifikant. Beide Ansätze könnten deshalb eine Alternative zur konventionellen Behandlung der Vaginalatrophie darstellen. Die Autoren betonen jedoch, dass die Ergebnisse in Studien mit höheren Fallzahlen verifiziert werden müssen. **Le ◀**

Le Donne M, et al. 2010. The effect of vaginally administered genistein in comparison with hyaluronic acid on atrophic epithelium in postmenopause. Arch Gynecol Obstet online 25. june 2010, DOI:10.1007/s00404-010-1545-7

Hormontherapie und Schlaganfall-Risiko: Niedrig dosierte Pflaster erscheinen sicher

Transdermale Hormontherapien mit niedrig dosiertem Estrogen gehen nach einer populationsbasierten Fall-Kontroll-Studie in England nicht mit einem signifikant gesteigerten Risiko für Apoplexien einher – anders als hochdosierte Pflaster oder die orale Gabe der Hormone (Renoux C, et al. 2010):

Bei der oralen Hormontherapie weisen alle randomisierten, kontrollierten Studien

wie auch eine Metaanalyse ein signifikant um etwa 30 % erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Er-

eignisse aus. Diesbezüglich könnten transdermale Estrogene – wie auch beim Thromboserisiko – sicherer sein, da der First-pass-Effekt in der Leber umgangen wird. Eine Beobachtungsstudie, bei der beide Applikationswege verglichen wurden, lieferte aufgrund geringer Fallzahlen keine verlässlichen Ergebnisse. Die englischen Wissenschaftler haben deshalb die große Datenbank ihres Landes herangezogen, um die Frage zu klären.

Transdermale Estrogene bewirken bei einer sicheren Besserung klimakterischer Beschwerden. Mehreren Studien zufolge werden kardiovaskuläre Risikofaktoren bei dieser Applikationsroute weniger stark negativ beeinflusst als bei oraler Gabe. Verschiedene Blutgerinnungs-Parameter und weitere hepatische Proteine werden nicht klinisch relevant verändert.

Als Basis für die Fall-Kontroll-Studie haben die Briten die United Kingdom's General Practice Research Database (GPRD) herangezogen. Sie enthält fortlaufende medizinische Daten von rund sechs Millionen Patienten. In die Erhebung wurden alle Frauen eingeschlossen, die im Zeitraum von 1987 bis 2006 zwischen 50 und 79 Jahre alt waren und anamnestisch keine Apoplexie aufwiesen.

Jeder Frau, die im Beobachtungszeitraum einen Hirninfarkt erlitt, wurden aus der Datenbank bis

zu vier risikoadaptierte Kontrollen zugeordnet.

Um Einflüsse unterschiedlicher Formen von Hormontherapien zu erfassen, wurden die verschiedenen Schemata einzelnen Kategorien zugeordnet: Estrogen allein oder in Kombination, oral oder transdermal, niedrige (<50 µg) oder hohe (>50 µg) Dosis.

Ergebnisse

Die Auswertung von 15 710 Fällen und 59 958 Kontrollen ergab eine Apoplexierate von 2,85 pro 1 000 Frauenjahre. Das adjustierte Risiko bei derzeitiger transdormaler Hormontherapie lag im Vergleich zu keiner Hormontherapie bei 0,95 (95% CI: 0,75-1,20) und war damit nicht signifikant unterschiedlich. Wurde die Dosis der Estrogene berücksichtigt, schnitten Paster mit niedrigerer Dosierung weiterhin „unauffällig“ ab (RR 0,81, 95% CI 0,62-1,05). Bei Verwendung höher dosierter Paster dagegen stieg das Risiko signifikant an (RR 1,15, 95% CI 1,15-3,11).

Frauen, die aktuell orale Präparate anwandten, hatten ein signifikant höheres Apoplexie-Risiko als Frauen ohne Hormontherapie (RR 1,28, 95% CI 1,15-1,42) – unabhängig von der Dosierung.

Dass die Dauer der Hormontherapie eine Rolle spielt, bestätigte sich auch bei dieser Auswertung: Unter oralen Hormonen nahm das Risiko (RR 1,35, 95% CI: 1,20-1,52) signifikant zu, aber auch unter transdormaler Gabe ergab sich ein allerdings nicht signifikanter Anstieg (RR 1,13, 95% CI 0,83-1,54).

FAZIT: Sowohl die Route, über die Hormone appliziert werden, als auch die Dosierung und die Dauer der Einnahme wirken sich auf das zerebrovaskuläre Risiko aus: Die transdermale Hormontherapie mit niedrigdosierten Estrogenen – mit oder ohne Gestagene – scheint das Apoplexie-Risiko nicht zu steigern. *Le ◀*

Renoux C, et al. 2010. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case control study. *BMJ* 2010;340:c2519 DOI:10.1136/bmj.c2519



World Vision
Zukunft für Kinder!

SCHENKEN SIE EINEM KIND SEINEN ERSTEN GEBURTSTAG. UND NOCH VIELE, VIELE WEITERE.

30 Jahre
World Vision

www.worldvision.de

Weibliche Subfertilität Triggern Chlamydien die Produktion von Spermien-Antikörpern?

Eine Infektion mit *Chlamydia trachomatis* ist langfristig als Risikofaktor für eine eingeschränkte Fruchtbarkeit der Frau zu werten. Das gilt gesichert für Tubenfunktionsstörungen aufgrund peritubarer Adhäsionen. Vermutlich triggern diese Keime aber auch Anti-Spermatozoen-Antikörper (ASA), die die Spermien immobilisieren (Hirano Y, 2010):

Entzündungen im Genitaltrakt spielen wahrscheinlich bei der Entstehung von Spermatozoen-Antikörpern eine Rolle. Mehrere Arbeiten legen nahe, dass Spermien Antigene aufweisen können, die Kreuzreaktionen mit spezifischen mikrobiellen Antigenen wie etwa denen von *C. trachomatis* – dem häufigsten Erreger sexuell übertragbarer Krankheiten – zeigen. Da die Zusammenhänge nicht unumstritten sind, haben japanische Kliniker in einer retrospektiven Studie bei infertilen Frauen nach entsprechenden Korrelationen gesucht.

Anti-Spermatozoen-Antikörper (ASA) sind sowohl bei Männern als auch Frauen nachgewiesen. Als beste Testmethode für ASA gilt der Spermien-Immobilisierungstest.

Im Bereich der Reproduktionsmedizin sind die Folgen von ASA – eine vermin-

derte Fruchtbarkeit der Frau – bekannt. Unklar ist jedoch, welche Faktoren die Produktion der ASA beeinflussen und warum die meisten Frauen trotz häufigen Verkehrs keine Antikörper gegen Spermatozoen entwickeln.

Die gängige Hypothese geht davon aus, dass eine lokale Infektion zur schwellenden Entzündung des Genitaltraktes führen kann. Bei Pillenanwenderinnen wurde eine Korrelation zwischen ASA und Anti-Chlamydien-Antikörpern berichtet. Zusätzlich liegen Hinweise auf eine Immuno-Potenzierung von ASA nach Genitalinfektionen vor.

Japanische Kliniker haben deshalb in einer retrospektiven Studie die möglichen Zusammenhänge genauer geprüft. Eingeschlossen wurden 273 subfertile Frauen. Mit den hitzeinaktivierten Seren wurde ein Spermien-Immobilisierungstest (SIT)

durchgeführt und danach alle positiven Proben einem quantitativen SIT unterzogen.

Über Anti-Chlamydia-trachomatis-Antikörper (IgG und IgA) im ELISA-Test wurde auf eine vorausgegangenen Chlamydien-Infektion getestet.

Ergebnisse

Insgesamt fanden sich ASA bei acht von 273 subfertilen Frauen, entsprechend 2,9 %. Der Prozentsatz lag höher bei den 78 Patientinnen mit stattgehabter Chlamydien-Infektion (n=5; 6,4 %) als bei Patientinnen ohne (n=3; 1,5 %). Dieser Unterschied war nach Angaben der Autoren signifikant.

Es konnten jedoch keine Unterschiede zwischen den Chlamydien-Antikörper-Titern in beiden Gruppen ausgemacht werden.

FAZIT: Die Autoren werten das Ergebnis als Hinweis darauf, dass eine Chlamydien-Infektion durch die Bildung von ASA zu Fruchtbarkeitsproblemen bei Frauen führen kann. Le ◀

Hirano Y, et al. 2010. Incidence of sperm-immobilizing antibodies in infertile women with past Chlamydia trachomatis infection American Journal of Reproductive Immunology 2010, DOI:10.1111/j.1600-0897.2010.00883.x

Schilddrüsen-Test im Blut erkennt Fehlgeburt-Risiko

Eine aktuelle Veröffentlichung zeigt, dass bereits eine symptomlose, „subklinische“ Unterfunktion der Schilddrüse eine Fehlgeburt auslösen kann. Durch eine Hormonbestimmung wird das Risiko frühzeitig erkannt und kann behandelt werden. TSH, das thyreotrope Hormon, sollte schon vor Beginn einer Schwangerschaft im Blut gemessen werden (Negro R, 2010):

Schwangere mit einer Hypothyreose werden mit dem Schilddrüsenhormon Thyroxin (T4) behandelt. Bei der Mehrzahl hypothyreoter Schwangerer ist ein solcher Hormonmangel jedoch nicht bekannt. Sie sind völlig beschwerdefrei und es ist kein Kropf sichtbar. Die Diagnose ist dann nur durch eine Blutuntersuchung möglich. Man bestimmt die Konzentration von TSH, einem Hormon aus der Hirnanhangdrüse, das die Schild-

drüse steuert. Auch bei einer leichten Unterfunktion der Schilddrüse ist TSH im Blut schon erhöht. Bis vor einigen Jahren galten für Schwangere TSH-Werte bis zu 4-5 mU/l als normal, insbesondere wenn keine Schilddrüsenantikörper bekannt waren. Vor drei Jahren wurde dieser obere Grenzwert von einigen Fachgesellschaften für schwangere Patientinnen, die bereits mit dem T4-behandelt wurden, auf 2,5 mU/l herabgesetzt.

Eine neue Untersuchung aus Italien zeigt jetzt an schilddrüsen gesunden Frauen, die kein Schilddrüsenhormon einnahmen und auch keine Schilddrüsenantikörper aufwiesen, dass bereits bei TSH-Werten über 2,5 mU/l in der Frühschwangerschaft Schädigungen des Kindes auftreten können. Fehlgeburten im ersten Schwangerschaftsdrittel sind in der Studie bei TSH-Werten zwischen 2,5 und 5 mU/l mit 6,1 % gegenüber 3,6 % fast doppelt so häufig wie bei Frauen mit einem TSH-Wert unter 2,5 mU/l.

Noch ist unklar, ob ein generelles Screening aller Schwangeren die Zahl der Frühgeburten senken kann. Bei jedem, auch nur geringem Verdacht auf eine Unterfunktion sollte jedoch möglichst schon zu Schwangerschaftsbeginn, besser vor der Schwangerschaft, der TSH-Wert bestimmt werden. Ein erhöhtes Risiko be-

steht bei Schwangeren, die zu einem früheren Zeitpunkt an der Schilddrüse erkrankt waren oder eine Strahlentherapie im Halsbereich erhalten haben. Auch Verwandte mit Schilddrüsenerkrankungen sind ein Hinweis. Schon eine geringe Vergrößerung der Schilddrüsenregion am Hals sollte ebenfalls Anlass zu einem Test sein.

Blutarmut und erhöhte Cholesterinwerte können neben den klassischen Symptomen wie Müdigkeit, Kältegefühl oder

Antriebslosigkeit Zeichen einer Schilddrüsenunterfunktion sein. Auch Frauen mit Diabetes mellitus Typ 1 oder anderen Autoimmunerkrankungen wie Nebennierenschwäche, Rheumatoider Arthritis, Morbus Bechterew, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Multipler Sklerose sollen die Schilddrüse checken lassen. Manchmal ist auch ein längere Zeit unerfüllt gebliebener Kinderwunsch ein Zeichen für eine latente Unterfunktion der Schilddrüse. Die DGE rät im Zweifelsfall immer zu

einem Test, da eine übersehene Schilddrüsenunterfunktion der Mutter auch die geistige Entwicklung des Kindes behindern kann. **DGE** ◀

Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. 2010. Increased Pregnancy Loss Rate in Thyroid Antibody Negative Women with TSH Levels between 2,5 and 5,0 in the First Trimester of Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 (in print), <http://jcem.endojournals.org/cgi/content/abstract/jc.2010-0340v1>

Ambulant-operative Versorgung bei der Behandlung von Blutungsstörungen, Adnexitumoren, Kinderwunsch, Endometriose und Descensus

Das I. Dreiländertreffen Gynäkologische Endoskopie (Schweiz, Österreich, Deutschland), die III. Gemeinsame Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endoskopie (AGE) und des Velenar Arbeitskreises Ambulantes Operieren (VAAO) sowie das XX. Symposium für ambulante gynäkologische Chirurgie des VAAO fand vom 07. bis 09. Mai 2010 in Münster statt.

Eine überwältigende Teilnehmerzahl von 435 Ärztinnen und Ärzten aus den drei deutschsprachigen Ländern und ein Ärztekomitee aus Indien übertraf die Vorstellungen der Organisatoren bei weitem.

Schwerpunkte setzte der Kongress bei den Themen Blutungsstörungen, Adnexitumore, Kinderwunsch, Endometriose und Descensus.

Die Thematik wurde anhand neuester endoskopischer Operationstechniken ausführlich diskutiert und in Form einer Übertragung fünfstündig Live aus vier Operationssälen veranschaulicht. Eine weitere Live-Operation wurde aus der Schweiz (Dr. Eberhard, Schaffhausen) übertragen. Seit Jahren wurde dieses Medium als ein Highlight insbesondere dieses Kongresses angewandt. Dabei wurden insgesamt 15 Operationen von Experten (mit internationalem Renommee) durchgeführt und direkt von den Kolleginnen und Kollegen kommentiert und diskutiert.

Die politische Brisanz zeigte sich nicht nur in der Podiumsdiskussion und anschließenden Pressekonferenz mit dem parlamentarischen Staatssekretär des Gesundheits-

ministeriums, Daniel Bahr (FDP) sondern gipfelte auch in lebhaften und teils kontrovers geführten Diskussionen der auch international renommierten Experten während der gesamten Veranstaltung.

Der Ausbildungsnotstand und Mangel an qualifizierten Operateuren in der Gynäkologie, sowie exible und familienfreundlichere Arbeitszeitmodelle vor allem auch vor dem Hintergrund der wachsenden Zahl und mittlerweile mehrheitlich weiblichen Berufsanfänger war nicht nur eine Randnotiz des Kongresses. Den Teilnehmern war die drängende Frage um die Zukunft des Berufsstandes vor diesem Hintergrund allgegenwärtig. Zahlreiche Kolleginnen und Kollegen wägen gerade die Frage der Niederlassung von den zukünftigen Möglichkeiten des ambulanten Operierens ab. Die finanziellen Rahmenbedingungen für ambulante oder kurzstationäre Tätigkeit sind momentan indiskutabel. Dies hat in den letzten Jahren dazu geführt, dass diese Behandlungsart nahezu ad acta gelegt wurde, obwohl sie eigentlich von allen Interessengruppen befürwortet wird. Die ambulant-operative Versorgung wird zur Zeit über sogenannte Selektivverträge mit den

einzelnen Krankenkassen gewährleistet. Auch diese Form der Patientenversorgung wird nur über einen gewissen Prozentsatz (ca. 75 %) der entsprechenden Krankenhaus-DRG finanziell abgebildet. Immerhin ist somit ein wirtschaftliches Überleben in spezialisierten ambulanten Operationszentren überhaupt möglich.

Trotz der schwierigen gesundheitspolitischen Thematik entstand der Eindruck, dass viel guter Wille aus allen Richtungen zu einem Konsens führen kann. Durch Innovation und Diskussion können die großen medizinischen Fortschritte in der gynäkologischen Endoskopie zu einer Entzerrung des Gesundheitswesens und damit zur Kostensenkung beitragen.

Neben unzähligen hochkarätigen Vorträgen aller Referenten dürfen die Key-note-lectures von Prof. M. Possover (Zürich); Prof. A. Schneider (Berlin); Prof. J. Keckstein (Villach) und Prof. S. Puntambekar (Pune, Indien) ohne Übertreibung als Sternstunden nicht nur dieses Kongresses bezeichnet werden.

Die beiden Hauptorganisatoren Dr. Thomas Haßkamp vom VAAO und Prof. Dr. Hans-Rudolf Tinneberg von der AGE waren sichtlich zufrieden und unterstrichen v.a. das große Interesse, welches sich in einer enormen Teilnehmerzahl widerspiegelte. ◀

Berichterstatter:
Dr. Markus Gantert, Hohenzollernring 59, 48145 Münster, Tel: 0251 393024, Fax: 0251 379383, E-Mail: info@gynmuenster.de



Dr. med.
Thomas Haßkamp
(Velen)



Prof. Dr. Dr.
Hans-Rudolf Tinneberg
(Berlin)

Vulväre intraepitheliale Neoplasie

Präinvasive genitale Läsionen mit erheblich angestiegener Inzidenzrate



Unter dem Begriff vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN) werden Veränderungen des Plattenepithels der Vulva zusammengefasst, die von leichter Dysplasie bis zum Carcinoma in situ reichen. Es handelt sich um prä maligne Läsionen der Haut, bei denen aus morphologischer und pathogenetischer Sicht klassische, zumeist mit humanen Papillomaviren (HPV) assoziierte und differenzierte, nicht mit HPV assoziierte Subtypen unterschieden werden. Das maligne Potenzial der differenzierten VIN übertrifft das der klassischen VIN bei weitem. VIN-Läsionen werden insbesondere im Bereich der großen und kleinen Labien sowie der Fourchette beobachtet. Die Mehrheit betroffener Frauen verspürt Symptome wie Pruritus oder Schmerzen. Neben dem Auftreten multifokaler Läsionen ist die Möglichkeit einer multizentrischen Erkrankung in Betracht zu ziehen. Bei operativer Behandlung der Vulvaläsionen ist ein entstellendes Ergebnis, die Beeinträchtigung der Sexualfunktionen sowie ein Verlust an Lebensqualität zu gewärtigen. Zudem wurden hohe Rezidivraten berichtet. Bei klassischer VIN, von der überwiegend jüngere Frauen betroffen sind, wird heute eher konservativen Therapieformen unter Berücksichtigung psychosexueller Aspekte der Vorzug gegeben. Mit Einführung der prophylaktischen Impfung gegen HPV lässt sich heute ein Großteil der präinvasiven Läsionen im Bereich des weiblichen Genitale verhindern [1].



Vulväre intraepitheliale Neoplasie.

Die Prävalenz der VIN hat in den letzten Jahrzehnten dramatisch zugenommen. Hierzu haben überwiegend Fälle bei Frauen im Alter zwischen 30 und 40 Jahren beigetragen. Als Ursache des Anstiegs gilt insbesondere eine wachsende Inzidenz bei den Neuinfektionen des unteren Genitaltraktes mit humanen Papillomaviren (HPV).

Ähnlich der zervikalen intraepithelialen Neoplasie wurde auch die VIN anhand der Ausbreitung proliferativer atypischer Zellen in drei Subtypen (Grad 1 bis 3) eingeteilt (**Tabelle**).

Da sich im morphologischen Spektrum von VIN 1-3 kein biologisches Kontinuum widerspiegelt, und VIN 1 kein Vorläufer eines Vulvakarzinoms ist, werden heute gemäß der International Society for the Study of Vulvar Disease (ISSVD) nur noch zwei Arten der VIN anhand der Pathogenese und Morphologie unterschieden [2]:

- Die klassische VIN (engl.: usual VIN [uVIN]) ist mit 90 bis 98 % die häufigste Form. In ihr lassen sich in neun von zehn Fällen Hochrisiko-HPV nachweisen. Betroffen sind weit überwiegend jüngere Frauen.

- Die differenzierte VIN (engl.: differentiated VIN [dVIN]) kommt vorwiegend bei postmenopausalen Frauen vor. Diese Form steht nicht im Zusammenhang mit einer HPV-Infektion. Die Diagnose der differenzierten VIN erfolgt vielfach in Verbindung mit einem invasiven Plattenepithelkarzinom der Vulva wie auch in Arealen mit Lichen sclerosus oder Lichen planus.

Vulväre intraepitheliale Neoplasie gilt als Präkanzerose, obgleich sie nur bei etwa 4 % der behandelten Patientinnen in ein invasives Vulvakarzinom übergeht. Untersuchungen an kleinen

Klassifizierungen der vulvären intraepithelialen Neoplasie (VIN)

Nach der WHO Klassifikation werden drei Subtypen unterschieden:

- **VIN 1:** Es handelt sich um eine leichte Dysplasie des Plattenepithels. Betroffen ist nur das basale Drittel des Epithels.
- **VIN 2:** Mäßige Dysplasie des Plattenepithels mit hyperkeratorisch verhornender Epidermis. Betroffen sind die unteren zwei Drittel des Epithels.
- **VIN 3:** Schwere Dysplasie des Plattenepithels. Vollständiger Ersatz des Plattenepithels durch atypische Zellen.

Von der ISSVD wurde 2004 ein neues System mit zweistufiger Klassifizierung der VIN eingeführt:

- **Klassische VIN:** In ca. 90 % aller Fälle lassen sich HPV nachweisen.
 - warziger Typ
 - basaloider Typ
 - gemischt warziger/basaloider Typ
- **Differenzierte VIN:** Es besteht kein Zusammenhang mit einer HPV-Infektion.

Fallzahlen zeigen jedoch, dass dieses Risiko bei unbehandelten VIN ungleich höher ist. Das verdeutlicht die Notwendigkeit der frühzeitigen Diagnose und angemessenen Therapie. Aufgrund des gegenüber der klassischen VIN erheblich höheren malignen Potenzials der differenzierten VIN ist die Unterscheidung beider Subtypen von besonderer Wichtigkeit.

Histopathologie und Immunhistochemie

Histologisch stehen bei der vulvären intraepithelialen Neoplasie Zellreifungsstörungen mit Para- oder Dyskeratosen, Hyperchromasie der Zellkerne und eine Zunahme atypischer Mitosen im Vordergrund. Das Vorkommen von Koilozyten, atypischen, balloniert erscheinenden Plattenepithelzellen ist kennzeichnend für eine HPV-induzierte VIN.

Klassische VIN

Aus histopathologischer Sicht lassen sich warzige, basaloide und gemischte Typen

unterscheiden. Für den warzigen Typ ist ein kondylomatöses Erscheinungsbild charakteristisch. Häufig werden Koilozyten, mehrkernige Zellen, mitotische Anomalien und Akanthose vorgefunden. Beim basaloiden Typ ist das Epithel verdickt und die Oberfläche erscheint rauh und nicht-papillomatös. Relativ einheitlich undifferenzierte basaloide Zellen durchsetzen die gesamte Epidermis. Gemischte warzig/basaloide Formen kommen oft in derselben Läsion vor.

Immunhistologische Untersuchungen zur Expression von Galektin-1 in benignem Vulvaepithel, verschiedenen VIN-Stadien und invasivem Plattenepithelkarzinom der Vulva erbrachten mit zunehmendem histopathologischem Grad des Epithels eine ansteigende Expressionsrate des Beta-Galaktosid-bindenden Proteins auf Stromazellen in unmittelbarer Nachbarschaft zu neoplastischen Zellen. Die Autoren sehen hierin eine mögliche Verbindung zur Progression der vulvären Neoplasie [3]. Galektin-1 steht im Zusammenhang mit pathologischen Prozessen wie unter anderem Tumorprogression, Krebszellinvasion und Metastasierung.

Differenzierte VIN

Kennzeichnend ist der hohe Grad der Differenzierung bei weitgehendem Erhalt der Gewebearchitektur. Das histologische Bild zeigt ein verdicktes Epithel mit Parakeratose. Immunhistochemisch wurde eine p53-Überexpression in differenziertem VIN (dVIN) nachgewiesen.

In einer vergleichenden Untersuchung des DNA-Gehalts in normalem Vulvaepithel, Lichen sclerosus, differenzierter VIN und invasivem Plattenepithelkarzinom erwiesen sich 38 % der dVIN-Proben als aneuploid oder tetraploid. Bei den Plattenepithelkarzinomen waren es sogar 65 %. Bei Messungen an dVIN, die an ein Plattenepithelkarzinom angrenzten, überschritt der Ploidiestatus des dVIN niemals den des Karzinoms. Ferner wurde eine deutliche Korrelation zwischen Aneuploidie und einer hohen Expressionsrate des p53-Tumorsuppressorproteins registriert. Diese Korrelation zeigte sich auch bei sukzessiven zytometrischen Messungen von DNA-Gehalt und p53 in einzelnen Zellen [4]. Die Autoren schlie-

ßen aus den Ploidiebefunden auf ein höheres malignes Potenzial von dVIN gegenüber Lichen sclerosus, so dass erstere mit höherer Wahrscheinlichkeit als Vorstufe des Plattenepithelkarzinoms in Frage kommt.

Bei der Analyse der entzündlichen Reaktion in Lichen sclerosus und dVIN – vermutlichen Vorstufen eines Plattenepithelkarzinoms der Vulva – wurden nur in dVIN reichlich intraepitheliale Mastzellen nachgewiesen. Deren Degranulierung bestätigte sich bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen. Intraepitheliale Mastzellen können demnach auch zur Identifizierung von dVIN herangezogen werden. Sie spielen vermutlich eine Rolle bei der Progression von dVIN zum invasivem Plattenepithelkarzinom der Vulva [5].

Diagnose, Therapie und Prophylaxe

Diagnose

Das klinische Erscheinungsbild der VIN ist sehr heterogen: Flache oder erhabene Erosionen der Haut können weißlich, rötlich oder pigmentiert erscheinen. Auch die Bildung von Ulzera ist möglich. Meist treten Symptome wie Pruritus oder Schmerzen auf, doch vielfach sind die Vulvaläsionen auch symptomlos. Zur Absicherung der Verdachtsdiagnose ist eine Biopsie unter Lokalanästhesie erforderlich.

Operative Exzision der Läsionen

Angesichts des prä-malignen Charakters von VIN galt in der Vergangenheit die Vulvektomie – vielfach die radikale Vulvektomie – als erste therapeutische Wahl. Die Operationsränder sind hierbei oft positiv und die Rezidivrate hoch. In jüngerer Zeit beschränkt man sich bei der operativen Exzision weitgehend auf sichtbare Läsionen, um ein entstellendes Operationsergebnis möglichst vermeiden zu können. Zudem wird bei klassischem VIN vielfach konservativen Therapieformen der Vorzug gegeben. Die radikale Exzision der Läsionen wird aber bei differenzierter VIN weiterhin als notwendig erachtet.

Medikamentöse Behandlung

Hinsichtlich des Erhalts der vulvären



Vulväre intraepitheliale Neoplasie

Anatomie und Funktion erweist sich die medikamentöse Therapie der VIN als vorteilhaft. Hierdurch lassen sich insbesondere psychosexuelle Aspekte bei den vorwiegend jüngeren Patientinnen berücksichtigen.

Mit 5 %iger Imiquimod-Creme wird eine Immunmodulation bewirkt, bei der dendritische Zellen der Haut durch Aktivierung des Toll-ähnlichen Rezeptors TLR-7 zur Sekretion pro-inflammatorischer Zytokine veranlasst werden. Mit der Imiquimod-Therapie ließ sich das Rezidivrisiko gegenüber der operativen Behandlung deutlich verringern. In einem Vergleich von Imiquimod-behandelten Patientinnen mit älteren Daten von operativ versorgten Patientinnen betrug die Rezidivrate nach 16-monatigem Follow-up 20,5 % bzw. 53,5 % [6].

Therapeutische Vakzine

In mehr als 75 % aller Fälle von VIN ist HPV 16 involviert. Hierzu trägt die hohe Expressionsrate der viralen Onkoproteine E6 und E7 durch infizierte Epithelzellen erheblich bei. Virus-spezifische T-Zellen, die gegen die viralen Onkoproteine gerichtet sind (Interferon- γ -produzierende CD4+ und zytotoxische CD8+ T-Zellen), finden sich im Blut von Patientinnen mit hochgradiger VIN allenfalls in geringer Zahl. Diese Unzulänglichkeit des Immunsystems lässt sich durch Vakzination mit synthetisch hergestelltem Fusionsprotein von E6 und E7 überwinden.

Bei Patientinnen mit histologisch bestätigter, HPV-16-positiver, hochgradi-

ger VIN untersuchten niederländische Kliniker die Immunogenität und Wirksamkeit einer therapeutischen Vakzination mit drei oder vier Dosen eines Gemischs der vollständigen Peptidsequenz aus den viralen Onkoproteinen E6 und E7 von HPV 16. In allen Fällen kam es zu einer Vermehrung Virus-spezifischer T-Lymphozyten. Drei Monate nach der letzten Impfung wurde bei 60 % der Patientinnen ein klinisches Ansprechen und eine Besserung der Symptome registriert. Fünf Frauen hatten eine Komplettremission der Läsionen, und bei vier von ihnen war HPV 16 nicht mehr nachweisbar. Nach einem Jahr betrug die Ansprechrate 79 %, wobei in 47 % der Fälle ein Komplettansprechen zu verzeichnen war. [7]. In einer nachfolgenden Publikation berichtet die Arbeitsgruppe, dass bei Patientinnen mit kleineren vulvären Läsionen ein stärker ausgeprägtes HPV-16-spezifisches proliferatives Ansprechen beobachtet wird als bei Patientinnen mit größeren Läsionen. Insbesondere treten erheblich höhere Spiegel an Interferon- γ auf. Allerdings kann auch bei Patientinnen mit größeren Läsionen nicht von einem Immunversagen ausgegangen werden, da sich bei der Immunität von T-Gedächtniszellen kein Unterschied bei größeren und kleineren Läsionen feststellen ließ [8].

In einer klinischen Phase-II-Studie wurden VIN-Patientinnen acht Wochen lang mit dem topischen Immunmodulator Imiquimod und anschließend im Abstand von vier Wochen mit drei Dosen der therapeutischen HPV-Vakzine TA-CIN (Fusionsprotein HPV 16 E6E7L2) behandelt. Bei histologischen HPV-Tests in Biopsien nach 10, 20 und 52 Wochen wurde in 32 %, 58 % bzw. 63 % der Fälle eine Komplettremission der VIN beobachtet. Ein Jahr nach Behandlungsbeginn waren 36 % der Läsionen frei von HPV 16 und 59 % der Patientinnen waren beschwerdefrei. Bei Frauen mit Ansprechen auf die sukzessive Therapie mit Imiquimod und der Vakzine wurde nach 20 Wochen eine signifikant erhöhte lokale Infiltration von CD8- und CD4-T-Zellen registriert [9].

Prophylaktische Vakzine

Zur Bewertung der prophylaktischen Wirksamkeit einer quadrivalenten HPV-Vakzine (gegen Serotypen 6, 11, 16 und

18) zum Schutz vor zervikalen, vulvären und vaginalen intraepithelialen Neoplasien sowie vor anogenitalen Warzen wurden in zwei internationalen Studien insgesamt 17 622 Frauen im Alter zwischen 16 und 26 Jahren mit drei Impfungen (Tag 1, 2. Monat, 6. Monat) oder entsprechend mit Placebo behandelt. Die Daten nach 42 Monaten der Nachbehandlung zeigen eine 100 %ige Effektivität der Vakzine bei VIN gegenüber den abgedeckten HPV-Typen. Bei vaginaler intraepithelialer Neoplasie waren es entsprechend ebenfalls 100 %, bei zervikaler intraepithelialer Neoplasie 96 % und bei Condylomata 99 %. Vor allgemeinen vulvären Läsionen, ungeachtet des HPV-Typs, schützten die Impfungen mit 75 %iger Wahrscheinlichkeit [10].

ifs ◀

Literatur:

- [1] Terlou A, Blok LJ, Helmerhorst TJM, van Beurden M, 2010. Premalignant epithelial disorders of the vulva: squamous vulvar intraepithelial neoplasia, vulvar Paget's disease and melanoma in situ. *Acta Obstet Gynecol Scand* 89:741-748.
- [2] Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, et al. 2005. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia. 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. *J Reprod Med* 50:807-810.
- [3] Kohrenhagen N, Voelker HU, Kapp M, et al. 2010. The expression of galectin-1 in vulvar neoplasia. *Anticancer Res* 30:1547-1552.
- [4] van der Avoort IA, van de Nieuwenhof HP, Otte-Höller I, et al. 2010. High levels of p53 expression correlate with DNA aneuploidy in (pre)malignancies of the vulva. *Hum Pathol* [Epub ahead of print].
- [5] van de Nieuwenhof HP, Hebeda KM, Bulten J, et al. 2010. Specific intraepithelial localization of mast cells in differentiated vulvar intraepithelial neoplasia and its possible contribution to vulvar squamous cell carcinoma development. *Histopathology* [Epub ahead of print].
- [6] Le T, Menard C, Hicks-Boucher W, et al. 2007. Final results of a phase 2 study using continuous 5 % Imiquimod cream application in the primary treatment of high-grade vulva intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 106:579-584.
- [7] Kenter GG, Welters MJP, Valentijn ARPM, et al. 2009. Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 361:1838-1847.
- [8] Welters MJP, Kenter GG, de Vos van Steenwijk PJ, et al. 2010. Success or failure of vaccination for HPV 16-positive vulvar lesions correlates with kinetics and phenotype of induced T-cell responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:11895-11899.
- [9] Daayana S, Elkord E, Winters U, et al. 2010. Phase II trial of imiquimod and HPV therapeutic vaccination in patients with vulvar intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 102:1129-1136.
- [10] Dillner J, Kjaer SK, Wheeler, et al. für die FUTURE I/II Study Group, 2010. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelialneoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ* doi:10.1136/bmj.c3493

21-Gen-Rezidiv-Score als Prädiktor für Fernrezidive

Primärer Brustkrebs lässt entsprechend dem sehr variablen klinischen Verhalten eine sehr heterogene Tumorbiologie erkennen. Aus letzterer gilt es molekulare Signaturen zu entwickeln, anhand derer sich Patientinnen identifiziert lassen, denen eine Chemotherapie erspart werden kann. Diesbezüglich wurde anhand von Probenmaterial aus der Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC)-Studie geprüft, ob der 21-Gen-Rezidiv-Score als unabhängiger Risikofaktor für Fernrezidive Verwendung finden kann (Dowsett M, et al. 2010):

Der 21-Gen-Rezidiv-Score liefert eine validierte Einschätzung der Prognose für Patientinnen mit nodalnegativem, Estrogenrezeptor-positivem Brustkrebs, die allein mit Tamoxifen behandelt werden. Tamoxifen-behandelte Patientinnen mit hohem Rezidiv-Score profitieren am meisten von einer zusätzlichen Chemotherapie.

Aus Tumorblöcken von postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, nodalnegativem (N0) oder nodalpositivem (N+), primärem Brustkrebs aus den ATAC-Monotherapiarmen (Tamoxifen oder Anastrozol) wurde RNA extrahiert. Mittels quantitativer Reverse-Transkriptase-Polymerasekettenreaktion wurde die Expressionsrate der 16 krebsspezifischen Gene des Oncotype DX bestimmt und daraus der 21-Gen-Rezidivscore errechnet.

Der 21-Gen-Rezidiv-Score konnte bei 1 231 Patientinnen ermittelt werden. Von ihnen waren 872 N0, 306 N+ und bei 53 war der Nodalstatus nicht bekannt. Es traten in 72, 74 bzw. 6 Fällen Fernrezidive auf. Sowohl bei den Patientinnen mit N0 als auch denen mit N+ stand der Rezidiv-Score in signifikantem Zusammenhang mit der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs. Von den nodalnegativen Patientinnen mit einem niedrigen (<18), intermediären (18-30) und hohen (≥ 30) 21-Gen-

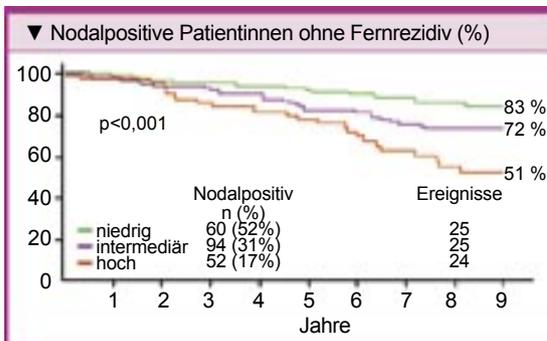
Rezidiv-Score waren nach neun Jahren 96 %, 88 % bzw. 75 % ohne Fernrezidiv. Bei den nodalpositiven Patientinnen waren es entsprechend 83 %, 72 % bzw. 51 % (Abb.).

Das Risiko für Fernrezidive nahm mit steigendem Rezidiv-Score linear zu. Bei jedem Rezidiv-Score war das Rezidivrisiko für nodalpositive Patientinnen höher als für nodalnegative. Der prognostische Wert des Rezidiv-Scores war für Anastrozol- und Tamoxifen-behandelte Patientinnen gleich.

FAZIT: Der 21-Gen-Rezidiv-Score erwies sich sowohl bei nodalnegativen als auch bei nodalpositiven Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs-Patientinnen, die mit Anastrozol behandelt wurden, als unabhängiger Prädiktor für Fernrezidive.

→ Die Ergebnisse bestätigen zugleich die Eignung des Rezidiv-Scores als Prädiktor bei postmenopausalen Hormonrezeptor-positiven, nodalnegativen Brustkrebs-Patientinnen, die mit Tamoxifen behandelt werden. Diese etablierte Beziehung lässt sich mit einem Korrekturfaktor von ca. 16 % für das mit Aromatasehemmern geringere Risiko für Fernrezidive jetzt auch von Tamoxifen auf Anastrozol übertragen. *jfs* ◀

Dowsett M, Cuzick J, Wale C, et al. 2010. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a transATAC study. *J Clin Oncol* 28:1829-1834.



Kaplan-Meier-Kurven für Fernrezidive gesondert nach dem 21-Gen-Rezidiv-Score bei nodalpositiven Patientinnen beider Behandlungsarme (Dowsett M, et al. 2010).

GeparQuattro-Studie Neoadjuvante Therapie mit Trastuzumab bei HER2-positivem Brustkrebs

In der GeparQuattro-Studie wurde geprüft, wie effektiv und sicher Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs mit Trastuzumab behandelt werden können, das simultan zu einer neoadjuvanten Anthrazyklin-Taxan-basierten Chemotherapie verabreicht wird (Untch M, et al. 2010):

Der humane epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor Typ 2 (HER2) wird in 20-25% aller Mammakarzinome überexprimiert oder sein Gen ist amplifiziert.

Patientinnen mit einem operablem oder lokal fortgeschrittenem HER2-positivem Tumor wurden präoperativ mit vier Zyklen Epirubicin/Cyclophosphamid (EC) gefolgt von vier Zyklen Docetaxel

mit oder ohne Capecitabin bzw. vier Zyklen Docetaxel mit nachfolgend vier Zyklen Capecitabin, sowie durchgehend mit Trastuzumab behandelt. Die HER2-negativen Patientinnen der GeparQuattro-Studie, die kein Trastuzumab erhielten, dienten als Referenzgruppe.

In 31,7 % von 445 Fällen ließen sich nach der Behandlung keine invasiven oder In-situ-Residualtumoren nachweisen. In der Referenzgruppe mit 1 058 HER2-negativen Patientinnen traf das nur bei 15,7 % der Frauen zu. Bemerkenswert ist, dass bei 16,3 % der HER2-positiven Patientinnen, die während der vier Zyklen EC kein Ansprechen gezeigt haben, ein pathologisches Komplet-

tansprechen registriert wurde. Der Anteil an brusterhaltenden Operationen war mit 63,1 % in der Studiengruppe und 64,7 % in der Referenzgruppe vergleichbar.

FAZIT: Frauen mit einem operablen oder lokal fortgeschrittenen HER2-positiven Mammakarzinom, die neoadjuvant über 24-36 Wochen mit Trastuzumab und ei-

ner Anthrazyklin/Taxan-basierten Chemotherapie behandelt werden, haben gute Chancen eines pathologischen Komplettansprechens.

→ In der Studie bestätigte sich, dass Trastuzumab in Verbindung mit einer Anthrazyklin/Taxan-basierten neoadjuvanten Chemotherapie ohne relevante Toxizität zu einer hohen Rate an patholo-

gischem Komplettansprechen führt. Bei Patientinnen mit HER2-positivem Tumor sollte die Kombination mit Trastuzumab in der neoadjuvanten Behandlung in Betracht gezogen werden. *jfs* ◀

Untch M, Rezaei M, Loibl S, et al. 2010. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 28:2024-2031.

GeparQuattro-Studie Capecitabin zu Anthrazyklin- und Taxan- basierter neoadjuvanter Therapie bei primärem Brustkrebs

Günstige Erfahrungen bei der Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs mit Capecitabin nach Behandlung mit Anthrazyklinen und Taxanen ließen die Einbeziehung der Substanz zusammen oder sequenziell mit Anthrazyklin/Taxan-basierten Regimen vielversprechend erscheinen. Diesbezüglich wurden in der GeparQuattro-Studie bei Patientinnen mit primärem Brustkrebs im Rahmen einer neoadjuvanten Chemotherapie die Raten an pathologischem Komplettansprechen (pCR, pathologic complete response) bei der Behandlung mit Epirubicin/Cyclophosphamid (EC) plus Docetaxel mit oder ohne gleichzeitige Gabe von Capecitabin wie auch der sequenziellen Gabe von Capecitabin verglichen (von Minckwitz G, et al. 2010):

Die Richtlinien zur neoadjuvanten Chemotherapie empfehlen die Anwendung von Anthrazyklinen und Taxanen entweder als Kombination (z.B. TAC; Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamid) oder sequenziell. Bei beiden Ansätzen wurde eine pCR-Rate von ca. 19 % beobachtet. Pathologisches Komplettansprechen war mit langfristigen Überleben verbunden.

In der GeparQuattro-Studie wurden Patientinnen mit großen operablen oder

lokal fortgeschrittenen Tumoren (Hormonrezeptor-negativ oder -positiv) präoperativ mit vier Zyklen EC behandelt und danach randomisiert einer Therapie mit entweder vier Zyklen Docetaxel (100 mg/m²), vier Zyklen Docetaxel plus Capecitabin (TX, 75 mg/m² bzw. 1 800 mg/m²) oder (T-X) vier Zyklen Docetaxel (75 mg/m²) gefolgt von vier Zyklen Capecitabin (1 800 mg/m²) zugewiesen. Bei HER2-positiven Tumoren wurde bei allen Zyklen Trastuzumab zugegeben.

Bei den Patientinnen der Docetaxel (n=471), der TX- (n=471) und der T-X-Gruppe (n=479) betrug die pCR-Raten zum Zeitpunkt der Operation 22,3 %, 19,5 % bzw. 22,3 %. Beim Vergleich EC plus TX mit EC plus T-X erreichte weder der Unterschied für das Ansprechen (2,8 %) noch der für die Dauer (-2,8 %) statistische Signifikanz. Zwischen HER2-positiven und -negativen Patientinnen bestand kein Unterschied bezüglich der pCR-Daten.

FAZIT: Die Effektivität einer neoadjuvanten Therapie mit Epirubicin/Cyclophosphamid plus Docetaxel ließ sich durch Zugabe von oder Verlängerung mit Capecitabin nicht erhöhen.

→ Sofern das Langzeitergebnis der GeparQuattro-Studie oder die Befunde anderer zur Zeit laufender Studien nicht positiv ausfallen, wird die Einbeziehung von Capecitabin zusammen oder sequenziell mit Anthrazyklin/Taxan-basierten Regimen nicht empfohlen. *jfs* ◀

von Minckwitz G, Rezaei M, Loibl S, et al. 2010. Capecitabine in addition to anthracycline- and taxane-based neoadjuvant treatment in patients with primary breast cancer: phase III GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 28:2015-2023.

Chemotherapie-induzierte Amenorrhoe bei Brustkrebs-Patientinnen: Eindeutige Unter- schiede bei konventionellen Regimes

CMF-Schemata bewirken bei Brustkrebs-Patientinnen die höchste und dauerhafteste Amenorrhoe. Nach Anthrazyklin-basierter Chemotherapie können sich bei bis zu einem Viertel auch nach zweijähriger Amenorrhoe wieder Blutungen einstellen (Sukumvanich P, et al. 2010).

Die bisherigen Daten zur Chemotherapie-assoziierten Amenorrhoe bei Brustkrebs-Patientinnen sind überwiegend retrospektiv erhoben worden und umfassen auch nicht die neueren Substanzen wie Taxane. Für die Beratung jüngerer Frauen mit nicht abgeschlossener Familienplanung sind klare Auskünfte zu funktionellen Einschränkungen der Ovarfunktion unabdingbar. Andererseits

ist der postmenopausale Status wichtig bei der Frage der hormonellen Therapie mit Aromatasehemmern.

Die Chemotherapie bewirkt höhere Überlebensraten speziell bei prämenopausalen Brustkrebs-Patientinnen. Als ein wesentlicher Mechanismus wird das Ovarversagen eingestuft – die Chemotherapie-induzierte Amenorrhoe. Sie muss aber nicht dauerhaft sein, wie ältere Studien ausweisen: Die blutungsfreie Zeit variiert hier in weiten Grenzen, ebenso wie die Inzidenz. Hier wurden Häufigkeiten zwischen 27 und 94 % publiziert.

Meist war die Amenorrhoe-Rate und -dauer kein primärer oder sekundärer Endpunkt. US-Onkologen haben deshalb Dauer und Häufigkeit in einer prospektiven Studie über einen Zeitraum von rund fünf Jahren geprüft.

Aus sechs Zentren gingen die Daten von 466 prämenopausalen Brustkrebs-Patientinnen im Alter zwischen 25 und 45 Jahren ein, die zwischen 1998 und 2002 eine Chemotherapie erhalten hatten. Die Frauen führten Blutungskalender und mussten nach 6, 12 und 24 Monaten einen Fragebogen zur Lebensqualität, Rezidiven, reproduktiven Ge-

schehnissen, Medikamenten und weiteren Parametern ausfüllen.

Ergebnisse

Die Chemotherapie erfolgte überwiegend nach den gängigen Schemata: AC (Doxorubicin und Cyclophosphamid), ACT (AC plus Paclitaxel), CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil). Patientinnen, die nach dem AC- oder ACT-Schema behandelt wurden, hatten die größte Chance auf Menstruationen nach sechs Monaten. Bei einer einjährigen Amenorrhoe-Periode ließen sich keine Unterschiede zwischen den Schemata ausmachen. Alle CMF-Behandelten, die nach zwei Jahren noch amenorrhöisch waren, blieben das auch die folgenden drei Jahre.

Jede vierte Frau war initial über sechs Monate amenorrhöisch. Drei Jahre nach der Chemotherapie hatten sich bei rund der Hälfte (48 %) wieder Blutungen eingestellt. Von den 29 % der Frauen mit Amenorrhoe über ein Jahr menstruierten 29 % vier Jahre nach der Chemotherapie wieder. Fast jede vierte Patientin (23 %) blieb über zwei Jahre amenorrhöisch, und nur jede zehnte dieser Frauen gab fünf Jah-

re nach Chemotherapie an, wieder Blutungen zu haben.

Generell zeigte sich eine Altersabhängigkeit: Jüngere Frauen (20 bis 34 Jahre) wiesen kürzere Amenorrhoe-Perioden auf als ältere, was für alle Prüfzeitpunkte galt. Für Frauen über 40 Jahre berechnete sich ein 25-faches Risiko im Vergleich mit unter 35-Jährigen für eine mindestens halbjährige Amenorrhoe.

FAZIT: Die Dauer der Amenorrhoe ist abhängig vom Alter und dem Chemotherapie-Regime – und weniger stark ausgeprägt bei AC- und ACT-Zyklen. Nur 10 % der Frauen mit einer Chemotherapie-induzierten Amenorrhoe über mindestens zwei Jahre menstruierten im weiteren Verlauf wieder. Dabei war keine Frau, die mit CMF-Zyklen behandelt worden war. Von den Patientinnen nach AC- und ACT-Therapie begannen 15 bis 26 % im weiteren Verlauf zu bluten – weshalb vor einer Umstellung auf Aromatase-Inhibitoren ein Hormonstatus ratsam ist. *Le ◀*

Sukumvanich P, et al. 2010. Incidence and time course of bleeding after long-term amenorrhea after breast cancer treatment. Cancer online 1. Juli 2010 DOI:10.1002/cncr.25106

Brustkrebs

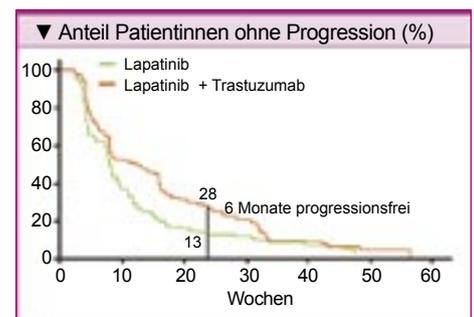
Lapatinib allein oder kombiniert mit Trastuzumab bei Progression unter Trastuzumab?

In präklinischen Studien wurde bei ErbB-positiven Zelllinien eine synergistische Aktivität von Lapatinib und Trastuzumab registriert. Diesbezüglich wurde in der Phase-III-Studie EGF104900 die Wirksamkeit von Lapatinib allein und Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab bei Patientinnen mit ErbB2-positivem, Trastuzumab-refraktärem, metastasiertem Brustkrebs verglichen (Blackwell KL, et al. 2010):

Patientinnen mit ErbB2-positivem, metastasiertem Mammakarzinom, bei denen es unter Trastuzumab enthaltenden Therapieregimen zur Progression gekommen ist, wurden an 88 Zentren in den USA und Europa randomisiert entweder mit Lapatinib allein oder mit der Kombination Lapatinib plus Trastuzumab behandelt. Primär sollte das progressionsfreie Überleben und sekundär die Gesamtan-

sprechrate, die klinische Benefitrate (Komplettansprechen, partielles Ansprechen, stabile Krankheit für mindestens 24 Wochen) und das Gesamtüberleben bestimmt werden.

Die Intention-to-Treat-Population bestand aus 269 Patientinnen (148 in jeder Behandlungsgruppe), die im Mittel bereits mit drei Trastuzumab enthaltenden Regimen behandelt worden waren.



Progressionsfreies Überleben in der Intention-to-Treat-Population von Patientinnen mit Trastuzumab-refraktärem, metastasiertem Mammakarzinom unter der Therapie mit Lapatinib allein und der Kombination Lapatinib plus Trastuzumab (Blackwell KL, et al. 2010).

Im Vergleich zu Lapatinib allein wurde mit der Kombination Lapatinib plus Trastuzumab ein statistisch besseres progressionsfreies Überleben erreicht (**Abb.**).

Das Gesamtansprechen unterschied sich bei Kombinationstherapie (10,3 %) nicht signifikant von dem bei Monotherapie (6,9 %). Die klinische Benefitrate

te war in der Kombinationsgruppe mit 24,7 % deutlich besser als in der Monotherapie-Gruppe mit 12,4 %.

Für den Kombinationsarm bestand der Trend zu besserem Gesamtüberleben.

Symptomatische und asymptomatische kardiale Ereignisse traten in beiden Behandlungsgruppen relativ selten auf.

FAZIT: Die Therapie mit Lapatinib plus Trastuzumab erwies sich der Lapatinib-Monotherapie bei Trastuzumab-refraktärem Mammakarzinom hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des klinischen Benefits als überlegen.

→ Mit Lapatinib plus Trastuzumab bietet sich für Patientinnen mit ErbB2-positivem, metastasiertem Mammakarzinom eine Chemotherapie-freie und akzeptabel sichere Behandlungsoption an. *jfs* ◀

Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. 2010. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 28:1124-1130.

Adjuvante Brustkrebstherapie Switch auf Exemestan verbessert Überlebenschancen und erhält Lebensqualität

Für die adjuvante endokrine Therapie der postmenopausalen Patientinnen mit hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom zeigen Daten für den Switch von Tamoxifen auf den Aromatasehemmer Exemestan (Aromasin®) einen signifikanten Überlebensvorteil.

Die IES (Intergroup Exemestane Study)-Studiendaten belegen einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen Tamoxifengabe. Bereits fünf Jahre nach Randomisierung zeigte sich eine absolute Differenz im Gesamtüberleben von 1,4 % zugunsten der Exemestan-Gruppe. Die 8-

Jahresdaten ergaben, dass dieser Benefit über das Therapieende hinaus anhielt und sogar noch weiter zunahm (2,4 %). Dieser Effekt gilt als einer der entscheidenden Gründe dafür, dass die AGO den höchsten Empfehlungsgrad (++) für die Sequenztherapie ausspricht.

Bessere Compliance durch effektives Nebenwirkungsmanagement

Um die Wirksamkeitsvorteile einer Therapie nutzen zu können, ist es wichtig, dass die Patientin compliant ist. Unter der Therapie

mit einem Aromatasehemmer sind es vor allem Arthralgien, die zum Therapieabbruch führen. Gelenkschmerzen können schon zu Therapiebeginn auftreten und die Lebensqualität der Patientinnen erheblich beeinträchtigen. Eine adäquat dosierte Schmerztherapie könnte zu einer schnellen Schmerzfreiheit helfen. Danach könne die Medikation schrittweise reduziert werden. Eine Alternative für diese Patientinnen könnte die Umstellung von einem nichtsteroidalen Aromatasehemmer auf den steroidalen Wirkstoff Exemestan sein. *Red.* ◀

Meet-the-Expert: „Optimierung der Lebensqualität in der adjuvanten endokrinen Therapie“, anlässlich der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie am 2. Juli 2010 in Hamburg. Veranstalter: Pfizer Pharma GmbH.

Rezidiertes Ovarialkarzinom: Mit Trabectedin längeres Überleben bei guter Lebensqualität

Seit November 2009 gibt es für Patientinnen mit rezidivierendem, platin-sensiblen Ovarialkarzinom eine neue Therapieoption: Trabectedin (Yondelis®) in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (PLD) verlängert signifikant die progressionsfreie Überlebenszeit und ist gut verträglich.

In einer Phase-3-Studie wurden 672 Frauen mit rezidivierendem Ovarialkarzinom eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug 57 Jahre. Fast alle Patientinnen hatten eine Vorbehandlung mit dem Standard Carboplatin plus Paclitaxel erhalten. Das Karzinom war bei rund zwei Drittel der Patientinnen platin-sensitiv. Die Frauen erhielten alle 3 Wochen 1,1 mg/m² Trabectedin als 3-stündige Infusion direkt nach der Gabe von

30 mg/m² PLD i.v. oder 50 mg/m² PLD i.v. als Monotherapie alle 4 Wochen. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Der Vorteil der Kombinationstherapie war signifikant: Das PFS (median) betrug 7,3 Monate, für die PLD-Monotherapie 5,8 Monate. Das Risiko eines Fortschreitens der Krankheit war um 21 % niedriger. Hinzu kommt eine signifikant bessere Ansprechrate von 27,6 % (Monotherapie: 18,8 %). Eine unabhängige onkologische Bewertung ergab mit 7,4 vs. 5,6 Monaten ähnliche PFS-Werte. Frauen, die zuvor ein platinfreies Intervall von über sechs Monaten hatten, profitierten besonders: Das PFS betrug für die Frauen, die mit Kombinationstherapie behandelt wurden 9,2 Monate, in der Vergleichsgruppe 7,5 Monate. Eine

Subgruppenanalyse weist darauf hin, dass Trabectedin offenbar den Frauen mit platin-sensitivem Ovarialkarzinom nützt. Bei platinresistentem Karzinom fand sich kein Vorteil.

Als Nebenwirkungen traten vor allem Neutropenien, Leuko- und Thrombozytopenien. Eine Transaminasenerhöhung war meistens vorübergehend, nicht hepatotoxisch und nicht kumulativ. Selten wurde das Hand-Fuß-Syndrom beobachtet (4 % vs. 20 % mit PLD allein). Die Kombination eignet sich auch für ältere Frauen wie ein Vergleich des Sicherheitsprofils von Patientinnen unter und ab 65 Jahren zeigt. Bis auf das Fatigue-Syndrom zeigten sich in der Gruppe der älteren Patientinnen keine deutlichen Unterschiede. *Red.* ◀

Quelle: Pressekonferenz „DKK aktuell: Herausforderungen neu begegnen – Trabectedin in der Therapie von Ovarialkarzinom und Weichteilsarkom“ am 25. Februar in Berlin. Veranstalter: PharmaMar.



Ecteinascidia turbinata
– eine karibische See-scheidenart.

Vorwarnzeit von Biomarkern für Ovarialkrebs

Bei Ovarialkrebs stellt das Krankheitsstadium bei der Diagnosestellung einen der aussagekräftigsten Prognosefaktoren dar. Somit ist die Früherkennung von höchstem Interesse. In diesem Zusammenhang wurden potenzielle Biomarker für Ovarialkrebs bezüglich ihres Verhaltens in der Zeit vor der Diagnose von Ovarialkrebs untersucht (Anderson GL, et al. 2010):

CA125, humanes Epididymis-Protein (HE4), Mesothelin, B7-H4, Decoy-Rezeptor 3 (DcR3) und Spondin-2 wurden als potenzielle Biomarker für Ovarialkrebs identifiziert. Erhöhte Konzentrationen an CA125 bis zu fünf Jahre vor der Ovarialkrebs-Diagnose wurden berichtet. Andererseits erfolgt ein Ansteigen der CA125-Konzentration auch bei benignen Erkrankungen.

Die Konzentrationen von CA125, humanem Epididymis-Protein 4 (HE4), Mesothelin, B7-H4, Decoy-Rezeptor 3 (DcR3) und Spondin-2 wurden in Blutproben (1 bis 11 pro Patientin) bestimmt, die von 34 Frauen mit Ovarialkrebs bis zu 18 Jahre vor der Diagnosestellung eingefroren worden waren. Die Patientinnen wie auch 70 Kontrollen hatten an der prospektiven

Carotin and Retinol Efficacy Trial teilgenommen. Ihnen waren zunächst jährlich und später zweijährlich Blutproben abgenommen worden.

Von den 34 Ovarialkarzinomen waren 16 serös – 15 davon fortgeschritten. Alle Patientinnen und Kontrollen waren postmenopausal. Die Konzentration der sechs getesteten Marker war bei den Patientinnen etwas höher als bei den Kontrollen. Dieser Unterschied kam allerdings nur beim Spondin-2 in die Nähe statistischer Signifikanz. Die Konzentrationen an CA125, HE4 und Mesothelin, nicht aber die von B7-H4, DcR3 und Spondin-2 begannen bei den Ovarialkrebs-Patientinnen ca. drei Jahre vor der Diagnosestellung im Vergleich zu den entsprechenden Konzent-

rationen bei den Kontrollen allmählich anzusteigen. Die Genauigkeit nahm mit der Nähe zum Diagnosetermin zu, wobei ein substanzielles Ansteigen erst etwa ein Jahr vor der Diagnose ermittelt wurde. In Analysen mit Receiver Operating Characteristics (ROC)-Kurven war die Fähigkeit einzelner Marker, zwischen Patientinnen und Kontrollen unterscheiden zu können, sehr begrenzt.

FAZIT: Obwohl CA125, humanes Epididymis-Protein und Mesothelin drei Jahre vor der Diagnose von Ovarialkrebs anzusteigen begannen, liegt die realistische Frühwarnzeit der Marker offenbar wohl eher unter einem Jahr.

→ Die Genauigkeit der getesteten Marker reicht nicht aus, um frühzeitig einen operativen Eingriff zur definitiven Diagnose zu rechtfertigen. Bei der Suche nach Biomarkern für Ovarialkrebs sollte der Fokus daher eher auf verlängerten Vorlaufzeiten denn auf einer höheren Sensitivität in der Nähe zur Diagnose liegen. *jfs* ◀

Anderson GL, McIntosh M, Wu L, et al. 2010. Assessing lead time of selected ovarian cancer biomarkers: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* 102:26-38.

Helfen Symptome bei der frühen Entdeckung von Ovarialkrebs?

Die Gynecologic Cancer Foundation, die Society of Gynecologic Oncologists, und die American Cancer Society erzielten einen Konsensus über Symptome, die auf Ovarialkrebs hindeuten können (Statement unter: http://www.wcn.org/articles/types_of_cancer/ovarian/symptoms/consensus_statement.html). Anhand einer Fall-Kontrollstudie wurde der prädiktive Wert eines Symptom-Index und von Symptomen aus der Konsensus-Empfehlung zur Entdeckung von Ovarialkrebs analysiert (Rossing MA, et al. 2010):

Goff et al (2007) entwickelten einen Symptom-Index für Ovarialkrebs, mit dem Frauen mit Ovarialkrebs anhand der Häufigkeit, der Schwere und der Dauer des Auftretens unspezifischer Symptome aus dem abdominalen oder gastrointestinalen Bereich identifiziert werden sollen.

In der Fall-Kontrollstudie wurden Interviews mit 812 Ovarialkrebs-Patientinnen (35 bis 74 Jahre) und mit 1 313 Kontroll-

probandinnen geführt. Der vorgeschlagene Symptom-Index wurde als positiv angesehen, wenn berichtet wurde, dass Schmerzen im Becken oder Bauch, Aufgeblasensein oder Völlegefühl zumindest eine Woche lang täglich während eines Zeitfensters von weniger als einem Jahr vor der Diagnose verspürt worden sind. Für die Kontrollen galt ein Referenzdatum. Die Konsensus-Kriterien galten als erfüllt, wenn ein obiges Symptom,

Harndrang oder häufiges Wasserlassen mindestens einen Monat lang aufgetreten sind. Ein positiver prädiktiver Wert wurde errechnet.

Die meisten Patientinnen, bei denen ein positiver Symptom-Index vorlag, oder die die Konsensus-Kriterien erfüllten, verspürten die Symptome erst innerhalb der letzten fünf Monate vor der Diagnosestellung. Ovarialkrebs-Patientinnen, deren Krankheit in einem frühen Stadium entdeckt worden war, hatten mit Ausnahme von Übelkeit seltener Symptome wahrgenommen als Frauen mit Ovarialkrebs im Spätstadium.

Der berechnete positive prädiktive Wert des Symptom-Index oder der Konsensus-Kriterien betrug insgesamt 0,6 % bis 1,1 % und für Ovarialkrebs im Frühstadium 0,5 %.

FAZIT: Werden Symptome zum Anlass genommen, um das Vorliegen von

Ovarialkrebs abzuklären, führte das laut aktueller Analyse zur Entdeckung der Krankheit in einem von 100 Fällen, in denen Frauen entsprechende Symptome verspüren.

→ Auch wenn Frauen mit Ovarialkrebs selbst im frühen Stadium sehr viel häu-

figer Symptome aus dem Index oder den Konsensus-Empfehlungen aufweisen als Frauen allgemein, lässt das typischerweise kurze Intervall zwischen dem ersten Auftreten der Symptome und der Diagnosestellung darauf schließen, dass die offenbar rasche Progression fortgeschrit-

tener Ovarialkarzinome einer frühen Entdeckung entgegensteht. *jfs* ◀

Rossing MA, Wicklund KG, Cushing-Haugen KL, Weiss NS, 2010. Predictive value of symptoms for early detection of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 102:222–229.

Paclitaxel dosisdicht bei fortgeschrittenem Ovarialkrebs

Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom erhalten gegenwärtig als First-line-Therapie standardmäßig in dreiwöchentlichen Abständen Paclitaxel und Carboplatin. Eine Reihe von Bemühungen, die Effektivität dieses Therapieschemas durch Einführung neuer zytotoxischer Substanzen zu übertreffen, brachte nicht das erhoffte Ergebnis. Einen anderen Ansatz verfolgte die Japanese Gynecologic Oncology Group, indem sie ein dosisdichtes wöchentliches Therapieregime mit dem Standardregime verglich (Katsumata N, et al. 2009):

Der Prüfung liegt die Hypothese für Dosisdichte zugrunde, wonach kürzere Intervalle zwischen der Verabreichung zytotoxischer Substanzen die Krebslast effektiver reduzieren sollten als die bloße Erhöhung der Dosis.

In die Phase-III-Studie wurden Patientinnen mit epitheliale Ovarialkrebs (Stadium II bis IV), Eileiterkrebs und primärem peritonealem Krebs aufgenommen. Die Teilnehmerinnen erhielten randomisiert jeweils sechs Zyklen des konventionellen Regimes: Paclitaxel (180 mg/m²; 3-stündige Infusion) plus Carboplatin (area under curve [AUC] 6 mg/ml/min) am Tag 1 eines 21-tägigen Zyklusses

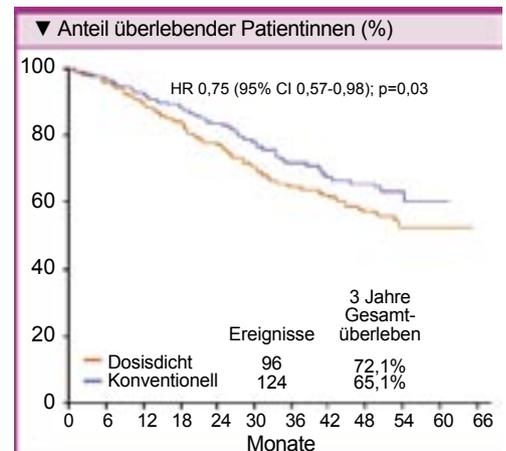
oder des dosisdichten Regimes: Paclitaxel (80 mg/m²; 1-stündige Infusion) an den Tagen 1, 8 und 15 des 21-tägigen Zyklusses plus Carboplatin am Tag 1.

Als primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben festgelegt worden.

In die Intention-to-Treat-Analyse gingen die Daten von 631 Patientinnen aus 85 Zentren ein. In beiden Gruppen wurden median sechs Behandlungszyklen durchgeführt. Sechs oder mehr Zyklen erhielten 73% der Patientinnen in der konventionellen Behandlungsgruppe (n=320) und 62% in der Gruppe mit dosisdichtem Regime (n=317). Die Be-

handlung wurde bei 165 Patientinnen in der dosisdichten Behandlungsgruppe und bei 117 Patientinnen in der konventionellen Behandlungsgruppe frühzeitig abgebrochen. Das geschah in 113 bzw. 69 Fällen aufgrund der Toxizität. Beim letzten Follow-up (Median 29 Monate im Dezember 2007) waren in der dosisdichten Behandlungsgruppe 160 Fälle mit einer Progression der Krankheit gegenüber 200 Fällen in der konventionellen Behandlungsgruppe registriert worden. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug entsprechend 28,0 Monate bzw. 17,2 Monate (p=0,0015). Das Gesamtüberleben betrug nach zwei Jahren (Dezember 2007) 83,6 % in der dosisdichten und 77,7 % in der konventionellen Behandlungsgruppe. Die neueren Zahlen aus dem Dezember 2008 (mittleres Follow-up: 42 Monate) weisen aus, dass in der dosisdichten Behandlungsgruppe 72,1 % und in der konventionellen Behandlungsgruppe 65,1 % der Frauen überlebt hatten (**Abb.**).

Als häufigste unerwünschte Ereignisse wurden Neutropenien verzeichnet (dosisdichtes Regime, 286 [92 %] von 312 Patientinnen; konventionelles Regime, 276 [88 %] von 314 Patientinnen). Im Vergleich zum konventionellen Behandlungsregime traten im dosisdichten Regime häufiger Anämien Grad 3 und 4



Gesamtüberleben bei 631 Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkrebs, die Paclitaxel plus Carboplatin entweder als konventionelles Regime alle drei Wochen oder als dosisdichtes Regime wöchentlich erhalten hatten (Katsumata N, et al. 2009).

auf (214 [69 %] vs. 137 [44 %]). Andere Toxizitäten kamen in beiden Gruppen ähnlich häufig vor.

FAZIT: Die dosisdichte wöchentliche Behandlung mit Paclitaxel plus Carboplatin erwies sich dem konventionellen dreiwöchigen Behandlungsregime mit Paclitaxel Carboplatin hinsichtlich des Gesamtüberlebens als überlegen.

→ Wöchentliche Behandlungsregime stellen eine neue Behandlungsoption für Frauen mit fortgeschrittenem Ovarialkrebs dar. In einem Kommentar weist Bookman MA (2009) darauf hin, dass allerdings abgeklärt werden muss, inwieweit die Dosierung in kürzeren Abständen dosisdicht sein muss. Er vermerkt, dass einzelne Patientinnen durchaus auch von wöchentlich 40 mg/m² profitieren können. *jfs* ◀

Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. 2009. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 374:1331-1338.
Bookman MA 2009. Dose-dense chemotherapy in advanced ovarian Cancer. *Lancet* 374:1303-1305.

Metastasierter dreifach negativer Brustkrebs: PARP1-Inhibitor BSI-201 neuer Hoffnungsträger

Dreifach negativer Brustkrebs (engl.: triple negative breast cancer) weist keine Expression von Estrogenrezeptoren und Progesteronrezeptoren, wie auch keine Amplifikation bzw. Überexpression von *ErbB2* auf. Diese Tumoren stellen als sehr aggressive Tumoren eine große Herausforderung dar, deren Behandlungsmöglichkeiten sich im Wesentlichen mit der Chemotherapie erschöpfen. In dieser Situation wird der innovativen Substanz BSI-201, durch deren Wirkung die Effektivität von Chemotherapien gesteigert wird, große Bedeutung beigemessen. Gegenwärtig wird BSI-201 bereits in der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie in Kombination mit Chemotherapie bei Patientinnen mit metastasiertem dreifach negativem Brustkrebs geprüft.

Der Poly(ADP-Ribose)-Polymerase-Inhibitor (PARP)-Inhibitor BSI-201 ist ein neuartiger experimenteller Wirkstoff, der die Effektivität zytotoxischer Agentien insofern verstärken kann, als er die Zellen an der Reparatur von DNA-Schäden hindert.

Vielversprechende Phase-II-Studienergebnisse

In der klinischen Phase-II-Prüfung wurden 116 Patientinnen mit metastasiertem, dreifach negativem Brustkrebs (definiert als ER/PR<10 % und Her2 als 1) FISH negativ oder 2) IHC 2+/3+ und FISH negativ oder

3) IHC 0/1+) randomisiert mit BSI-201 in Kombination mit Gemcitabin und Carboplatin (GC) oder nur mit GC behandelt. Für diejenigen Patientinnen, die eine Chemotherapie ohne BSI-201 erhielten, war bei Einsetzen einer Krankheitsprogression die Umstellung auf den PARP-Inhibitor zulässig.

Der klinische Nutzen – definiert als vollständige oder partielle Remission oder eine stabile Krankheit für die Dauer von mindestens sechs Monaten – war in der Gruppe der mit BSI-201 behandelten hochsignifikant größer als in der Gruppe ohne BSI-201 (62 % vs. 21 %; $p=0,0002$). Beim Vergleich der An-

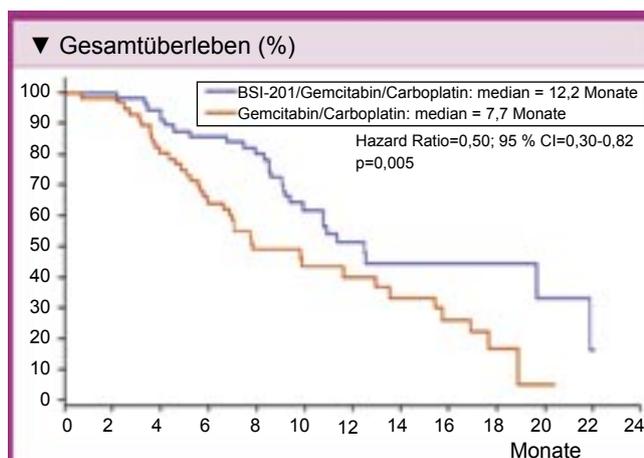
sprechraten (vollständig und partiell) betrug das Verhältnis 48 % zu 16 % zugunsten der mit BSI-201 behandelten Gruppe. Die Frauen dieser Gruppe hatten zudem das signifikant bessere progressionsfreie Überleben wie auch Gesamtüberleben mit 6,9 Monaten bzw. 12,2 Monaten im Vergleich zu 3,3 Monaten bzw. 7,7 Monaten bei den Frauen, die nur die Chemotherapie erhalten hatten (Abb.).

Als häufigste schwere Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 traten Neutropenie (25 von 57 Patientinnen bei Behandlung mit GC plus BSI-201 und bei 31 von 59 Patientinnen bei Behandlung mit GC alleine). Ferner wurden Thrombozytopenie und Anämie Grad 3/4 beobachtet. Durch die zusätzliche Gabe von BSI-201 nahmen weder Häufigkeit noch Schweregrad der mit der Chemotherapie assoziierten Nebenwirkungen zu.

Fortschritte in der klinischen Entwicklung von BSI-201

Der klinische Entwicklungsprozess des PARP1-Inhibitors BSI-201 zur Behandlung von metastasiertem, dreifach negativem Brustkrebs schreitet planmäßig voran. Aufgrund des sich abzeichnenden hohen Potenzials der Substanz in der Therapie einer schwerwiegenden Krankheit wurde dem Wirkstoff BSI-201 von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) inzwischen ein beschleunigtes Prüfverfahren bewilligt.

Im Juli 2009 begann in den USA eine multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von BSI-201 in Kombination mit GC bei Patientinnen, die im metastasierten Stadium bereits 0 bis 2 Therapien hinter sich haben. Sie erhalten in randomisierter Weise GC mit oder ohne BSI-201. mk ◀



Phase-II-Studie mit BSI-201: Gesamtüberleben in der Intention-to-Treat-Population (nach O'Shaughnessy J, et al. SABCS 2009 Abstract 3122).

Quelle: Fachpresse-Hintergrundgespräch: „Das Triple Negative Mammakarzinom: Herausforderungen und neue Hoffnungsträger“ am 17. Juni 2010 in München. Veranstalter: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Indikationserweiterung für Docetaxel bei frühem Brustkrebs TAC versus FAC adjuvant bei Hochrisiko- nodalnegativem Mammakarzinom

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) der europäischen Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency, EMA) hat Docetaxel (Taxotere®) in Kombination mit Doxorubicin/Cyclophosphamid (TAC) für die adjuvante Behandlung von Frauen mit operablem nodalnegativen Brustkrebs empfohlen. Grundlage hierfür waren Daten einer Phase-III-Studie der spanischen GEICAM-Gruppe, in der das TAC-Regime gegenüber dem bisherigen Standard FAC (5-Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid) zu einer signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens führte.

„Die GEICAM-Studie 9805 weist erstmals einen signifikanten Benefit eines Taxans bei nodalnegativen Hochrisikopatientinnen mit frühem Brustkrebs aus“, erklärte Prof. Nadia Harbeck (Köln) auf einer Pressekonferenz von Sanofi-Aventis anlässlich der CHMP-Empfehlung zur Indikationserweiterung von Docetaxel (Taxotere®). Die Studie schloss 1 059 Patientinnen ein, die randomisiert je 6 Zyklen des Standardregimes FAC oder des Docetaxel-haltigen TAC-Regimes erhielten. Alle Frauen waren nodalnegativ, gehörten aber aufgrund des Vorliegens von mindestens einem von vier St.-Gallen-Kriterien (Tumor-Grading 2 oder 3, Tumor >2 cm, Alter <35 Jahre, hormonrezeptornegativ) der Hochrisikogruppe an.

Rückfallrisiko um ein Drittel gesenkt

Nach einem Follow-up von median 67 Monaten hatten 86 % der Kontrollpatientinnen krankheitsfrei überlebt. Durch die Therapie mit dem TAC-Regime wurde das krankheitsfreie Überleben signifikant um absolut 5 % auf 91 % verbessert (Abb.). Das Rückfallrisiko sank durch die Docetaxel-Gabe um relativ 33 %. Der Vorteil des TAC-Regimes blieb im weiteren Verlauf erhalten: Nach 84 Monaten war der Unterschied im krankheitsfreien Überleben auf 9 % gestiegen (89 % vs. 80 % mit FAC). „Mit dem TAC-Regime wird also ein exzellentes krankheitsfreies Überleben nach fünf und sieben Jahren erreicht“, kommentierte Harbeck. Die Daten für das Gesamtüberleben sind zurzeit noch nicht reif. Doch es zeigt sich mit einer Reduktion des Mor-

talitätsrisikos um relativ 30 % bereits ein Trend zugunsten des Docetaxel-Regimes (HR: 0,70; p=0,21).

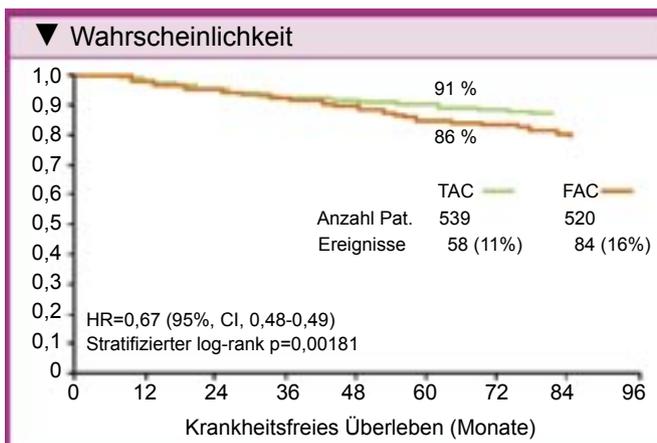
Bei zusätzlicher Primärprophylaxe mit G-CSF erwies sich das TAC-Regime als insgesamt gut verträglich. Wird des Weiteren noch ein Antibiotikum verabreicht, lässt sich die Rate febriler Neutropenien nach Harbecks Erfahrung auf ein Minimum reduzieren. Für die gute Handhabbarkeit des Docetaxel-Regimes spricht auch die Tatsache, dass ähnlich wie im FAC-Arm über 95 % der Patientinnen die vorgesehenen sechs Therapiezyklen abschlossen.

AGO empfiehlt Taxan-Therapie

Aufgrund der neuen Daten plädierte Harbeck dafür, nodalnegative Patientinnen, die aufgrund ihres erhöhten Risikos eine adjuvante Chemotherapie benötigen, künftig mit einem Docetaxelhaltigen Regime anstelle der bisher üblichen FAC- oder FEC-(5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid) Protokolle zu behandeln. Das entspricht auch den AGO-Empfehlungen, die die taxanhaltige Therapie bei der N0-Patientin mit hohem Rezidivrisiko mit dem Empfehlungsgrad + bewerten, informierte Prof. Christoph Thomssen (Halle). Für eindeutig indiziert hält Harbeck die Docetaxel-haltige Therapie bei nodalnegativen Patientinnen mit HER2-Überexpression und ungünstigem Grading (G3). Bei Patientinnen mit HER2-negativem Tumor oder intermediärem Grading (G2) plädierte sie für die zusätzliche Testung auf uPA/PAI-1. Patientinnen mit hoher Expression beider Marker sollten aufgrund ihrer schlechten Prognose ebenfalls zytostatisch behandelt werden und ein Docetaxel-Regime erhalten.

Docetaxel ist bereits in Kombination mit Doxorubicin/Cyclophosphamid für die adjuvante Therapie von Patientinnen mit operablem nodalpositivem Brustkrebs zugelassen. Die Zulassung auch für die adjuvante Therapie nodalnegativer Hochrisikopatientinnen wird für Mitte Juli 2010 erwartet.

Red. ◀



Die Studie erreichte ihr primäres Ziel: Unter der Therapie mit dem TAC-Regime wurde das krankheitsfreie Überleben gegenüber dem FAC-Regime signifikant um absolut 5% auf 91% verbessert (nach Martin M et al.; ASCO 2008; Abstr. und Poster #542).

Quelle: Fach-Presseroundtable „Aktuelle Therapieperspektiven in der Behandlung des frühen Mammakarzinoms mit Docetaxel“ am 31. Mai 2010 in Köln. Veranstalter: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.

Ibandronat im Praxisalltag: Schmerzreduktion, renale Verträglichkeit und Verbesserung der Lebensqualität bei metastasiertem Brustkrebs



Prof. Dr. med.
Ingo J. Diel
(Mannheim)



Dr. med.
Hans-Bernd
Sittig
(Geesthacht)

Das Kriterium Lebensqualität in der Onkologie

Kranke Menschen definieren ihre Lebensqualität anders als gesunde. Für die meisten chronisch kranken Patienten bedeutet Lebensqualität vor allem, mit der Erkrankung am Leben teilzunehmen, berichtete Dr. Hans-Bernd Sittig (Geesthacht) auf einem Pressegespräch der Roche Pharma AG in Hamburg. Schmerz- und Beschwerdefreiheit sind dabei die wichtigsten Faktoren für die Lebensqualität krebserkrankter Menschen.

Zu den Leitsymptomen bei voranschreitender Krebserkrankung zählen vor allem Schmerzen. Die palliative Medizin kann hier durch gezielte Maßnahmen Linderung verschaffen. Oberstes Ziel sei es, eine möglichst hohe Funktionsfähigkeit und Lebensqualität der Patienten zu erhalten, wenn eine Heilung der Krankheit nicht mehr möglich ist, erklärte Sittig. Dies sollte unter der Voraussetzung eines günstigen Nebenwirkungsprofils erfolgen.

Schmerzen durch Knochenmetastasen beeinträchtigen entscheidend die Lebensqualität

Bei der Versorgung von Brustkrebs-Patientinnen mit Knochenmetastasen gelten Bisphosphonate (BP) heute als Standard. Das Nebenwirkungsspektrum der BP ist

sehr unterschiedlich. In randomisierten klinischen Studien der Phase III hat sich Ibandronat (Bondronat®), das oral (50 mg) wie auch intravenös (6 mg) verfügbar ist, bei der Vermeidung skelettaler Ereignisse sowie der Reduktion von Knochenschmerzen als lang anhaltend wirksam erwiesen. Bei der Dokumentation dieser Studien wurden neben Effektivitäts- und Verträglichkeitsdaten auch Lebensqualitätsparameter erhoben. Eine gepoolte Analyse von drei Phase-III-Studien wurde auf der 30. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie in Hamburg als eins von vier ausgezeichneten Postern von Prof. Ingo J. Diel (Mannheim) vorgestellt.

Die Behandlung mit Ibandronat i.v. führte zu einer deutlichen Verbesserung der körperlichen ($p \leq 0,05$), emotionalen ($p \leq 0,05$) und sozialen Funktionen ($p \leq 0,001$) (Abb.). Unter Ibandronat i.v. und oral sank der Knochenschmerz-Score im Vergleich zu Placebo signifikant. Der Rückgang des mittleren Knochenschmerz-Scores erfolgte rasch und blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum von 96 Wochen unter dem Ausgangswert.

Brustkrebspatienten profitieren von der Behandlung mit Ibandronat

In der klinischen Praxis bestätigt sich die dauerhafte Schmerzreduktion und das günstige renale Verträglichkeitsprofil von Ibandronat. Zu diesen Ergebnissen kommt die aktuelle Endauswertung einer großen nicht-interventionellen Studie mit 3 515 Patienten von Diel et al., die auf dem ASCO 2010 vorgestellt wurde [Abstract #1026].

Signifikante Reduktion der Knochenschmerzen

Die Mehrheit der Patienten war zu Studienbeginn BP-naiv ($n=2\ 320$), 418 der Patienten waren bereits mit Ibandronat oder anderen Bisphosphonaten ($n=777$), hauptsächlich Zoledronsäure und Pami-

dronat, vorbehandelt. Der zu Studienbeginn dokumentierte Anfangs-Schmerz-Score war bei BP-naiven Patienten am höchsten ($3,2 \pm 2,4$) im Vergleich zu denjenigen mit einer Vorbehandlung mit anderen BP ($3,1 \pm 2,4$) oder Ibandronat ($2,5 \pm 2,1$; $p < 0,0001$). Die Schmerzintensität – gemessen mittels VAS-Score – nahm im Laufe des Beobachtungszeitraums signifikant ab (VAS: $3,1 \pm 2,4$ auf $2,3 \pm 2$; $p < 0,0001$), wobei die Wirksamkeit von intravenösem und oralem Ibandronat vergleichbar gut war. Der Analgetika-Verbrauch konnte ebenfalls signifikant reduziert werden und mehr Patienten benötigten zu Studienende keine weitere ergänzende Schmerzmittelbehandlung (57 % vs. 54 %).

Stabile Kreatininwerte beweisen Nierenverträglichkeit

Die Kreatinin-Clearance zu Baseline unterschied sich signifikant zwischen den Patientinnen, die mit Zoledronsäure ($72,4 \pm 31,7$ ml/min) und denjenigen, die mit Ibandronat ($77,8 \pm 28,8$ ml/min; $p = 0,0090$) vorbehandelt waren, sowie denen ohne BP-Vorbehandlung ($79,5 \pm 30,7$ ml/min; $p < 0,0001$). Nach Ende der 24-wöchigen Beobachtungszeit wurden keine Veränderungen der Nierenfunktion durch die Gabe von Ibandronat beobachtet. Auch diejenigen Patienten, die eine zu Beginn schlechtere Nierenfunktion aufwiesen, blieben stabil.

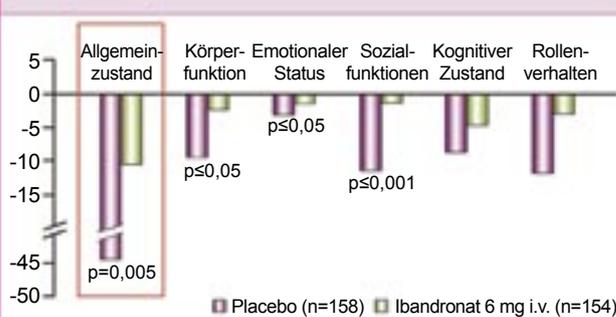
Wenig Nebenwirkungen – mehr Lebensqualität

Eine aktuelle Gegenüberstellung der Nebenwirkungen der am häufigsten verordneten Bisphosphonate Zoledronsäure und Ibandronat attestiert Ibandronat eine deutlich geringere Nebenwirkungslast. Die Vorteile von Ibandronat liegen insbesondere in der renalen Verträglichkeit auf Placebo-Niveau. Deshalb könne es auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verabreicht werden, so Diel. Ferner ist das Risiko für das Auftreten von Kieferosteonekrosen (8,5 % vs 68,2 %) geringer als bei Zoledronsäure. Auch Akute-Phase-Reaktionen sind selten.

mk ◀

Quelle: Pressegespräch „Update Bondronat 2010“ am 1. Juli 2010 in Hamburg anlässlich des Senologiekongresses. Veranstalter: Roche Pharma AG

▼ Mittlere Veränderung des EORT QLQ-C30-Scores



Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30-Scores zur Lebensqualität nach 96-wöchiger Behandlung mit Ibandronat i.v. im Vergleich zum Ausgangswert (Null-Linie) und im Vergleich zu Placebo (Diel IJ, 2010).

GOG-0218 Erhaltungstherapie mit Bevacizumab verbessert PFS bei fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen

Auf der diesjährigen Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) wurden die Daten der internationalen Phase-III-Studie GOG 0218 der Gynecologic Oncology Group (GOG) präsentiert: Erstmals wurden in der Therapie des metastasierten Ovarialkarzinoms positive Ergebnisse mit einem Angiogenese-Hemmer erzielt. Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde mit einer Bevacizumab-Erhaltungstherapie signifikant um 3,8 Monate im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie verlängert (Burger RA, et al. 2010):

In der multizentrischen, doppelblinden Studie mit 1 873 nicht vorbehandelten Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelalem Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, erfolgte die Randomisierung in drei Arme: Die Teilnehmerinnen des ersten Arms erhielten die Standard-Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel plus Placebo gefolgt von Placebo, im zweiten Arm Carboplatin und Pac-

litaxel plus Bevacizumab gefolgt von Placebo und im dritten Arm Carboplatin und Paclitaxel plus Bevacizumab gefolgt von Bevacizumab (Abb. 1). Die Behandlungsdauer erstreckte sich in allen drei Armen über bis zu 15 Monate.

Erhaltungstherapie mit Bevacizumab verlängert PFS signifikant

Im dritten Arm der Studie profitierten die Patientinnen von der Bevacizumab-Erhaltungstherapie hinsichtlich eines signifikant längeren progressionsfreien Überlebens als in den beiden anderen Studienarmen (Abb. 2). Das mediane PFS lag bei 14,1 Monaten im Vergleich zu 10,3 Monaten im Arm I, dessen Patientinnen die Standard-Chemotherapie erhalten hatten. Das Ergebnis entspricht einer Risikoreduktion bei der Tumorprogression um 28% und korreliert mit einer 37%igen Verbesserung der Wahrscheinlichkeit, länger ohne

Fortschreiten der Erkrankung leben zu können.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens können derzeit erst sehr begrenzte Aussagen getroffen werden. Von den Patientinnen in Arm I bis Arm III waren zum Zeitpunkt der aktuellen Datenerfassung 25 %, 24 % bzw. 22,2 % verstorben, wobei kein statistisch signifikanter Unterschied besteht.

Patientinnen aller Subgruppen profitierten

Bei einer Analyse verschiedener Subgruppen von Patientinnen gesondert nach Tumorstadium, AGO-Performance-Status und Alter zeigte sich, dass keine der Gruppen in besonderem Maße von der Behandlung profitierte. Das Hazard Ratio gegenüber dem Standard-Therapiearm war in allen Subgruppen unter der Bevacizumab-Erhaltungstherapie signifikant günstiger.

Behandlung allgemein gut toleriert

Die Autoren betonten, dass die Therapiebedingten Nebenwirkungen im Rahmen der bekannten Ereignisse lagen, wie sie typischerweise bei der Behandlung mit Bevacizumab in Kombination mit Chemotherapien auftreten. In der Gruppe der Patientinnen mit Bevacizumab-Erhaltungstherapie trat geringfügig vermehrt Proteinurie auf.

Fazit

Die Therapie-Fortschritte beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom waren im letzten Jahrzehnt sehr begrenzt. Sollten die Ergebnisse einer weiteren Phase-III-Studie, die noch in diesem Jahr erwartet werden, ähnlich positiv ausfallen, bestünde Hoffnung auf eine vielversprechende neue Therapieoption bei Eierstockkrebs.

jfs ◀

Burger RA, et al. 2010. Phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer; a Gynecologic Oncology Group (GOG) study ASCO 2010, Abstract LBA001.

Quelle: Vortrag von Prof. Dr. Nadia Harbeck, Brustzentrum Köln/Frechen, Universität Köln, „Gynäkologische Tumore“ anlässlich der Post-ASCO Pressekonferenz 2010 „Aktuelles aus Grundlagenforschung und Klinik“ am 1. Juli 2010 in Köln. Veranstalter: Roche Pharma AG.

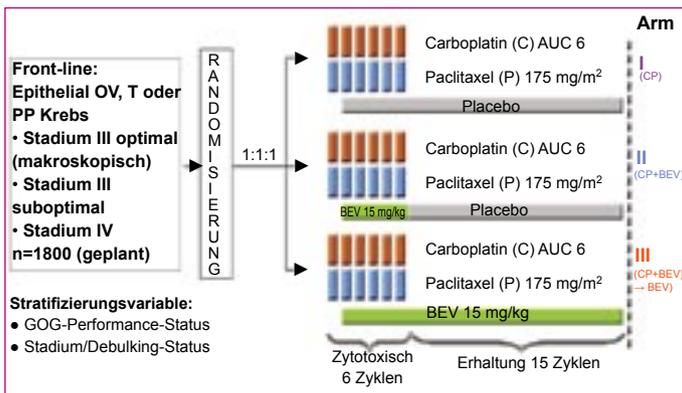


Abb. 1: Design von GOG-0218. OV = Ovarialkrebs, T = Tubenkarzinom, PP = primäres Peritonealkarzinom (Burger RA, et al. 2010).

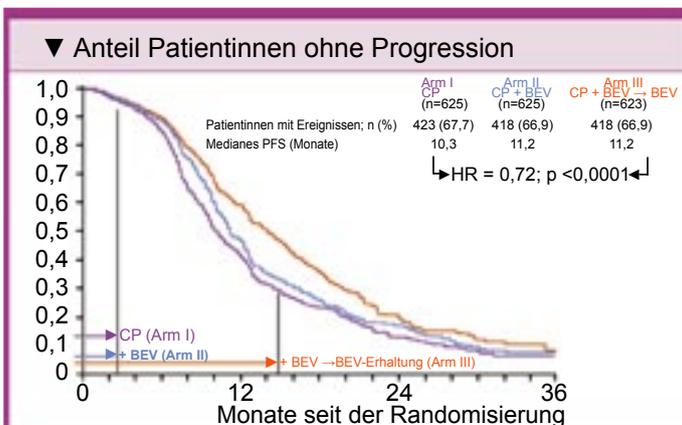


Abb. 2: Progressionsfreies Überleben durch die Untersucher beurteilt (Burger RA, et al. 2010).

Fortgeschrittenes Mammakarzinom in der Postmenopause

Verbesserte Krankheitskontrolle mit Fulvestrant 500 mg

Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) empfiehlt bei postmenopausalen Patientinnen mit Hormon-positivem Mammakarzinom Fulvestrant (FaslodexTM) für die First- und Second-line-Therapie (nach Tamoxifen und nach Aromatasehemmer). Grundlage dieser Empfehlung nach Versagen von Tamoxifen und/oder einem Aromatasehemmer ist neben positiven Studienergebnissen und Erfahrungen im Praxisalltag auch das günstige Nutzen-Risiko-Verhältnis [1].

Blockade plus Destabilisierung des Östrogenrezeptors

Mit Fulvestrant wurde ein gegenüber anderen endokrinen Therapien unterschiedlicher Wirkmechanismus eingeführt. Die Substanz wirkt komplett antiöstrogen, indem sie die Rekrutierung von Aktivierungsfaktoren und zugleich den Östrogenrezeptor (ER) destabilisiert, so dass er beschleunigt enzymatisch abgebaut wird.

Ausgeprägte Dosis-Wirkungs-Beziehung

Wie eine präoperative Studie mit 50, 125 und 250 mg Fulvestrant i.m. gezeigt hat, ist die Downregulation der ER dosisabhängig [3]. Aufgrund dieser Dosis-Wirkungs-

Beziehung wurde zwischen der Europäischen Zulassungsbehörde EMA (früher EMEA) und AstraZeneca die Vereinbarung getroffen, Fulvestrant nach der Zulassung in der Dosierung von 250 mg Injektionslösung auch in höherer Dosierung klinisch zu prüfen.

CONFIRM: Verlängerte Zeit bis zur Progression mit 500 mg Fulvestrant

Die Ergebnisse der CONFIRM-Studie (ComparisonN of Faslodex In Recurrent or Metastatic breast cancer) zeigen, dass postmenopausale Patientinnen mit einem fortgeschrittenen, Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom in der Second-line-Therapie von einer höher dosierten Therapie mit Fulvestrant profitieren können. Mit Fulvestrant 500 mg verlängerte sich die Zeit bis zur Progression gegenüber der bisher zugelassenen Dosierung signifikant (Abb.). Sie wurde von median 5,5 Monaten im Kontrollarm auf 6,5 Monate mit der 500 mg-Dosis von Fulvestrant verlängert. Der Unterschied entspricht einer signifikanten Reduktion des Progressionsrisikos um relativ 20 % (HR 0,80; p=0,006). Die 1-Jahres-Rate für das progressionsfreie Überleben stieg um absolut 9 % an: Nach einem Jahr lebten im Kontrollarm noch 25 % der Patientinnen ohne Progress, während es bei höher dosierter Therapie 34 % waren.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigte sich ein Trend zugunsten der höheren Dosierung [medianes Überleben 25,1 vs. 22,8 Monate, HR: 0,84 (0,69-1,03)] [4].

Auf Grundlage der CONFIRM-Daten erfolgte im März 2010 die Zulassung für Fulvestrant 500 mg. Die Dosis wird monatlich in zwei 250 mg Injektionen i.m. verabreicht und ersetzt die bisher zugelassene 250 mg-Dosierung.

CONFIRM: Günstiges Nebenwirkungsprofil auch in der höheren Dosierung

Die im Vergleich zu anderen Therapieoptionen gute Verträglichkeit von Fulvestrant 250 mg bestätigte sich auch bei der Dosierung mit 500 mg. Beide Dosie-

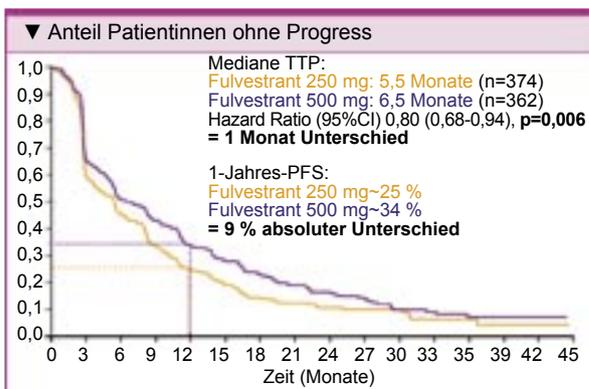
rungen zeigten ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil.

Zuvor hatten sich in Studien mit Fulvestrant 250 mg signifikante Vorteile gegenüber Tamoxifen bei der Häufigkeit von Hitzewallungen und gegenüber einem Aromatasehemmer bei der Vermeidung von Gelenksbeschwerden ergeben (2, 3).

Vergleich Fulvestrant versus Aromatasehemmer

Die Effektivität von Fulvestrant 250 mg wurde mit dem Aromatasehemmer Anastrozol (Arimidex[®]) verglichen. Die gemeinsame Analyse zweier Phase-III-Studien mit insgesamt 851 postmenopausalen Patientinnen mit fortgeschrittenem, unter Tamoxifen progredientem Mammakarzinom wies beide Substanzen bezüglich der meisten Wirkparameter als gleich effektiv aus [4].

Fulvestrant 500 mg zeigte sich in einer Phase-II-Studie der palliativen Erstlinientherapie gegenüber Anastrozol hinsichtlich der Zeit bis zur Progression signifikant überlegen [5]. Das weist darauf hin, dass Fulvestrant 500 mg bei Patientinnen mit antiöstrogener Vortherapie bereits an Stelle des Aromatasehemmers in der First-line-Therapie eingesetzt werden sollte. *mk* ◀



Die randomisierte, doppelblinde, Multicenter-Phase III-Studie CONFIRM verglich bei postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem fortgeschrittenem Mammakarzinom nach einer vorausgegangenen endokrinen Therapie Fulvestrant 250 mg (alle 28 Tage i.m. plus Placebo-Injektionen i.m. Tag 0, Tag 14 (2 x), Tag 28 und alle 28 Tage) mit Fulvestrant 500 mg (Tag 0, 14 und 28, dann alle 28 Tage i.m.). Als primärer Endpunkt wurde die Zeit bis zur Progression (TTP) definiert. PFS = progressionsfreies Überleben (nach DiLeo A, et al. 2009).

[1] AGO Guidelines, Version 2010 1.0; www.ago-online.org

[2] Howel A, et al. 2004. Comparison of Fulvestrant Versus Tamoxifen for the Treatment of Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women Previously Untreated With Endocrine Therapy: A Multinational, Double-Blind, Randomized Trial. J Clin Oncol 22:1605-1613.

[3] Robertson JFR, Osborne CK, Howell A, et al. 2003. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women. Cancer 98:229-238.

[4] Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L et al. CONFIRM: Phase III, randomized, parallel-group trial comparing fulvestrant 250mg vs fulvestrant 500mg in postmenopausal women with oestrogen receptor-positive advanced breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium 2009. Oral Session 2 on Thursday 10th December 2009. Abstract 25.

[5] Ellis MJ, et al. SABCS 2008, Poster 6126.

Quelle: Fortbildungsveranstaltung „Fortgeschrittenes Mammakarzinom - Frühzeitig Aussichten verbessern“ am 8. Mai 2010 in Berlin. Veranstalter: AstraZeneca GmbH

Metastasiertes Mammakarzinom

AGO erweitert Empfehlungen für Capecitabin

Aufgrund der positiven Datenlage sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie hat die AGO die bestehenden Empfehlungen für Capecitabin erweitert und Capecitabin (Xeloda®) als Monotherapie in die Leitlinie zur Erstlinienbehandlung des metastasierten Mammakarzinoms aufgenommen. Capecitabin wird bereits in den aktuellen Leitlinien der AGO Organkommission „Mamma“ (www.ago.online.org) mit dem höchsten Empfehlungsgrad (++) für die zytostatische Therapie nach Taxan- und Anthrazyklin-Vorbehandlung sowie für die palliative Chemotherapie nur nach Anthrazyklin-Vorbehandlung empfohlen. Die Vorteile der Capecitabin-Therapie stellte Prof. Fritz Jänicke (Hamburg) während einer Pressekonferenz der Roche Pharma AG vor.

Gute Wirksamkeit und Verträglichkeit

Zahlreiche Studien zeigen, dass Capecitabin-Therapie nicht nur wirksam sondern auch gut verträglich ist. Durch den tumor-

spezifischen Wirkmechanismus wird ein von Patientinnen gefürchteter Haarausfall unter der Capecitabin Monotherapie nicht beobachtet. Typische Nebenwirkungen einer Chemotherapie wie insbesondere Übelkeit und Erbrechen treten deutlich seltener auf. Die Patientinnen vertragen das orale Chemotherapeutikum gut und brechen die Therapie nur selten ab. Lediglich das Hand-Fuß-Syndrom (HFS) tritt unter Capecitabin häufiger auf. Es ist mit einer entsprechenden Dosisanpassung aber gut kontrollierbar und kann rasch korrigiert werden, berichtete Jänicke. Eine solche Reduzierung der Dosis bedeutet jedoch keinen Verlust der therapeutischen Wirkung: Xeloda 1000 mg/m² b.i.d. hat sich als ähnlich effektiv erwiesen wie Xeloda 1250 mg/m² b.i.d. Nach der Dosisreduktion treten insgesamt weniger Toxizitäten Grad 3/4 auf.

Hand-Fuß-Syndrom möglicher Indikator für Therapieerfolg

Die Auswertung einer Metaanalyse aller Zulassungsstudien und auch der deutschen

MoniCa-Studie zeigt, dass das Auftreten eines HFS mit einem besseren Ansprechen auf die Therapie und längerer Überlebenszeit der Patientinnen assoziiert ist. Das mediane Ansprechen lag bei Patientinnen mit HFS (alle Grade) bei 99,7 Wochen, bei Patientinnen ohne HFS bei 61,7 Wochen. mk ◀

Quelle: Pressegespräch „Xeloda® beim metastasierten Mammakarzinom - Effektive Therapie bei mehr Lebensqualität“ am 14. Juli 2010 in Hamburg. Veranstalter: Roche Pharma AG.

**58. Kongress der Deutschen
Gesellschaft für Gynäkologie
und Geburtshilfe**

München, 5. bis 8. Oktober 2010

Wissenschaftliche Leitung:
Prof. Dr. med. Rolf Kreienberg, Ulm
Prof. Dr. med. Georg Sauer, Ulm
Dr. med. Achim Wöckel, Ulm

Weitere Infos und Anmeldung:
CTW GmbH, Anita Drews
Tel.: 030 85 99 62-33
Fax: 030 85 07 98 26
E-Mail: dgggg@ctw-congress.de
www.dggg-kongress.de

**IMPRESSUM****topgyn.info**

5. Jahrgang 2010
www.topgyn.info
www.topgynonko.de

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 2010

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



