



FrauenHeilKunde – INFO

Newsletter zum Thema Mammakarzinom

Editorial



**Liebe Kolleginnen
und Kollegen,**

vor der Sommerpause schicken wir Ihnen noch einen Newsletter, den ich bei unserem Mammakarzinom-Update am 19.04.2013 versprochen hatte. Wir haben versucht, die wichtigsten Essentials der verschiedenen Tumortypen nochmals zusammenzufassen, damit Sie es kurz und knapp

haben. Zusätzlich führen wir auch die Tumortypen-Informationen auf, die aus unserer Sicht die Grundlagen für moderne Therapieentscheidungen sind.

Das umfassende Konzept, die Teilnehmer aus den verschiedenen Kliniken und die angeregte Diskussion haben uns bestärkt, diese Veranstaltung so weiterzuführen.

Ihnen wünsche ich schöne Sommerferien.

Mit kollegialem Gruß

Prof. Dr. Matthias W. Beckmann

Grundlagen der Versorgung – am Anfang steht das Konzept, am Ende steht die Heilung!

Für die optimale Betreuung der Patientin mit einem Mammakarzinom ist die interdisziplinäre Therapieplanung essenziell (Abbildung 1).

Ziel der interdisziplinären Therapieplanung ist die Vermeidung von Rückfällen und die Verbesserung der Überlebenschancen. Bisher galt das Prinzip „je höher das Rückfallrisiko, desto eher Chemotherapie“, das anhand der Faktoren Lymphknotenstatus, Tumorgroße, HER2/neu-Status, Alter, Grading und Hormonrezeptorstatus festgemacht wurde. In den vergangenen drei Jahrzehnten konnte das Rückfallrisiko bis hin zu der Einführung der anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie konsekutiv gesenkt werden.

Die aktuelle Forderung versucht, vorab die Patientinnen zu identifizieren, die eine Therapie brauchen, bei denen die Therapie wirkt oder bei denen spezifische

Nebenwirkungen auftreten können. Im Fokus der Therapieentscheidung ist deshalb die Genetik des Mammakarzinoms bzw. der Patientin. Mögliche Testverfahren sind u. a. Genexpressionsprofile aus dem Tumor, Genkopienvariationen, Genexpressionsprofile aus gesundem Stroma, Epigenetik-Chips, miRNA-Chips, SNP-Chips und Proteomics (z. B. PAI) wie auch SNP-Chips zur Untersuchung der Keimbahn-DNA. Die bestehende Datenlage zeigt deutlich, dass die Klassifizierung in die molekularen Subtypen (Luminal A, Luminal B, Her2 positiv und basal-like) prognostisch relevant ist und Therapieentscheidungen auf Basis dieser Klassifikation getroffen werden können. Aktuell werden verfügbare klinische und pathologische bzw. immunhistochemische Eigenschaften in Bezug zu den Subtypen gebracht (Abbildung 2).

Die Therapie der Patientin mit einem Luminal-A/B-Mammakarzinom

Ein Tumor mit positiven Östrogen- und Progesteronrezeptoren (HR), einem niedrigen Grading (G1), einer langsamen Wachstumsgeschwindigkeit (Ki67 bei 5 %) und einem negativen Her2neu-Status entspricht einem Luminal-A-Tumor. Dieser wird von einem Luminal-B-Tumor unterschieden, der HR-positiv ist, aber ein höheres Grading (G2) und eine raschere Wachstumsgeschwindigkeit (Ki67 > 5-20 %) aufweist (Abbildung 2). Diese Unterscheidung ist wesentlich, da dies die Indikation zu einer Chemotherapie ist. Im Fall eines Luminal-B-Tumors werden die üblichen Therapien mit einem Anthrazyklin und einem Taxan eingesetzt (Abbildung 3).

In Bezug auf die HR+-Karzinome gibt es auch neue Ergebnisse zur Therapie der jungen Frau (≤ 35 Jahre). Eine Metaanalyse der neoadjuvanten Studien der GBG (German Breast Group) zeigte, dass sehr junge Frauen einerseits ein schlechteres krankheitsfreies Überleben aufweisen, andererseits aber häufiger eine Komplettremission (pCR) unter neoadjuvanter Chemotherapie und folgend ein besseres Überleben erreichen. Somit ist das Mammakarzinom bei jungen Frauen biologisch anders; eine **Chemotherapie** muss auch bei HR+/Her2neu (Luminal A/B) erwogen werden.

Bei der prämenopausalen Frau ist entsprechend der S3-Leitlinie eine Therapie mit 5 Jahren Tamoxifen empfohlen. Dies ändert sich aktuell. Die Daten der ATLAS-Studie, die fünf Jahre mit zehn Jahren Tamoxifen verglichen hat, ($n = 6.846$) zeigen, dass durch die verlängerte endokrine Therapie (zehn versus fünf Jahre) das Risiko für Tod durch Mammakarzinom nach dem zehnten Jahr um weitere 29 % gesenkt wird.

In der Adjuvanz der postmenopausalen Frau mit einem Luminal-A/B-Mammakarzinom sind entsprechend der S3-Leitlinie endokrine Therapien mit einem Aromatasehemmer, Tamoxifen oder die sequenzielle Therapie möglich (Abbildung 4). Die aktuelle Analyse der BIG-1-98-Studie (fünf Jahre Tamoxifen versus fünf Jahre Letrozol) zeigte auf, dass Letrozol mit einer statistisch signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens assoziiert ist. Der Vorteil war insbesondere für Patientinnen mit einem Luminal-B-Tumor als auch einem lobulären Karzinom (Acht-Jahres-Gesamtüberleben 89 % unter Letrozol und 74 % unter Tamoxifen) sehr hoch.

In der metastasierten Situation ist die endokrine Therapie die Therapie der Wahl bei Luminal A/B und dem Fehlen von Symptomatik. Bei postmenopausalen Patientinnen sollte die erste Therapie ein Aromatasehemmer sein (Abbildung 4). Hierbei ist in der aktuellen Therapieplanung die vorherige adjuvante Therapie zu berücksichtigen. Hatte die Patientin bereits einen Aromatasehemmer in der Adjuvanz, so kann Fulvestrant (500 mg, Tag 0, 14, 28, folgend q28d) eingesetzt werden. Eine Alternative, insbesondere bei höherem Remissionsdruck, stellt die Kombination von Exemestan und Everolimus, einem mTOR-Inhibitor, dar. In der aktuellen Auswertung der Bolero-Studie zeigte sich eine Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens von 4,1 Monaten unter Exemestan auf 11,0 Monaten mittels dieser Kombination. Da der Einsatz von Everolimus an die Kombination mit Exemestan und der Vortherapie mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol oder Letrozol) gebunden ist, ist auf eine prospektive Therapieplanung (Abbildung 4) zu achten.

Die Therapie der Patientin mit einem Her2neu-positiven Mammakarzinom

Die Einführung von Trastuzumab revolutionierte die Therapie der Her2neu+-Patientin. Trastuzumab gehört mittlerweile zur Standardtherapie bei Patientinnen mit einem HER2neu+-Mammakarzinom. Wesentlich hierfür war u. a. die HERA-Studie ($n = 3.404$). Hier liegen nun die Acht-Jahres-Follow-up-Daten für den Vergleich von 12 versus 24 Monaten in der Adjuvanz vor – die Verdopplung der Therapiedauer zeigte keinen weiteren Überlebensvorteil (HR 1,05). Zudem präsentieren die Studienergebnisse einen Überlebensvorteil von 24 % im Vergleich zur Therapie ohne Antikörper.

Doch auch nach Trastuzumab-Versagen existieren neue HER2-gerichtete Therapien. In der CLEOPATRA-Studie wurde die Kombination von Pertuzumab (einem Antikörper, der die Bindung von Her2 und Her3 blockiert) mit Trastuzumab und Docetaxel untersucht. Es zeigte sich eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um

6,1 Monate und eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens durch die Hinzunahme von Pertuzumab.

Zu einer neuen Gruppe der zielgerichteten Therapien gehört T-DM1, ein sogenanntes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC), bei dem das Chemotherapeutikum Mertansin an den monoklonalen Antikörper Trastuzumab gekoppelt ist und erst nach Internalisierung im Zellinneren freigesetzt wird. Zum jetzigen Zeitpunkt findet T-DM1 nur in Studien seinen Einsatz – entweder in der metastasierten Situation in der KAMILLA-Studie oder bei Bestehe eines invasiven Tumorrests nach einer neoadjuvanten Chemotherapie in der KATHERINE-Studie (beide Studien aktuell am Universitäts-Brustzentrum Franken laufend). Die Daten der EMILIA-Studie, die den Einsatz von T-DM1 gegen die zugelassene Therapie Capecitabin und Lapatinib in der metastasierten Situation verglich, zeigten eine Steigerung des Gesamtüberlebens um 5,8 Monate.

Die Therapie der Patientin mit einem tripple-negativen und aggressiven Tumor

Weiterhin eine große Herausforderung in der Onkologie sind die Patientinnen mit einem tripple-negativen Tumor. Dieser Subtyp tritt insbesondere bei jungen Frauen auf (45 % der 20- bis 34-jährigen Patientinnen, aber nur 15 % der 65- bis 79-jährigen Patientinnen). Hier bietet die neoadjuvante Systemtherapie einen guten Ansatz. Im Vergleich zu den anderen Subtypen ist dieser Typ mit einer enorm hohen Rate an pathologischen Komplettremissionen assoziiert (bei unter 40-jährigen Patientinnen bis zu 57 %). Im Fall einer pathologischen Komplettremission entspricht das Gesamtüberleben dieser Patientinnen dem der Frauen ohne einen tripple-negativen Tumor. Die Metaanalyse aller Patientinnen aus neoadjuvanten Studien der GBG präsentierte, dass die Kombination von jungem Alter und tripple-negativem Tumor immer für eine neoadjuvante Therapie spricht.

Bei der Wahl der Medikamente wird die platinhaltige Chemotherapie diskutiert, die bereits in zahlreichen Phase-II-Studien untersucht wurde. Die Ergebnisse der Geparsixto-Studie, in der Platin bei tripple-negativem Tumor eingesetzt wurde (das Universitäts-Brustzentrum

Franken war Studienzentrum), werden beim diesjährigen ASCO-Kongress präsentiert.

In der adjuvanten Situation erfolgt der Einsatz einer Chemotherapie ± Antikörpertherapie entsprechend der S3-Leitlinie bei HER2neu-positiven Tumoren, endokrin nicht sensitiven Tumoren (ER- und PR-negativ), nodal-positiven Tumoren oder nodal-negativen Tumoren mit hohem Rezidivrisiko, Grading III und einem jungen Erkrankungsalter (< 35 Jahre). Die adjuvante Chemotherapie sollte ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten. Ein deutschlandweiter Standard ist die Therapie mit vier Zyklen EC gefolgt von zwölf Zyklen Paclitaxel, q7d (Abbildung 3). Entsprechend den Zahn-Jahres-Daten der deutschen ETC-Studie kann bei Patienten mit ≥ 4 befallenen Lymphknoten und je nach Compliance, Allgemeinzustand und Co-Morbiditäten eine dosisdichte, dosiseskalierte Therapie erwogen werden.

Entsprechend der aktuellen Daten der BEATRICE-Studie ist der Einsatz von Bevacizumab in der Adjuvanz der tripple-negativen Tumoren nicht indiziert.

Chemotherapie beim Lokalrezidiv und in der metastasierten Situation

Der Wert einer postoperativen Systemtherapie nach Resektion eines lokoregionalen Rezidivs war hinsichtlich eines Vorteils des Gesamtüberlebens bisher nicht belegt. Im Rahmen der CALOR-Studie wurde nachgewiesen, dass Patienten mit einer aggressiven Tumorbiologie (signifikanter Haupteffekt bei ER-negativ) auch im Lokalrezidivfall nach einer Operation von einer zusätzlich adjuvanten Chemotherapie profitieren (Fünf-Jahres-Gesamtüberleben: 88 % mit CTX versus 76 % ohne CTX).

In der metastasierten Situation ist eine Chemotherapie insbesondere bei Patientin mit einem HR-negativen Mam-

makarzinom, bei Symptomatik und im Fall einer raschen Progression indiziert. Nach anthrazyklin- und taxanhaltiger Vortherapie war bisher Capecitabin der Standard. In einer randomisierten Phase-III-Studie (n = 1.102) wurde nun Eribulin mit Capecitabin verglichen. In der Gesamtpopulation zeigte sich unter Eribulin ein Trend zugunsten einer Verbesserung des Gesamtüberlebens (15,9 versus 14,5 Monate; p = 0,056). Bei tripple-negativen Tumoren wurde das Gesamtüberleben sogar von 9,4 auf 14,4 Monate verlängert (HR = 0,70). Somit stellt Eribulin bei einem anderen Nebenwirkungsspektrum eine Alternative zu Capecitabin dar.

Neue Therapien – Herausforderung des Nebenwirkungsmanagements in der Praxis

Die neuen zielgerichteten Therapien interagieren mit Prozessen, die vor allem in Krebszellen ablaufen. Deshalb erhofft man sich von diesen „targeted therapies“ eine bessere Wirkung und geringere Nebenwirkungen auf gesunde Körperzellen. Aber trotzdem sind moderne Krebstherapien nicht vollkommen frei von Nebenwirkungen. Die Zielstrukturen vieler neuer Wirkstoffe kommen zum Teil auch an gesunden Zellen vor, die folglich durch die Behandlung geschädigt werden können. Im Vordergrund stehen dabei Nebenwirkungen, die in ihrer Art und Häufigkeit bisher in der onkologischen Therapie der

Patientin mit einem Mammakarzinom gar nicht oder viel seltener auftraten (Abbildung 5). So treten z. B. bestimmte dermale, endokrine und pulmonale Toxizitäten und – nicht zu vernachlässigen – eine potenzielle Kardiotoxizität häufiger auf (Abbildung 6). Diese zum Teil neuartigen Nebenwirkungen stellen die behandelnden Ärztinnen und Ärzte vor neue Herausforderungen und unterstreichen – noch mehr als bisher – die Notwendigkeit der interdisziplinären Zusammenarbeit – auch im Netzwerk zwischen ambulanten und stationären Strukturen.

Die Nachsorge als Teil der Therapie

Aufgrund der langen adjuvanten Therapien erfolgt die Nachsorge nicht mehr nur im Anschluss an die abgeschlossene Therapie, sondern sie ist auch Teil der Therapie.

Die Nachsorge selbst bei Patientinnen mit Mammakarzinom erfolgt symptomorientiert und integriert die folgenden Untersuchungen in den angegebenen Intervallen.

Angesichts der zunehmend komplexer werdenden adjuvanten Therapien und längeren Therapiedauer ist die kontinuierliche Evaluation der ggf. noch laufenden adjuvanten Therapie von zunehmender Bedeutung. Die diesbezügliche Beratung durch die Ärztin bzw. den Arzt nimmt einen zunehmend wichtigen Stellenwert in der Nachsorge ein (Anlage).

Exzellenznachweis durch erfolgreiche europäische Re-Akkreditierung des Gynäkologischen Universitäts-Krebszentrums Franken

Am 4. Mai 2013 erfolgte die erfolgreiche Re-Akkreditierung des Gynäkologischen Universitäts-Krebszentrums Franken an der Frauenklinik des Uni-Klinikums Erlangen im CCC ER-EMN als zertifiziertes europäisches Ausbildungszentrum für gynäkologische Onkologie durch die **Europäische Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (European Society of Gynaecological Oncology, ESGO)**.

Auf internationaler Ebene sind Zertifizierungen von Gynäkologischen Krebszentren schon seit Jahren möglich, z. B. durch das European Board and College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG) und die European Society of Gynaecological Oncology (ESGO). Unter dem Dach der European Union of Medical Specialists (UEMS) haben sich die europäischen Fachgesellschaften zusammengeschlossen, um eine Vereinheitlichung der europäischen Ausbildung und Qualifikation zu ermöglichen. Für das Gebiet Frauenheilkunde und Geburtshilfe hat unter dem Dach der EBCOG eine Vereinheitlichung in die Möglichkeit der Facharztweiterbildung und in vier Schwerpunkte stattgefunden. Während die Zertifizierung als Ausbildungsklinik zur Fachärztin bzw. zum Facharzt durch die EBCOG gewährleistet ist, findet die Festlegung der Inhalte und Zertifizierung in den Schwerpunkten durch die europäischen Fachgesellschaften statt – für den Bereich gynäkologische Onkologie erfolgt dies über die ESGO.

Bereits 2002 wurde die europäische Akkreditierung der Frauenklinik durch das **European Board and College of**

Obstetrics and Gynaecology (EBCOG) durchgeführt. Im Oktober 2012 erfolgte hier die erfolgreiche Re-Akkreditierung.

Da die Versorgung von Patientinnen mit einer Krebserkrankung einen besonderen Stellenwert in der Frauenklinik hat, wurde im Jahr 2005 speziell das Gynäkologische Universitäts-Krebszentrum Franken international durch ESGO akkreditiert. Die Akkreditierung setzt den Nachweis von hohen operativen und medikamentösen Versorgungsstandards und mindestens drei Schwerpunktinhabern für die gynäkologische Onkologie voraus. Weitere Kriterien sind vor allem die Interdisziplinarität, die Qualitätssicherung sowie Aus- und Weiterbildungsstrukturen. Ebenso fließen wissenschaftliche Kriterien in den Katalog ein (www.esgo.org). Aktuell sind nur zehn deutsche Zentren durch die ESGO zertifiziert.

Die Re-Akkreditierung des Gynäkologischen Universitäts-Krebszentrums Franken durch die ESGO ist ohne Abweichungen bestanden worden. Die Gutachter, Prof. Dr. R. H. M. Verheijen und Univ.-Prof. Dr. C. Marth, lobten insbesondere die hohe Fallzahl und Versorgungsqualität, die Strukturen als Referenz- und Zweitmeinungszentrum und die intensive wissenschaftliche Arbeit. Hier wurden die zahlreichen Publikationen des Hauses und das breite Angebot an klinischen Studien und translationalen Forschungsprojekten hervorgehoben.

Impressum

Herausgeber:

Universitätsklinikum Erlangen
Frauenklinik
Universitätsstr. 21/23
91054 Erlangen
Tel.: 09131 85-33553
Fax: 09131 85-33456
E-Mail: fk-direktion@uk-erlangen.de
www.frauenklinik.uk-erlangen.de

V.i.S.d.P.:

Prof. Dr. Matthias W. Beckmann

Gesamtherstellung:

Universitätsklinikum Erlangen, Kommunikation,
91012 Erlangen