

Zwei aktuelle Studien der ABCSG

Mit der ABCSG-26 Study of Letrozole Extension (SOLE) werden Behandlungsansätze endokriner Therapien bei hormonrezeptorpositiven Brustkrebspatientinnen untersucht, wie Prof. Christian Marth, Univ.-Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Innsbruck, im Interview erläuterte. Die ABCSG-18-Studie testet hingegen den Einsatz des Antikörpers Denosumab gegen therapielinduzierte Osteoporose bei Mammakarzinompatientinnen. Prof. Franz Kainberger, Univ.-Klinik für Radiodiagnostik, Wien, sprach über die radiologischen Gesichtspunkte der Studie.

Herr Prof. Marth, können Sie kurz die grundsätzliche Fragestellung der ABCSG-26-Studie zusammenfassen?

C. Marth: Was wir wissen, ist, dass es bei hormonrezeptorpositiven Tumorpatientinnen in den ersten fünf Jahren nach der Behandlung zu deutlich weniger Rezidiven kommt als bei jenen mit hormonrezeptornegativen Tumoren. Später dreht sich das Bild allerdings um. Hier gibt es Hinweise darauf, dass hormonrezeptorpositive Patientinnen sogar häufiger rezidivieren. Das bedeutet, dass selbst nach fünf Jahren endokriner Therapie ein jährliches Rezidivrisiko von 2 bis 5% relativ konstant bestehen bleibt.

Nun gibt es Hinweise darauf, dass man dieses Rezidivrisiko durch Verlängerung der Gabe von endokrinen Therapien verringern kann. Das bedeutet allerdings, dass die Patientinnen unter Umständen zehn Jahre lang endokrine Therapien erhalten und dass innerhalb dieses Zeitraums auch Probleme mit Resistenzentwicklungen entstehen können. Die verlängerte Phase eines Östrogenentzuges, den man mit Aromataseinhibitoren bewirkt, kann zudem zu einer Hypersensibilisierung von Mammakarzinomzellen gegenüber Östrogenen führen. Man kann nun versuchen, den Aromataseinhibitor nicht kontinuierlich, sondern intermittierend zu verabreichen.

Im Rahmen des SOLE-Studienprotokolls behandeln wir Patientinnen, wie bisher üblich, vier bis sechs Jahre lang adjuvant mit einer endokrinen Therapie. Danach werden jene Patientinnen, die sich entschließen, die Therapie fortzusetzen, in zwei Studienarme randomisiert: Einerseits erfolgt eine kontinuierliche Weitergabe des Aro-

mataseinhibitors, in diesem Fall von Letrozol, für fünf Jahre; andererseits verabreicht man Letrozol intermittierend, d.h., auf eine neunmonatige Einnahme folgen drei Monate Pause über eine fünfjährige Behandlungsdauer hinweg. Die Hypothese ist, dass durch die intermittierende Gabe das krankheitsfreie Überleben verlängert wird und es letztlich vielleicht auch zu einer Verbesserung der Nebenwirkungsrate kommt.

Wie heterogen ist die inkludierte Patientinnenpopulation, was Alter und Vorbehandlung betrifft?

C. Marth: Insgesamt ist diese Population sehr homogen ausgewählt. Natürlich handelt es sich ausschließlich um postmenopausale, hor-

türlich krankheitsfrei sein müssen. Die Vorbehandlung unterscheidet sich je nach Art der endokrinen Therapie. Auch chemotherapierte Patientinnen können in die Studie eingehen, denn nach fünf Jahren spielt das im Grunde keine Rolle mehr.

Wie viele Patientinnen sind in dieser Studie eingeschlossen, auf welchen Zeitraum ist sie angelegt und welche primären und sekundären Endpunkte wurden definiert?

C. Marth: Insgesamt sollen 4.800 Patientinnen von der Studie erfasst werden. Die Studie läuft bereits international und es sind bereits annähernd 2.000 Frauen inkludiert. Insofern ist das ein sehr erfolgreiches internationales Projekt. Primärer Endpunkt ist das krankheitsfreie Überleben als wichtigster zu eruiender Faktor. Wichtig ist es auch, adäquate sekundäre Endpunkte anzusetzen, denn wenn man einer Patientin eine derart lange Therapie zumutet, sollte natürlich auch ein Gesamtüberlebensvorteil bestehen. Es gibt auch eine Reihe anderer sekundärer Endpunkte wie die Unterscheidung von Fernmetastasen, Orten des ersten Therapieversagens und Zweitmaligomen. Bei solchen Untersuchungen ist es meines Erachtens besonders wichtig, dass auch weiterführende Forschungen zu den verschiedenen Behandlungsansätzen dadurch ermöglicht werden.

Wie viele und welche Zentren sind international beteiligt?

C. Marth: Derzeit sind bereits mehr als 150 Institutionen in Europa, Australien, Südamerika, Südafrika, Russland, Japan und demnächst auch Indien aktiv daran beteiligt. Unser Interesse ist es natürlich, auch mit den österreichischen Behandlungszentren im Rahmen der ABCSG an erster Stelle vertreten zu sein.



C. Marth, Innsbruck

Studiendesign

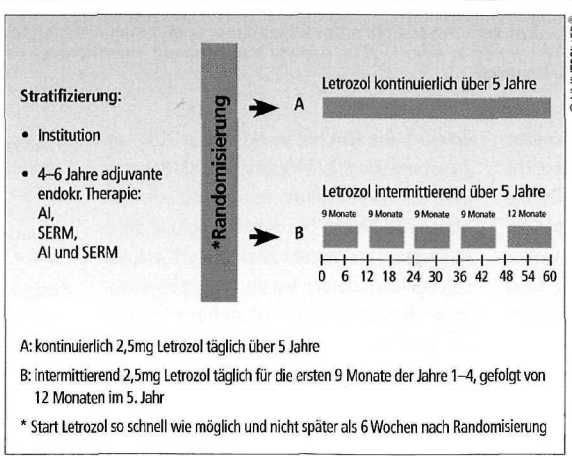


Abb.

matoseinhibitorpositive Patientinnen mit Lymphknotenbefall. Das ist demnach eine Gruppe von Patientinnen mit höherem Risiko, die zum Zeitpunkt ihres Einschlusses in die Studie na-

Für wann rechnen Sie mit ersten Ergebnissen bzw. für wann sind Studien-Up-dates angedacht?

C. Marth: Ihrer statistischen Methodik entsprechend handelt es sich um eine Studie, die von Events getriggert wird, daher bedarf es einer bestimmten Anzahl an Events für die Auswertung. Aufgrund der gewählten

Studienkohorte und -dauer wird es sicherlich einige Jahre dauern, bis erste Ergebnisse vorliegen. Von heute an gerechnet wird das vermutlich frühestens in fünf Jahren der Fall sein.

Besteht für niedergelassene Ärzte noch die Möglichkeit, Patientinnen in die Studie einzubringen?

C. Marth: Ja, natürlich. Viele Patientinnen werden im Rahmen der Nachbehandlung von niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen betreut. Wir bitten um Zuweisung dieser Patientinnen an ein Studienzentrum. In enger Abstimmung mit den Prüfarzten kann dann die Studienbehandlung erfolgen. Wir sind überzeugt, dass man damit einen Schritt nach vorne tun und eine wichtige Frage beantworten kann.

Herr Prof. Kainberger, was ist, vom radiologischen Standpunkt aus betrachtet, das Besondere an der ABCSG-18-Studie?

F. Kainberger: Für eine Studie mit diesem Volumen ist es in der Radiologie eine völlige Novität, dass das Central Review Committee (CRC) in Österreich angesiedelt wurde. Die zweite Novität besteht darin, dass es sich um eine national ausgerollte Studie handelt, d.h., es ist dies ein höchst gelungenes Beispiel dafür, wie man wissenschaftliche Forschung außerhalb der Universitäten, aber unter deren Einbindung umsetzen kann. Wir sind als Radiologen dankbar, in diese Studie eingebunden zu werden, denn für uns war das eine außerordentlich wichtige Basis für weiterführende Projekte. Wir arbeiten derzeit in ganz anderen Bereichen als der onkologischen Bildgebung, aber mit ähnlichen Instrumenten daran, österreichweite Qualitätsstandards für digitale Bildgebung zu schaffen. Dass uns das gelungen ist, war für mich der allergrößte Erfolg, den diese Studie bisher bereits erbracht hat. Denn ohne die ABCSG-18 wäre es sicherlich nicht möglich gewesen, diesen Weg zu beschreiben und nun auf andere Fragestellungen im Bereich der Rheumatologie oder der Bildgebung des Gehirn-, Kopf- und Hals-Bereiches entsprechend anzuwenden.

Können Sie den Umfang, die Charakteristik und die Endpunkte der Studie beschreiben?

F. Kainberger: Vor Kurzem wurde die zweitausendste Patientin eingeschlossen, das bedeutet, dass dieses am Anfang sehr skeptisch betrachtete Modell, eine qualitativ hochwertige Studie unter Einbeziehung von

105 radiologischen Abteilungen und privaten Instituten durchzuführen, aufgegangen ist. Nun ist es durch die größere Anzahl an einzuschließenden Patientinnen notwendig, die Dauer zu verlängern. Als primärer Endpunkt wurde die Wirbelfraktur angesetzt, das ist einer der wenigen von der US-amerikanischen FDA anerkannten radiologischen Surrogat-Biomarker.

Worin bestehen die radiologischen Aspekte, die sich durch eine Änderung oder Verlängerung der Studie ergeben?

F. Kainberger: Die große Herausforderung dieser Studie war es zunächst, einen klaren Standard für die Qualität der Röntgenaufnahmen zu definieren. Das mag simpel klingen, diese Kriterien mussten allerdings neu geschaffen und von allen österreichischen inkludierten Spitalsabteilungen und Instituten akzeptiert werden. Hinzu kam der noch viel schwierigere Aspekt der Bildkommunikation. Die Bilder wurden zu Beginn aus ganz Österreich als Röntgenfilme an die Universität Wien gesandt. Mittlerweile erhalten wir nun die Mehrzahl der Bilddokumente auf CD-ROM. Der nächste Schritt ist natürlich, diese Bilddaten mittels verschlüsselter E-Mail-Verbindungen zu übertragen und auszuwerten. Die Standards der Bildgebung haben vor allem zwei Dinge betroffen: zunächst die Art und Weise, wie Aufnahmen getätigt werden, etwa durch Patientenpositionierung, und die Art der Untersuchung. Sogar bei so simplen Aufnahmen wie Bildern der Wirbelsäule gibt es keinen alleinigen Standard, sondern weltweit sechs verschiedene Möglichkeiten, die

se Aufnahmen zu generieren. Daher war es hier notwendig, zu einer klaren Vereinheitlichung zu kommen. Das ist selbst im kleinen Österreich gar nicht so einfach.

Für teilnehmende Radiologen war es relevant, eine einheitliche Lösung anzustreben, wie die Untersuchungen österreichweit abgerechnet werden können. Wie wurde diese Frage geklärt?

F. Kainberger: Grundsätzlich erhalten sowohl die involvierten Radiologen als auch die Nuklearmediziner im Rahmen dieser Studie keine gesonderte finanzielle Abgeltung. Insofern sind wir diesen Kolleginnen und Kollegen sehr zu Dank verpflichtet, denn sie machen das, weil sie an die Bedeutung und den Erfolg dieses Projektes glauben.

Vielen Dank für das Gespräch!

Die Interviews führte Mag. Alice Kment

Unsere Interviewpartner:

Univ.-Prof. Dr. Christian Marth
Univ.-Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Medizinische Universität Innsbruck

Univ.-Prof. Dr. Franz Kainberger
Klinische Abteilung für Neuroradiologie
und muskuloskeletale Radiologie
Univ.-Klinik für Radiodiagnostik
Medizinische Universität Wien
onk110224



F. Kainberger, Wien