

U. Köhler

# Aktuelles zur Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

Städtisches Klinikum  
St. Georg Leipzig

Trotz weiterer Verbesserung der Therapieergebnisse handelt es sich beim metastasierten Mammakarzinom nach wie vor um eine chronisch verlaufende Erkrankung. Die Behandlung sollte individualisiert und krankheitsadaptiert erfolgen. Die Therapieziele bestehen in einer Linderung der tumorbedingten Symptome mit Erhalt und Verbesserung der Lebensqualität sowie in einer Verlängerung des progressionsfreien Intervalls und des Gesamtüberlebens. Die wesentlichen prädiktiven Faktoren für die Therapie des metastasierten Mammakarzinoms sind nach den aktuellen Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) in Abbildung 1 aufgeführt.

Therapie beim metastasierten Mammakarzinom			
Prädiktive Faktoren			
Therapie	Faktor	Oxford LOE / GR	AGO
Hormontherapie	Rezeptorstatus (Primärtumor, Metastase vorausgeg. Ansprechen)	1a A	++
	Vorausgegangenes Ansprechen	1b A	++
Trastuzumab	HER2 (PrimärTU)	1a A	++
Bisphosphonate	Knochenmetastasierung	1a A	++

AGO 2005

Abb. 1

Die Vielfalt im klinischen Erscheinungsbild der Erkrankung erschwert die Planung und die Durchführung prospektiver klinischer Studien.

Auf der 41. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) im Mai vergangenen Jahres in Orlando wurden insgesamt 117 klinische Studien, einschließlich retrospektiver Erhebungen zur Systemtherapie des metastasierten Mammakarzinoms, publiziert. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich um Phase-I/II- und lediglich fünf Phase-III-Studien.

Im Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses stand, wie bereits in den vergangenen Jahren, eine weitere Optimierung der Hormon- und Chemotherapie mit etablierten Substanzen (Aromatasehemmer, reine Antiöstrogene, Taxane, Antikörper, Bisphosphonate) und die

Überprüfung des klinischen Stellenwertes neuer Wirkprinzipien (neue Antikörper, MDR-1-Inhibitoren, Antiangiogenesfaktoren, Cyclooxygenase-2-Inhibitoren ...).

## Hormontherapie

Die Hormontherapien stellen die 1. Wahl bei positivem (unbekanntem) Hormonrezeptorstatus dar. Ausnahmen bilden lediglich Patientinnen mit einem hohen Remissionsdruck. Der c-erbB2-Rezeptor ist in der metastasierten Situation bislang kein etablierter prädiktiver Faktor für die Wahl der endokrinen First-line-Therapie. Die aktuellen AGO-Empfehlungen zur hormonellen Therapie sind in Abbildung 2 aufgeführt. Bei postmenopausalen Patientinnen ist die First-line-Therapie mit einem Aromatasehemmer der 3. Generation etabliert. Für die prämenopausale Patientin werden Tamoxifen mit gleichzeitiger Ausschaltung der Ovarfunktion als erste Behandlungsoption angesehen.

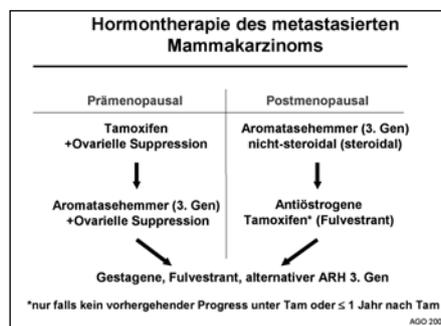


Abb. 2

Auf dem vergangenen ASCO konnte anhand einer Metaanalyse von acht Phase-III-Studien der Stellenwert der Aromatasehemmer in der endokrinen First-line-Therapie bestätigt werden [Carlini et al. # 602]. Grundlage für die Analyse bildeten die Daten von insgesamt 3238 Patientinnen aus prospektiv randomisierten Studien zum Vergleich der Effektivität verschiedener Aromatasehemmer der 3. Generation gegenüber Tamoxifen. Abbildung 3 verdeutlicht, dass es bei Einsatz der neuen Aromatasehemmer zu einer signifikanten Erhöhung der Remissionsraten (ORR) und einer Verlängerung der

Zeit bis zur Tumorprogression (TTP) kommt. Diese Ergebnisse sind gleichlaufend, unabhängig davon, ob man alle Aromatasehemmer der 3. Generation (nicht-steroidal und steroidal) oder ausschließlich die Gruppe der nichtsteroidalen Aromatasehemmer betrachtet. Die vorliegende Metaanalyse bestätigt somit die aktuellen Empfehlungen der AGO zur Behandlung der postmenopausalen Patientin.

Metastasiertes Mammakarzinom ASCO 2005			
Metaanalyse von 8 Phase-III-Studien: Stellenwert der Aromatasehemmer (AI) in der first-line endokrinen Therapie			
	AI's	vs. n = 3238 Pat.	Tamoxifen
TTP	RR 0.83 (95% CI 0.76 – 0.90)		p < 0.0001
TTP bei nicht-steroidalen AI's (8 Studien mit 2458 Pat.)	RR 0.80 (95% CI 0.73 – 0.89)		p < 0.001
ORR	RR 1.18 (95% CI 1.06 – 1.31)		p = 0.002
ORR bei nicht-steroidalen AI's	RR 1.19 (95% CI 1.06 – 1.36)		p = 0.005

Carlini et al. # 602

Abb. 3

Interessant erscheint die Fragestellung, inwieweit auch bei prämenopausalen Patientinnen die Überlegenheit der Aromatasehemmer in Kombination mit einer ovariellen Suppression durch Studien Daten belegt werden kann. Gegenwärtig stehen diese noch aus. Eine Erweiterung unserer therapeutischen Möglichkeiten in der Second- und Third-line-Therapie ergeben sich mit der Einführung des ersten reinen Antiöstrogens (Fulvestrant) und dessen klinischer Zulassung.

## Antikörper (Trastuzumab) und Anti-Angiogenese-Faktoren (Bevacizumab)

Die Therapie mit dem ersten tumorspezifischen Antikörper Trastuzumab (Herceptin®) ist bei Nachweis einer c-erbB2-Überexpression mittlerweile etabliert. Aufgrund bisheriger epidemiologischer Erfahrungen weisen 20 – 25% der Mammakarzinome eine erhöhte c-erbB2-Expression (immunhistochemisch, FISH) auf und die Patientinnen profitieren in der metastasierten Situation von der Behandlung mit Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan oder auch als Monotherapie nach zytostatischer Vorbehandlung.

Dabei erscheint ein möglichst frühzeitiger Einsatz vorteilhaft. Inwieweit eine Fortführung dieser tumorspezifischen Behandlung auch nach einer Progression erfolgen sollte, wird bislang kontrovers diskutiert (Abb. 4).

Trastuzumab beim metastasierten Mammakarzinom		
	Oxford LOE / GR	AGO
Zugelassen bei HER2-positiver Erkrankung: in Kombination mit Taxan nach zytostatischer Vorbehandlung als Monotherapie	1b A	**
Dosierung: wöchentliche Gabe (2 mg/kg i.v., loading dose 4 mg/kg KG) 3-wöchentliche Gabe (6 mg/kg i.v., loading dose 8 mg/kg KG)	1b A 2b C	** +
Therapiedauer: Ein möglichst früher Einsatz von Trastuzumab ist vorzuziehen Therapie bis zur Progression Therapie nach Progression	2b B 1b A 2b C	** ** +/-

AGO 2005

Abb. 4

Den Stellenwert der Kombination Docetaxel/Trastuzumab unterstreichen die auf dem ASCO 2005 publizierte Follow-up-Daten der Zulassungsstudie [Extra et al. # 555]. Nach Randomisierung erhielten insgesamt 188 Patientinnen (ICH 3+/FISH +) entweder eine Monotherapie mit Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> oder zusätzlich wöchentlich Trastuzumab bis zum Tumorprogress (Abb. 5). Bei einem Progress während der Docetaxel-Monotherapie erfolgte ein Cross-over und die Patientinnen erhielten zusätzlich Trastuzumab.

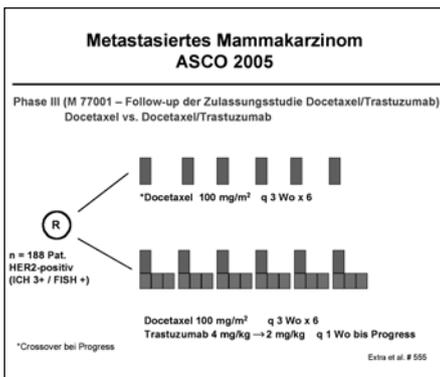


Abb. 5

Abbildung 6 verdeutlicht die Ergebnisse dieser Phase-III-Studie hinsichtlich des Langzeitüberlebens. Ohne relevante Toxizitätsunterschiede zwischen beiden Studienarmen betrug der Anteil > 3 Jahre überlebender Patientinnen im Kombinations-

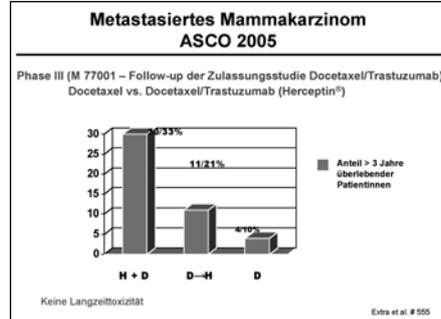


Abb. 6

arm 33% gegenüber lediglich 10% bei alleiniger Chemotherapie. Dazwischen lag die Cross-over-Gruppe mit 21% Langzeit-Überlebenden. Das Follow-up dieser Zulassungsstudie unterstreicht den Nutzen einer möglichst frühzeitigen und kombinierten Therapie mit Trastuzumab. Ein weiteres Highlight des vergangenen ASCO waren die von Miller et al. präsentierten Phase-III-Daten zum Vergleich Paclitaxel vs. Paclitaxel + Bevacizumab (Avastin®). Bevacizumab ist der erste Anti-Angiogenese-Wirkstoff, der im Rahmen einer derart umfangreichen Untersuchung für die Therapie des metastasierten Mammakarzinoms erprobt wurde. In Abbildung 7 wird das Studiendesign dargestellt und die Randomisierung der insgesamt 715 Patientinnen erfolgte nach Stratifizierung in Abhängigkeit vom krankheitsfreien Intervall ( $\leq 24$  vs.  $> 24$  Monate), der Anzahl von Metastasenlokalisationen ( $< 3$  vs.  $\geq 3$ ), der jeweils erfolgten adjuvanten Chemotherapie und dem Östrogen-Rezeptorstatus (Abb. 8). Die Kombination des Paclitaxel mit dem Anti-Angiogenese-Wirkstoff (Bevacizumab) führte zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens [HR = 0,674 (0,495 – 0,917), Log Rank Test p = 0,01] (Abb. 9). Klinisch relevante Toxizitäten der Paclitaxel/Bevacizumab-Kombination waren Proteinurie und Neuropathien (NCI-CTC Grad 3/4). Vor dem Hintergrund dieser Studiendaten dürften Anti-Angiogenese-Faktoren in naher Zukunft als eine weitere Option in die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms eingeführt werden, um die Prognose für

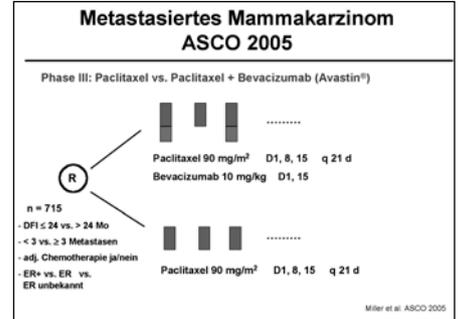


Abb. 7

Metastasiertes Mammakarzinom ASCO 2005		
Phase III: Paclitaxel vs. Paclitaxel + Bevacizumab (Avastin®)		
Patientencharakteristika		
	Paclitaxel (n = 350)	Paclitaxel + Bevacizumab (n = 365)
Behandelte Pat.	346	365
Mittleres Alter	55(27 – 85)	56 (29 – 84)
DFI $\leq 24$ Monate	41%	41%
$\geq 3$ sites	29%	28%
Adjuvante Chemotherapie	64%	65%
ER+	63%	64%

Miller et al. ASCO 2005

Abb. 8

einzelne betroffene Patientinnen weiter und nachhaltig zu verbessern.

### Chemotherapie

In den vergangenen Jahren konnten eine Reihe neuer Substanzen in die zytostatische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms eingeführt werden. Inwieweit man eine zytostatische Mono- oder Polychemotherapie präferiert, ist jeweils eine sehr individuelle Entscheidung, die mit den Betroffenen abgestimmt werden muss. Anthrazykline und Taxane sind sowohl als Mono-, aber auch in Form von Polychemotherapien die wirksamsten Substanzen. Der Stellenwert weiterer Substanzen wie dem Gemcitabine als Kombinationspartner oder Vinorelbin als Monotherapie sowie dem oral wirksamen Capecitabine konnte in den vergangenen Jahren durch Studiendaten belegt werden. Zunkunftsweisend in Bezug auf die frühzeitige Prädiktion unserer Therapien könnten die Untersuchungen zum prognostischen Stellenwert zirkulierender Tumorzellen sein [Christofanili et al. # 524]. Eine möglichst frühzeitige Bestim-

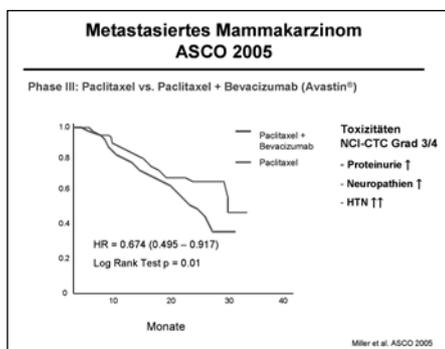


Abb. 9

mung des Nutzens der Chemotherapie könnte dazu beitragen, unnötige therapiebedingte Einschränkungen der Lebensqualität in der metastasierten Situation zu vermeiden. Die Untersuchungsergebnisse in Abbildung 10 verdeutlichen eine signifikante Abhängigkeit des progressionsfreien und Gesamtüberlebens der Patientinnen in Abhängigkeit von der Anzahl detektierter Tumorzellen im Blut (CTC). Als Cut-off wurden 5 CTC/7,5 ml Blutvolumen ermittelt. Bei Werten  $\geq 5$  CTC/7,5 ml ergaben die Untersuchungen bei Therapiebeginn und im Verlaufe der Therapie eine signifikante Verringerung des progressionsfreien und Gesamtüberlebens. Die präliminären Ergebnisse müssen an größeren Patientenkollektiven mit unterschiedlichen Metastasierungsmustern bestätigt werden, um den tatsächlichen prognostischen und prädiktiven Wert freier Tumorzellen im Blut zu evaluieren.

Chan et al. # 581 demonstrierte die Ergebnisse einer Phase-III-Studie zum Vergleich der Kombination Gemcitabine/Docetaxel (GD) vs. Capecitabine/Docetaxel (CD). Von den insgesamt 295 randomisierten Patientinnen mit einem Durchschnittsalter von 55 Jahren erhielten 34% bereits eine vorherige Chemotherapie. In Bezug auf das mittlere Erkrankungsalter, den Karnowsky-Index, die Metastasenlokalisationen, die Anzahl der Metastasierungen, den Östrogen- und Progesteron-Rezeptorstatus sowie den c-erbB2-Status waren die Häufigkeitsverteilungen in beiden Studienarmen homogen (Abb. 11). Zwischen beiden Therapiegruppen konn-

**Metastasiertes Mammakarzinom ASCO 2005**  
Prognostischer Stellenwert zirkulierender Tumorzellen (CTC) beim metastasierten Mammakarzinom  $\geq 5$  CTC vs.  $< 5$  CTC / 7,5 ml

	PFS in Monaten				OS in Monaten			
	$\geq 5$ CTC	$< 5$ CTC	$\geq 5$ CTC	p	$< 5$ CTC	$\geq 5$ CTC	p	
Baseline n = 177	49%	7,0	2,7	0.0001	21,9	10,9	$< 0.0001$	
1-5 Wo. n = 138	31%	7,0	2,0	$< 0.0001$	21,9	7,5	$< 0.0001$	
9-14 Wo. n = 129	19%	8,3	3,2	$< 0.0001$	23,6	9,7	$< 0.0001$	
15-20 Wo. n = 84	17%	9,5	6,3	0.0247	> 25	10,9	0.0012	

Abb. 10

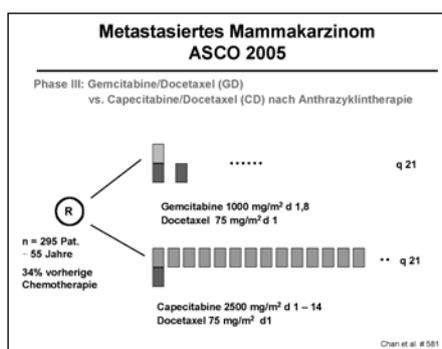


Abb. 11

ten keine Unterschiede in Bezug auf die Zeit bis zum Therapieversagen (TTF) und das progressionsfreie Intervall ermittelt werden (Abb. 12 und 13). Die ORR war ebenfalls in beiden Behandlungsarmen mit 27% für die GD-Kombination vs. 31% für die CD-Behandlung ( $p = 0,4537$ ) nahezu identisch. Demgegenüber zeigte die CD-Kombination ein deutlich ungünstigeres Toxizitätsprofil. Der Anteil febriler Neutropenien betrug 12% vs. 7% und vor allem wurde in 24% ein Grad-3/4-Hand-Fuß-Syndrom bei der Capecitabine-Kombination beobachtet. Gleichermäßen häufiger traten Diarrhoen und Mukositiden auf. In der klinischen Praxis sollte demnach bei gleicher Effektivität der Behandlung aufgrund des günstigeren Toxizitätsprofils die Kombination Gemcitabine/Docetaxel bevorzugt werden. Zusammenfassend können nach dem ASCO 2005 in Bezug auf die Therapie des metastasierten Mammakarzinoms die nachfolgenden Schlussfolgerungen abgeleitet werden:

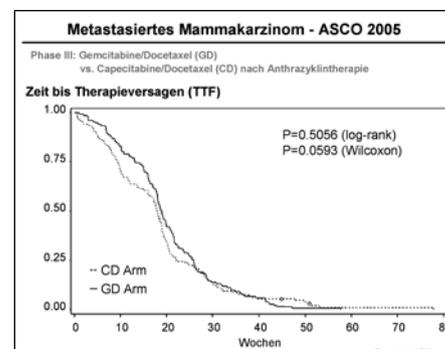


Abb. 12

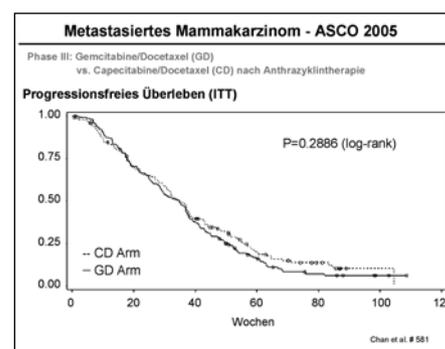


Abb. 13

1. Wir stehen zweifelsfrei vor einem Paradigmenwechsel durch den Einsatz neuer und tumorspezifischer molekular biologischer Agenten (MBA), die zu einer weiteren und deutlichen Verlängerung des Überlebens betroffener Patientinnen beitragen werden.
2. Trastuzumab (Herceptin®) und Bevacizumab (Avastin®) verbessern das krankheitsfreie und Gesamtüberleben in der metastasierten Krankheitssituation. Tumorspezifische Antikörper und Anti-Angiogenese-Wirkstoffe können weitgehend nebenwirkungsarm mit etablierten und hochwirksamen Chemotherapie-Regimen kombiniert werden.
3. Vor dem Hintergrund dieser neuen Therapieoptionen sollten unsere bisherigen Tumornachsorgekonzepte überprüft werden.

Literatur beim Verfasser:  
Prof. Dr. med. Uwe Köhler  
Chefarzt der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Städtisches Klinikum „St. Georg“  
Leipzig, Delitzscher Str. 141, 04129 Leipzig  
Tel.: 0341 909 3501