

Update zur Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

Priv. Doz. Dr. Rupert Bartsch

Einleitung

Brustkrebs ist die häufigste Tumorerkrankung bei Frauen weltweit. Durch Früherkennung und rezente Fortschritte in der adjuvanten Therapie konnte die Mortalität gesenkt werden, dennoch muss weiterhin bei rund 20% der Patientinnen mit dem Auftreten von Fernmetastasen gerechnet werden (Brewster et al 2008). Zwar gilt das metastasierte Mammakarzinom weiter als unheilbare Erkrankung, doch stehen heute zahlreiche Möglichkeiten zur palliativen systemischen Behandlung zur Verfügung: Antihormonelle Substanzen, Chemotherapeutika und zielgerichtete Medikamente, zu denen etwa Antikörper und Tyrosinkinase-Hemmer gezählt werden. Auch Bisphosphonate zur Behandlung von Knochenmetastasen sowie lokal-ablative Verfahren (Chirurgie, Strahlentherapie, interventionelle radiologische Techniken) spielen eine Rolle.

Durch optimalen Einsatz der zur Verfügung stehenden Optionen gelingt es häufig, eine lange anhaltende Stabilisierung der Erkrankung zu erreichen. Von besonderer Bedeutung ist dabei die Lebensqualität, weshalb eine individualisierte risikoadaptierte Behandlungsstrategie notwendig ist (O'Shaughnessy et al 2005).

Die folgenden Faktoren dienen als Entscheidungshilfe zur Auswahl einer bestimmten Therapieoption: Hormonrezeptorstatus, Her2-Status, Dauer des erkrankungsfreien Intervalls seit Abschluss der adjuvanten Therapie, Beteiligung innerer Organe, Art, Wirk-

samkeit und Verträglichkeit vorheriger Therapien, Vorliegen tumorassoziierter Symptome, erwartete Nebenwirkung sowie Wunsch und Vorstellung der Patientin (Beslija et al 2009).

Tumorbiologie

Unter dem Begriff Brustkrebs werden nach heutigem Verständnis unterschiedliche Erkrankungen zusammengefasst, die erhebliche biologische Differenzen aufweisen. Dies spiegelt sich in Rückfallrate und Wirksamkeit unterschiedlicher Behandlungsoptionen wider. Im klinischen Alltag erfolgt die Einteilung nach Expression der Hormonrezeptoren (Östrogen- und Progesteronrezeptor) sowie des Her2-Rezeptors. Dabei handelt es sich um einen membranständigen Rezeptor aus der Familie der humanen Wachstumsfaktorrezeptoren, der bei Überexpression zur treibenden Kraft des Tumorwachstums wird. Daneben existieren die sogenannten „triple-negative“-Karzinome, bei denen also weder ein Hormonrezeptor noch der Her2-Rezeptor exprimiert wird.

Antihormonelle Behandlung

Die antihormonelle Behandlung stellt eine wirksame und relativ nebenwirkungsarme Behandlungsmöglichkeit dar und ist letztlich der Prototyp einer zielgerichteten Therapie. Bei etwa zwei Drittel aller Mammakarzinome sind Hormonrezeptoren nachweisbar, womit diese für eine endokrine Therapie infrage kommen. Als klassische Indikation gilt eine langsam progrediente, symptomlose Erkrankung ohne ausgeprägten viszeralen Befall.

Die endokrine Therapie kann durch Blockade der Östrogenproduktion oder Hemmung des Östrogenrezeptors erfolgen.

In der Postmenopause erfolgt die Hemmung der Hormonproduktion durch Einsatz sogenannter Aromatasehemmer. Die Aromatase ist ein Enzym, das bevorzugt im Fettgewebe, aber auch im Tumor selbst exprimiert wird und Androgene der Nebenniere in Östrogen umwandelt. Aromatasehemmer gelten heute als die wirksamsten Substanzen zur endokrinen Therapie postmenopausaler Frauen. An Nebenwirkungen sind Gelenkschmerzen und ein erhöhtes Osteoporoserisiko zu bedenken.

Bei prämenopausalen Frauen kann die Hormonproduktion mittels GnRH (Gonadotropin Releasing Hormon) Agonisten gehemmt werden, die die physiologische pulsatile LH/FSH-Freisetzung unterbrechen und damit die normale ovarielle Funktion blockieren. GnRH-Analoga in Kombination mit Tamoxifen gelten heute als Therapiestandard bei prämenopausalen Patientinnen, die für eine endokrine Therapie infrage kommen (Klijn et al 2001).

Tamoxifen ist eine Substanz, die den Östrogenrezeptor direkt blockiert. Während Fulvestrant, ein neueres Anti-östrogen, eine komplette Rezeptorblockade auslöst, weist Tamoxifen jedoch eine partial-antagonistische Wirkung auf. Dies bewirkt zwar einen Schutz vor Osteoporose, als Nebenwirkung resultiert jedoch ein erhöhtes Risiko für Thromboembolien. Auch ist eine Hy-

peritrophie des Endometriums möglich, was im Extremfall ein Endometriumkarzinom auslösen kann.

Chemotherapie

Bei Patientinnen mit Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor negativer Erkrankung, bei symptomatischer viszeraler Metastasierung und nach Versagen der endokrinen Therapieoptionen kommt eine zytostatische Chemotherapie zum Einsatz (Beslija et al 2009).

Bei Patientinnen, die keine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten, zählen Anthrazykline und Taxane auch weiterhin zu den Medikamenten der ersten Wahl. Sind >12 Monate seit der adjuvanten Therapie vergangen, kann eine palliative Erstlinienchemotherapie prinzipiell mit den gleichen Substanzen wie im adjuvanten Setting durchgeführt werden (Beslija et al 2009).

Neuere Zytostatika, die zum Teil auch oral verfügbar sind, haben das therapeutische Spektrum nach Anthrazyklin- und Taxanversagen erweitert, die Belastungen der betroffenen Patientinnen reduziert und die Therapieakzeptanz gesteigert. Zu diesen Medikamenten gehören etwa Capecitabine, eine orale Vorstufe von 5-FU, Vinorelbine oder Gemcitabine.

Sollte aufgrund von ausgeprägten tumorassoziierten Symptomen eine Kombinationstherapie notwendig sein, haben sich Taxan/Capecitabine- und Taxan/Gemcitabine-Kombinationsschemata bewährt. Sofern die Patientin im adjuvanten Setting noch kein Anthrazyklin erhalten hat, sind aber auch Anthrazyklin/Taxan-Kombinationen geeignet, die sich durch besonders hohe Ansprechraten auszeichnen.

Generell gilt jedoch die sequenzielle Verabreichung von Einzelsubstanzen als Therapie der Wahl, da mit einer solchen Strategie die Nebenwirkungen minimiert werden können. Auch muss darauf hingewiesen werden, dass in gut designten Studien, die die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie mit der sequenziellen Verabreichung der jeweiligen Einzelsubstanzen verglichen hatten, bislang kein Überlebensvorteil für eine Polychemotherapie nachgewiesen werden konnte (Sledge et al 2003).

Bezüglich der optimalen Therapi-

“Wir warten nicht bis Gebärmutterhalskrebs entsteht - Wir impfen!”

Fachkurzinformation und Referenzen siehe Seite 10

Cervarix
Humaner Papillomavirus Impfstoff (2-valent and 16-valent)
Rekombinant, Adjuvans System DA (AS04)

neue Daten!

93%

Gesamtwirksamkeit:
93% gegen CIN3+
unabhängig vom HPV Typ*
in der Läsion!
(Frauen zu Studienbeginn:
HPV-DNA negativ & seronegativ)¹

gsk GlaxoSmithKline

www.gebaermutterhalskrebs.com

¹HPV 16&18 im Impfstoff enthalten + Kreuzprotektion.
1. Fachinformation Cervarix Stand Sept. 2011

edauer kann festgestellt werden, dass eine Fortsetzung der Behandlung bis zum Progress oder zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität mit einem mäßigen, jedoch signifikanten Benefit in Hinblick auf das Gesamtüberleben assoziiert ist (HR für Tod 0,92; 95% CI 0,84-0,99; p=0,04) (Gennari et al 2010). Es erscheint daher eine individuelle Vorgehensweise sinnvoll, die Patientenwunsch, Risikoprofil und Toxizität berücksichtigt.

Zielgerichtete Therapien

Der Begriff „zielgerichtete Therapie“ („targeted therapies“) umfasst rational hergestellte Medikamente, die gegen bestimmte biologisch relevante Eigenschaften des Tumors gerichtet sind. Neben der endokrinen Therapie sind bei Brustkrebs gegenwärtig drei Medika-

mente dieser Gruppe zugelassen: Die Antikörper Trastuzumab und Bevacizumab sowie der Tyrosinkinasehemmer Lapatinib.

Trastuzumab und Lapatinib

Trastuzumab ist ein monoklonaler humanisierter Antikörper, der gegen die extrazelluläre Domäne von Her2 gerichtet ist. Durch eine Kombination von Trastuzumab mit einer Taxan-basierten Chemotherapie konnte eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber einer alleinigen Chemotherapie erzielt werden. Konventionelle Anthrazykline hingegen sollten nicht in Kombination mit Trastuzumab verwendet werden, da ein relevantes Risiko für das Auftreten einer Herzinsuffizienz besteht (Slamon et al 2001).

Da Taxane zunehmend im adjuvanten Setting eingesetzt werden, erwachte das Interesse an alternativen Kombinationen, wobei vor allem Vinorelbine aufgrund interessanter präklinischer Daten vielversprechend erschien (Pegram et al 1999). Die HERNATA-Studie bestätigte diese Annahme: Patientinnen mit metastasiertem Her2-positiven Mammakarzinom wurden zu Docetaxel oder Vinorelbine, jeweils in Kombination mit Trastuzumab randomisiert. Es fand sich eine vergleichbare Wirksamkeit in beiden Behandlungsarmen, bei geringerer Toxizität unter Vinorelbine (Andersson et al 2011). Daher erscheint Vinorelbine als eine valide Option zur Therapie des Her2-positiven metastasierten Mammakarzinoms.

Auch wenn Trastuzumab zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose Her2-positiver Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs geführt hat, muss letztlich mit einem Fortschreiten der Erkrankung gerechnet werden. In diesem Fall kann die Antikörperbehandlung nach Wechsel des chemotherapeutischen Kombinationspartners fortgesetzt werden (Von Minckwitz et al 2009). Alternativ kann neben dem Zytostatikum auch das zielgerichtete Medikament ausgetauscht werden: Lapatinib ist ein oraler Tyrosinkinasehemmer, der die Tyrosinkinasedomäne an der zytoplasmatischen Seite des Her2-Rezeptors blockiert und dadurch die Signalübertragung hemmt. Nach Trastuzumab-Versagen war die Kombination von Capecitabine und Lapatinib einer alleinigen Therapie mit Capecitabine in Bezug auf Responderate und progressionsfreies Überleben überlegen (Geyer et al 2006). Bedeutsam ist,

dass nur eine eingeschränkte Kreuzresistenz zwischen Trastuzumab und Lapatinib zu existieren scheint.

Bedauerlicherweise ist es bislang jedoch nicht möglich vorherzusagen, welche Patientin von welcher der beiden Strategien in besonderem Ausmaß profitiert. Lapatinib scheint jedoch – im Unterschied zu Trastuzumab – eine signifikante Aktivität bei Hirnmetastasen aufzuweisen, die ein zunehmendes Problem bei Her2-positiven Tumoren darstellen (Lin et al 2008).

Bevacizumab

Angiogenese ist eine entscheidende Voraussetzung für Wachstum und Metastasierung solider Tumore. Bevacizumab, ein humanisierter monoklonaler Antikörper, ist gegen VEGF (vascular endothelial growth factor), einem der Schlüsselproteine der Tumorangiogenese, gerichtet (Rugo 2004).

In einer prospektiv randomisierten Studie (E2100) wurde bei Chemotherapie-naiven Patientinnen eine Monotherapie mit Paclitaxel gegen die Kombination aus Paclitaxel und Bevacizumab verglichen. Es zeigte sich eine signifikante und klinisch relevante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (11,8 versus 5,8 Monate; HR 0,42; p<0,0001) sowie eine Verbesserung der Ansprechrates, ein Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben konnte hingegen nicht gefunden werden (Miller et al 2007). Leider konnten weitere Protokolle diesen deutlichen Benefit nicht nachvollziehen, weshalb der Einsatz von Bevacizumab angesichts hoher

Behandlungskosten nicht unumstritten ist. Auf Grund der relevanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens stellt Bevacizumab dennoch in Kombination mit Paclitaxel und Capecitabine auch nach Einschätzung der European Medicines Agency (EMA) eine valide Option in der Behandlung Her2-negativer Tumore dar.

Zusammenfassung und Ausblick

Zur Therapie des metastasierten Mammakarzinoms stehen heute zahlreiche Substanzen zur Verfügung. Meist gelingt es damit, die Erkrankung unter Aufrechterhaltung der Lebensqualität über einen langen Zeitraum zu stabilisieren. Zahlreiche neue Medikamente, meist aus der Gruppe der „targeted therapies“, befinden sich in klinischer Entwicklung, wobei rezent positive Daten zu mTOR-Inhibitoren berichtet wurden. Es ist daher anzunehmen, dass diese Substanzklasse in absehbarer Zeit das therapeutische Armentarium erweitern wird.

*Priv. Doz. Dr. Rupert Bartsch
Universitätsklinik für Innere Medizin 1, Klinische Abteilung für Onkologie
Währinger Gürtel 18–20,
A-1090 Wien
Tel.: +43 1 40 400-44 45
rupert.bartsch@meduniwien.ac.at*

Anzeige Plus 27

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Cervarix Injektions suspension in einer Fertigspritze Humaner Papillomvirus-Impfstoff [Typen 16, 18] (rekombinant, adjuvantiert, adsorbiert) **ZUSAMMENSETZUNG:** 1 Dosis (0,5 ml) enthält: L1-Protein^{2,3,4} vom humanen Papillomvirus¹-Typ 16 - 20 Mikrogramm, L1-Protein^{2,3,4} vom humanen Papillomvirus¹-Typ 18 - 20 Mikrogramm, ¹Humanes Papillomvirus = HPV²Adjuvantiert mit AS04, das enthält: 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl-lipid A (MPL)³ - 50 Mikrogramm, ³Adsorbiert an wasserhaltiges Aluminiumhydroxid (Al(OH)₃) - Gesamt: 0,5 Milligramm Al³⁺, ⁴L1-Protein in Form von nicht-infektiösen, virusähnlichen Partikeln (VLPs), hergestellt mittels rekombinanter DNA-Technologie unter Verwendung eines Baculovirus-Expressionssystems, für das Hi-5 Rix4446-Zellen, die aus Trichoplusia ni gewonnen werden, verwendet werden. **Sonstigen Bestandteile:** Natriumchlorid (NaCl) - Natriumdihydrogenphosphat-dihydrat (NaH₂PO₄ · 2 H₂O), Wasser für Injektionszwecke **KLINISCHE ANGABEN:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Papillomvirus-Impfstoffe, ATC-Code: J07BM02 **Anwendungsgebiete:** Cervarix ist ein Impfstoff zur Anwendung ab einem Alter von 9 Jahren zur Prävention von präinvasiven Läsionen der Zervix und von Zervixkarzinomen, die durch bestimmte onkogene humane Papillomviren (HPV) verursacht werden. Siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 für wichtige Informationen zu Daten, die diese Indikation stützen. Cervarix sollte gemäß den offiziellen Impfeempfehlungen angewendet werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. Die Verabreichung von Cervarix sollte im Falle einer akuten, schweren, mit Fieber einhergehenden Erkrankung auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden. Leichte Infekte, wie eine Erkältung, stellen im Allgemeinen jedoch keine Kontraindikation für eine Impfung dar. **INHABER DER ZULASSUNG:** GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgien **ZULASSUNGNUMMER:** EU/1/07/419/001-0012 **ABGABE:** Rezept-, und Apothekenpflichtig, Wiederholte Abgabe verboten **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Faslodex 250 mg Injektionslösung **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Endokrine Therapie, Antiöstrogene **ATC-Code:** L02BA03 **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Eine Fertigspritze enthält 250 mg Fulvestrant in 5 ml Lösung. **Sonstige Bestandteile:** Ethanol (96 Prozent), Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Natives Rizinusöl **ANWENDUNGSGEBIETE:** Faslodex ist angezeigt zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Östrogenrezeptor-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom bei Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie oder bei Progression der Erkrankung unter der Behandlung mit einem Antiöstrogen. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegenüber dem arzneilich wirksamen Bestandteil oder einem der sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft und Stillzeit. Schwere Einschränkung der Leberfunktion. **INHABER DER ZULASSUNG:** AstraZeneca UK Limited, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 4TG, Vereinigtes Königreich **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand: 07/2011 Informationen zu den Abschnitten besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation (z.B. Austria Codex) zu entnehmen.**