

S. Seeber¹ • A. Welt²

¹ Klinik für Internistische Onkologie/Hämatologie, Kliniken Essen-Mitte/Evangelische Huysens-Stiftung, Essen

² Innere Klinik (Tumorforschung), Westdeutsches Tumorzentrum, Universitätsklinikum Essen

Das metastasierte Mammakarzinom

Umsetzung des Fortschritts in die onkologische Praxis

Eine vielfältige klinische und zellbiologisch-experimentelle Forschungslandschaft trägt dazu bei, dass gerade beim metastasierten Mammakarzinom die zunehmenden therapeutischen Alternativen einer medikamentösen Behandlung nicht nur einem steten Wandel unterworfen sind, sondern glücklicherweise auch zu einer schrittweisen Verbesserung der Langzeitergebnisse führen [1]. Wie bei der einzelnen Patientin zu verfahren ist, wird durch die onkologischen Therapeuten oft recht unterschiedlich beurteilt. Auch aus Sicht der Autoren sind bei den zahlreichen unterschiedlichen Situationen eines Langzeitverlaufs die Behandlungsmöglichkeiten heterogen. Diese können durch die gegenwärtige Studienmedizin nur teilweise abgebildet werden [2]. Deshalb sind Vorgaben durch vereinfachende Leitlinien von Fachgesellschaften auch nicht immer befriedigend.

Grundlagen medikamentöser Behandlung

Zunächst sollte der Patientin vermittelt werden, dass es in vielen Situationen verschiedene, fast gleichwertige Behandlungswege gibt und dass ein anderer ärztlicher Ratschlag also nicht „falsch“ sein muss. Wichtig erscheint, dass der Therapeut im Konsens mit der Patientin den Wert einer eingeschlagenen Therapie jeweils engfristig infrage stellt – und zwar unabhängig sowohl von der vorliegenden, auf Studien basierten Evidenz als auch vom Zulassungsstatus. Denn beides ist im Einzelfall nicht hilfreich. Vielmehr zählt im Individualfall vor allem die Wirkung und deren Relation zur akuten sowie chronisch-kumulativen toxischen Belastung. Eine rein quantitative Betrachtung des therapeutischen Ansprechens allerdings, etwa nach dem Beispiel der in der Studienmedizin unverzichtbaren – weil objektiveren – „RECIST“-Kriterien, ist oft von nur untergeordneter Bedeutung: Eine lange währende Teilremission oder ein längerer Wachstumsstillstand können durchaus wertvoller sein als eine mit deutlichen Nebenwirkungen erkaufte passagere Voll- oder Teilremission. Das Therapieziel sollte immer die Lebensverlängerung unter lebenswerten Bedingungen sein.

Die Erhaltung der Chance einer noch längerfristigen Lebensspanne oder das Erreichen eines Langzeitüberlebens sind abhängig von der metastatischen Ausgangssituation und deshalb natürlich auch unterschiedlich zu definieren. Bei der ärztlichen Gesprächsführung ist das – auch auf sprachlicher Ebene – lange Zeit übliche Beharren auf der „palliativen“ Zielsetzung wenig nützlich. Diese Sichtweise, bei der die medikamentöse Brustkrebsbehandlung schon bei der ersten hämatogenen Metastase hauptsächlich der Symptomkontrolle und – gewissermaßen nur als Nebeneffekt – vielleicht einer begrenzten Lebensverlängerung dient, ist überholt. Die ungefragte ärztliche Vorgabe bestimmter Zeitspannen für das Überleben einer Patientin, die leider immer noch häufig durch weniger Erfahrene in mehr oder weniger

traumatischer Weise gemacht wird, ist sicher ebenfalls kontraproduktiv. In Betracht des steten therapeutischen Wandels ist sie meist auch unberechtigt und daher zu vermeiden. Andererseits bleibt eine ehrliche Information der Patientin mit Darstellung aller relevanten Befunde und deren behandlungsabhängigen Veränderungen die wesentlichste Voraussetzung für den Vertrauenserhalt, wenn die Patientin ihrerseits nicht ausdrücklich ihr Recht auf Nichtwissen wahrnehmen möchte.

» In vielen Situationen gibt es verschiedene, fast gleichwertige Behandlungswege «

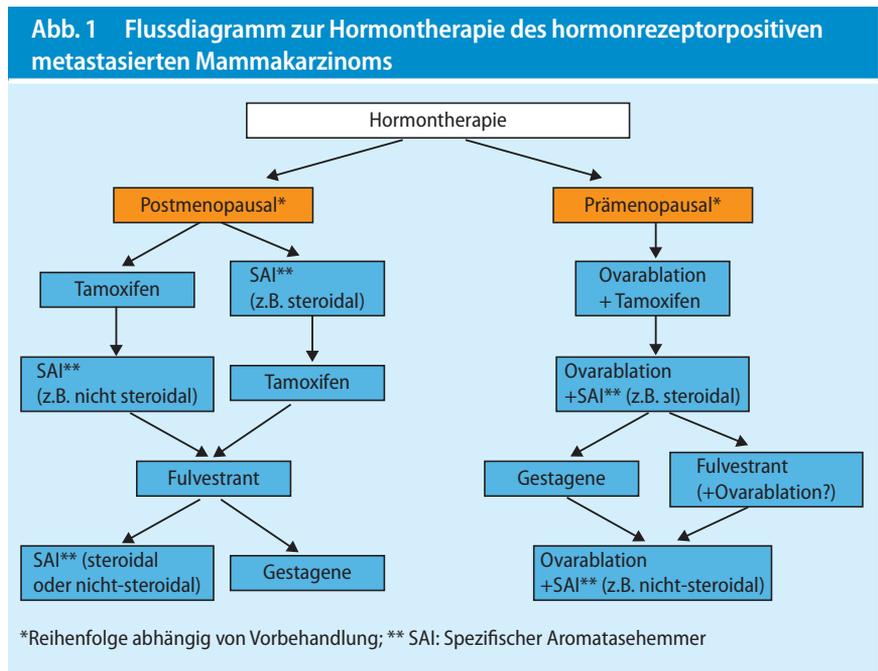
Man hat es zwar noch nicht exakt messen können, aber die positive Einstellung der einzelnen Patientin, die noch ihre bestimmten Lebensziele hat, ist prognostisch sicher eher günstig zu bewerten. Umgekehrt scheint sich eine pessimistische Einstellung – auch des behandelnden Arztes oder des persönlichen Umfelds – langfristig nachteilig auszuwirken, weil so möglicherweise noch bestehende Therapieoptionen mit realistischen Wirkchancen nicht genutzt werden. Der

für die Therapie verantwortliche Onkologe muss dem entgegenwirken.

Zellbiologie des individuellen Tumors hat praktikablen Therapiebezug

Gegenwärtig haben nur die Hormonrezeptoranalysen für den Östrogenrezeptor (ER) und den Progesteronrezeptor (PgR) sowie die Bestimmung der *HER2/neu*-Expression bzw. -Genamplifikation praktische Bedeutung für die Medikamentenwahl und sind auch prognoserelevant. Spezielle Behandlungsstrategien gegen neuere zelluläre Faktoren wie uPAI, PAI-1, oder BCL2 existieren noch nicht bzw. sind gerade erst in klinischer Erprobung.

Die Expression von *HER1 (EGFR)* scheint mit der Wirkung des dualen Tyrosinkinaseinhibitors Lapatinib weniger zu korrelieren als die *HER2*-Expression. Die ebenso eindeutige Wirksamkeit des anti-VEGF-Antikörpers Bevacizumab beim Mammarkarzinom konnte bisher nicht sicher mit der quantitativen Expression von Mitgliedern der VEGF-Rezeptorfamilie in Verbindung gebracht werden [3].



Prämenopausale Patientinnen



Die Sequenz der endokrinen Therapie beginnt bei prämenopausalen Patientinnen mit einem GnRH-Analogon in Kombination mit Tamoxifen. Eine Therapie mit den Einzelsubstanzen ist jedoch vertretbar, wenn noch keine adjuvante Hormontherapie erfolgte. Im Fall der Krankheitsprogression wird danach, wenn der weitere Verlauf keine Chemotherapie notwendig macht, mit einem Aromatasehemmer fortgesetzt, wobei bei noch erhaltener Ovarialfunktion die Kombination mit einem GnRH-Analogon notwendig ist. Im Fall des Therapieversagens auf einen nichtsteroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) kann versuchsweise auf den steroidalen Hemmer Exemestan gewechselt werden, da keine komplette Kreuzresistenz besteht. Auch die umgekehrte Reihenfolge ist möglich. In der dritten bzw. vierten Linie kamen früher vor allem Gestagene zur Anwendung, heute wird an dieser Stelle meist auf den Östrogenrezeptorantagonisten Fulvestrant gesetzt, wenn dieser nicht schon zuvor zum Einsatz kam.

Postmenopausale Patientinnen



Bei den postmenopausalen Patientinnen scheint bei Metastasierung der Therapiebeginn mit einem Aromatasehemmer sinnvoll zu sein, besonders wenn Tamoxifen bereits adjuvant verabreicht worden war oder ein Thromboserisiko besteht. Zur Osteoporoseprophylaxe genügt neueren Daten zufolge die Gabe von 4 mg Zoledronsäure im Abstand von sechs Monaten über drei Jahre.

Insgesamt erlaubt die derzeitige Studienlage keine eindeutigeren Vorgaben zur antihormonellen Therapiesequenz; es ist aber festzustellen, dass im günstigsten Fall vier bis fünf hormontherapeutische Therapiestritte in Analogie zur oben beschriebenen Reihenfolge in prämenopausaler Situation zur Verfügung stehen (► Abb. 1). Dabei ist das Ansprechen auf eine vorherige endokrine Maßnahme prinzipiell ein günstiger Parameter für eine erfolgreiche antihormonelle Folgetherapie.

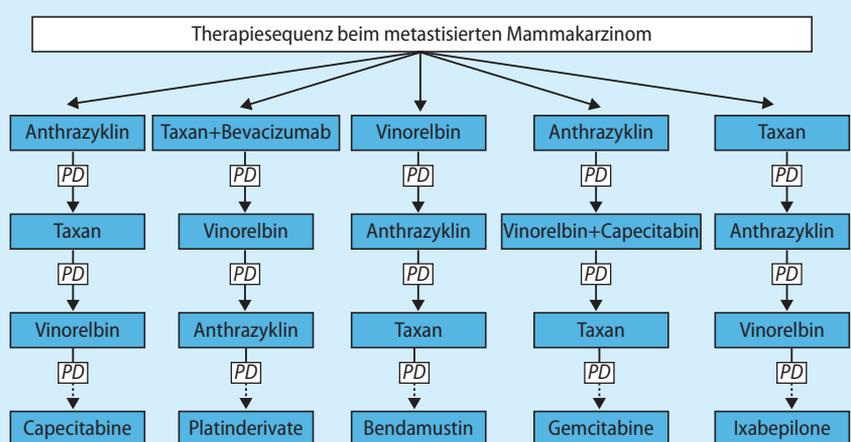
Erste medikamentöse Therapie bei Metastasierung

Hormonrezeptorpositive Tumoren

Eine primäre Hormontherapie kommt natürlich nur bei Hormonrezeptorpositivität in Betracht, wobei die Konstellationen ER+PR+, ER+PgR- und ER-PgR+ zunächst nicht unterschiedlich betrachtet werden. Eine primäre Hormontherapie wird immer dann angezeigt sein, wenn der klinische Verlauf es gestattet, vier bis acht Wochen auf den Therapieerfolg zu warten. In den zu diesem Thema üblichen Flussdiagrammen wird bei Knochenmetastasen primär meist eine an den Menopausenstatus adaptierte Hormontherapie (► Abb. 1) und umgekehrt bei viszeraler Metastasierung eine primäre Chemotherapie empfohlen.

Davon abweichend ist das in der Praxis oft sinnvolle Vorgehen, auch bei parenchymatösen Metastasierungen, wenn diese nicht gerade fulminant verlaufen, mit einer hormontherapeutischen Maßnahme zu beginnen, zumal nach allen inzwischen vorliegenden retrospektiven Analysen hormonempfindliche Tumoren auf die zytotoxischen Chemotherapie relativ weniger anzusprechen scheinen [4]. Erfahrungen aus der adjuvanten Studienlandschaft sollten hier durchaus übertragbar sein.

Abb. 2 Flussdiagramm möglicher exemplarischer Zytostatikasequenzen beim metastasierten Mammakarzinom



PD: Progress der Erkrankung

Eine ideale Sequenz, die mehrere Therapielinien erfasst, kann auf Grund fehlender Daten nicht festgelegt werden. Berücksichtigt man zusätzlich noch die Möglichkeiten zwischenzeitlich erfolgender Hormon- und Trastuzumabbehandlungen etc., erweitert sich die Auswahl noch wesentlich. Modifiziert nach [20].

Chemotherapie in der Praxis

Exakte Vorgaben für die Wahl der chemotherapeutischen Sequenzen bei Metastasierung des Mammakarzinoms lassen sich im Vergleich zur endokrinen Therapie ungleich schwerer festlegen (► Abb. 2), zumal viele Patientinnen oft komplexe neoadjuvante und/oder adjuvante medikamentöse Therapien hinter sich haben.

Ziel der Therapie sollte, in Absprache mit der Patientin, ein möglichst langes und zugleich beschwerdefreies Überleben sein. Dabei erscheinen die derzeitigen Vorgaben aus der aktuelleren Studienlandschaft mit medianen Überlebenserwartungen zwischen zwölf (!) und 27 Monaten [3, 5, 6] bei Metastasierung in Anbetracht der zur Verfügung stehenden

vielfältigen Möglichkeiten äußerst unbefriedigend.

Die im folgenden aufgeführten Anhaltspunkte zur prätherapeutischen Sensitivitätstestung und Wahl des Erstmedikaments sollten für die Praxis hilfreich sein.

Prätherapeutische Sensitivitätstestung

Prätherapeutische Sensitivitätstestung, Eine seriöse prätherapeutische Sensitivitätstestung, einem Antibiogramm aus der Infektiologie vergleichbar, existiert bis dato nicht. Die teilweise angebotenen In-vitro-Testungen sind für die Praxis nicht selten irreführend, weil sie aus methodischen Gründen (Tumorheterogenität, Repräsentativität der Probe, pharmakologische Interaktionen in vivo) nicht auf die Therapiesituation übertragbar sind. Dies betrifft sowohl die Testung von Einzelsubstanzen als auch diejenige von Kombinationen.

Wahl des Erstmedikaments

Die Wahl des Erstmedikaments oder der Erstkombination in der metastatischen Situation hängt von folgenden kritisch zu prüfenden Faktoren ab:

- ▶ Art, Dosierung und Zeitdauer neoadjuvanter und adjuvanter Behandlungen
- ▶ Dauer des therapiefreien Intervalls
- ▶ Allgemeinzustand der Patientin
- ▶ Hämatologische Situation (Vorbestrahlung, Knochenmarkbeteiligung)
- ▶ Prätherapeutische Organschäden (Herz, Niere, Leber)
- ▶ Einstellung der Patientin zur Alopezieproblematik
- ▶ Dynamik der Krankheitsprogression
- ▶ Krankheitsbezogene Symptomatik
- ▶ Oligometastatische Situation, beginnende oder sehr weit fortgeschrittene Metastasierung

Bei Abwägung der genannten Faktoren, die im Einzelfall in ganz unterschiedlicher Gruppierung vorliegen können, deuten sich bereits zahlreiche therapeutische „Strata“ an, welche die Vielfältig-

keit des metastasierten Mammarkarzinoms belegen. Einige mögliche Therapiesequenzen der Basistherapeutika sind im Flussdiagramm der ► **Abb. 2** dargestellt, wobei diese Darstellung stark vereinfacht ist. Während nach früherer Datenlage eine Kombinationstherapie gegenüber sequenziellen Monotherapien generell als überlegen galt, ist dieses Paradigma heute nicht mehr unbedingt gültig – alleine schon, wenn man die hohe Effizienz wöchentlicher Taxanapplikationen betrachtet. Auch die richtungweisende Studie von Sledge et al. [7], wonach monotherapeutische Sequenzen von Anthrazyklin und Taxan gegenüber der Kombination zwar eine geringere initiale Remissionsrate, aber keine verschlechterte Überlebenschance bedeuten, belegt dies.

Rasch progrediente und symptomatische Krankheitsverläufe

Im Fall rasch progredienter und symptomatischer Krankheitsverläufe („Remissionsdruck“) ist zunächst eine anthrazyklinhaltige oder taxanbasierte Kombination vorzuziehen, wobei die sehr belastende Kombination dieser beiden Komponenten meist vermeidbar ist.

Hat sich die Patientin gerade eben von einer länger währenden Alopezie erholt, kann man auch mit einer gut dosierten Kombination aus Vinorelbin/5-FU beziehungsweise Vinorelbin/Capecitabin beginnen [8]. Bei Versagen dieser Alternative stünde als alopezievermeidende nächste Option die Kombination von Gemcitabin mit Cisplatin oder Oxaliplatin zur Verfügung. Es verbietet sich, an einer solchen Stelle exakte Dosierungen vorzugeben, da diese von vielfältigen unterschiedlichen Parametern mitbestimmt werden. Spätestens bei Beginn der zweiten oder dritten Linie einer systemischen Chemotherapie bei Metastasierung ist hier ohnehin der Fachmann gefordert, der sich mit dieser Thematik mehr oder weniger „hauptamtlich“ befasst und nicht alleine durch die gängige Landschaft der Therapieschemata geprägt ist. Dieser wird auch kaum die Vorteile des Präparats Capecitabin (häusliche Behandlung, keine Alopezie) durch eine Kombination mit der hoch-

wirksamen Einzelsubstanz Docetaxel (die man an anderer Stelle benötigt) nur deshalb aufgeben, weil letzteres „Schema“ sich in einer jener beklagenswerten „Zulassungsstudien“ durchgesetzt hat [5]. Diese Problematik wurde an anderer Stelle bereits ausführlich diskutiert [2].

Intermittierende und kontinuierliche medikamentöse Behandlung

Die Frage nach einer intermittierenden oder kontinuierlichen medikamentösen Behandlung ist in verschiedenen Studien angegangen worden, die zu teilweise widersprüchlichen Ergebnissen geführt haben. Eine sogenannte Erhaltungstherapie mit Zytostatika wird meist zur Remissionsverlängerung der Vortherapie führen, ohne dass man einen Überlebensvorteil sicher nachweisen kann.

Andererseits ist eine verlängerte Tumorwachstumskontrolle bei der einzelnen Erst- oder Zweitremission für die meisten Patientinnen physisch und psychisch vorteilhaft: Erhaltungstherapien erscheinen insbesondere dann sinnvoll, wenn sie nebenwirkungsarm sind und die Erkrankung vorher symptomatisch war.

» Erhaltungstherapien scheinen sinnvoll, wenn sie nebenwirkungsarm sind «

Daher entspricht es bei hormonrezeptorpositiver Erkrankung auch der allgemeinen Praxis, direkt im Anschluss an eine (erfolgreiche) Chemotherapie eine endokrine Therapie zu verabreichen, obwohl es für dieses Vorgehen kaum Studiendaten gibt. Interessant sind in diesem Zusammenhang natürlich auch Befunde jüngerer Datums, welche unter gleichzeitiger Chemotherapie und Bevacizumab erheblich längere Remissionsdauern beschrieben; inzwischen haben diese Resultate sogar zu einer zusätzlichen Indikation für Bevacizumab geführt [3].

Noch ist allerdings nicht erwiesen, ob eine deutlich längere Erstremission beim metastasierten Mammarkarzinom die Langzeitance verbessert. Dies gilt – bei HER2-Positivität – auch für die Kombinationen mit Trastuzumab.

Chronifiziertes metastasiertes Mammarkarzinom

Durch die Vielzahl heutiger Möglichkeiten der medikamentösen Therapie werden Langzeitverläufe auch bei primär ungünstigen Metastasierungsmustern immer häufiger. Ein typisches Beispiel einer sequenziellen Therapiefolge bei Langzeitüberleben zeigt ► **Abb. 3**. Die Therapiefolge führt aufgrund verschiedenartiger sequenzieller Behandlungen, deren Einsatz zum jeweiligen Zeitpunkt durch die individuelle Vorgeschichte bestimmt wird (dokumentiert durch bildgebende Verfahren und den Verlauf z. B. des Tumormarkers CA 15-3), zu mehrjährigem Überleben. Den entsprechenden Sequenzen, deren Ziel das Langzeitüberleben mit metastasiertem Mammarkarzinom ist, liegen einige Überlegungen zugrunde, die im Folgenden zusammengefasst werden. Es ist naheliegend, dass nicht alle Punkte

und Facetten in notwendiger Zeitnähe durch prospektive randomisierte Studien belegt werden können. Zahllose Einzelfragen z. B. der extrem heterogenen dritt- und viertlinigen Therapieindikationen wären zu klären, wobei die Chance der klinischen Beweisbarkeit für die rasch zunehmenden Möglichkeiten unterschiedlicher Therapiesequenzen immer geringer wird. Es ist den Autoren auch bewusst, dass derartige Therapieempfehlungen erst recht nicht mit heute üblichen, hier eher pseudoexakten Evidenzgraden zu belegen sind.

Erstbehandlung im Stadium IV

Bei der Erstbehandlung im Stadium IV sollte die Therapie sinnvollerweise dann eingreifend sein, wenn nach klinischer Erfahrung Chancen zur Vollremission erkennbar sind (oligometastatischer Befall, beginnende parenchymatöse Metastasierung). Bei Vorliegen weniger Absiedlungen wird im Einzelfall versucht,

die Patientin durch zusätzliche Operationen von pulmonalen oder hepatischen Restherden und gegebenenfalls durch Bestrahlung von ossären Einzelherden tumorfrei zu machen, da in solchen Fällen die Langzeitchance bis zu 30% betragen kann [9, 10].

Ausgedehnte Metastasierung

Bei einer ausgedehnten Metastasierung sind initial eingreifende Kombinationen (FAC, FEC, TAC etc. in entsprechender Dosierung) bei bedrohlicher Progression (LDH!) und tumorbedingter Symptomatik empfehlenswert. In vielen Fällen ist aus unserer Sicht jedoch ein sanfterer Therapieeinstieg (antihormonell bei Hormonrezeptorpositivität, sonst z. B. mit Vinorelbin/FU bzw. Capecitabine oder auf der Basis von Mitoxantron, CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-FU), CMP (Cyclophosphamid, Methotrexat, Prednison) oral, liposomalem Doxorubicin) vorzuziehen. Zur Verdeut-

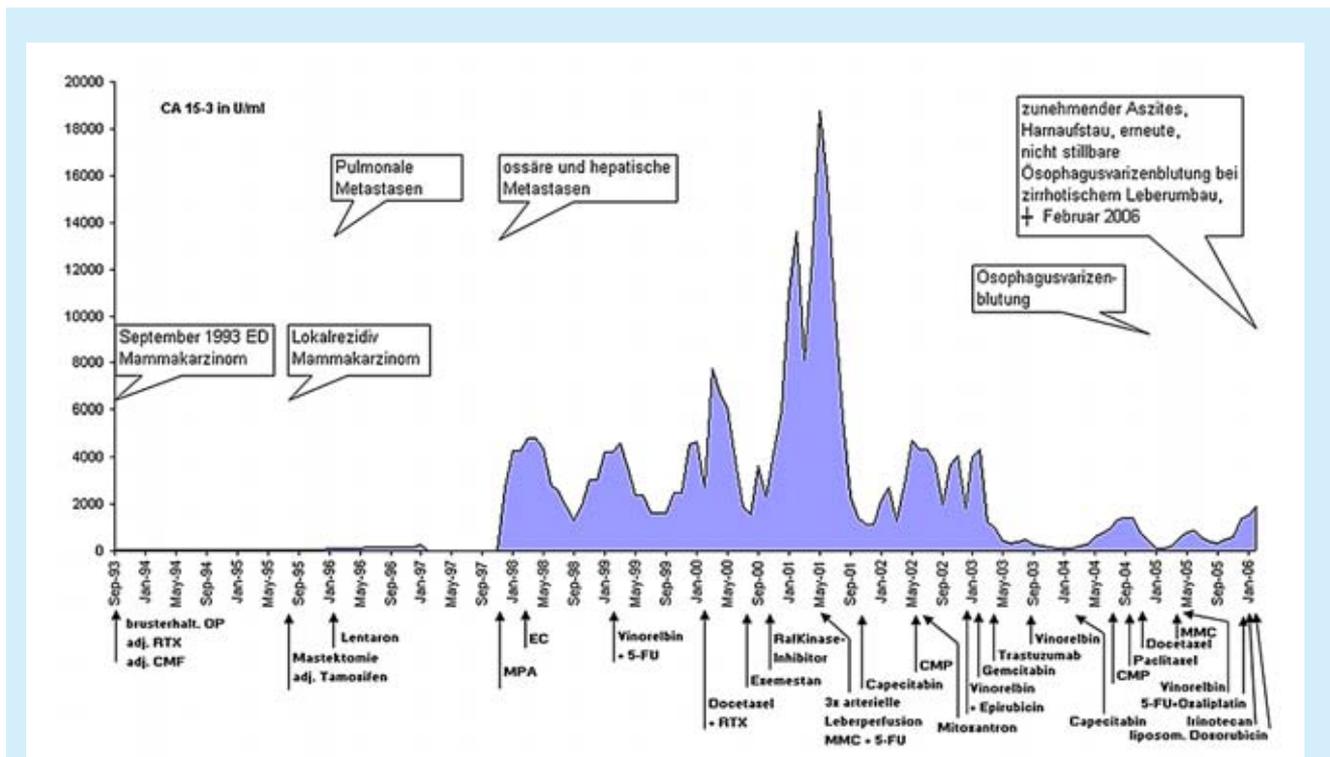


Abb. 3 Fallbeispiel einer Patientin mit 10-jährigem Überleben ab dem Zeitpunkt der (viszeralen) Metastasierung. Die Patientin verstarb im Februar 2006 im Alter von 58 Jahren an den Komplikationen eines zirrhotischen Leberumbaus bei über 8 Jahre bestehender Lebermetastasierung [21]. MBC Metastasiertes Mammarkarzinom, ED Erstdiagnose, OP Operation, RTX Strahlentherapie, CMF Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-FU, EC Epirubicin, Cyclophosphamid, CMP Cyclophosphamid, Methotrexat, Prednison, MMC Mitomycin

lichung: Bei Knochenmetastasierung eine Therapie mit TAC nur deshalb zu beginnen, weil diese Kombination in der Studienmedizin die höchsten Ansprechraten und -dauern gezeigt hat, entspricht fast einem Kunstfehler. Die toxische Spur einer solchen Behandlung lässt sich noch lange verfolgen und ist für das Gesamtziel eher kontraproduktiv. Interessant ist inzwischen sicher auch – nicht nur bei kardial vorbelasteten Patientinnen – ein anthrazyklinfreier Therapiebeginn, wobei im Fall der *HER2*-Positivität die günstigen Daten für die adjuvant angewendete Docetaxel-Carboplatin-Trastuzumab-Kombination auch bei Metastasierung ausgenutzt werden können. Platinbasierte Erstkombinationen sind im Stadium IV allerdings bis heute nicht gebräuchlich – möglicherweise zu Unrecht.

Wenn die klinische Situation am Anfang oder zu einem bestimmten Zeitpunkt des Behandlungsverlaufs eine dergestalt eingreifende Kombination notwendig gemacht hat, kann die Dauer einer solchen Phase naturgemäß nur begrenzt sein, da das Verhältnis von Aufwand und Nutzen für die Patientin üblicherweise mit jedem Kurs ungünstiger wird. Wünschenswert – und bei eingetretenem Stillstand oder Rückbildung auch möglich – sind im Anschluss längere Pausen der subjektiv „spürbaren“ Therapie. Diese gestatten eine Erholung nicht nur der hämatologischen Parameter, sondern auch des physischen Gesamtbefindens und darüber hinaus eine gewisse Distanzierung der Patientin von ihrer Erkrankung. Bei einer hormonsensiblen Erkrankung wird man für solche Brückenphasen auf bisher noch nicht genutzte Präparate der hormontherapeutischen Sequenz zurückgreifen. War beispielsweise bei Metastasierung trotz Hormonrezeptorpositivität zu Therapiebeginn eine Chemotherapie notwendig, kann nach jeder chemotherapeutischen Linie eine hormonelle Erhaltungsphase folgen. Daten liegen jedoch für solche oft praktizierten hochinteressanten Wechsellinien bisher in der Studienlandschaft nicht vor; hier erscheinen zudem zahlreiche Ansätze denkbar (► **Abb. 4**).

Es ist durchaus möglich, nach einem längeren Intervall versuchsweise auf eine primär wirksame frühere Chemotherapie, entweder in identischer Kombination oder als Monotherapie mit dem damaligen Hauptträger der Wirkung, zurückzugreifen (Sequenz c der ► **Abb. 4**). Berücksichtigt man zusätzlich, dass auch Bevacizumab, Trastuzumab oder Substanzen wie Lapatinib zu unterschiedlichen Zeitpunkten eingesetzt werden können und daneben auch lokale operative oder strahlentherapeutische Maßnahmen bzw. regionale Therapien wie Leberarterieninfusion, so wird erkennbar, dass ein Langzeitüberleben kaum mit einer einzelnen Initialkombination korrelieren kann.

» *Langzeitüberleben kann kaum mit einer einzelnen Initialkombination korrelieren* «

Das Konzept bisheriger Zulassungsstudien beim metastasierten Mammarkarzinom ist aus dieser Sicht besonders unverständlich. Für die klinisch-wissenschaftliche Erkenntnis und für die Therapieführung ist doch nur die Frage wichtig, welches Medikament oder welche Kombination zu welchem therapeutischen Zeitpunkt für die Patientin objektiv nützlich ist, ihr subjektiv hilft und durch eine bestimmte Ansprechhäufigkeit und -dauer zum Gesamtüberleben positiv beizutragen in der Lage zu sein scheint [2]. Zu beachten ist hier auch, dass die Chemotherapiesequenz alleine, wie in ► **Abb. 2** dargestellt, ganz unterschiedlich aussehen kann.

Hormonrezeptornegativität

Neben der Anwendung hormontherapeutischer „Brücken“ muss bei Hormonrezeptornegativität überlegt werden, ob bei Eintritt von Stillständen komplette Therapiepausen oder – bei erwartbar instabilem Verlauf – eher tolerable, auch orale, Chemotherapiebrücken angewendet werden sollen. Besonders bei längeren Reisen der Patientin, während derer sie ohne onkologische Überwachung ist, hat sich der Einsatz oraler Alternativen

bewährt: CMP (Cyklophosphamid, Methotrexat, Prednison), Trofosfamid, Capecitabin oder Vinorelbin.

Ausblick

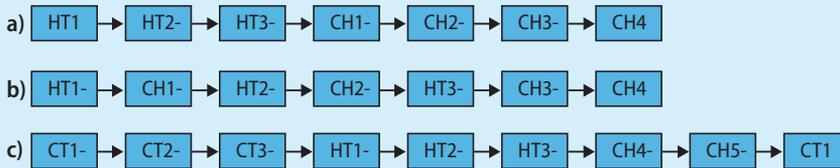
Aktuelle Daten zur Behandlung des metastasierten Mammarkarzinoms wurden zuletzt beim 43. ASCO-Kongress (Chicago, 01.–05.06.2007) sowie beim 30. jährlichen San Antonio Breast Cancer Symposium (Dezember 2007) präsentiert. Nach wie vor haben deutlich weniger als 10% aller Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs die Chance eines Langzeitüberlebens, wenn man an eine Zeitspanne von mehr als acht bis zehn Jahren denkt. Die bisherigen Fortschritte sind dennoch unverkennbar, auch wenn die meisten Therapiesequenzen immer noch mehr oder weniger empirisch vorgenommen werden müssen.

Genomische Signaturen und Proteomics

Man sollte allerdings auch in der nächsten Zukunft nicht davon ausgehen, dass genomische Signaturen der individuellen Tumoren das Konzept einer mehrjährigen Langzeittherapie bestimmen können, sondern dass diese allenfalls die Wahl einzelner Therapieelemente und deren zeitlichen Einsatz erleichtern bzw. auf eine rationale Basis stellen werden. So kann zum Beispiel durch das Verfahren des „serum proteomics“ mittels Quantifizierung verschiedener Proteinpeaks vorbestimmt werden, welche Patientinnen von einer Induktionstherapie mit Docetaxel bei *HER2*-Negativität am ehesten profitieren, wobei allerdings eine befriedigende Validierung dieser vorläufigen interessanten Daten noch aussteht [11]. Zum jetzigen Zeitpunkt kann, auch aus methodischen Gründen, das Serum-Eiweiß-Profil vor Behandlungsbeginn weder als unabhängiger Prognoseindex noch als Selektionskriterium für die Art der Erstlinientherapie routinemäßige Anwendung finden.

Interessant war im Zusammenhang der Bewertung prognostischer bzw. prädiktiver Tools die Beobachtung, dass of-

Abb. 4 Exemplarische Therapiesequenzen beim primär hormonsensiblen metastasierten Mammakarzinom



fenbar eine Gruppe *HER*-negativer Patientinnen dennoch von Trastuzumab profitieren kann [12]. Dies betrifft eine Subpopulation, welche konventionell als *HER2*(-) definiert wird, aber eine Polysomie des Chromosoms 17 mit relativ niedriger *HER2*-Amplifikation aufweist. Diese Tumoren zeigen bei üblicher Testung eine IHC2+ und sind zunächst FISH-negativ.

„targeted therapies“

Weitere Daten zu den „targeted therapies“ im Jahr 2007 betreffen u. a. auch den Stellenwert von Lapatinib, dessen doppelter Angriffspunkt zwar die Tyrosinkinase von *HER1* und *HER2* betrifft, dessen klinische Wirksamkeit jedoch vor allem mit *HER2* korreliert. Die in der Phase I beschriebene Beobachtung einer geringeren Häufigkeit von Hirnmetastasen unter Lapatinib hat inzwischen Folgestudien der Phase II ausgelöst, zumal die Hirnmetastasierung bei *HER2*-positivem metastasiertem Mammakarzinom mit einer Inzidenz von 28–43% ein großes Problem darstellt. Es erscheint bemerkenswert, dass Lapatinib trotz Vorbehandlung mit Chemotherapie plus Trastuzumab und trotz vorheriger Ganzhirnbestrahlung in der Lage ist, in Einzelfällen messbare Volumenreduktionen von Hirnmetastasen zu induzieren [13].

Zytotoxische Chemotherapie

Zur zytotoxischen Chemotherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms wurden verschiedene wichtige Studien diskutiert. Die fragliche Überlegenheit einer wöchentlichen Applikation von Paclitaxel im Vergleich zur ursprünglichen dreiwöchigen Medikation basierte zum einen auf einigen Pha-

se-II-Daten und war durch die CALGB 9840 Phase-III-Studie erhärtet worden, die allerdings wegen ihres „patientenschonenden“ Designs (Kombination randomisierter Patienten des Studienarms mit importierten Kontrollen aus einer früheren CALGB-Studie; [14]) umstritten sind. Auch erhielten die Patientinnen bei wöchentlicher Applikation höhere Gesamtdosen.

In der nun vorliegenden Anglo-Celtic-IV-Studie [15] wurden 560 Patientinnen zwischen den beiden Therapieoptionen randomisiert (Paclitaxel 90 mg/m² wöchentlich, 12 Wochen lang, versus 175 mg/m², Wiederholung alle 3 Wochen, 6 Zyklen). Hier waren nun zwar die kumulativen Gesamtdosen gleich, die Dosisintensität bei der wöchentlichen Gabe allerdings höher (über 33%) und die Therapiegesamtdauer kürzer. Entsprechend fand man für das wöchentliche Paclitaxel -eine höhere Remissionsrate, aber keine längere Zeit bis zur Tumorprogression (TTP). Für die Praxis erscheinen diese Daten insofern wichtig, als bei hohem Remissionsbedürfnis, z. B. infolge rascher viszeraler Progression, eine höhere Dosisintensität – wie bei wöchentlicher Gabe – vorzuziehen ist. Eine solche Intensivierung kann auch dadurch erreicht werden, dass man die Drei-Wochen-Therapie mit G-CSF auf Zwei-Wochen-Abstände akzeleriert und dadurch wieder bei einer fast identischen höheren Dosisintensität angelangt ist. Auch der Frage einer Erhaltungstherapie bei kompletter Rückbildung, teilweiser Rückbildung oder Krankheitsstabilisierung nach Induktionstherapie wurden neuere Studien gewidmet. So konnte in der spanischen GEICAM 2001-01-Studie nach anthrazyklin- und taxanhaltiger

sequenzieller Primärtherapie eine signifikante Verlängerung der TTP durch eine monatliche Gabe von pegyliertem liposomalem Doxorubicin ohne wesentliche klinische Toxizität erreicht werden [16]. Eine der wichtigsten Nachrichten auf dem 30. San Antonio Meeting war das aus retrospektiv gesammelten Daten adjuvanter Studien ermittelte Ergebnis, dass sich die für anthrazyklinhaltige Protokolle bisher beschriebene messbare Überlegenheit auf die Gruppe von Tumoren beschränkt, welche eine Co-Amplifikation von *HER2* und *topoIIa* aufweisen. Dieses Merkmal tragen 92% aller Mammakarzinome nicht, sie benötigen also laut dieser Analyse von Slamon et al [17] kein adjuvantes Anthrazyklin.

Klinische Entwicklung von Ixabepilone

Unter den chemotherapeutischen Neustoffen hat die klinische Entwicklung von Ixabepilone beim metastasierten Mammakarzinom größeres Aufsehen erregt. Bekanntermaßen tragen die nach der Amsterdam-70-Gensignatur als „basal-like tumors“ identifizierten Malignome die schlechteste Prognose [18]. Besonders ungünstig ist diese, wenn bei diesen hormonrezeptornegativen Tumoren zusätzlich auch eine *HER*-Expression fehlt („triple-negative“).

Resistenz gegenüber Anthrazyklinen und Taxanen

Alle metastasierten Mammakarzinome haben zudem dann eine sehr ungünstige Prognose, wenn eine Resistenz gegenüber Anthrazyklinen und Taxanen vorliegt.

» Eine Resistenz gegen Taxane und Anthrazykline ist ungünstig «

Die Substanz Ixabepilone, ein neues Etophilon-B-Analog, welches an β -Tubulin bindet, hatte zuvor Wirksamkeit bei paclitaxelresistenten Zelllinien und bei Patientinnen mit taxanrefraktärem metastasiertem Mammakarzinom gezeigt. Nun konnte in einer großen multinationalen Phase-III-Studie mit 752 randomisierten Patientinnen mit Anthrazyklin-Vor-

behandlung und definierter Taxanresistenz demonstriert werden, dass eine Kombination von Ixabepilone mit Capecitabine die Gesamtansprechrate gegenüber einer Capecitabine-Monotherapie um das 2,5fache erhöhte (35% gegenüber 14%) und gleichermaßen das progressionsfreie Überleben deutlich verbessert wurde. Diese Effekte waren in der „triple-negativen“ Subgruppe (187 Patientinnen) keinesfalls geschmälert. Deshalb erscheint bei dieser besonders ungünstigen zellbiologischen Konstellation eine Therapie mit Ixabepilone eindeutig vorteilhaft zu sein, insbesondere vor dem Hintergrund, dass in diesem Fall auf nur sehr begrenzte medikamentöse Alternativen zurückgegriffen werden kann [19].

Fazit für die Praxis

Nur die Hormonrezeptoranalyse für den Östrogenrezeptor (ER) und den Progesteronrezeptor (PgR) sowie die Bestimmung der HER2/neu-Expression bzw. -Genamplifikation haben gegenwärtig praktische Bedeutung für die Medikamentenwahl. Letztlich bleibt insgesamt festzuhalten, dass der Therapiefortschritt beim metastasierten Mammarkarzinom unverkennbar ist und dass sich immer zahlreichere zusätzliche Möglichkeiten einer individualisierten Langzeitbehandlung eröffnen.

Korrespondenzadressen

Prof. Dr. S. Seeber



Klinik für Internistische
Onkologie/Hämatologie,
Kliniken Essen-Mitte,
Evangelische Huysens-
Stiftung, 45136 Essen
s.seeber@kliniken-essen-
mitte.de

Dr. A. Welt



Innere Klinik (Tumor-
forschung), Westdeutsches
Tumorzentrum, Universitäts-
klinikum Essen, 45147 Essen
anja.welt@uni-due.de

Interessenkonflikt: Die korrespondierenden Autoren weisen auf Beziehungen zu den Firmen Roche Pharma AG, AstraZeneca, Pierre Fabre Pharma, Essex Pharma und sanofi aventis hin.

Literatur

- [1] Giordano SH, Budzar AU, Smith TL et al. (2004) Is breast cancer survival improving? *Cancer* 100: 44–52
- [2] Seeber S, Braun AH (2005) Phase III trials in oncology: setting standards of care? *Nat Clin Pract Oncol* 2: 426–427
- [3] Miller K, Wang M, Gralow J et al. (2007) Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 357: 2666–2676
- [4] Fisher B, Brown A, Mamounas E et al. (1997) Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 15: 2483–2493
- [5] O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S et al. (2002) Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 20: 2812–2823
- [6] Feher O, Vodvarka P, Jassem J et al. (2005) First-line gemcitabine versus epirubicin in postmenopausal women aged 60 or older with metastatic breast cancer: a multicenter, randomized, phase III study. *Ann Oncol* 16: 899–908
- [7] Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P et al. (2003) Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 21: 588–592
- [8] Welt A, Minckwitz G v, Oberhoff C et al. (2005) Phase I/II study of capecitabine and vinorelbine in pretreated patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 16: 64–69
- [9] Bojko P, Welt A, Schleucher R et al. (2004) High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in patients with oligometastatic breast cancer. *Bone Marrow Transplant* 34: 637–643
- [10] Hortobagyi GN (2002) Can we cure limited metastatic breast cancer? *J Clin Oncol* 20: 620–623
- [11] Goncalves A, Deblock M, Esterni B et al. (2007) Serum proteomic prediction of progression-free survival in HER2-negative metastatic breast cancer patients receiving docetaxel as first-line treatment. *J Clin Oncol (ASCO Meeting Abstract)* 25: 1010
- [12] Kaufman PA, Broadwater G, Lezon-Geyda K et al. (2007) CALGB 150002: Correlation of HER2 and chromosome 17 (ch17) copy number with trastuzumab (T) efficacy in CALGB 9840, paclitaxel (P) with or without T in HER2+ and HER2–metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol (ASCO Meeting Abstract)* 25: 1009
- [13] Lin NU, Dieras V, Paul D et al. (2007) EGF105084, a phase II study of lapatinib for brain metastases in patients (pts) with HER2+ breast cancer following trastuzumab (H) based systemic therapy and cranial radiotherapy (RT). *J Clin Oncol (ASCO Meeting Abstract)* 25: 1012
- [14] Seidman A (2005) „Will weekly work“? Seems to be so... *J Clin Oncol* 23: 5873–5874
- [15] Verrill MW, Lee J, Cameron A et al. (2007) Anglo-Celtic IV: First results of a UK National Cancer Research Network randomised phase 3 pharmacogenetic trial of weekly versus 3 weekly Paclitaxel in patients with locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol (ASCO Meeting Abstract)* 25: 1005
- [16] Alba E, Ruiz-Borrego M, Martin M et al. (2007) Prolongation of TTP by maintenance therapy with PLD in a multicenter phase III randomised trial following standard chemotherapy for MBC: GEICAM 2001–01 study. *J Clin Oncol (ASCO Meeting Abstract)* 25: 1007
- [17] Slamon DJ, Mackey J, Robert N et al. (2007) Role of anthracycline-based therapy in the adjuvant treatment of breast cancer: Efficacy analyses determined by molecular subtypes of the disease. 30th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium: Abstr. 13
- [18] Rakha EA, El-Sayed ME, Reis-Filho J, Ellis IO (2008) Patho-biological aspects of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008 Mar 9 [Epub ahead of print]
- [19] Rugo HS, Thomas ES, Lee RK et al. (2007) Combination therapy with the novel epothilone B analog, ixabepilone, plus capecitabine has efficacy in ER/PR/HER2-negative breast cancer resistant to anthracyclines and taxanes. 30th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium: Abstr. 6069

[20] Welt A, Schütte J, Seeber S (2007) Mammarkarzinom. In: Seeber S, Schütte J (Hrsg) *Therapiekonzepte Onkologie*. 5. Aufl., Springer, Berlin, S 1119–1183

[21] Walter C (2008) Nichtpublizierte Fallsammlung von Patientinnen mit Langzeitüberleben bei metastasiertem Mammarkarzinom der Inneren Klinik (Tumorforschung) des Universitätsklinikums Essen