

FORTBILDUNG

Antihormonelle Therapie – Therapie mit klassischen Zytostatika

Therapieoptionen des metastasierten Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom ist in der Schweiz die häufigste Krebserkrankung der Frau. Im Laufe ihres Lebens wird jede achte Frau daran erkranken. In 4–8% der Fälle, je nach Region, ist das Mammakarzinom bereits bei Diagnosestellung metastasiert. Etwa 30% der im Frühstadium erkannten Patientinnen werden im Verlauf Fernmetastasen entwickeln. Das mediane Überleben des metastasierten Mammakarzinoms liegt aktuell bei zwei bis drei Jahren mit einer grossen individuellen Streubreite zwischen wenigen Monaten und vielen Jahren, abhängig vom Subtyp (u.a. Hormonrezeptor-Status, HER2-Status), dem Metastasierungsmuster und weiteren zur Zeit nur teilweise bekannten Faktoren. Therapieoptionen beim metastasierten Mammakarzinom sind Gegenstand des folgenden Artikels.



Dr. med. Cosima Suter
Zürich



Prof. Dr. med. Beat Thürlimann
St. Gallen

+ En Suisse, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes. Au cours de leur vie, une sur huit femmes en sera atteinte. Dans 4–8% des cas, en fonction de la région, le cancer du sein est déjà métastatique au moment du diagnostic. Environ 30% des patientes diagnostiquées à un stade précoce développeront des métastases à distance en cours de maladie. La médiane de survie du cancer du sein métastatique est actuellement de deux à trois ans avec un grand écart individuel entre quelques mois et plusieurs années, selon le sous-type (par exemple de statut du récepteur hormonale, de statut HER2), le type de dissémination métastatique et d'autres facteurs actuellement que partiellement connus. Les options de traitement du cancer du sein métastatique font l'objet de l'article ci-dessous.

Grundsätzlich gilt es als Erstes den Hormonrezeptor-Status (Östrogenrezeptor (ER) und Progesteronrezeptor (PgR)) und den HER2-Status (Immunhistochemie und/ oder FISH) zu bestimmen sowie ein komplettes Staging durchzuführen.

Im Rezidiv zeigt das Mammakarzinom nicht selten eine veränderte Expression (i.d.R. Abnahme oder Verlust) von Östrogen- und Progesteronrezeptoren (13–28%), sowie HER2-Amplifikation (3%), so dass eine Re-Biopsie beim Rezidiv meist klar empfohlen ist (1).

Beim Auftreten von Metastasen sollten die Patientinnen – ausser im Falle einer viszeralen Krise (s. unten) – mit einer anti-hormonellen und/ oder anti-HER2-Therapie behandelt werden, auch wenn die meisten im Verlauf eine Chemotherapie benötigen werden.

Negative prädiktive Faktoren für das Ansprechen auf eine palliative Systemtherapie sind ein rasches Auftreten (<12 Monate) der

Metastasierung nach vorangegangener adjuvanter Chemotherapie, ein schlechter Allgemeinzustand und das Vorliegen von multiplen Metastasen (insbesondere auch viszerale Beteiligung).

Molekularbiologische Faktoren, ausser den erwähnten ER/PgR und HER2, sind bislang noch nicht für Therapieentscheidung validiert, können aber einige Hinweise auf die Tumorbiologie geben.

Behandlung

Antihormonelle Therapie

Bereits im Jahre 1896 konnte durch Beatson ein Ansprechen metastasierter Mammakarzinome auf eine Oophorektomie dokumentiert werden. Die Wahl der antihormonellen Therapie richtet sich nach dem Menopausenstatus. Die therapieinduzierte Amenorrhoe (durch Chemotherapie oder antihormonelle Therapie wie z.B. Tamoxifen) erschwert dessen Beurteilung. Unter 60-Jährige sind gemäss NCCN nur im Falle einer vorangegangenen bilateralen Oophorektomie oder einer ausbleibenden Menstruationsblutung während mindestens 12 Monaten (Ausschluss einer therapieinduzierten Amenorrhoe) als postmenopausal zu betrachten.

Prämenopausale antihormonelle Therapie

- ▶ ovarielle Suppression (durch GnRH-Agonisten) oder durch bilaterale Oophorektomie)
- ▶ Selektiver Östrogen-Rezeptor-Modulator (SERM): Tamoxifen
- ▶ Kombination beider Substanzen

Die Kombination von ovarieller Suppression mittels LHRH-Agonisten mit einem selektiven Östrogen-Rezeptor-Modulator (SERM) ist der alleinigen ovariellen Suppression und wahrscheinlich auch der Monotherapie mit einem SERM überlegen (2). Aromatase-Inhibitoren sind bei prämenopausalen Patientinnen aufgrund der negativen Feedbacks auf die Hypophyse mit erhöhter Östrogenproduktion und dem Risiko eines Polyzystischen Ovar-Syndroms kontraindiziert, solange nicht zusätzlich eine ovarielle Suppression erfolgt.

Das Ansprechen auf einen Aromatase-Inhibitor (Letrozol) kombiniert mit einem GnRH-Agonisten (Goserelin) bei prämenopausalen Patientinnen ist vergleichbar mit jenem von postmenopausalen Patientinnen auf einen Aromatase-Inhibitor (3).

Postmenopausale antihormonelle Therapie

- ▶ Aromatase-Inhibitoren (AI): Letrozol, Anastrozol, Exemestan
- ▶ Antiöstrogene: Tamoxifen
- ▶ ER down-regulator: Fulvestrant
- ▶ mTOR-Inhibitoren (Everolimus) in Kombination mit AI

In der ersten Linie gelten die nicht-steroidalen Aromatase-Inhibitoren (Letrozol oder Anastrozole) als die wirksamsten Substanzen. Nach deren Versagen kommen in der zweiten Linie die Kombination von Everolimus und Exemestan oder ein Antiöstrogen (Fulvestrant oder Tamoxifen) in Frage.

In der Regel und bei nicht zu rascher Krankheitsentwicklung werden im Falle einer Progression mindestens drei Linien einer palliativen endokrinen Therapie eingesetzt. Hingegen bedarf eine sogenannte viszerale Krise, definiert als symptomatische Erkrankung mit Metastasierung in lebenswichtige Organe (Lebermetastasen, Knochenmark-Metastasierung, Lungen-Metastasierung in Form der Lymphangiosis) bzw. raschem Tumorprogress einer zytotoxischen Chemotherapie (4).

Neue Substanzen

Bislang blieb bei Versagen mehrerer endokriner Therapielinien nur noch die Chemotherapie als Option. In den letzten Jahren wurden jedoch Mutationen und Signalwege entdeckt und entsprechende

Substanzen entwickelt, um diese endokrine Resistenz zu überwinden. Folgende Substanzgruppen werden aktuell im Rahmen von klinischen Studien in Kombination mit einer antihormonellen Therapie untersucht: PI3K-Inhibitoren, CDK4/6-Inhibitoren, Androgen-Rezeptor-Inhibitoren, SERDs (selective estrogen receptor down regulators), usw.

Palbociclib ist ein oral verabreichter Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK 4/6-Inhibitor), welcher selektiv die Proliferation von Östrogenrezeptor-positiven Zelllinien blockiert (5) und – basierend auf den Resultaten einer Phase-II-Studie (6) – in den USA seit einigen Monaten in Kombination mit Letrozol als Erstlinientherapie bei metastasiertem ER-positivem Mammakarzinom zugelassen.

Anti-HER2-Therapie

Etwa 20% der Mammakarzinome zeigen eine Überexpression von HER2 bzw. eine Amplifikation des HER2-Gens. Einst war die Prognose dieser Karzinome schlechter als der Durchschnitt. Seit Einführung der anti-HER2-Therapien ist die Prognose aber überdurchschnittlich geworden.

Bei Hormonrezeptor- und HER2-positiven Mammakarzinomen und fehlender Therapedringlichkeit kann eine Kombination von Anti-HER2-Therapie mit endokriner Therapie eingesetzt werden. Bei postmenopausalen Patientinnen empfiehlt sich die Kombination von Trastuzumab (oder sekundär allenfalls Lapatinib) mit einem Aromatase-Inhibitor (Anastrozol oder Letrozol). Prämenopausale Frauen erhalten i.d.R. Tamoxifen und Trastuzumab

Bei fehlender Gesundheitsreserve im Falle einer primären Progression oder rasch progredienter Erkrankung sollte die anti-HER2-Therapie mit Chemotherapie kombiniert werden. Die wirksamste Erstlinientherapie ist eine Dreierkombination aus Trastuzumab, Pertuzumab und einem Taxan (Docetaxel oder Paclitaxel) (7,8). Dabei ist die Wirksamkeit für Docetaxel besser dokumentiert. Allerdings wird das wöchentlich verabreichte Paclitaxel besser vertragen als das 3-wöchentliche Docetaxel. Sollte die Patientin im Rahmen einer adjuvanten Therapie in den letzten sechs Monaten mit Trastuzumab behandelt worden sein ist ein Wechsel auf Trastuzumab Emtansine (T-DM1) zu favorisieren.

Bis zu 10% der Patientinnen zeigen eine komplette Remission unter der Dreierkombination. Nach mindestens vier Monaten wird bei maximalem Therapieansprechen resp. Erreichen der Toxizitätsgrenzen in der Regel das Taxan pausiert und die anti-HER2-Therapie fortgeführt. Die optimale Therapiedauer ist unklar und wird i.d.R. individuell je nach Ansprechen und Verträglichkeit entschieden.

Aufgrund der potentiellen Kardiotoxizität wird die anti-HER2-Therapie nicht in Kombination mit Anthrazyklinen verabreicht. In diversen Studien konnte dokumentiert werden, dass Trastuzumab in Kombination mit Paclitaxel, Docetaxel, Vinorelbine und Gemcitabine wirksam ist. In der Regel werden diese Zytostatika als Monotherapie in Kombination mit Trastuzumab verabreicht. Bei Kombination von Trastuzumab mit Paclitaxel und Carboplatin (Kontrollarm Trastuzumab und Paclitaxel) trat bei gleichem Gesamtüberleben häufiger eine schwere Hämatoxizität auf (9).

Bis zur Einführung von T-DM1 wurde nach Progression unter Trastuzumab auf Lapatinib plus Capecitabine gewechselt. Aufgrund der besseren Ansprechraten auf T-DM1 wird Lapatinib (in Kombi-

nation mit Capecitabine) heute erst bei Versagen von Trastuzumab und T-DM1 eingesetzt.

Klassische Zytostatika

Für eine Erstlinientherapie mit klassischen Zytostatika qualifizieren Patientinnen mit triple-negativen Mammakarzinomen (TNBC) sowie symptomatische, ausgedehnt metastasierte Hormonrezeptor-positive Mammakarzinome, welche aufgrund der aggressiven Biologie mit einer alleinigen endokrinen Therapie ungenügend behandelt wären oder welche nicht mehr auf alleinige endokrine Therapie ansprechen

Eingesetzt werden Anthrazykline, Taxane, Platine, Capecitabine, Vinorelbine, Gemcitabine, Eribulin etc. Für deren detaillierte Besprechung verweisen wir auf den Artikel „Triple-negatives Mammakarzinom“.

Daten bezüglich einer idealen Reihenfolge der Chemotherapeutika existieren nicht viele, die meisten Patientinnen werden im Laufe ihrer Erkrankung mit den meisten Substanzen behandelt werden. Verträglichkeit, Patientenpräferenz und Konvenienz der Verabreichung spielen eine entscheidende Rolle bei der Auswahl und der Sequenz der Behandlung.

Eine Cochrane-Analyse 2009 untersuchte 28 Studien mit 5707 Patientinnen und zeigte eine höhere Ansprechrate, ein längeres progressionsfreies Überleben und ein besseres Gesamtüberleben für eine Poly- versus eine Monochemotherapie. Allerdings kam es bei den Polychemotherapien auch zu mehr Toxizität (10). Deshalb wird in der Regel eine Monochemo-

therapie nach der anderen eingesetzt. Polychemotherapie wird nur beim Vorliegen einer „visceral crisis“ oder bei ungünstigem Verlauf mit belegter Resistenz auf sonst meist wirksame Monotherapien verwendet (s.oben).

Bei vorangegangener adjuvanter Chemotherapie empfiehlt sich ein Klassenwechsel, insbesondere wenn das Rezidiv innerhalb von sechs Monaten nach Abschluss der adjuvanten Behandlung aufgetreten ist. Bei den Anthrazyklinen ist die kumulative Kardiotoxizität, bei Gemcitabine und Docetaxel die Hämatotoxizität und bei den Spindelzellgiften (Taxane, Eribulin, Vinorelbin) die Neurotoxizität zu beachten. Einige wirksame Medikamente sind mit nicht voraussagbarer und/oder mit subjektiv schwerwiegender Toxizität vergesellschaftet und werden daher wenig(er) in der palliativen Situation eingesetzt.

Dr. med. Cosima Suter

Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100, 8091 Zürich
cosima.suter@usz.ch

Prof. Dr. med. Beat Thürlimann

Brustzentrum Kantonsspital St. Gallen
Rorschacherstrasse 95, 9007 St. Gallen
beat.thuerlimann@kssg.ch

Interessenkonflikt: Prof. Dr. med. Beat Thürlimann hält Aktien von Novartis und Roche und erhielt Beratungshonoraria von Roche.
Dr. med. Cosima Suter: Keine Interessenskonflikte

Take-Home Message

- ◆ Rebiopsie im Falle eines Rezidivs
- ◆ Primär anti-hormonelle Therapie bei Hormonrezeptor-positiven metastasierten Mammakarzinomen
- ◆ bei hoher Tumormasse (insbesondere visceral crisis) primär klassische Zytostatika erwägen
- ◆ sorgfältiges Abwägen einer Mono- versus Polychemotherapie im Hinblick auf Toxizität, Tumormasse und Ansprechen auf die Vorbehandlung
- ◆ Kombination einer anti-HER2-Therapie mit klassischen Zytostatika bei rascher Tumordynamik

Messages à retenir

- ◆ Rébiopsie en cas de récurrence
- ◆ Hormonothérapie pour le cancer du sein métastatique avec récepteur de l'hormone positif
- ◆ Envisager des cytostatiques principalement classiques lors d'une charge tumorale élevée (en particulier dans la crise viscérale)
- ◆ Évaluation prudente d'une mono-contre une polychimiothérapie en ce qui concerne la toxicité, la charge tumorale et la réponse au traitement
- ◆ Combinaison d'une thérapie anti-HER2 avec des médicaments cytotoxiques classiques lors d'une dynamique rapide de la tumeur

Literatur:

1. de Dueñas EM et al. Prospective evaluation of the conversion rate in the receptor status between primary breast cancer and metastasis: results from the GEICAM 2009-03 ConvertHER study. *Breast Cancer Res Treat* 2014;143:507-15
2. Klijn JG et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19(2):343
3. Park IH et al. Phase II parallel group study showing comparable efficacy between premenopausal metastatic breast cancer patients treated with letrozole plus goserelin and postmenopausal patients treated with letrozole alone as first-line hormone therapy. *J Clin Oncol* 2010;28(16):2705
4. Cardoso et al. ESO-ESMO Advances Breast Cancer: ESO-ESMO Consensus Guideline. *Ann Oncol* 2014;25(10):1871-88
5. Finn RS et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. *Breast Cancer Res* 2009;11(5):R77
6. Finn RS et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16(1):25
7. Baselga J et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366(2):109-19
8. Swain SM et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372(8):724
9. Robert N. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2786
10. Carrick S et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;15 (2):CD003372