

## SABCS-Meeting: Zielgerichtet und individualisiert vorgehen

Das Behandlungsspektrum beim Brustkrebs wird immer breiter, darin waren sich die rund 8000 Mammakarzinomspezialisten aus aller Welt anlässlich des SABCS im Dezember sicher. Neue zielgerichtete, molekulare Ansätze in Kombination mit zahlreichen schon angewandten Therapien wecken die Hoffnung, dass sich in den nächsten Jahren das Brustkrebs-Überleben weiterhin wesentlich verbessert.

BETTINA REICH

### Adjuvante Therapien

Mittlerweile wird Brustkrebs als eine Entität verschiedener Erkrankungstypen erkannt, deren molekulare Strukturen unterschiedlich sind, aber auf einer einheitlichen Histologie basieren. Daher sollte sich auch die Therapie nach dem vorliegenden Typ ausrichten, denn nur so lasse sich ein grösstmöglicher Behandlungserfolg erzielen, betonte Prof. George Slegde, Indianapolis, USA. So benötigen hormonrezeptorpositive Mammakarzinome (ER+/PR+) vorherrschend eine endokrine Behandlung, und HER2/neu-positive Tumoren sollten mit Substanzen behandelt werden, die gegen diesen Faktor ausgerichtet sind. Karzinome, die weder rezeptorpositiv sind noch HER2/neu exprimieren, erfordern eine möglichst aggressive Chemotherapie. Für jede dieser Therapieoptionen wurden in San Antonio neue Studiendaten vorgestellt.

### Anthrazyklin-freie Chemotherapie mit geringerer Kardiotoxizität

Trastuzumab (Herceptin®) gilt heute als Standard in der Behandlung HER2/neu-positiver Frauen. Allerdings ist noch immer nicht abschliessend die Frage beantwortet, welches der ideale Kombinationspartner für die zielgerichtete Therapie ist. Anlässlich des SABCS wurden die Daten der zweiten Interimsanalyse der BCIRG-006-Studie vorgestellt (Slamon D. et al., Abstract 52), die in einem dreiarmligen Regime feststellen wollte, wie sich die adjuvante Therapie mit maximaler Effektivität und minimaler Toxizität durchführen lässt. Von April 2001 bis März 2004

wurden 3222 Frauen mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium in die Studie aufgenommen und erhielten entweder Doxorubicin/Cyclophosphamid, gefolgt von Docetaxel (AC-T), oder AC und sequenziell Docetaxel plus Trastuzumab (AC-TH) oder, im dritten Arm, Docetaxel/Carboplatin plus Trastuzumab (TCH).

Diese zweite Interimsanalyse nach einer medianen Follow-up-Dauer von drei Jahren ergab in der AC-TH- und der TCH-Gruppe signifikant bessere DFS- und OS-Werte\* als in der Kontrollgruppe, wobei zwischen dem anthrazyklinhaltigen Arm und der anthrazyklinfreien Kombination die Unterschiede nicht signifikant waren ( $p = 0,12$ ).

Das krankheitsfreie Überleben beträgt: 83% für die AC-TH-Gruppe, 82% für den TCH-Arm und 77% für AC-T. Das Gesamtüberleben beträgt 92% (unter AC-TH, HR = 0,59), 91% (TCH, HR = 0,66) respektive 86% (unter ACT) (vgl. *Abbildung 2*).

Ein wesentlicher Unterschied ist jedoch die im TCH-Arm wesentlich geringere ausgeprägte Kardiotoxizität: Die Anzahl der Patientinnen mit kongestivem Herzversagen lag im AC-TH-Arm signifikant höher als in den beiden anderen Therapiearmen (20 vs. jeweils 4 Fälle;  $p = 0,0015$ ). Asymptomatische Verschlechterungen der Herzfunktion waren im TCH-Arm um etwa die Hälfte reduziert im Vergleich zum AC-TH-Arm ( $p < 0,0001$ )

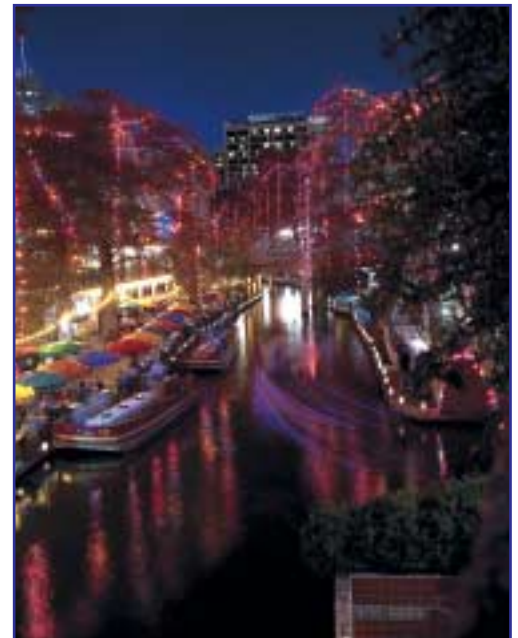


Abbildung 1: Dezemberstimmung in San Antonio während des Breast Cancer Symposium (SABCS) 2006

(*Abbildung 3*). Bei immerhin 23 Patientinnen im AC-TH-Arm musste die Behandlung wegen kardialer Risiken bereits nach vier Zyklen AC abgebrochen werden. Zudem wurden in den beiden anthrazyklinhaltigen Armen mittlerweile 4 Leukämiefälle dokumentiert, keiner dagegen unter anthrazyklinfreier Therapie. Prof. Dennis Slamon, Los Angeles, USA, stellte daher abschliessend die Frage, inwieweit ein Anthrazyklin-Einsatz überhaupt notwendig ist: «Der gute therapeutische Index des TCH-Regimes bei nahezu gleichwertiger Effektivität spricht für die anthrazyklinfreie Kombination.»

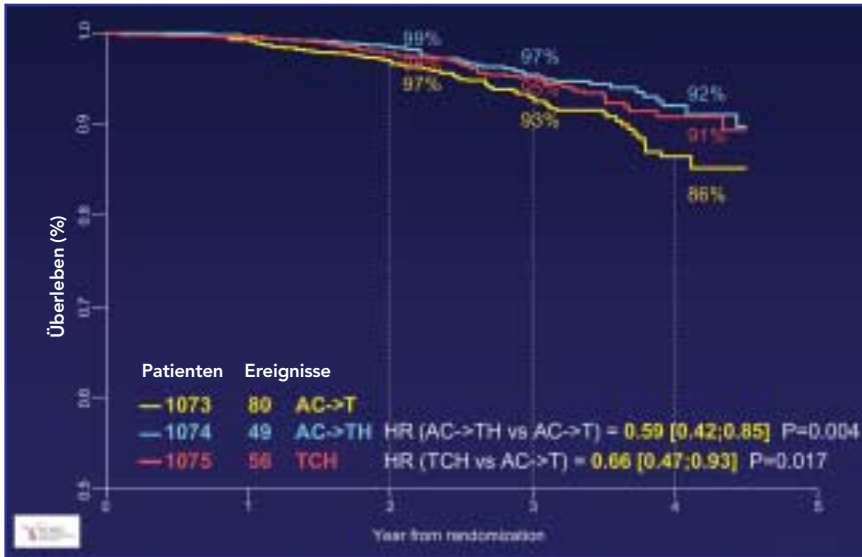


Abbildung 2: Gesamtüberleben in der BCIRG-006-Studie; 2. Interimsanalyse (adaptiert nach Slamon, D. et al., SABCS, Abstract 52)

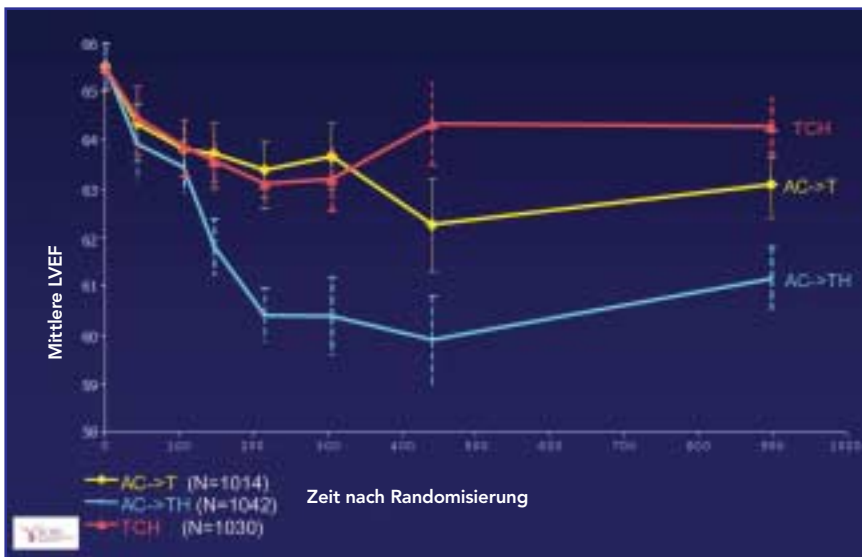


Abbildung 3: Werte der linksventrikulären Auswurffraktion (LVEF) in den drei Studienarmen der BCIRG-006-Studie; 2. Interimsanalyse (adaptiert nach Slamon, D. et al., SABCS, Abstract 52)

**Anthrazykline bei HER2-positivem Brustkrebs**

Der Fragestellung zum Nutzen der Anthrazyklin-Therapie ging Prof. Alexandra Gennari, Genua, Italien, im Rahmen einer Metaanalyse nach (Gennari A. et al. A pooled analysis on the interaction between HER-2 expression and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. Abstract 41). Insgesamt wurden sieben grosse Studien retrospektiv eingeschlossen. Im Rahmen der Metaanalyse konnte ein signifikanter Effekt der Anthrazykline bei HER2-positiven Patientinnen nachgewiesen werden: Das Rückfallrisiko verringerte sich um 29%

und das Mortalitätsrisiko um 27%. Bei HER2-negativen Patientinnen konnte dagegen kein solch signifikanter Effekt der Anthrazykline beobachtet werden. Gennari verwies darauf, dass die Anthrazykline zwar einen offensichtlichen Nutzen bei HER2-positiven Frauen besitzen, trotzdem sollte aber das Nutzen-Risiko-Profil insbesondere hinsichtlich der Kardiotoxizität genau abgewogen werden.

**Dosisdichte Regime für Hochrisikopatientinnen**

Bei Hochrisikopatientinnen gilt die dosisdichte Chemotherapie schon seit einiger Zeit als eine hoffnungsvolle The-

rapieoption. Die deutsche AGO-Studiengruppe präsentierte die Interimanalyse einer Phase-III-Studie, in deren Rahmen Epirubicin/Cyclophosphamid gefolgt von Paclitaxel im Dreiwochenintervall (EC-T) oder als sequenzielle dosisdichte Applikation (DD ETC) verabreicht wurde (Moebus V. et al., Abstract 43). Patientinnen mit einem hohem Risiko (> 4 positive Lymphknoten, 25% HER2+) hatten nach fünf Jahren Effektivitätsvorteile durch das dosisdichte Regime (RFS\*: 70% vs. 62%, HR -0,72, p = 0,0079; OS: 82% vs. 77%, HR 0,76, p = 0,29). Allerdings stieg sowohl die hämatologische als auch die nicht hämatologische Toxizität im dosisdichten Arm an. Trotzdem überwiegen nach Meinung der Studienleiter der AGO-Gruppe die Effektivitätsvorteile und bestätigen damit das Konzept der dosisdichten Therapie.

**Neoadjuvante Chemotherapie: neuer Tyrosinkinase-inhibitor überzeugt**

Neben Trastuzumab kommt mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Lapatinib (Tykerb®) eine weitere zielgerichtete Therapie zum Einsatz beim Mammakarzinom. Diese Substanz hemmt intrazellulär Signalwege, die über die Rezeptoren ErbB1 und ErbB2 Zellen zur Vermehrung stimulieren. Lapatinib scheint eine effektive Ergänzung zu Trastuzumab zu sein: Dadurch, dass andere beziehungsweise zusätzliche Signalwege in der Zelle angesprochen werden, kann Lapatinib auch bei Vorbehandlung mit Trastuzumab noch ein Ansprechen bewirken. Beim metastasierten Brustkrebs konnte dieses «small molecule» schon in Studien überzeugen, eine neue Untersuchung setzt Lapatinib in der neoadjuvanten Behandlung von Frauen mit einem inflammatorischen Brustkrebs (IBC) ein (Cristofanilli M. et al., Abstract 1). In diese Phase-II-Studie wurde 25 Frauen mit dieser äußerst aggressiven Form eines Brustkrebses einbezogen. Sie erhielten 1500 mg/Tag Lapatinib für zwei Wochen und weitere zwölf Wochen Paclitaxel. Danach erfolgte die Operation. Nahezu 30% dieser schwer kranken Patientinnen (26% im Stadium IV) sprachen unter der Monotherapie an. Durch die Kombination konnte diese Anzahl auf 78% gesteigert werden. 3 von 21 wiesen sogar eine pa-

thologisch komplette Response (pCR) auf. Die Behandlung wurde als gut verträglich beschrieben; es kam kaum zu schwerwiegenden Nebenwirkungen (meist nur Diarrhöen). Vorläufige Biomarker-Untersuchungen sprechen dafür, dass das Ansprechen auf Lapatinib mit der Expression des Insulin-like-growth-Faktors korreliert. Weitere, momentan laufende Studien untersuchen Lapatinib sowohl in neoadjuvanten, adjuvanten und metastasierten Konzepten.

### **Metastasierter Brustkrebs: Biomarker bestimmen über Substanzeinsatz**

Beim fortgeschrittenen Mammakarzinom (MBC) lautet das Behandlungsziel Verlängerung der Überlebenszeit bei möglichst hoher Lebensqualität. Die Erkenntnis, dass rund 20% der Patientinnen eine Überexpression von HER2 aufweisen, führte in neuster Zeit zu einem Paradigmenwechsel in der Therapie des MBC: Immer mehr neue Ansätze attackieren diesen Signalweg. Trastuzumab ist in diesem Setting bereits etabliert. Aber auch Lapatinib bietet entsprechend weitere Chancen. Eine neue Subgruppenanalyse (Cameron D., Ab-

stract 2) hat untersucht, inwieweit die Wirkung von Lapatinib beim MBC durch zirkulierende extrazelluläre Domänen (ECD) des EGFR und des HER2 beeinflusst wird. Eine solche Form liegt bei immerhin 60% aller Patientinnen vor, die HER2-positiv sind und eine fortgeschrittene Erkrankung haben, und ist mit einer schlechten Prognose verbunden. Obwohl hohe Spiegel von HER2+-ECD offensichtlich die Effektivität abschwächen können, zeigte sich, dass Lapatinib sowohl Patientinnen mit einem hohen als auch einem niedrigen Spiegel Nutzen bringt. Professor David Cameron, Edinburgh, GB, betonte: «In Zukunft sollte die Frage geklärt werden, ob Patientinnen mit einem hohen Spiegel an HER2+-ECD nicht so früh wie möglich einer Lapatinib-Behandlung zugeführt werden sollten, ehe die Spiegel noch weiter ansteigen.»

### **Anti-Angiogenese als zukunftsweisender Ansatz**

Präklinische Daten demonstrieren, dass in Tumoren die vermehrte Expression von HER2+ und des Wachstumsfaktors VEGF oft gekoppelt vorliegt. Daher liegt der gemeinsame Einsatz von Trastuzumab und dem Angiogenese-Inhibitor

Bevacizumab (Avastin®) nah. Basierend auf den positiven Ergebnissen einer Phase-I-Studie, konzipierte die Arbeitsgruppe um Mark Pegram, Los Angeles, eine Phase-II-Studie bei 37 Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs und einer fortgeschrittenen Erkrankung (Pegram M. et al., Abstract 301). Die Ansprechrate auf diese neue Kombinationstherapie betrug 54% und umfasste 1 kompletten sowie 13 partielle Responses. Damit ist die Ansprechrate weitaus höher, als bisherige Vergleiche vermuten liessen. 7 Patientinnen entwickelten unter der Therapie eine Grad-3-Hypertension und 1 Patientin eine Grad-4-LV-Dysfunktion. Alle anderen unerwünschten Nebenwirkungen entsprachen höchstens einem Grad 2. Pegram erläuterte, dass der nächste logische Schritt aus diesen Studienergebnissen die Hinzunahme einer Chemotherapie zum Therapieregime sei. ■

Bettina Reich

\* Erläuterungen: DFS = Disease Free Survival, krankheitsfreies Überleben; OS = Overall Survival, Gesamtüberleben; RFV = Relapse Free Survival, rezidivfreies Überleben