

## Neue Entwicklungen beim Mammakarzinom

Beim jährlich stattfindenden «Oncology Update» werden die neuesten Entwicklungen unter Schweizer Onkologen der grossen Kliniken erklärt und diskutiert. Prof. Dr. med. Stefan Aebi, Inselspital Bern, resümierte und kommentierte aktuelle Beobachtungen und Entwicklungen bei Brustkrebs.

### Nimmt Brustkrebs ab?

«In den USA zeigt sich seit dem Jahr 2000 eine tendenziell sinkende Inzidenz bei Brustkrebs, die mit dem Rückgang der Hormonsubstitution (HRT) postmenopausaler Frauen korreliert», erklärte Aebi. Dies beweisen auch Erhebungen, nach denen ausschliesslich Östrogenrezeptor-positive Tumoren abgenommen haben, die Mehrzahl aller Brustkrebsfälle (1). Was die Schweiz betrifft, so weisen Daten aus einzelnen kantonalen Schweizer Krebsregistern auf eine eher unklare Situation hin. Wahrscheinlich war der Rückgang der HRT-Einnahme hierzulande auch weniger markant.

Bezüglich der Mortalität des Mammakarzinoms zeichnet sich dagegen auch in der Schweiz ein sehr deutlicher Rückgang seit einigen Jahren ab. «Unklar ist, ob die immer häufigeren Frühdiagnosen oder die immer effektiveren Therapien vor allem bei Tumoren im Frühstadium dafür verantwortlich gemacht werden können», so Aebi. Zu beachten sei auch, dass der Grossteil der Frauen nach der Operation heute geheilt sei. Die gegenwärtigen diagnostischen Methoden erlauben aber nicht vorauszusagen, welche Patientin von einer adjuvanten Therapie profitieren kann; deshalb wird fast allen Patientinnen eine adjuvante Behandlung vorgeschlagen.

Eine weitgehend offene Frage ist es, inwieweit bei bestehender Fernmetastasierung – im Krankheitsstadium IV – therapeutische Innovationen die Prognose verbessern können. Mit den heutigen Therapiemöglichkeiten habe sich das Überleben durchschnittlich um zwölf Monate und mehr gegenüber früheren Jahren verlängert, sagte Aebi. Er demonstrierte jüngste Fortschritte am Beispiel der zielgerichteten Therapien mit Bevacizumab (Avastin®) und Lapatinib (Tyverb®).

### Zwei innovative Substanzen im Visier

#### Bevacizumab (Avastin®)

Der Tumor-Angiogenesehemmer Bevacizumab hat in den letzten Jahren in der Kombination mit Chemotherapie, neben anderen Tumoren (v.a. Kolorektalkarzinom), auch beim metastasierten Mammakarzinom vielversprechende Ergebnisse gebracht.

Als eine wichtige Studie griff Aebi die randomisierte, kontrollierte Studie (E2100) von Miller (2) heraus, welche erstmals auf dem ASCO 2005 in Orlando vorgestellt wurde. 715 postmenopausale Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs oder metastasiertem Brustkrebs erhielten entweder Paclitaxel oder Paclitaxel in Kombination mit Bevacizumab. Durch die Kombinationstherapie konnte eine Gesamtansprechrate von 36,2% erreicht und damit gegenüber der alleinigen Paclitaxel-Therapie quasi verdoppelt werden. Das progressionsfreie Überleben war unter der Kombination signifikant erhöht: Die Hälfte der Patientinnen lebte unter Paclitaxel allein noch nach 6,7 Monaten, unter der Kombination Paclitaxel/Bevacizumab noch nach 13,3 Monaten (HR: 0,48;  $p < 0,0001$ ). Im weiteren Verlauf wurde die Spanne aber deutlich enger, wobei der Überlebensvorteil unter der Kombination bestehen blieb.

Die Kombination Bevacizumab mit Capecitabine (Xeloda®) zeigte in einer weiteren Studie von Miller (3) bei Patientinnen, welche mit Anthrazyklinen und Taxanen vorbehandelt worden waren, trotz deutlich verbessertem Gesamtansprechen kein wesentlich verlängertes rezidivfreies und Gesamtüberleben.

#### Lapatinib (Tyverb®)

Viel Hoffnung wird auch auf die dieses Jahr zugelassene oral anwendbare Substanz Lapatinib bei HER2-positivem Brustkrebs gesetzt. Bei bis zu 25% aller invasiven Mammakarzinome findet man eine HER2-Überexpression, welche eine Schlüsselrolle in der onkogenen Transformation spielt. Die Substanz dringt in die Tumorzellen ein und blockiert dort eine Domäne des HER1- (EGFR-) und HER2-Rezeptors; die Tyrosinkinase als Signaltransduktor wird also an zwei Stellen gehemmt.

In einer Phase-III-Studie von Geyer (4) wurden HER2-positive Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs randomisiert entweder mit Capecitabine allein oder mit der Kombination Capecitabine plus Lapatinib in Second-Line-Therapie behandelt. Die Krankheit war nach Anthrazyklin-, Taxan- respektive Trastuzumab-Behandlung fortgeschritten. Schon sehr früh, nach wenigen Wochen, stellte sich die Überlegenheit der Kombination heraus. Aufgrund einer Empfehlung des Independent Data Monitoring Committees wurde die Studie aus diesem Grund frühzeitig entblindet. Es kam unter der Kombination zu 49 Ereignissen und einer mittleren Zeit bis zur Progression von 8,4 Monaten – unter der Capecitabine-Monotherapie dagegen zu 72 Ereignissen und einer mittleren Zeit bis zur Progression von nur 4,4 Monaten ( $p = 0,001$ ). Die Kombination erwies sich dabei nicht als wesentlich toxischer als die Monotherapie, auch die kardiale Verträglichkeit war gut unter Lapatinib. Allerdings zeigte sich kein Unterschied im Gesamtüberleben in beiden Studienarmen (35 Todesfälle unter Capecitabine, 36 unter Capecitabine/Lapatinib,  $p = 0,72$ ).

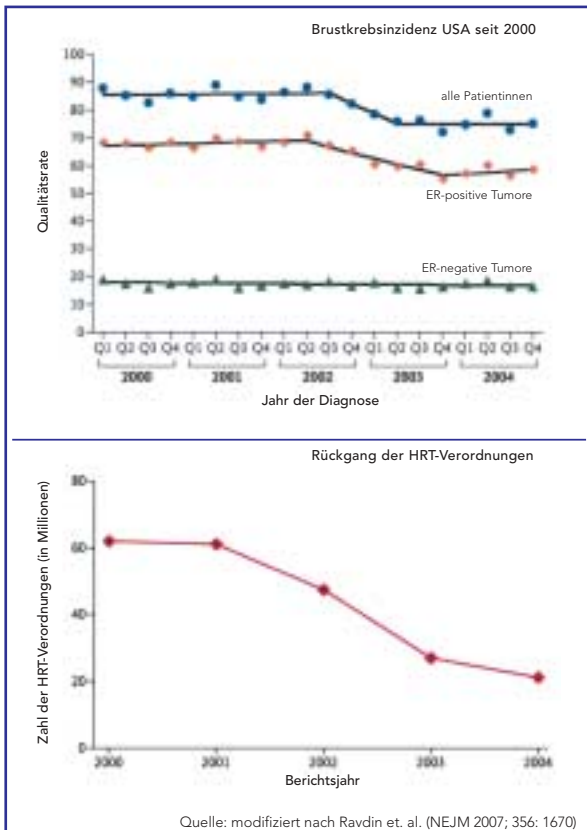


Abbildung: Die sinkende Inzidenz bei Brustkrebs in den USA korreliert markant mit dem Rückgang der HRT-Verordnungen.

Beachtenswert ist, dass Hirnmetastasen unter Lapatinib deutlich seltener auftreten (in der Studie von Geyer: 11 Hirnmetastasen unter der Monotherapie, 4 unter der Kombination), wie auch weitere Untersuchungen inzwischen gezeigt haben. «Dieses Resultat zeigt, dass Lapatinib – anders als Trastuzumab – die Blut-Hirn-Schranke überwinden und ins ZNS penetrieren könnte», sagte Aebi. ■

Bärbel Hirrle

1. Ravdin P et al.: The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the U.S.A. *N Engl J Med* 2007; 356: 1670-1674.
2. Miller KD et al.: E2100: A randomized phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel plus bevacizumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer. Presentation. ASCO 2005.
3. Miller KD et al.: Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Feb 1; 23 (4): 792-9.
4. Geyer Ch. E. et al.: Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *NEJM* 2006; 355: 2733-43.