

Aktuelle Therapien beim metastasierten Brustkrebs

Eine Übersicht über evidenzbasierte Optionen

Jede 8. bis 10. Frau in der westlichen Welt erkrankt an Brustkrebs, dem häufigsten malignen Tumor der Frau. Im Alter zwischen 40 und 60 Jahren ist Brustkrebs die häufigste Todesursache respektive die wichtigste Ursache vorzeitig verlorener Lebensjahre (1). Dieser Artikel gibt Einblick in die bewährten palliativen Behandlungsmöglichkeiten und darüber hinaus in neuere Behandlungskonzepte mit besser verträglichen, zielgerichteten Therapien.

URSULA HASLER-STRUB



Ursula Hasler-Strub

Etwa zwei Drittel der Patientinnen mit Mammakarzinom werden durch die primäre Therapie (Operation, Radiotherapie, adjuvante Systemtherapie) geheilt. Das durchschnittliche Fünf-Jahres-Überleben beträgt 73% (2). Rückfälle in Form von Metastasen treten überwiegend an Knochen und Becken auf, an zweiter Stelle der Metastasierung stehen Leber und Lunge. Die lokalen Verteilungsmuster sind in *Abbildung 1* aufgeführt.

Sind Metastasen vorhanden, beträgt unter den modernen Therapien das heutige mittlere Überleben 22 bis 28 Monate. Das Fünf-Jahres-Überleben wird auf 5 bis 10% beziffert. 2 bis 5% der Patientinnen leben länger (Langzeitüberleben) (2).

Diagnostik beim metastasierten Mammakarzinom

Eine vollständige Labor- und Röntgendiagnostik ist zur Festlegung der Tumorausbreitung und der nachfolgenden Therapieempfehlung erforderlich. In der Regel werden eine Röntgenthoraxübersicht, eine Abdomensonografie sowie eine Skelettszintigrafie durchgeführt, allenfalls eine thorako-abdominale Computertomografie. Die PET-CT-Untersuchung empfiehlt sich bei lokal fortgeschrittenen Tumoren und bei Nachweis eines Lokalrezidivs (welches prinzipiell kurativ behandelbar ist) zum Ausschluss einer (nicht heilbaren) Fernmetastasierung.

Therapiestrategien

Die Behandlungsziele in der metastasierten Situation sind palliativ; auch eine intensive zytostatische Therapie vermag keine Heilung herbeizuführen. Die Behandlungsziele orientieren sich deshalb:



Abbildung 1: Prozentuale Häufigkeit der durch Metastasen befallenen Organe

- ▲ an der Linderung tumorbedingter Beschwerden
- ▲ an der Erhaltung der körperlichen Leistungsfähigkeit
- ▲ am seelischen Wohlbefinden
- ▲ wenn möglich an der Verlängerung der Überlebenszeit.

Die Wünsche der Patientin werden stark in die Entscheidung mit einbezogen, ebenso werden Alter und Begleiterkrankungen berücksichtigt (3–5).

Im Falle *isolierter Metastasen* (Haut, Weichteile, Skelett) ist meist nicht unmittelbar eine systemische Therapie erforderlich; es genügen manchmal lokale Massnahmen wie Radiotherapie oder chirurgische Behandlung. *Multiple Metastasen* dagegen sind die Domäne der Systemtherapie (Hormon-, Chemo-, Immuntherapie) mit allfälligen zusätzlichen Lokalmassnahmen.

Endokrine Therapie

Für eine primäre Hormontherapie kommen Frauen mit hormonrezeptorpositiven Karzinomen infrage.

Zur Prüfung dieser Therapieoption sind die Östrogen- und Progesteronrezeptoren am Primärtumor sowie gegebenenfalls erneut an einer gut zugänglichen Metastase zu bestimmen. Patientinnen, die für die endokrine Therapie infrage kommen, sollten sich in einer überwiegend günstigen prognostischen Situation befinden, welche sich beispielsweise durch ein längeres krankheitsfreies Intervall und/oder wenig oder keine Viszeralmetastasen ausweist. Zudem sollte eine nur langsame Tumorprogression beziehungsweise es sollten lediglich geringe tumorbedingte Beschwerden bestehen. Dies trifft für die Mehrheit der Patientinnen zu.

Die palliative endokrine Therapie wird bei prämenopausalen Frauen mit Tamoxifen mit oder ohne ovarielle Suppression (z.B. mit LH-RH-Analoga), bei postmenopausalen Patientinnen entweder mit Tamoxifen oder mit den Aromatasehemmern Anastrozol (Arimidex®), Exemestan (Aromasin®) oder Letrozol (Femara®) durchgeführt (6–9).

Falls ein rascheres Tumoransprechen notwendig (z.B. bei viszeraler Metastasierung) oder die Krankheit wenig hormonsensitiv ist, soll eine Chemotherapie eingesetzt werden. Auf das Gesamtüberleben scheint es sich bei den meisten Patientinnen nicht auszuwirken, ob mit einer Chemotherapie oder Hormontherapie begonnen wird (10).

Das Therapieprozedere ist in *Abbildung 2* dargestellt.

Chemotherapie beim HER2-negativen Mammakarzinom

Die wirksamsten zytotoxischen Chemotherapeutika sind die Anthrazykline sowie die Taxane (11). In der Regel wird eine Monosubstanz ausgewählt; sollte ein rascheres Ansprechen notwendig sein, empfehlen sich zu Beginn Kombinationsbehandlungen, welche aber in der Regel auch zu mehr Nebenwirkungen führen.

Folgende Substanzen werden als intravenöse oder perorale Therapien häufig verwendet (10, 11):

- ▲ Epirubicin, liposomales Doxorubicin (Caelyx®)
- ▲ Paclitaxel, Docetaxel (Taxol®, Taxotere®)
- ▲ Cyclophosphamid

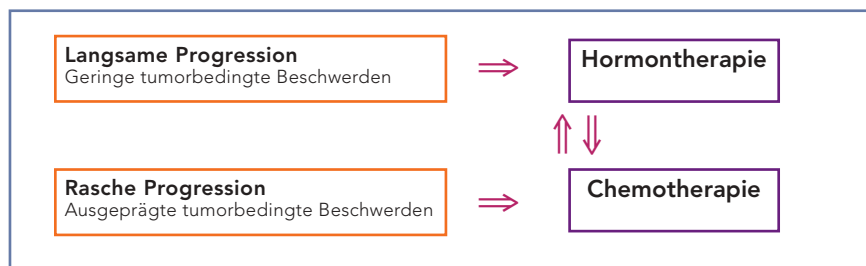


Abbildung 2: Grundsätzliche Therapieausrichtung beim metastasierten Brustkrebs nach Aggressivität und tumorbedingten Beschwerden

- ▲ Methotrexat
- ▲ Ixabepilon (Ixempra®)
- ▲ 5-Fluorouracil
- ▲ Gemcitabin (Gemzar®)
- ▲ Vinorelbin (Navelbine®)
- ▲ Capecitabin (Xeloda®)
- ▲ Platine.

Zielgerichtete Therapien

Einen anderen Wirkmechanismus als zytostatische Chemotherapien haben die neueren «targeted therapies» mit den Antikörpern Trastuzumab (Herceptin®), Bevacizumab (Avastin®) sowie dem Tyrosinkinasehemmer Lapatinib (Tyverb®).

Bevacizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF), den wahrscheinlich wichtigsten Regulator der Tumorangiogenese. In Phase-III-Studien konnte die verbesserte Wirksamkeit (Tumorregression, progressionsfreies Überleben) der kombinierten Behandlung mit Bevacizumab und Paclitaxel respektive Docetaxel gegenüber der alleinigen Chemotherapie (als erste Chemotherapie) gezeigt werden (12, 13). Ähnliche Resultate wurden jüngst auch in Kombination mit anderen Zytostatika gezeigt (14). Ein Überlebensvorteil konnte bis anhin allerdings nicht gezeigt werden; der optimale Einsatz von Bevacizumab bleibt beim Mammakarzinom daher vorerst unklar. Eine Schweizer Brustkrebs-Expertengruppe hat kürzlich eine Übersicht zu diesem Thema zusammengestellt (15).

Chemotherapie beim HER2-positiven Mammakarzinom

Bei zirka 20% der Patientinnen liegt eine Überexpression des HER2-Rezeptors im Tumor vor. In dieser Situation ist eine Immuntherapie mit dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab (Herceptin®) an-

gezeigt. Die Wirksamkeit von Trastuzumab kann durch die Kombination mit einer Chemotherapie erhöht werden, zum Beispiel mit Taxanen (jedoch nicht mit Anthrazyklinen wegen der kumulativen Kardiotoxizität der beiden Stoffklassen!) (16–18). Im Falle einer Tumorprogression unter Trastuzumab kann eine Fortsetzung dieser Behandlung aber dann in Kombination mit einer Zweitlinienchemotherapie versucht werden (19). Bei fehlender Wirksamkeit von Trastuzumab wird der perorale Tyrosinkinasehemmer Lapatinib (Tyverb®) eingesetzt (20). Trastuzumab ist auch als Monotherapie wirksam (17) und kann zudem bei hormonrezeptorpositiven Tumoren mit Aromatasehemmern kombiniert werden (21).

Behandlung mit Bisphosphonaten

Bei ossären Metastasen empfiehlt sich eine Bisphosphonattherapie – zum Beispiel Ibandronat (Bondronat®-) oder Zoledronat (Zometa®-) Infusionen, üblicherweise alle vier Wochen – zur Schmerzlinderung und Verminderung skeletaler Komplikationen (22).

Therapiedauer

In der Regel wird eine Systemtherapie bei guter Verträglichkeit bis zur Progression weitergeführt. Bei einer palliativen Chemotherapie werden häufig nach vier bis sechs Monaten Behandlungsdauer Therapiepausen eingelegt, sofern es der Krankheitsverlauf zulässt. Der Stellenwert einer Chemoerhaltungstherapie ist zurzeit nicht geklärt. Trastuzumab wird meist als Erhaltungstherapie weitergeführt, obwohl die Datenlage dazu schwach ist. Ähnliche Überlegungen gelten für Bevacizumab. Häufig wird bei hormonsensitiver Krankheit eine endokrine Therapie nach Remissionsinduktion verschrieben.

Fazit und Ausblick

Die Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom hat sich in den letzten zwei Jahrzehnten stark differenziert. Zahlreiche Substanzen stehen zur sequenziellen Behandlung zur Verfügung; dank neuerer Immuntherapien bestehen weiterführende Therapieoptionen mit akzeptablem Nebenwirkungsprofil. Wichtig sind, falls angezeigt, supportive Massnahmen wie adäquate Schmerztherapie, Antidepressiva und die empathische Patientenbetreuung. In Anbetracht des manchmal jahrelangen Krankheitsverlaufs sind Hausärzte und Spezialisten gemeinsam mit der anspruchsvollen Aufgabe betraut, den Patientinnen in optimaler Zusammenarbeit die bestmögliche Lebensqualität zu ermöglichen. ▲

Dr. med. Ursula Hasler-Strub
(Korrespondenzadresse)
Oberärztin/Brustzentrum
Kantonsspital St. Gallen
9007 St. Gallen
E-Mail: ursula.hasler-strub@kssg.ch

Quellen:

1. www.admin.ch
2. Gennari A, Conte P et al.: Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year-period. *Cancer* 2005; 104: 1742.
3. Cardoso F, Castiglione M: Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009 (Supplement 4); 20: iv10–iv14.
4. American Society of Clinical Oncology (ASCO) guidelines: www.asco.org.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Advanced breast cancer: diagnosis and treatment (Clinical guidelines) London 2009: www.nice.org.
6. Klijn JG, Blamey RW 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: 343.
7. Sawka CA, Pritchard KI et al.: A randomized crossover trial of tamoxifen versus ovarian ablation for metastatic breast cancer in premenopausal women: A report of the 8. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial MA.1. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 44: 211.
8. Mouridsen H, Gershanovich M et al.: Phase III Study of Letrozole versus Tamoxifen as First-Line Therapy of Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Analysis of Survival and Update of Efficacy From the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2101.
9. Bonnetterre J, Thürlimann B et al.: Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the tamoxifen or arimidex randomized group efficacy and tolerability study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3748.
10. Chia SK, Speers et al.: The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer* 2007; 110: 973.
11. Valero V, Hortobagyi GN: Are anthracycline-taxane regimens the new standard of care in the treatment of metastatic breast cancer? *J Clin Oncol* 2003; 21: 959.
12. Miller K, Wang M et al.: Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2666.
13. Miles D, Chan A, Romieu G, et al.: Randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: AVADO (abstract). *J Clin Oncol* 2008; 26: 1008s.
14. Robert NJ, Dieras V, Glaspy J, et al.: RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2009; 27: 42s.
15. submitted *Oncology* 2009.
16. Seidman AD et al.: Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all Her-2-overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in Her-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1642.
17. Vogel CL, Cobleigh MA et al.: Efficacy and Safety of Trastuzumab as a Single Agent in First-Line Treatment of Her2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 719.
18. Vogel CL, Tan-Chiu E: Trastuzumab plus chemotherapy: convincing survival benefit or not? *J Clin Oncol* 2005; 23: 4247.
19. von Minckwitz G, du Bois A et al.: Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1999.
20. Geyer CE, Forster et al.: Lapatinib plus Capecitabine for Her2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2733.
21. Kaufman B, Mackey JR et al.: Trastuzumab plus Anastrozole versus Anastrozole alone for the Treatment of Postmenopausal Women with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: Results From The Randomized Phase III TAnDEM Study. *J Clin Oncol* 2009 Sep 28 [Epub ahead of print].
22. Ross JR, Saunders Y et al.: Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *BMJ* 2003; 327: 469.