

medikamentöse Therapie des Mammakarzinoms 2011

●●● Dr.med. Detlev Schröder ●●●

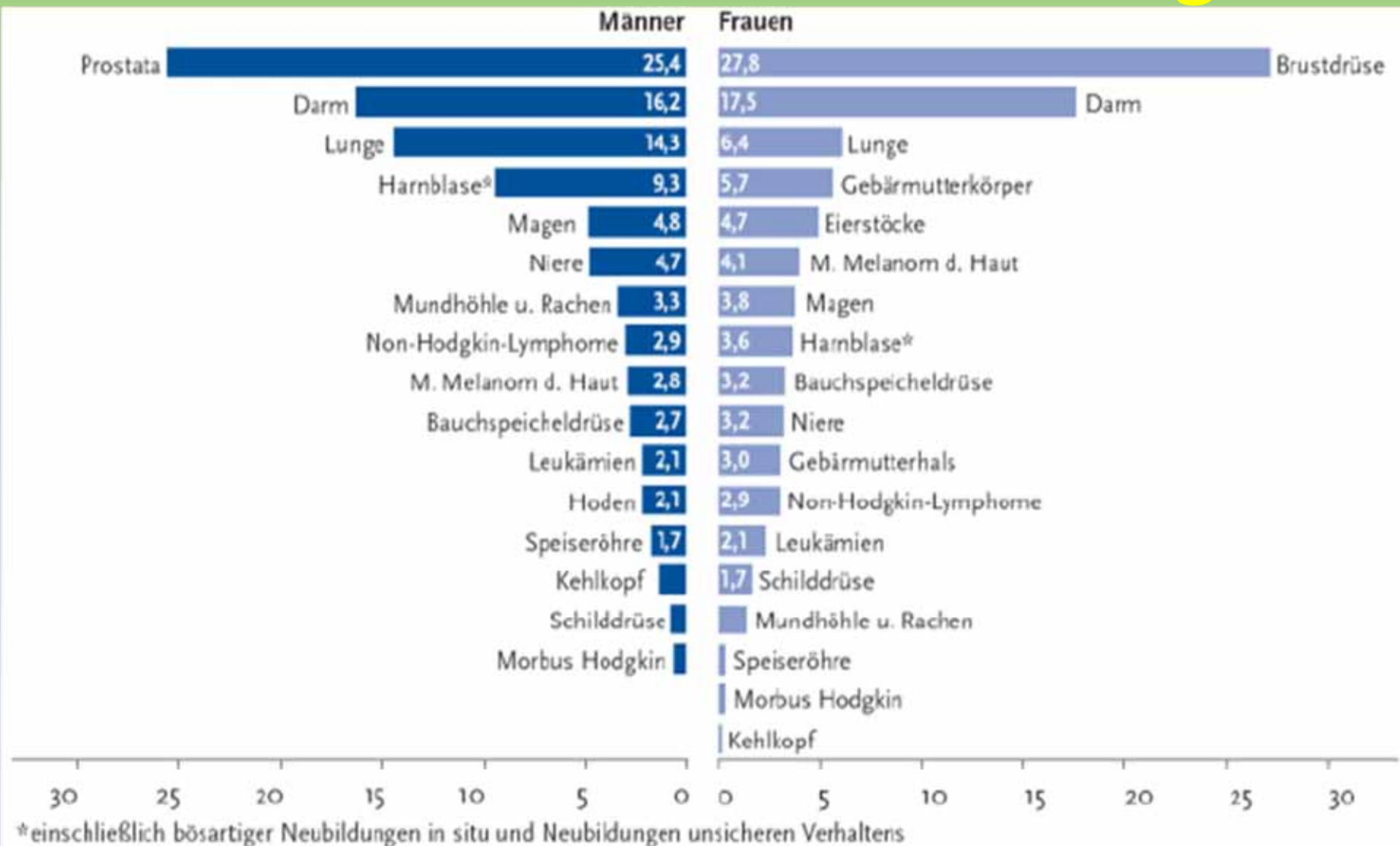
Internist

*Onkologie / Hämatologie /
Hämostaseologie*

Palliativmedizin

Karl-Wiechert-Allee 1A 30625 Hannover

Inzidenz der Tumorerkrankungen



Relative 5-Jahres-Überlebensrate (%)

Jahr	Lokali- sirt	Regionale Met.	Fern- Met.
1973	85	53	< 10
2005	98	80	26

Mammakarzinom – Steckbrief -

- **heterogene Erkrankung**
- **hormonempfindlich- /unempfindlich**
- **HER2 pos./-neg.**
- **luminal A, luminal B, basal-like**
- **meist frühe hämatogene Mikrometastasierung**
- **multimodale Therapie**
- **chronischer Verlauf**

Ziel der Operation

- maximale locoregionäre Kontrolle
- minimalen Veränderung der Körperform
- genaues Staging
- Gewebe zur Bestimmung prognostischer und prädiktiver Faktoren

Voraussetzung für BET

- Tumor muss im Gesunden entfernt sein (makroskopisch und mikroskopisch)
- gutes kosmetisches Ergebnis muss erzielbar sein
- Lokal- und In-Brustrezidivrate <5% innerhalb von 5 Jahren

Primäres Mammakarzinom

Kriterien für die Therapieentscheidung

- Alter, Menopausenstatus

Bestimmung durch Pathologen:

- Histologischer Typ (invasiv, nicht invasiv)
- Tumorgroße (T)
- N-Status (+SLN)
- Resektion in sano (R 0/1)
- ER/PR
- HER 2-neu
- Grading (G)
- Lymphangiosis
- Regressionsgrad nach neoadj. system.Therapie

Mammakarzinom

medikamentöse adjuvante Therapie

- Chemotherapie (Früheffekt)
- molekulare (zielgerichtete) Therapie
- endokrine Therapie (Langzeiteffekt)

Mammakarzinom

adjuvante medikamentöse Therapie

- CMF
- Anthrazyklin– haltige Kombination
- Taxan– haltige Kombination
- +/- Trastuzumab
- +/- Hormone

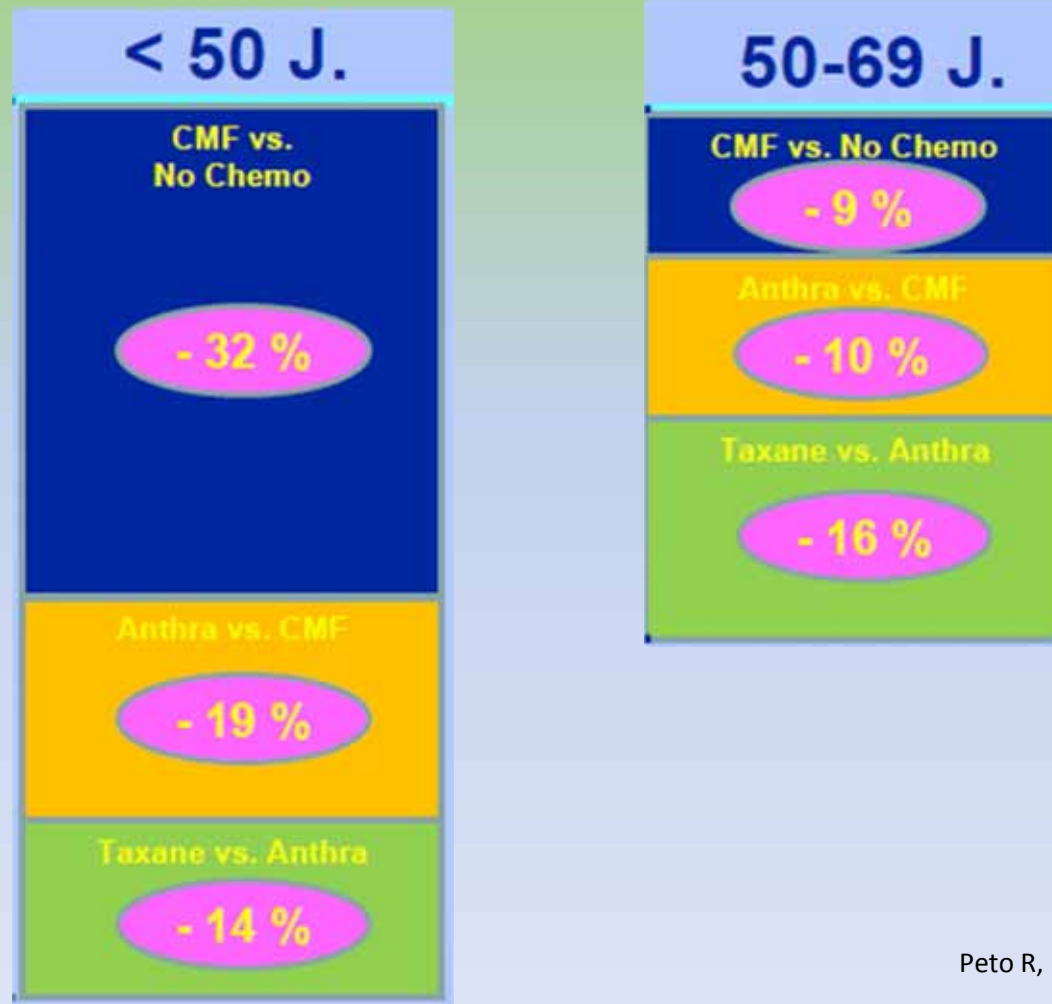
Chemotherapien in der Adjuvanz

Beispiele:

- **CMF** (Cyclophosphamid, Metotrexad, 5-Fluorouracil)
- **FEC** (5-Fluoruracil, **Epirubicin** , Cyclophosphamid)
- **TAC** (**Paclitaxel**, Adriamycin, Cyclophosphamid)
- **Weitere Substanzen**: Capecitabine, Vinorelbin, Docetaxel

adjuvante Chemotherapie

Reduktion der Sterblichkeit (5J)



Peto R, EBCTCG, San Antonio 2007

**nach 50 Jahren adjuvanter
Chemotherapie des
Mammakarzinoms gibt es keinen
etablierten prädiktiven Faktor für
den selektiven Einsatz einer
Chemotherapie !**

Langzeittherapie

Überwachung hinsichtlich spät auftretender Toxizitäten

- Anthrazykline: Leukämien, kardiale Ereignisse
- Tamoxifen: Thrombosen, Korpus-Karzinom
- Aromatasehemmer: Fraktur, kardiale Ereignisse
- Trastuzumab: kardiale Ereignisse
- Lapatinib: Diarrhoe, Fatigue
- Bevacizumab: Hypertonie, Blutung

Risikogruppen nach St. Gallen 2007/2009

„Low Risk“ – niedriges Risiko

- nodal-negativ und alle folgenden Kriterien:
- - pT < 2 cm
- - Grading 1
- - keine Gefäßinvasion
- - hormonempfindlich (fraglich)
- - Her-2 negativ
- - Alter > 35 Jahre

Risikogruppen nach St. Gallen 2007/2009

„High Risk“ – hohes Risiko

- nodal-positiv (1-3 Lymphknoten) und:
 - nicht hormonempfindlich
oder
 - Her-2 positiv
- nodal-positiv (> 4 Lymphknoten)

Therapieempfehlungen nach St. Gallen 2007/2009

Risikogruppe	Hormon-empfindlich	Hormon-empfindlich (fraglich)	Nicht hormon-empfindlich
Niedriges Risiko	HT oder keine Therapie	HT	--
Mittleres Risiko	HT alleine oder CHT → HT	CHT → HT	CHT
Her-2: positiv	Anti Her-2 Therapie	Anti Her-2 Therapie	Anti Her-2 Therapie
Hohes Risiko	CHT → HT	CHT → HT	CHT
Her-2: positiv	Anti Her-2 Therapie	Anti Her-2 Therapie	Anti Her-2 Therapie

www.adjuvantonline.com

[Adjuvant! Home](#)
[Messages](#)
[Breast Cancer](#)
[Colon Cancer](#)
[Lung Cancer](#)
[MetResect](#)
[Downloads](#)
[Online Resources](#)
[Personal Info](#)
[Logout](#)
[Intended Use](#)
[FAQs](#)
[Contact Us](#)

Adjuvant! Online

Decision making tools for health care professionals

Adjuvant! for Breast Cancer (Version 8.0)

Patient Information

Age:

Comorbidity:

ER Status:

Tumor Grade:

Tumor Size:

Positive Nodes:

Calculate For:

10 Year Risk:

Adjuvant Therapy Effectiveness

Horm:

Chemo:

Hormonal Therapy:

Chemotherapy:

Combined Therapy:

No additional therapy:



63.1 alive in 10 years.

34.7 die of cancer.

2.2 die of other causes.

With hormonal therapy: Benefit = 9.6 alive.



With chemotherapy: Benefit = 13.7 alive.



With combined therapy: Benefit = 19.9 alive.


[Print Results PDF](#)
[Access Help and Clinical Evidence](#)
[Images for Consultations](#)

neoadjuvante Chemotherapie

- neoadjuvant = adjuvant in Bezug DFS und OS
- Reduktion der operativen Radikalität (weniger Mastektomien)
- schnellere Optimierung der primären Therapien
- Chemosensitivitätstest
- frühes Erkennen einer ineffektiven Therapie - Therapieumstellung möglich
- raschere Umsetzung translationaler Fragen
- positives Feed-Back zur Compliance und Tolerabilität der Nebenwirkungen der Therapie der Patientinnen

Mammakarzinom

- Studien -

- Optimierung der neoadjuvanten/adjuvanten Therapie (GAIN, GEPAR-QUATRO, ICE II)
 - neue Substanzen (–nibs und mabs)
 - Stellenwert der Taxane
 - dosisdichte Gaben (PANTHER)
- SUCESS-C, PLAN B => Vermeidung von Antrazyklinen in der Adjuvanz

anti-Tumorthherapie

Chemotherapie



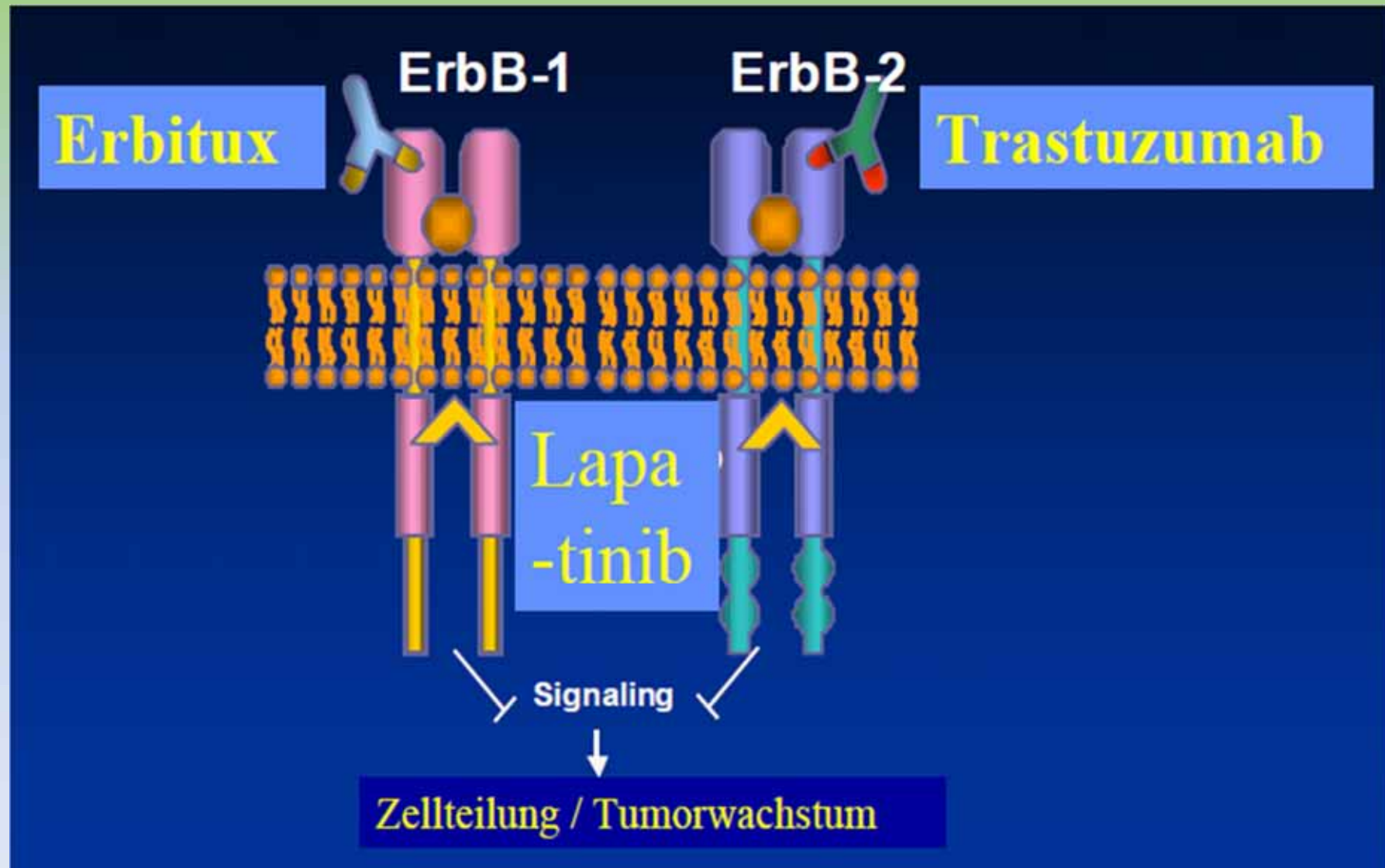
Targettherapie



„targeted“ (zielgerichtete) Therapie

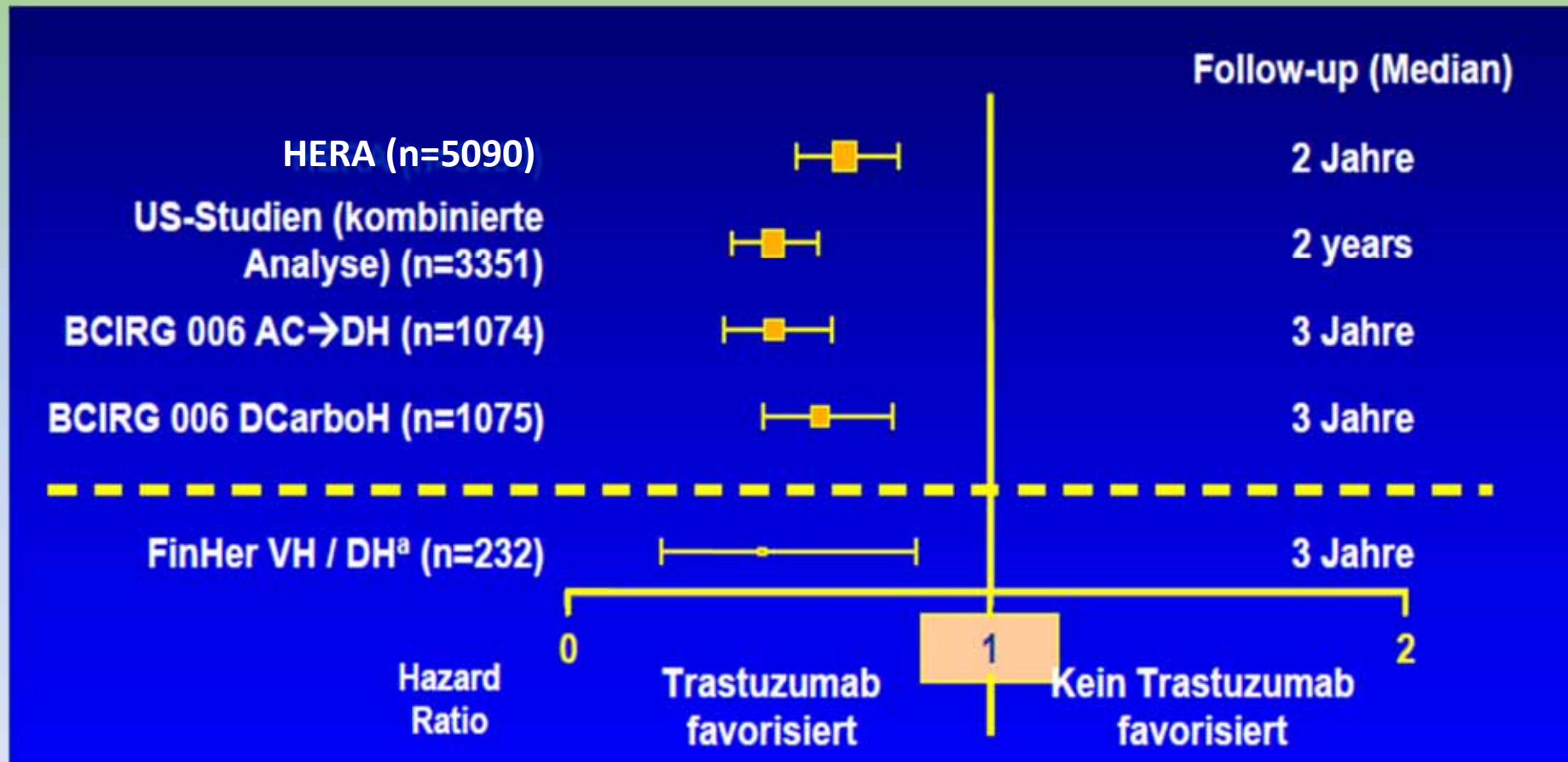
- Trastuzumab (Herceptin®)
- Lapatinib (Tycerb®)
- Bevacizumab (Avastin®)
- Antiöstrogene (Tamoxifen), SERMs
- GnRH Analoga (z.B. Zoladex®)
- Aromataseinhibitoren (Arimidex®, Aromasin®, Femara®)

HER2 – gerichtete Therapie



adjuvante Therapie mit Trastuzumab

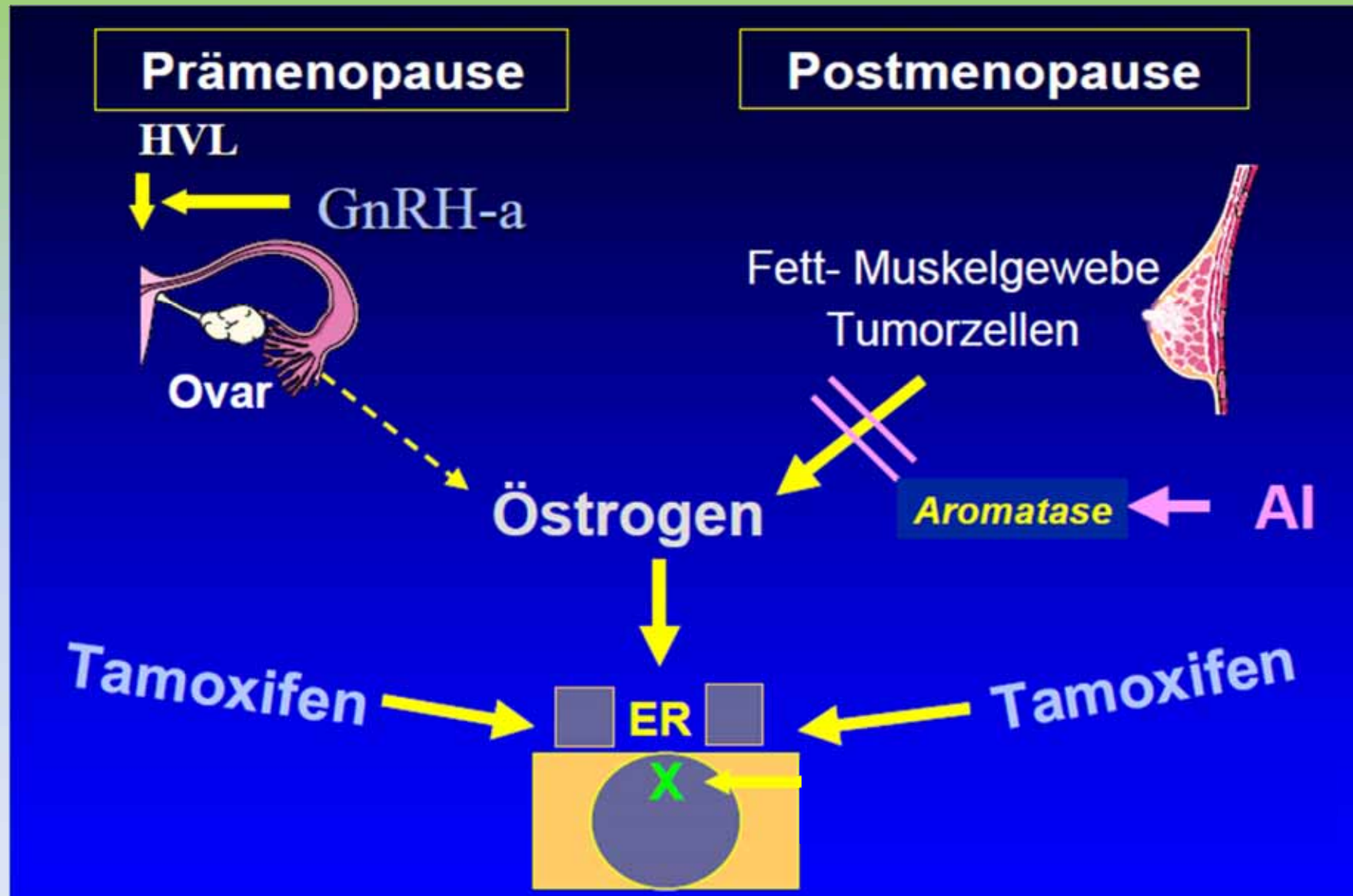
- Gesamtüberleben -



^a Rezidiv-freies Überleben; V= Vinorelbin

Romond et al 2005; Joensuu et al 2006;
Slamon et al 2006; Smith et al 2007

Mammakarzinom Hormontherapie



Postmenopause

- NCCN -

National Comprehensive Cancer Network

- bilaterale Ovariectomie
- Alter > 60
- Alter < 60 und Amenorrhoe über > 12 Monate (keine Chemotherapie, keine SERM's, keine GnRHa) und FSH, E2 im postmenopausalen Bereich
- bei Therapie mit SERM und Alter < 60: FSH, E2 im postmenopausalen Bereich

Behandlungspraxis

adjuvante antihormonelle Strategie (Östrogenrezeptor positiv postmenopausal)

⇒ **Tamoxifen** (5 Jahre)

⇒ **Tamoxifen** (10 Jahre)

⇒ **Aromataseinhibitor** (5 Jahre)

⇒ **Tamoxifen** (2-3 Jahre) + **Aromataseinhibitor** (2-3 Jahre)

⇒ **Aromatasehemmer** (2-3 Jahre) + **Tamoxifen** (2-3 Jahre)

⇒ **Tamoxifen** (5 Jahre) + **Aromatasehemmer** (5 Jahre)
+ **Aromatasehemmer** (weitere 5 Jahre)

Aromatasehemmer : Arimidex[®] Femara[®] Aromasin[®]

Behandlungspraxis

adjuvante antihormonelle Strategie (Östrogenrezeptor positiv postmenopausal)

⇒ **Tamoxifen** (5 Jahre)

⇒ **Tamoxifen** (10 Jahre)

⇒ **Aromataseinhibitor** (5 Jahre)

⇒ **Tamoxifen** (2-3 Jahre) + **Aromataseinhibitor** (2-3 Jahre)

⇒ **Aromatasehemmer** (2-3 Jahre) + **Tamoxifen** (2-3 Jahre)

⇒ **Tamoxifen** (5 Jahre) + **Aromatasehemmer** (5 Jahre)
+ **Aromatasehemmer** (weitere 5 Jahre)

Aromatasehemmer : Arimidex[®] Femara[®] Aromasin[®]

Lokoregionäres Rezidiv

- in der Brust (nach brusterhaltender Therapie)
 - in der Thoraxwand (nach Mastektomie)
 - in den ipsilateralen/parasternal/infra-/supraclaviculären Lymphknoten
- in der Haut der Thoraxwand (nicht Brust)
- in der rekonstruierten Brust
- als Zweitkarzinom (zum Beispiel Angiosarkom)

=> Ziel: kurative Behandlung!

Metastasen beim Mammakarzinom

- Lokalisation -

Lokalisation	klinisch (Angabe in %)	autoptisch (Angabe in %)
Gehirn	5–10 %	30–50 %
Lunge/Pleura	15–20 %	50–75 %
Lokal/Regional	20–40 %	30–50 %
Herz	< 5 %	25–40 %
Leber	5–15 %	50–75 %
Knochen	20–60 %	60–90 %
Intraabdominal	< 5 %	30–40 %
Endokrinum/Ovarien	< 5 %	20–40 %

Therapie des metastasierten Mammakarzinom

1. Endokrine Therapie (Tamoxifen, Aromatasehemmer, Fulvestrant, Gestagene, GnRH-Analoga)
2. Chemotherapie (Anthrazykline, Taxane, Capecitabine, Navelbine etc.)
3. Antikörpertherapie (Trastuzumab, Bevacizumab)
4. Tyrosinkinaseinhibitoren (Lapatinib)
5. Bisphosphonate
6. Bestrahlung
7. Operation/ablative Verfahren

Indikation für eine Chemotherapie

- bei fehlender Response oder Progress unter einer endokrinen Therapie
- bei Hormonrezeptornegativität
- wenn eine Antikörpertherapie indiziert ist
- hoher Remissionsdruck (aggressiver Tumorverlauf, Symptome, vitale Funktionen gefährdet)

first-line-Chemotherapie

(bei metastasiertem Mammakarzinom)

Polychemotherapie verbessert zwar das Ansprechen und das progressionsfreie Intervall, jedoch nicht das Gesamtüberleben gegenüber einer **Monochemotherapie**

HER2-positive Patientinnen profitieren mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens durch Einsatz von **Trastuzumab** mit einer Monochemotherapie

Leitaussagen: Mammakarzinomrezidiv

- ✓ Das lokoregionär rezidierte Mammakarzinom sollte kurativ therapiert werden.
- ✓ Beim metastasierten Mammakarzinom stehen die Wiederherstellung der Lebensqualität, die Minderung von tumorbedingten Beschwerden und die Erhaltung des sozialen Umfeldes im Vordergrund, während eine Lebensverlängerung dem nachsteht.
- ✓ Multimodale Therapiekonzepte erhöhen die Remissionsraten und die Zeit bis zur Progression.
- ✓ Die Therapie sollte solange erfolgen, wie der therapeutische Nutzen überwiegt.

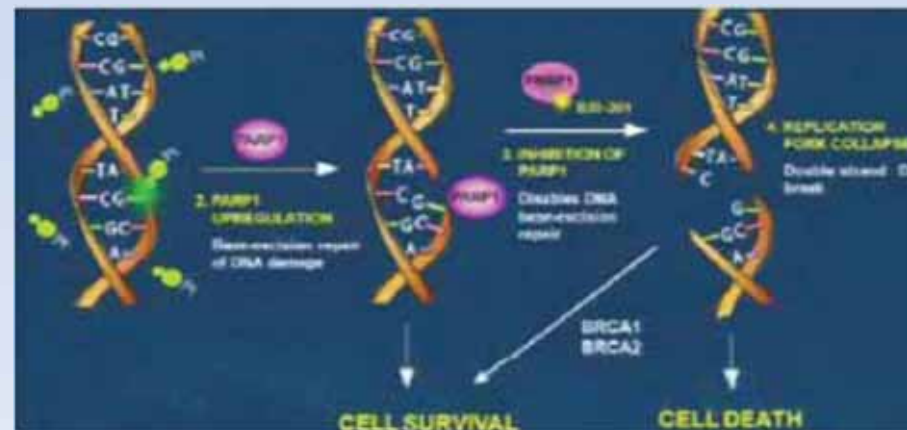
ASCO 2010 „Reality Check“

- Phase III Studien / Änderung Standards:
 - wenig Sensationelles
 - „Ernüchterung ist eingeleitet“
- Targeted Drugs erzielen bei unselektioniertem Einsatz keine Durchbrüche
- nächster Schritt:
 - konsequente Entwicklung personalisierter Ansätze
 - „richtiges Medikament für den richtigen Patienten“

Mammakarzinom

- neue Medikamente -

- AbraxaneTM (albumingebundene Nanopartikel-Formulierung von Paclitaxel)
- Ixabepilon (IxempraTM) (Mikrotubuli)
- PARP-Inhibitoren (bei BCRA-Mutation)



Zusammenfassung

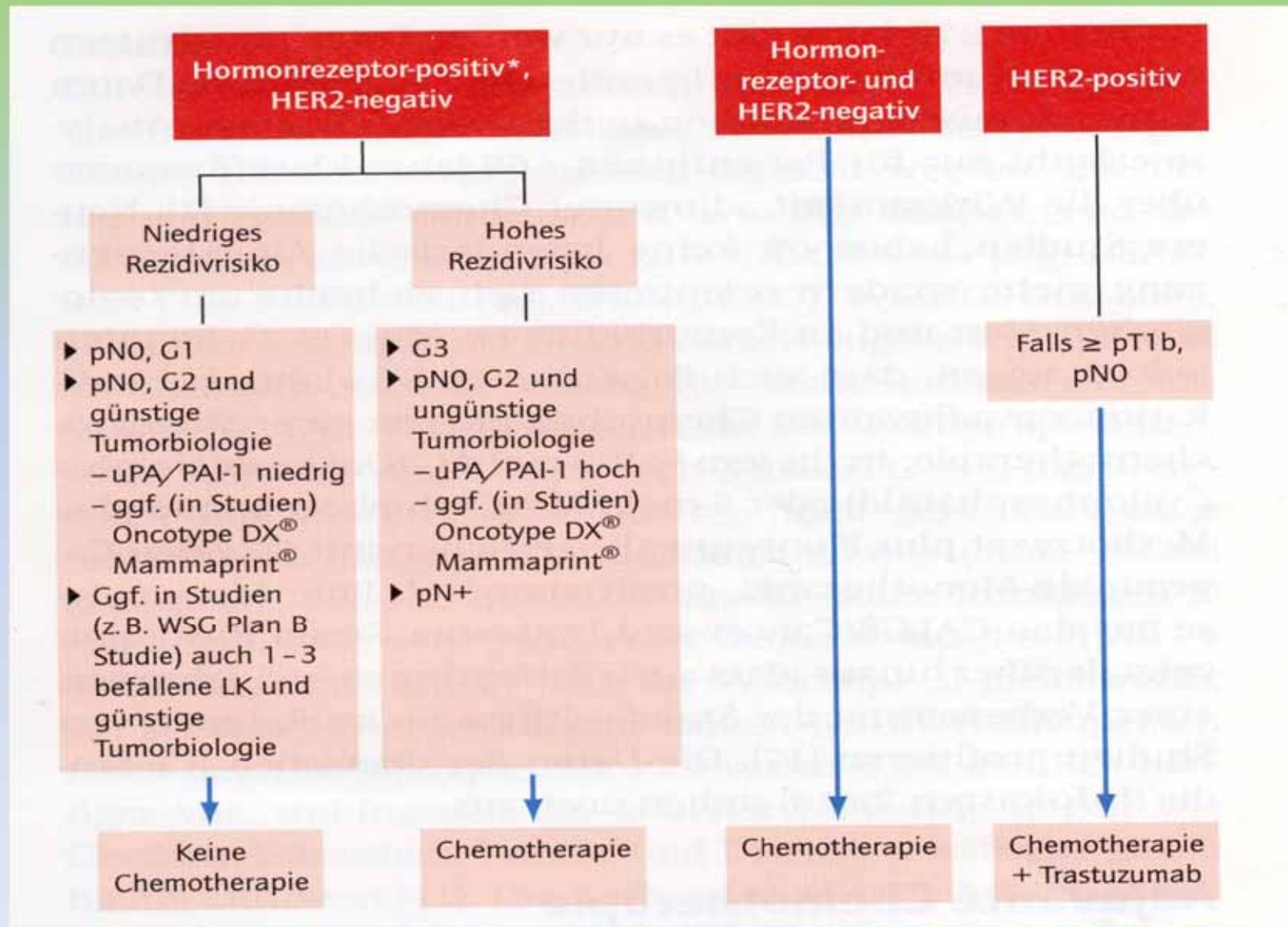
- ist häufigste Krebserkrankung der Frau (> 57.000 / Jahr in Deutschland)
- steigende Inzidenz, aber sinkende Mortalität mit erhöhter Überlebenszeit durch optimales Management
- ist eine heilbare Erkrankung, v.a. wenn früh erkannt und richtig behandelt (multimodal)
- ist in der metastasierten Situation oft langjährig behandelbar (=chronische Erkrankung)

The image shows a modern, multi-story red brick building with large glass windows. A paved walkway runs alongside the building, with some greenery and a young tree in the foreground. A yellow sign on the building reads "MONTE COLLO N°1".

Dr. med. Detlev Schröder
(Internist -Hämatologie/Onkologie)
Karl-Wiechert-Allee 1A
30625 Hannover
Tel.: 0511 / 55 47 383

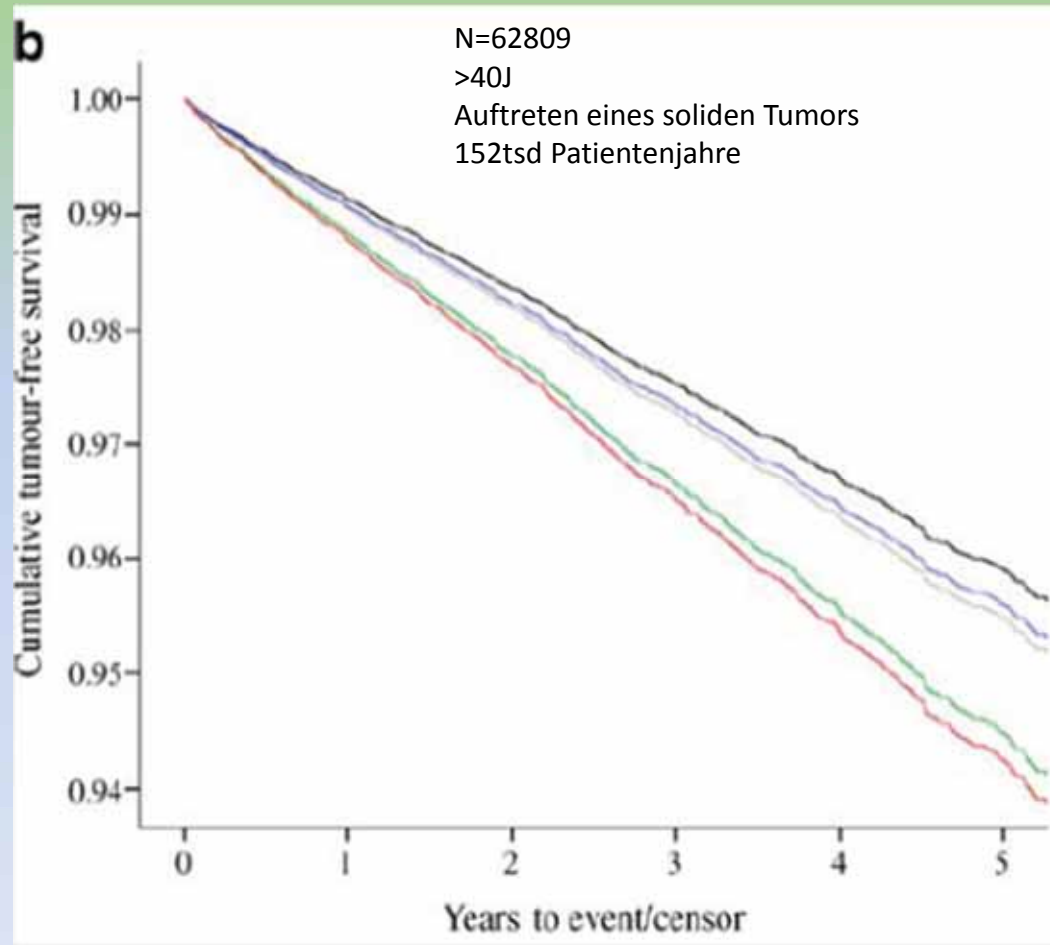
AGO 2010

(Empfehlung beim frühen Mammakarzinom)



Karzinome und Diabetes

Metformin und Zeit bis zum Tumorprogress



Progressionsrate solider Tumoren bei Diabetikern unter verschiedenen antidiabetischen Medikamenten

schwarz: Metformin mono

grün: Sulfonylharnstoff + Metformin

rot: Insulin

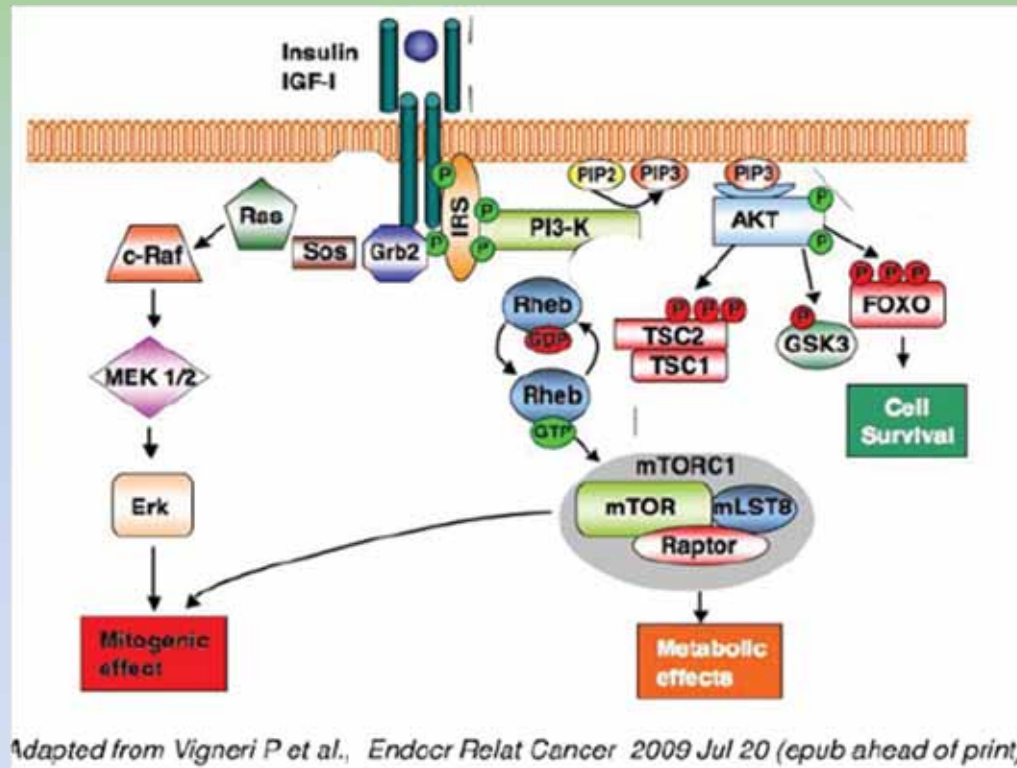
grau: kein Behandlung

b) adjustiert für Alter, Geschlecht, Raucherstatus, frühere Krebserkrankung mit Cox-Regressions-Model

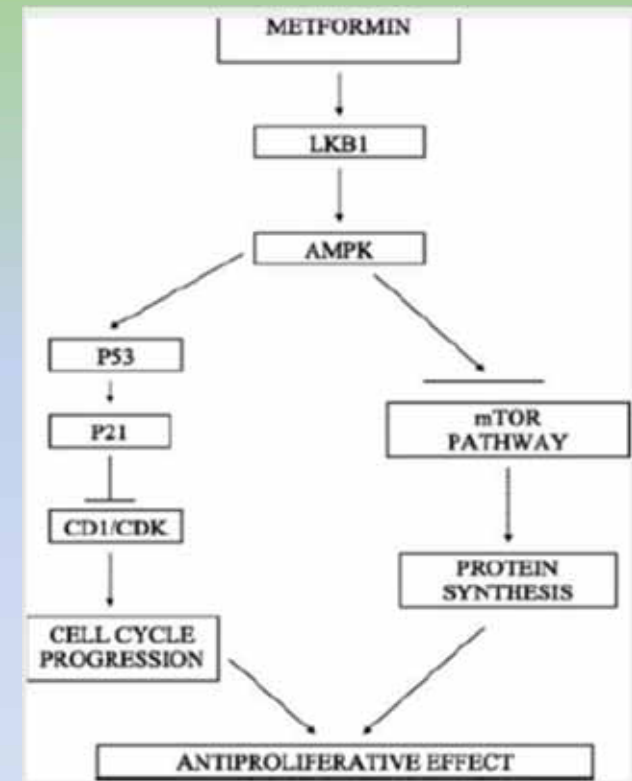
Mammakarzinom

Metformin ein Tumorthapeutikum?

Goodwin SABCS 2009 Abstract



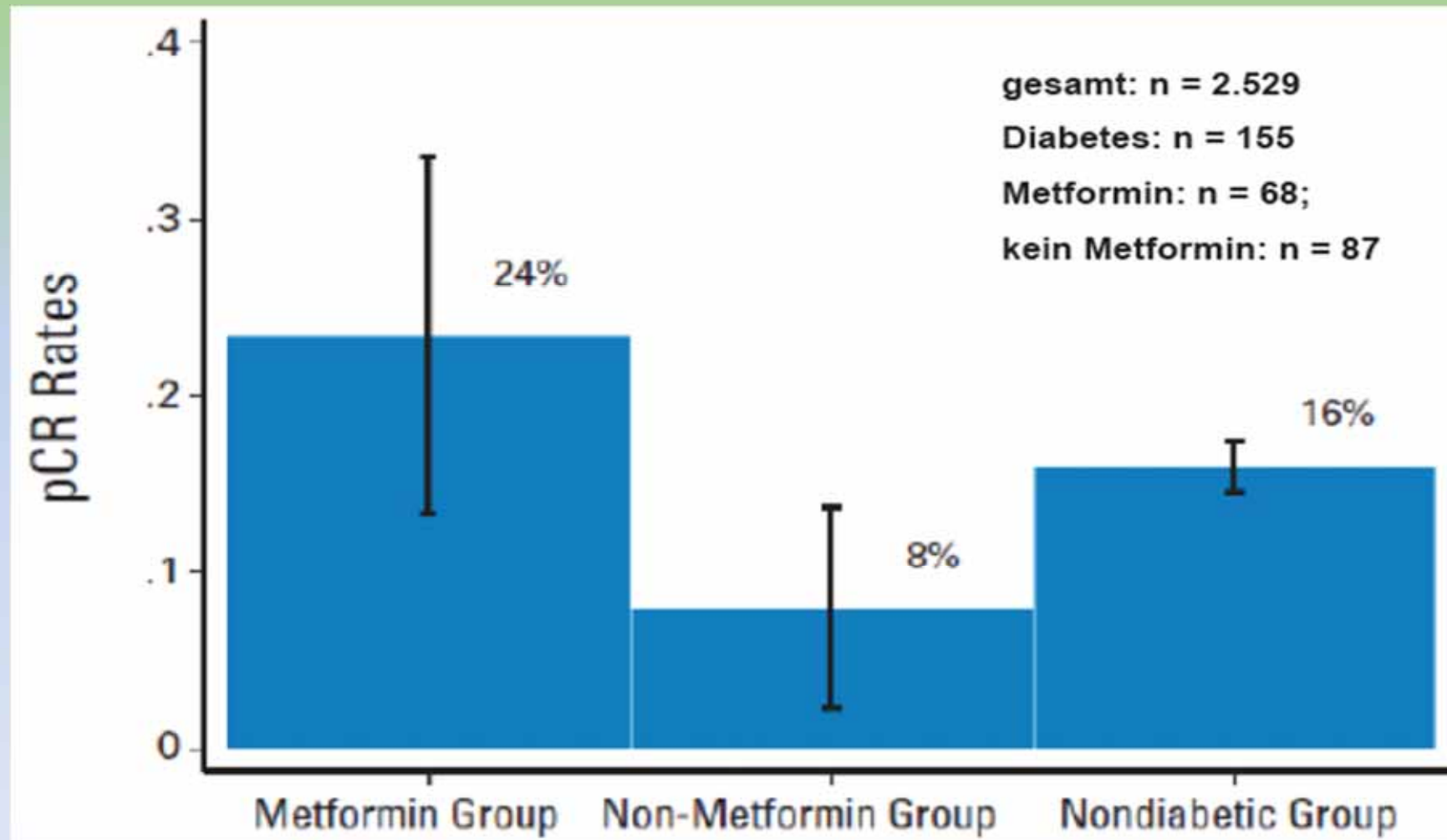
Cazzaniga Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 18: 701-5 (2009)



Metformin hemmt Glukoneogenese => senkt Insulinspiegel (IGF) => senkt Proliferationsstimulation

Mammakarzinom

Metformin ein Tumorthapeutikum?
(pCR nach neoadj. Chemo $\pm$ Metformin)

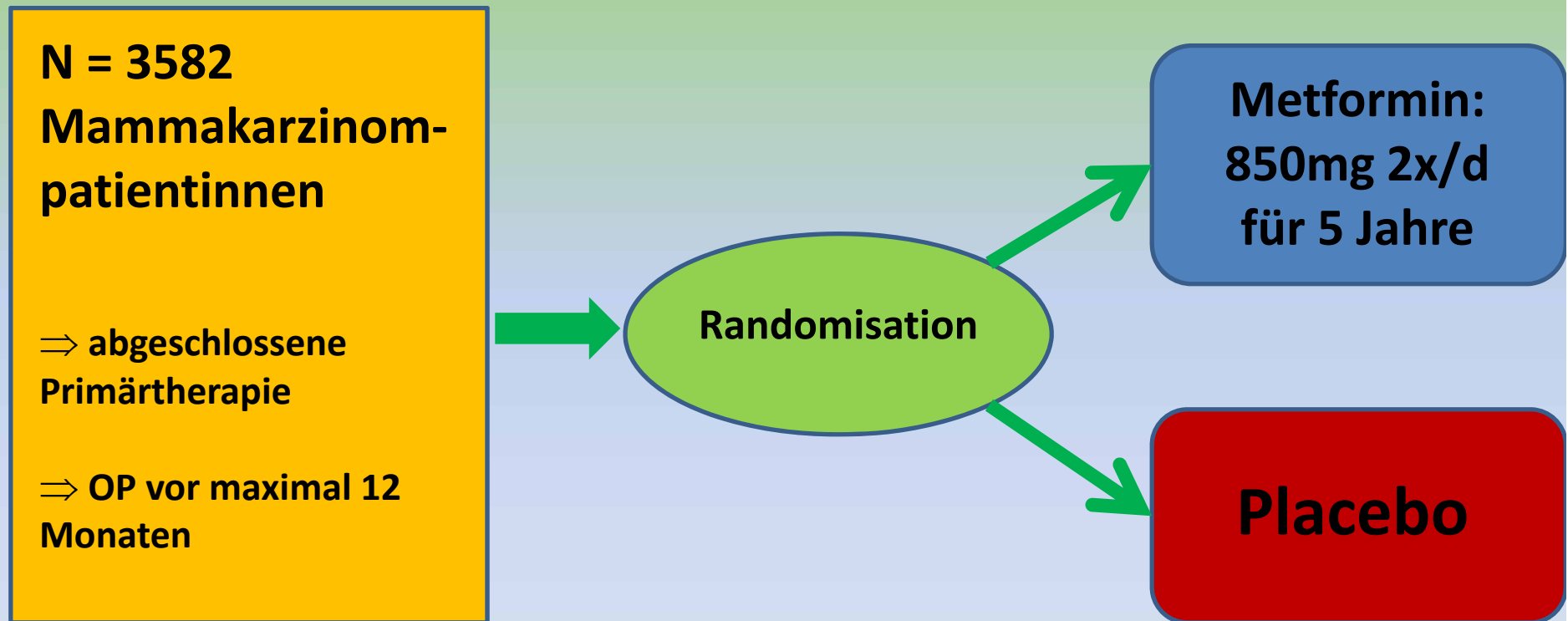


Mammakarzinom

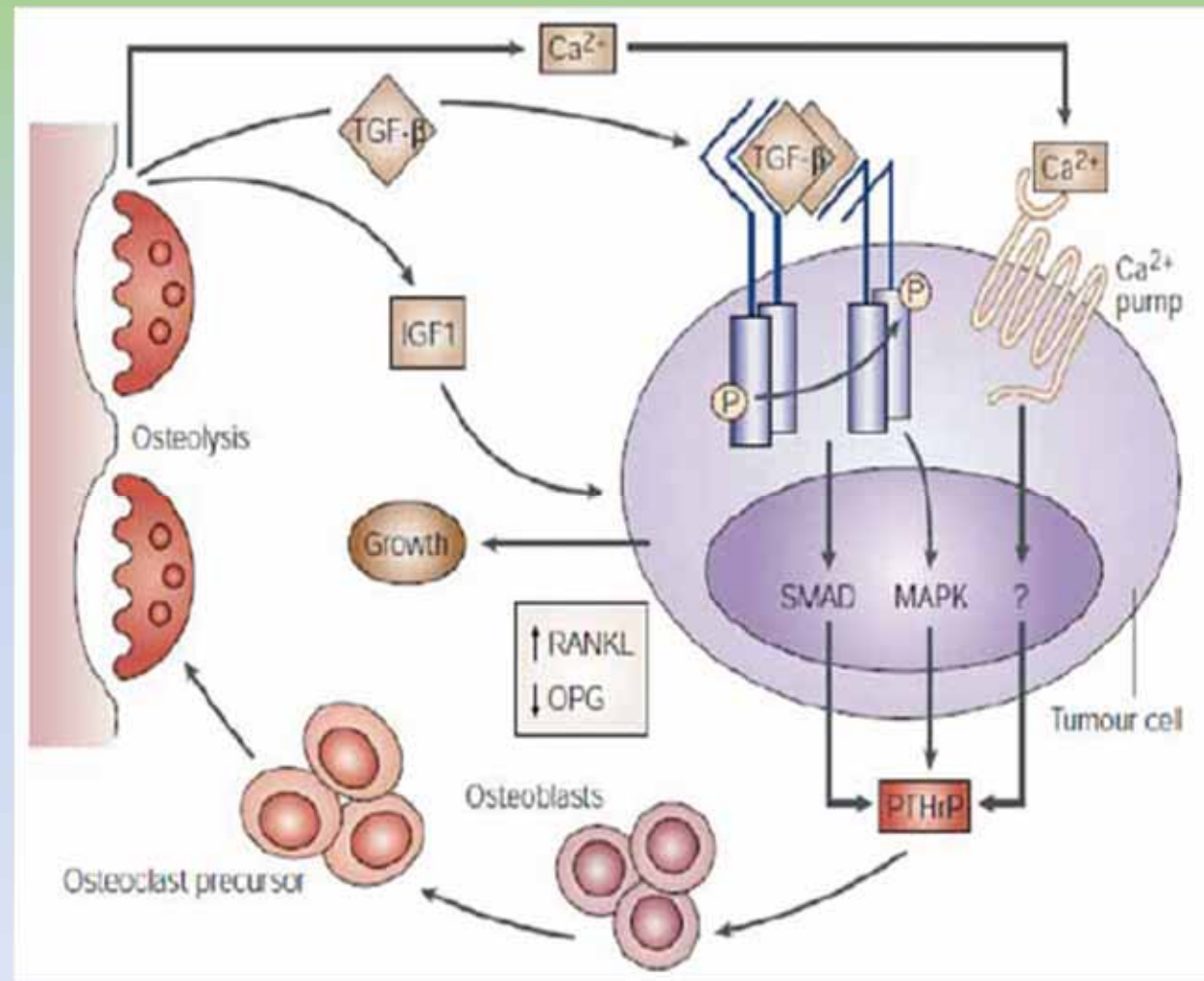
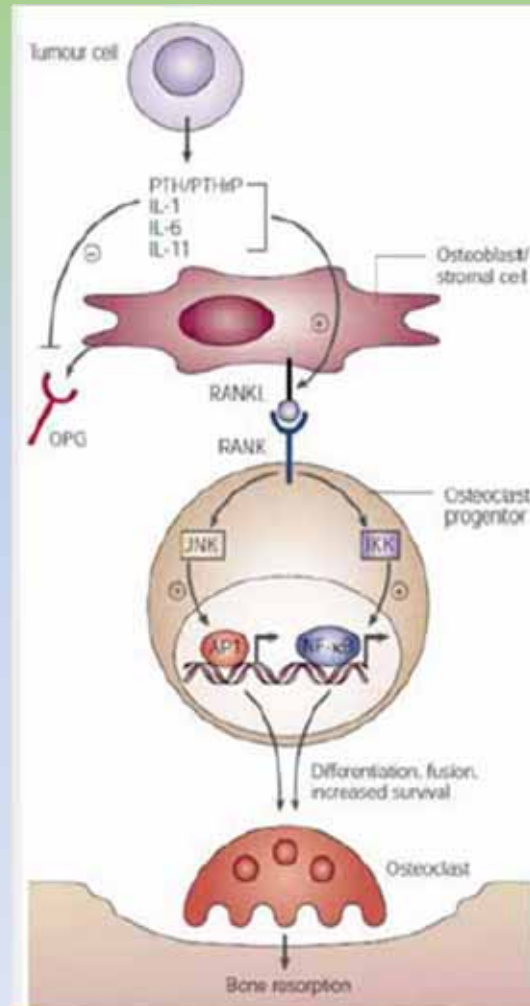
Metformin ein Tumorthapeutikum?

NCIC MA-32 Studie

- National Cancer Institute of Canada, Clinical Trials Group -



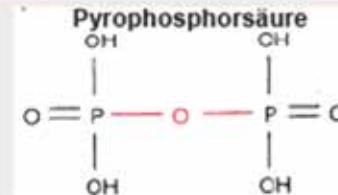
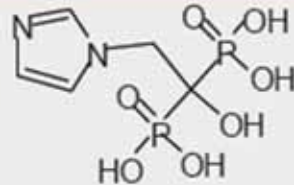
=> Primärziel: krankheitsfreies Überleben



Mammakarzinom

Auswirkung Zometa

Zoledronat



Hemmung der Farnesylpyrophosphatsynthase

- Anreicherung von toxischen ATP-Analoga (Apppi)
- Prenylierungshemmung (keine Zellmembranverankerung mehr von ras)

induziert Apoptose

reduziert Freisetzung proliferationsfördernder Faktoren aus der Knochenmatrix (IGF, TGFβ, Ca²⁺, Interleukine, ...)

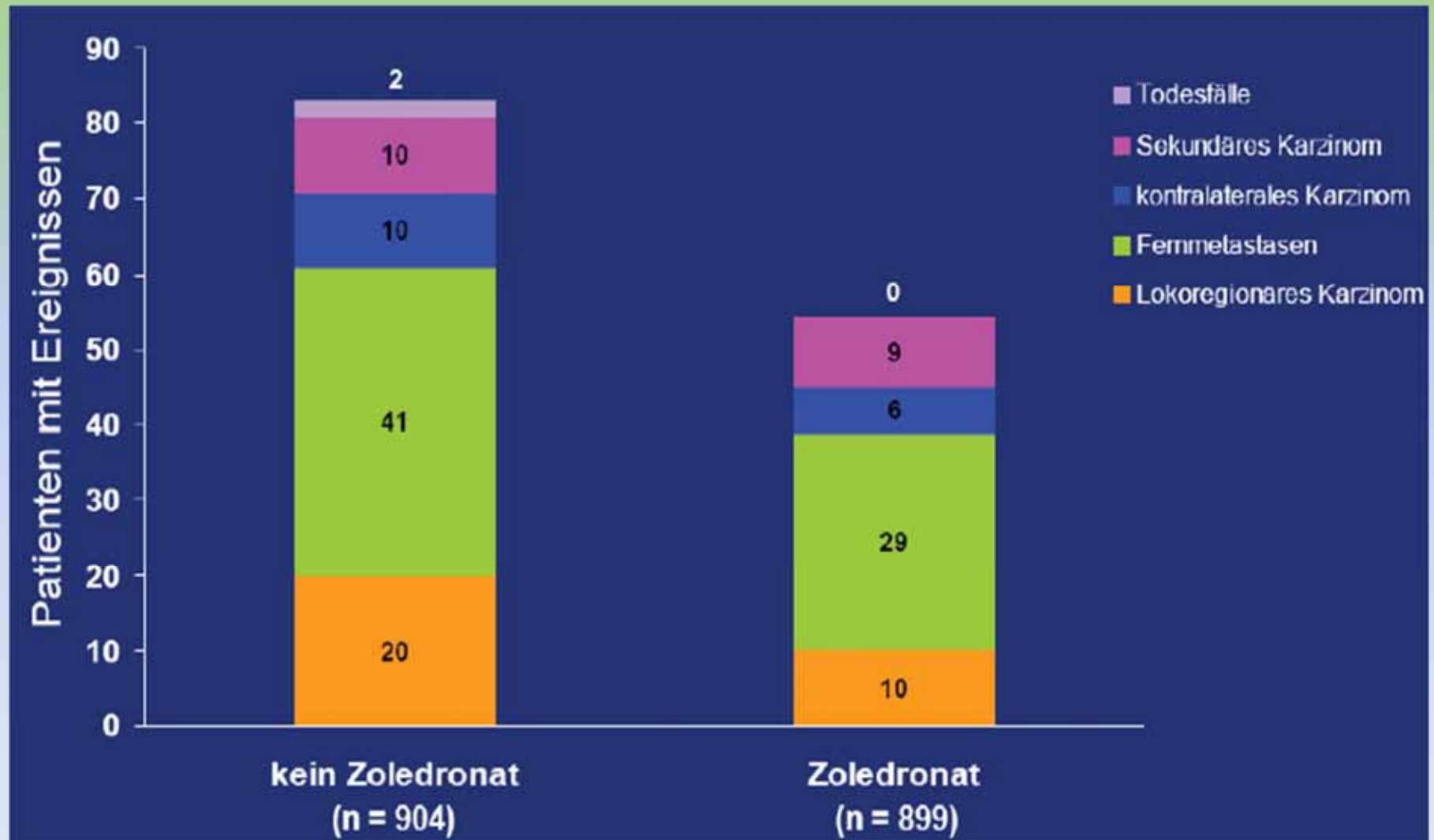
hemmt die Zellproliferation

unterdrückt Neovaskularisierung (Serum-VEGF ↓)

hemmt die Tumorzelladhäsion an die Knochensubstanz

Mammakarzinom (adj. HR+, prämenopausal)

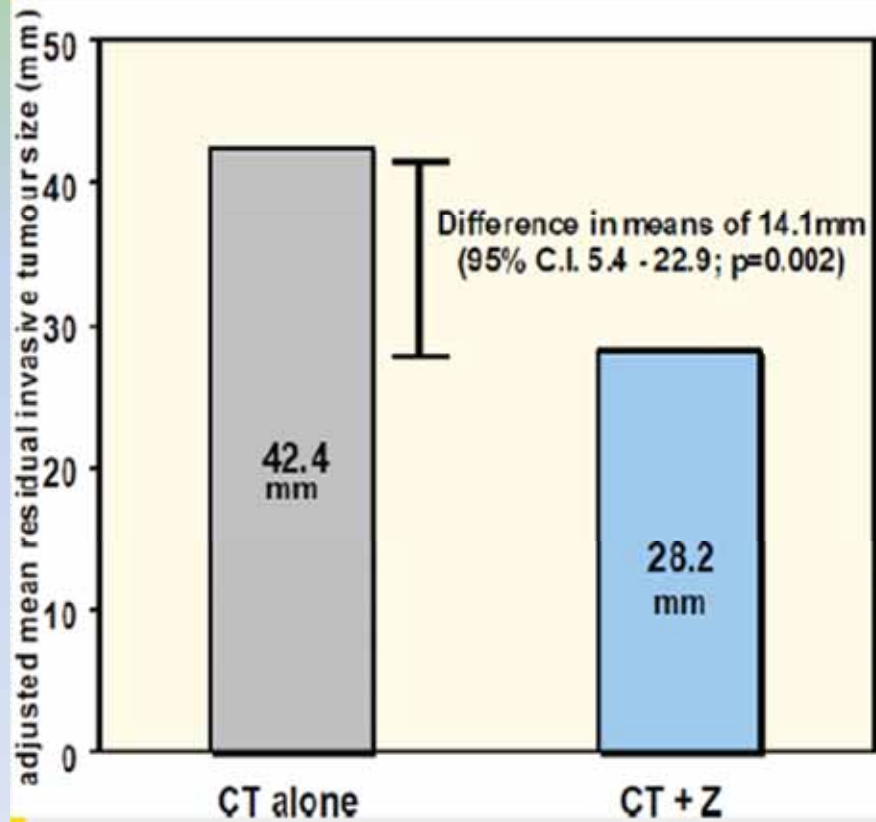
ABCSG12 adj. Endokr. Therapie± Zoledronat (4mg/6Monate/3J)



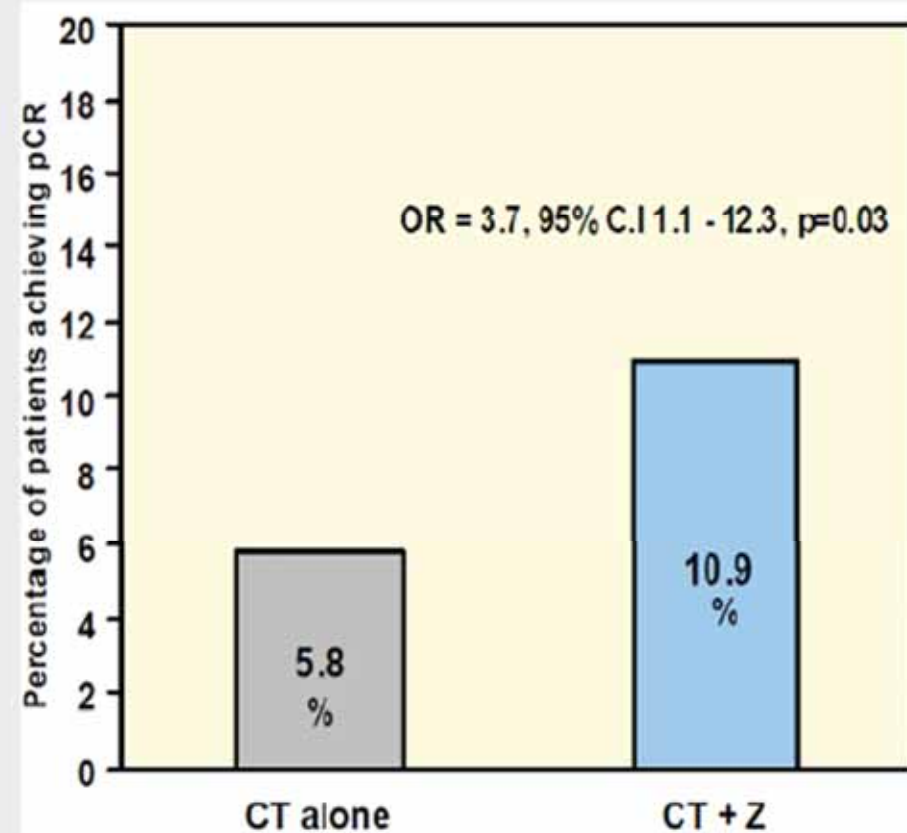
Mammakarzinom

Zodronat prä- u. postmenopausal, hohes Rezidivrisiko, neoadjuvant

Residuelle invasive Tumorgöße (n=171)



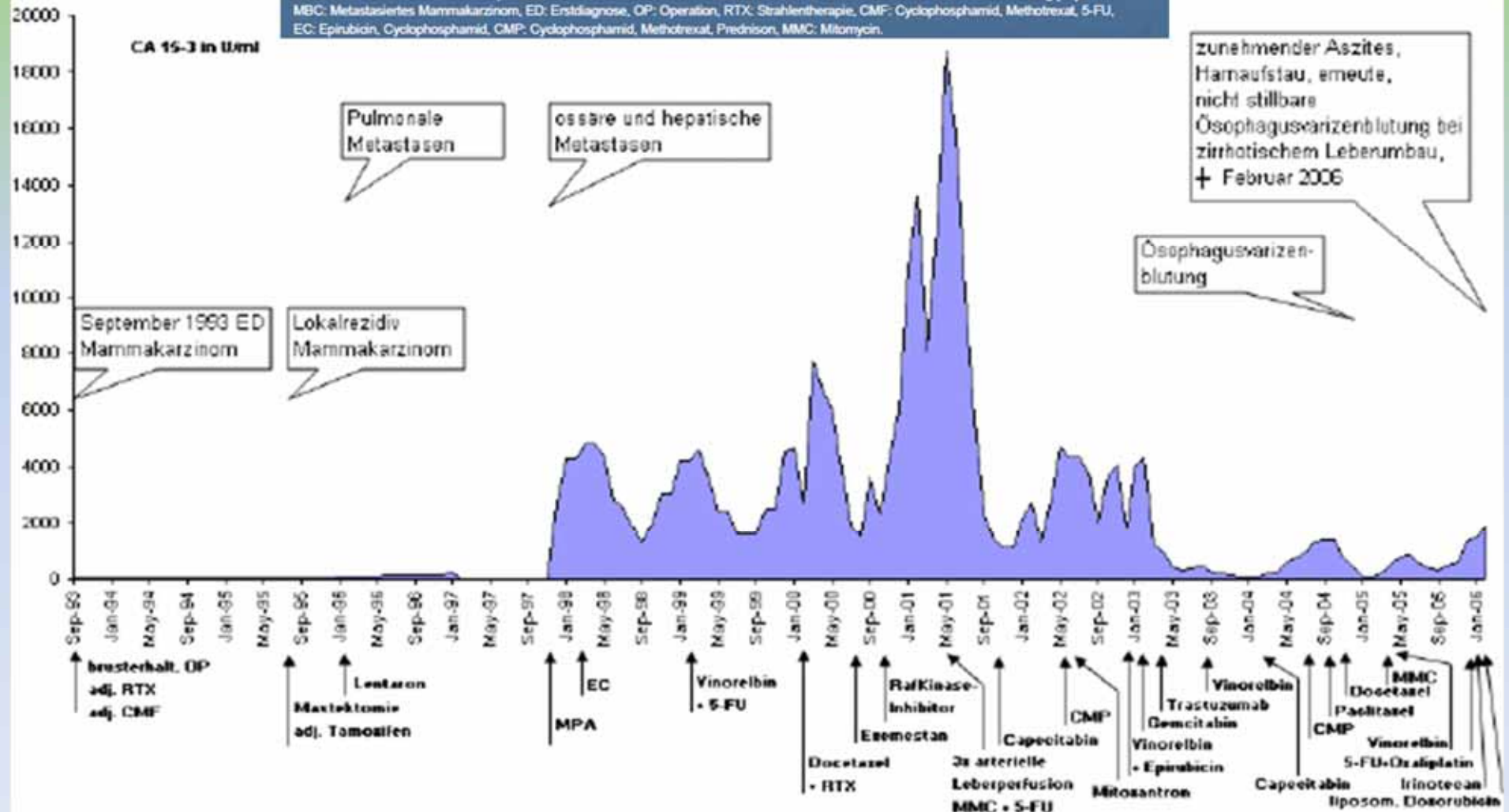
Pathologisch komplette Remission (n=180)



Mammakarzinom

- Langzeitüberleben -

Abb. 3. Fallbeispiel einer Patientin mit 10jährigem 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 [38].
MBC: Metastasiertes Mammakarzinom, ED: Erstdiagnose, OP: Operation, RTX: Strahlentherapie, CMF: Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-FU, EC: Epirubicin, Cyclophosphamid, CMP: Cyclophosphamid, Methotrexat, Prednison, MMC: Mitomycin.



Aktuelle Studienlage: Brustkrebs

Nurses Health Study: Physical Activity and Survival After Breast Cancer Diagnosis

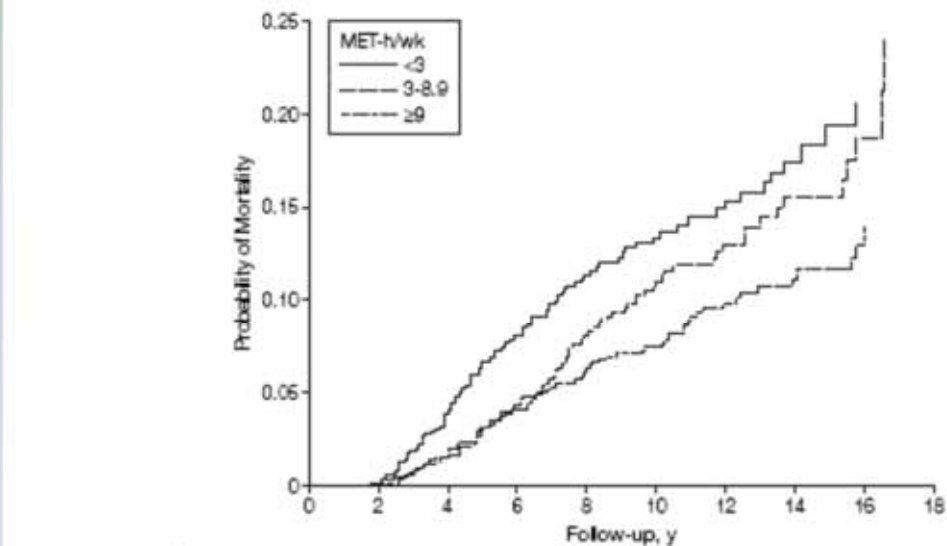
- N= 2987 Frauen mit Brustkrebs, Stadium 1-3, (1984-1998)
Follow-up bis 2002
- Erhebung der sportlichen Aktivität mittels Fragebögen

Nurses Health Study: Physical Activity and Survival After Breast Cancer Diagnosis

- Verbesserung der Überlebensrate zwischen 26-40%

→ bei 3-6h Walken pro Woche

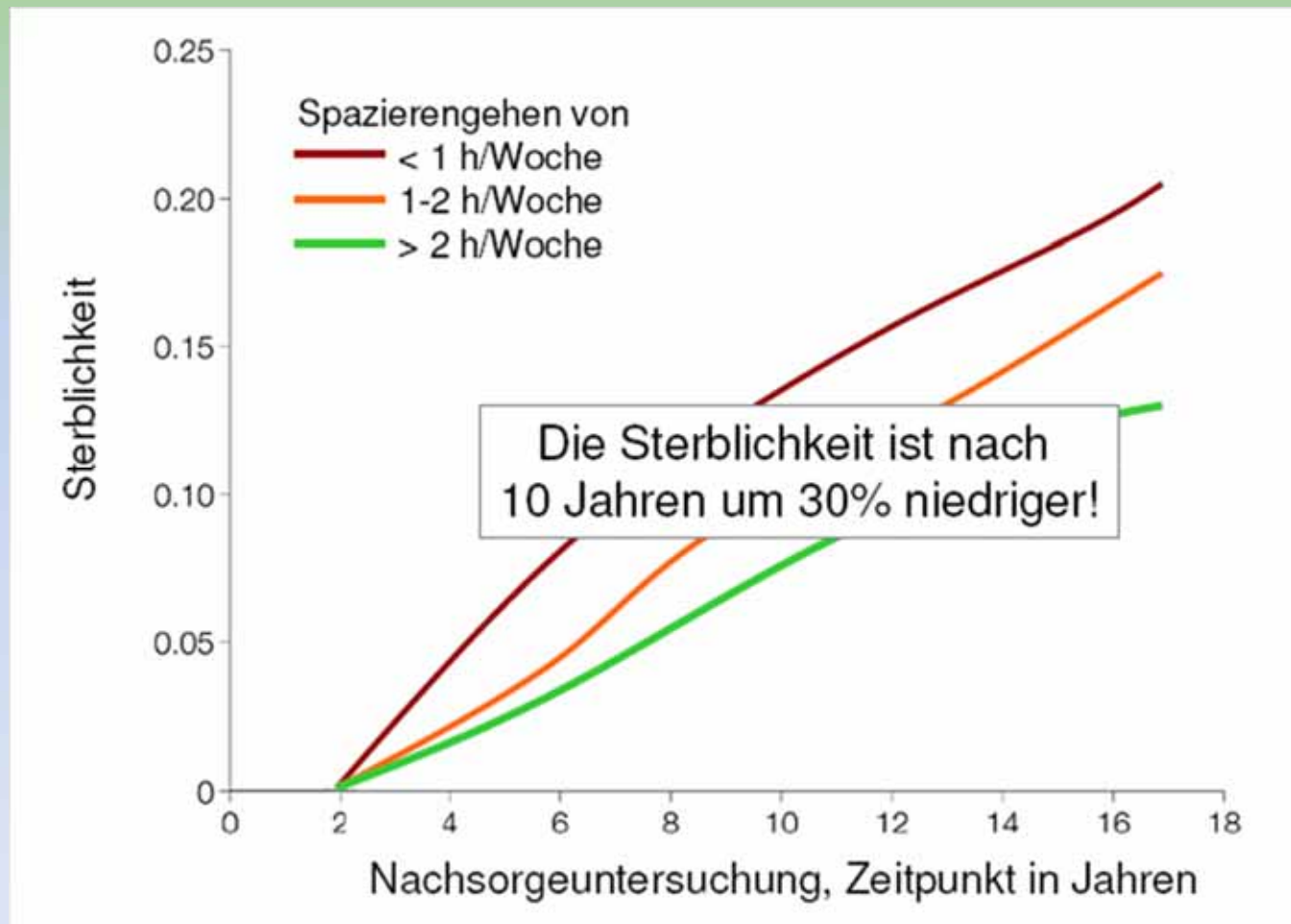
Figure. Kaplan-Meier Survival Curves



No. at Risk									
Physical Activity, MET-h/wk									
<3	959	957	809	573	407	286	222	83	43
3-8.9	862	862	767	569	489	372	184	84	31
≥9	1166	1166	1066	773	692	449	290	164	86

MET indicates metabolic equivalent task.

Brustkrebssterblichkeit in Abhängigkeit von Bewegung



Studienüberblick: Brustkrebs

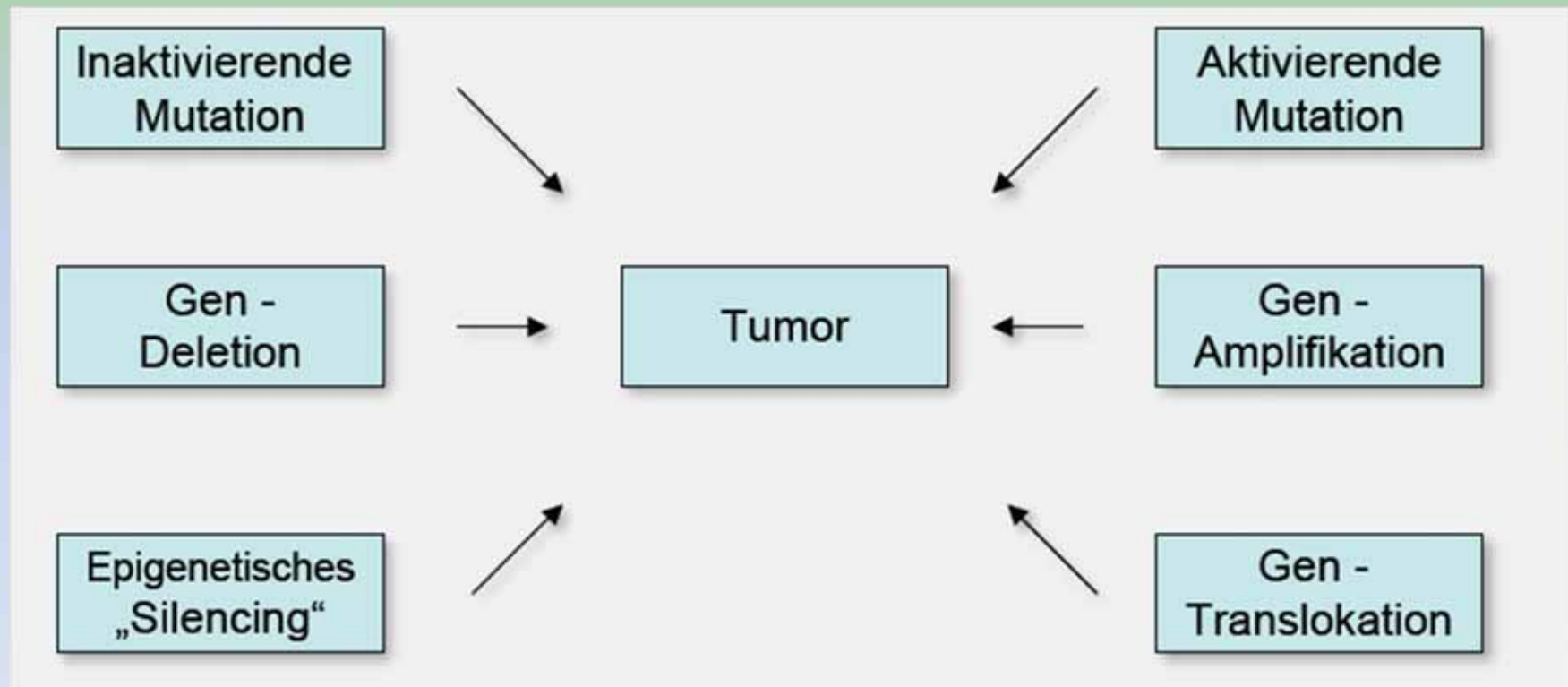
- 73 Studien
- Risikoreduktion 25%
- moderate körperliche Aktivität (lebenslang)
- stärkere Effekte bei normalem BMI

→ Art, Dauer und Intensität müssen exakter definiert werden!

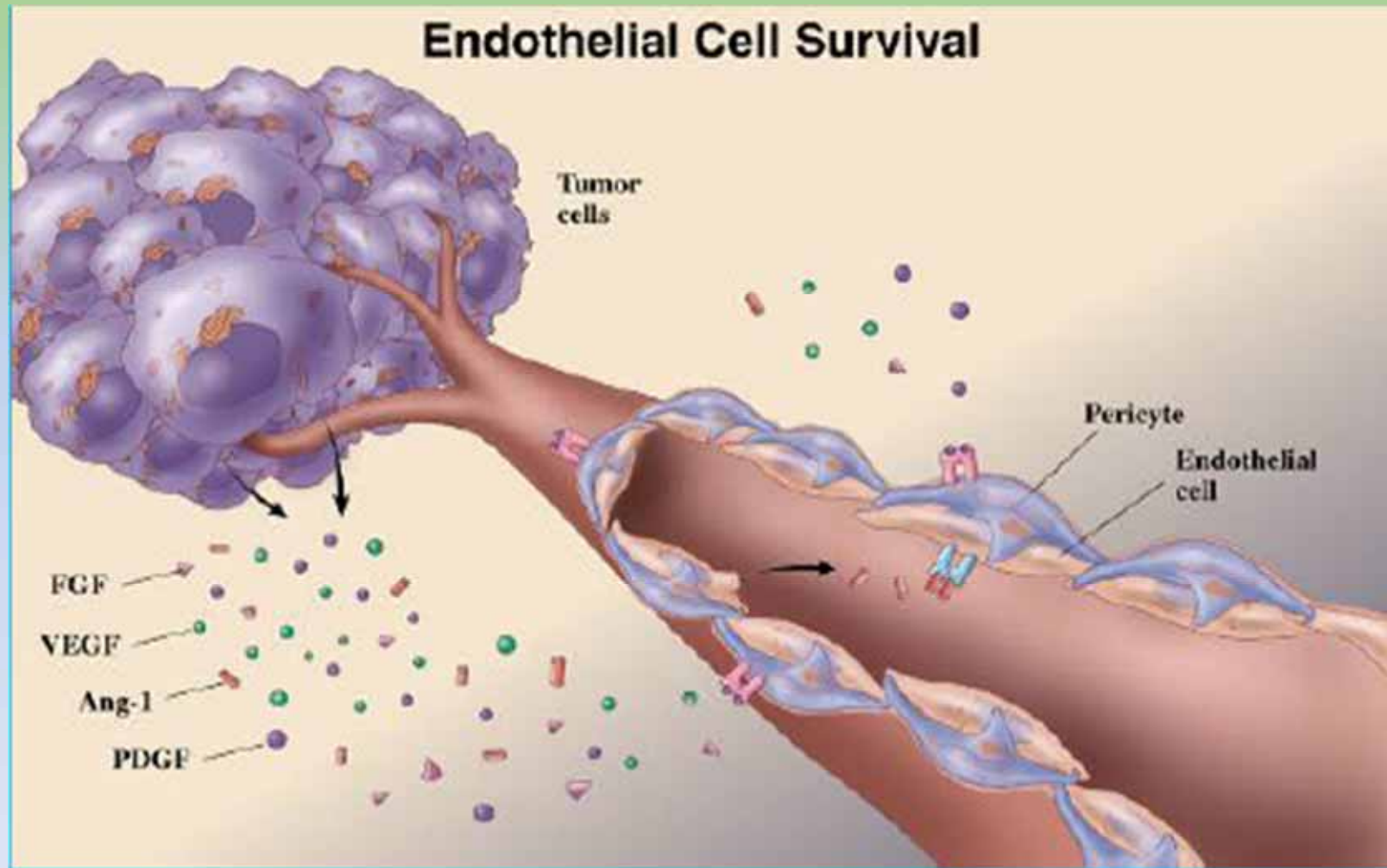
Krebs entsteht durch verschiedene genetische Ereignisse

-

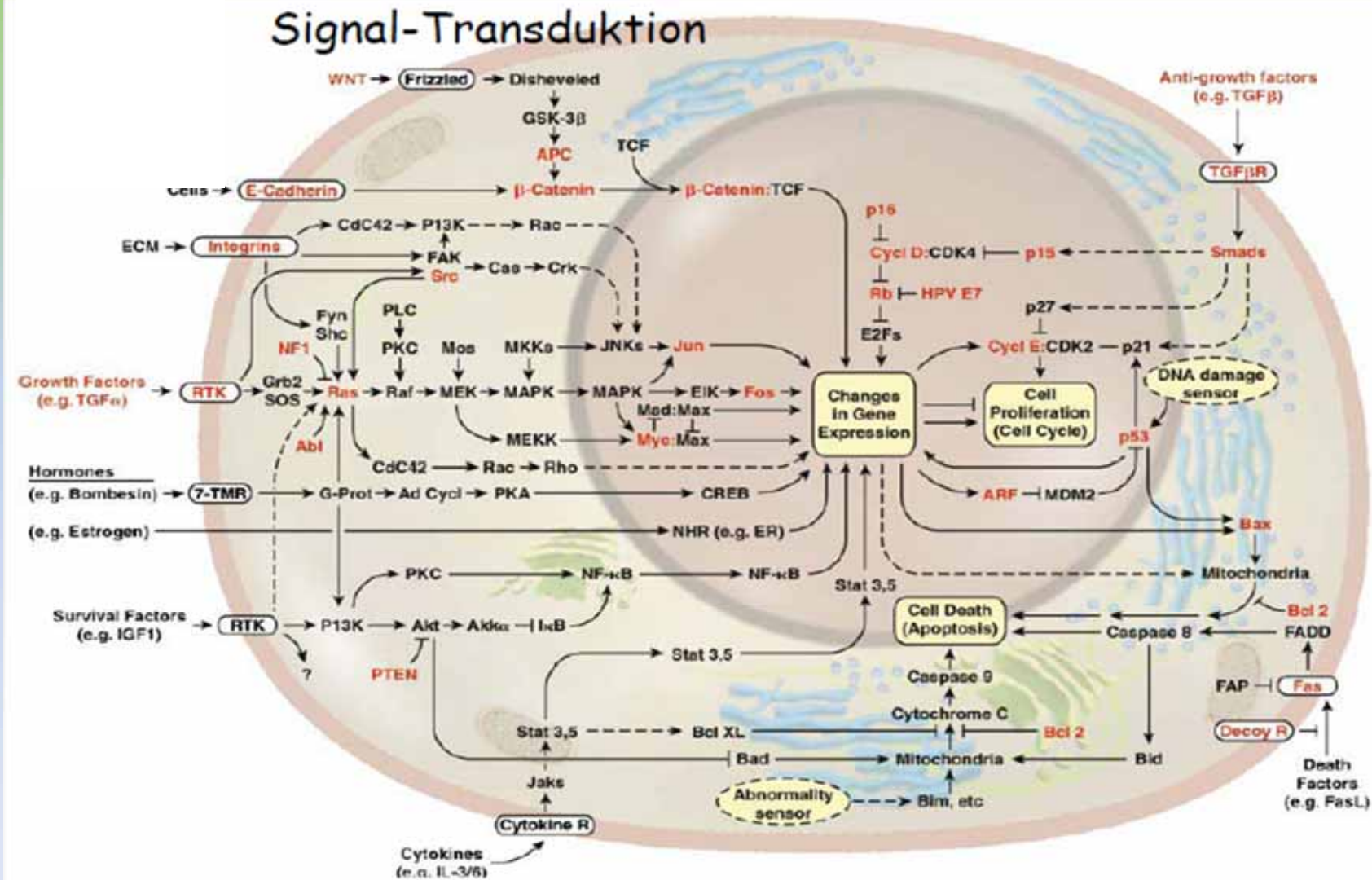
+



Zielgerichtete Therapie

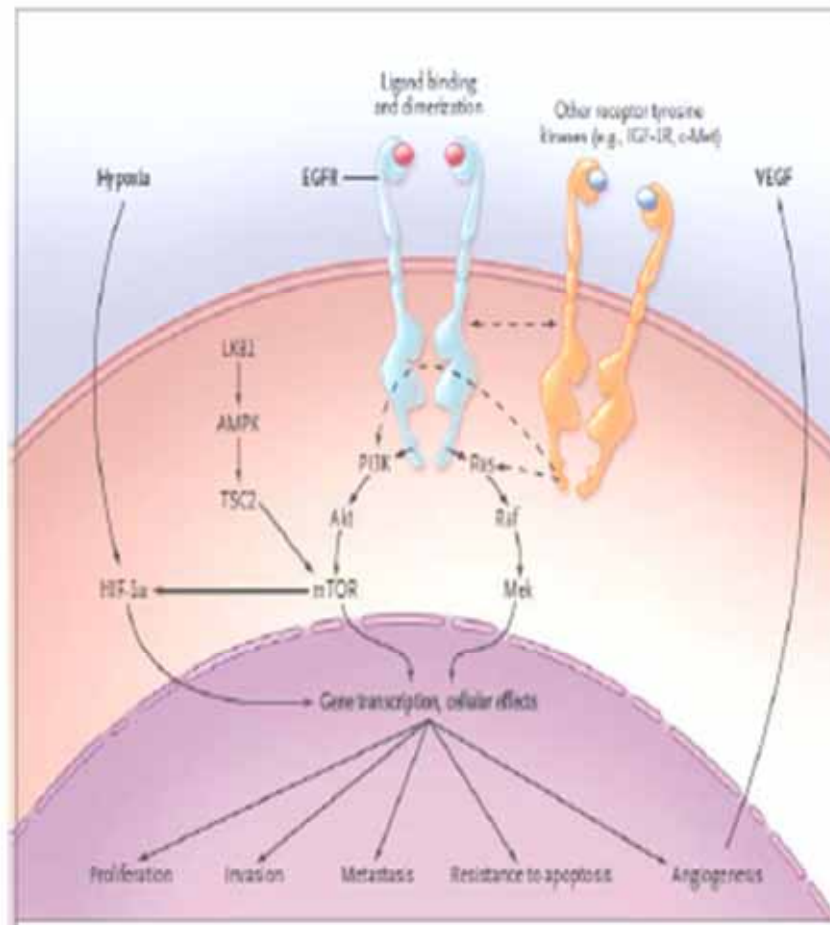


Wissen sie, was sie tun?



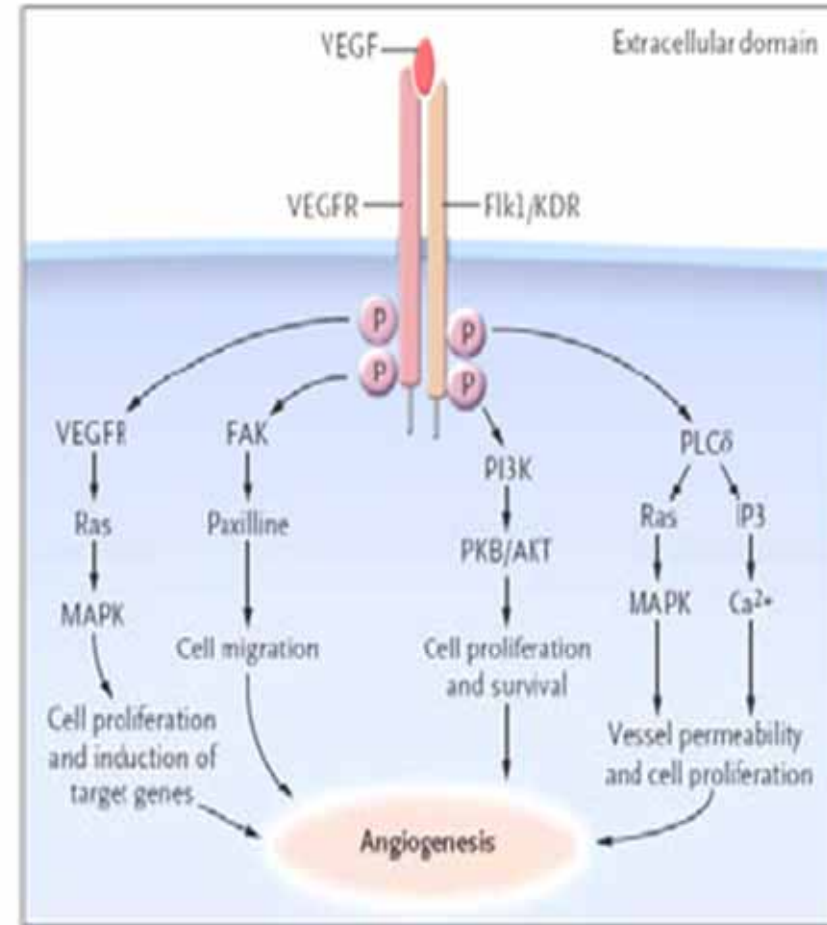
Zielgerichtete Therapie

hohe Kenntnis der Signaltransduktionswege



Tumorzelle

Herbst et al., NEJM 2008



Tumorgefäßzelle

Croce; NEJM 385, 2008