«Targeted Therapies» in der Behandlung von Brustkrebs

Gesprächsleitung: Christoph C. Zielinski, Wien

Teilnehmer: Nadia Harbeck, München Gunter von Minckwitz, Neu-Isenburg, Frankfurt/M.
Günter Steger, Wien Beat Thürlimann, St. Gallen Michael Untch, Berlin

Frage 1: Welche Patientinnen mit HER2-positiven Tumoren müssen oder sollen kein Trastuzumab als Teil ihrer adjuvanten Therapie erhalten? Gibt es solche Patientinnen?

Harbeck: Für Patientinnen mit sehr kleinen Tumoren (<0,5 cm) gibt es keinerlei Daten, ob sie von einer Chemotherapie profitieren – hier ist die Indikation zu einer adjuvanten Trastuzumabtherapie, die ja nur mit einer Chemotherapie geprüft wurde, fraglich.

von Minckwitz: Patientinnen mit Tumorstadium 1a, mit positiven Hormonrezeptoren, mit G1-Tumor sowie ältere Patientinnen mit Komorbiditäten und einer geringen Lebenserwartung (z.B. <2 Jahre) und Patientinnen mit schwerer kardialer Vorerkrankung sollten meiner Meinung nach kein Trastuzumab erhalten.

Steger: Prinzipiell sollten nur solche Patientinnen, deren Tumor einen invasiven Anteil hat, Trastuzumab erhalten – DCIS-Patientinnen also nicht. Für die Stadien pT1a, N0 bzw. pT1b, N0 liegen keine klinischen Daten vor, da HERA N0-Patientinnen erst ab pT1c akzeptierte und aus den amerikanischen Studien praktisch nur Daten zu N+ vorliegen. In der klinischen Routine würde ich bei pT1a eher sehr zurückhaltend sein mit einer Trastuzumab-Empfehlung, bei pT1b und Vorliegen eines zusätzlichen Risikofaktors wie L1 oder Alter <35 Jahre eher großzügig.

Thürlimann: Ja, natürlich gibt es diese. Patientinnen mit entsprechender kardialer Komorbidität und meiner Meinung nach auch Patientinnen mit kleinen Tumoren (pT1a) und eindeutig hormonabhängigen pT1b-Tumoren, insbesondere wenn diese «screening detected» sind.

Untch: Die internationalen Studien, die bei Mammakarzinom-

patientinnen mit einer HER2-Überexpression im Primärtumor durchgeführt wurden, zeigen, dass diese Patientinnen von einer adjuvanten Trastuzumab-Therapie profitieren, unabhängig von Tumorgroße, Hormonrezeptorstatus, Grading, Nodalstatus und Alter der Patientin. Die Leitlinie der AGO und die S3-Leitlinie haben die Daten dieser prospektiv randomisierten Studien in die neuesten Leitlinienempfehlungen aufgenommen. Nodal positive Patientinnen sollten unabhängig vom Tumordurchmesser mit Trastuzumab behandelt werden, ebenso nodal negative Patientinnen mit einem Tumordurchmesser ab 1 cm. Patientinnen mit einer schweren Herzerkrankung in der Anamnese, wie Herzinfarkt, Rhythmusstörungen usw. sowie Patientinnen mit einer deutlich erniedrigten linksventrikulären Auswurfraction sollten entweder kein Trastuzumab erhalten oder aber unter sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko mit einer nicht-anthracyklinhaltigen Trastuzumabtherapie, wie TCH behandelt werden.

Frage 2: Unter welchen Umständen soll eine Reinduktion mit Trastuzumab bei Metastasierung vorgenommen werden, wenn Trastuzumab Teil der adjuvanten Therapie war?

Harbeck: Generell ist eine Reinduktion mit Trastuzumab ein wirksames Therapieprinzip – dies geht sowohl aus den ersten Daten der Re-Herceptin (RHEA)-Studie, wie auch indirekt aus der Treatment beyond progression (TBP)-Studie hervor. Ob ein therapiefreies Intervall vorausgegangen sein sollte, wie wir das bei Chemotherapie-Reinduktion fordern, ist für Trastuzumab letztlich nicht geklärt.

von Minckwitz: Generell sollte es erwogen werden.

Steger: Aufgrund der eigenen Erfahrung und der vorliegenden, sehr guten Daten des sogenannten Multiple-Line-Treat-

ment mit Trastuzumab in der Palliation, die jetzt auch durch die Daten der prospektiv-randomisierten deutschen GBG-26-Studie ergänzt werden, würde ich, falls keine Trastuzumab-Kontraindikation vorliegt, praktisch immer dazu raten, um keiner Patientin diesen potentiellen Benefit vorzuenthalten.

Thürlimann: In den meisten Fällen. Bei kurzem krankheitsfreien Intervall und/oder ZNS-Befall würde ich Lapatinib oder einer neuen Substanz im Rahmen einer Studie den Vorzug geben.

Untch: Wenn Trastuzumab Teil der adjuvanten Therapie war, gibt es keinerlei Daten für eine erneute Therapie mit Trastuzumab bei Metastasierung. In der Lapatinib-Zulassungsstudie von Geier et al., die im New England Journal of Medicine publiziert wurde, waren immerhin einige wenige Patientinnen, die mit Anthrazyklin, Taxan und adjuvanten Trastuzumab vorbehandelt waren und bei denen in der metastasierten Situation die Kombination aus Lapatinib und Capecitabin besser war als Capecitabin-Monotherapie. Somit wäre diese Kombination eine gute Option für diese Patientinnen. Allerdings ist bei Patientinnen, die länger als 2 Jahre nach Abschluss der adjuvanten Therapie mit Trastuzumab eine Metastasierung erfahren, die erneute Therapie mit Trastuzumab plus Erstlinienchemotherapie durchaus denkbar und auch onkologisch sinnvoll.

Frage 3: Wie sollte vorgegangen werden, wenn es zu einer Progredienz der Metastasierung unter Trastuzumab kommt: Soll Trastuzumab abgesetzt oder unter Veränderung der Chemotherapie fortgesetzt werden?

Harbek: Wie eben schon diskutiert, zeigt die TBP-Studie, dass auch bei Progredienz unter Trastuzumab ein Wechsel der Chemotherapie bei Beibehaltung der Trastuzumabtherapie ein wirksames Therapieprinzip ist. Ich würde hier mindestens noch eine Linie mit Trastuzumab für sinnvoll erachten. Die immunologische ADCC (antibody dependent cellular cytotoxicity)-Komponente der Trastuzumab-Wirkung erklärt diese erneute Wirksamkeit der Fortführung der Trastuzumabtherapie.

von Minckwitz: Die Trastuzumab-Therapie sollte fortgesetzt werden.

Steger: Wieder kann ich auf die breite und publizierte eigene Erfahrung und die anderen Daten wie z.B. die französische HERMINE-Studie mit dem MLT-Konzept verweisen. Es erscheint, dass die Patientinnen auch hinsichtlich Überleben profitieren wenn Trastuzumab belassen und nur der chemotherapeutische Synergiepartner bei Progression gewechselt wird. Der absolute Beweis der Überlegenheit dieses Konzepts steht zwar noch aus, doch ist die erwähnte Datenlage m. E. hart genug, um dieses Konzept zu favorisieren.

Thürlimann: Dies hängt von den Vorbehandlungen und deren Erfolgen und Misserfolgen sowie von der dann eingetretenen Gesamtsituation ab.

Untch: Wenn es zu einer Progredienz der Metastasierung unter Trastuzumab kommt, gibt es grundsätzlich zwei Möglichkeiten: 1. Trastuzumab beibehalten und eine zweite Chemotherapie verabreichen, z.B. wenn Taxane bereits eingesetzt wurden, Einsatz von Vinorelbin oder Capecitabin. Sinnvoll erscheint auch eine Reinduktion, z.B. mit einem Anthrazyklin, das nicht kardiotoxisch ist, wie liposomales Doxorubicin in der Kombination mit Trastuzumab. 2. Auf der anderen Seite liegen eindeutige Daten und auch die Empfehlung der S3-Leitlinie und der AGO-Leitlinien vor, dass für Patientinnen, die mit Anthrazyklin, Taxan und Trastuzumab vorbehandelt sind, die erste Therapiewahl eine Kombination aus Lapatinib mit Capecitabin ist.

Frage 4: Wie beurteilen Sie den Stellenwert von Lapatinib?

Harbek: Lapatinib ist ein wichtiges neues Medikament bei HER2-überexprimierenden Tumoren. Es ermöglicht nach Fortschreiten der Erkrankung unter Trastuzumab einen wirksamen neuen Therapieschritt. Auch bei Hirnmetastasen und HER2-positiver Erkrankung bietet Lapatinib eine wirksame Behandlungsoption. Ein Augenmerk sollte auf die potentiellen Medikamentenwechselwirkungen gerichtet werden – diese haben bei den sogenannten kleinen Molekülen einen ganz anderen Stellenwert als bei Antikörpertherapie.

von Minckwitz: Lapatinib ergänzt das Armamentarium in der Behandlung bei Patientinnen mit HER2-positiver Erkrankung. Als kleines Molekül hat es andere Eigenschaften, aber auch ein anderes Toxizitätsspektrum (im Vergleich zu Trastuzumab deutlich höhere Diarrhoe-Rate). Interessant sind die jetzt auf dem ASCO vorgestellten Daten zur Kombination von Lapatinib und Trastuzumab, welche effektiver war als Lapatinib alleine. Sie weisen eindeutig auf Effektivitätsunterschiede zwischen den beiden Substanzen hin. Der Trastuzumab-Effekt kann, wie bei der TBP-Studie, auf den immunologischen Mechanismus der antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) zurückgeführt werden. Dieser macht die Tumorzelle gegenüber anderen Behandlungen grundsätzlich sensibler. Die Einsatzmöglichkeiten von Lapatinib werden zunächst noch stark durch den Zulassungstext beschränkt sein, sich aber dann durch die Ergebnisse der vielen momentan durchgeführten Studien ausweiten.

Steger: Lapatinib ist eine prinzipiell sehr interessante Substanz, die v.a. bei zentraler Sekundarisierung potentielle Vorteile bringen kann. Sobald es routinemäßig in Europa zur Verfügung steht sollte Lapatinib entsprechend der Registrierung

bei Progression unter Trastuzumab überlegt werden. In der Folge stellt sich dann aber wieder die Frage was bei Progression unter Lapatinib, die ja im Mittel nach 5–6 Monaten bei der ansprechenden Patientinnen zu erwarten ist, geschehen soll? Meiner Meinung nach sollte dann wieder eine Trastuzumab-Kombination zum Einsatz kommen.

Thürlimann: Wir sind froh, über eine zweite teils nicht kreuzresistente Therapielinie zu verfügen und Lapatinib hat eine interessante ZNS-Wirkung. Lapatinib ist jedoch wegen seiner Metabolisierung mit den Gefahren der Medikamenteninteraktionen sowie der genetisch bedingten, häufig nicht gut vorhersehbaren Toxizität im Einzelfall schwieriger zu managen und braucht entsprechend mehr Erfahrung des Arztes und mehr Monitorisierung und Instruktion der Patientin.

Untch: Lapatinib ist ein dualer Tyrosinrezeptorkinaseinhibitor, der in USA und anderen Ländern seit über einem Jahr in Kombination mit Capecitabin zugelassen ist. Bei Patientinnen mit einer HER2-Überexpression gibt es eine eindeutige Zulassungsstudie für die Kombination Capecitabin und Lapatinib bei Anthrazyklin-, Taxan- und Trastuzumab-vorbehandelten Mammakarzinompatientinnen. Die kleine Molekülgröße scheint eine Passage der Blut-Hirn-Schranke zu ermöglichen und erste positive Erfahrungen werden auch bei Hirnmetastasen berichtet. Dies ist auch in die neue AGO-Leitlinie eingegangen, Patientinnen mit HER2-Überexpression und Hirnmetastasen sollten nach Ganzhirnbestrahlung mit der Kombination Lapatinib und Capecitabin behandelt werden. Erste Erfahrungen liegen auch beim inflammatorischen Mammakarzinom in der neoadjuvanten Situation vor. Das Medikament wird im Rahmen von adjuvanten und neoadjuvanten Studien näher beleuchtet. Der therapeutische Index ist sehr günstig, es handelt sich um eine Tablettentherapie. Die Nebenwirkungen, auf die man hinweisen sollte, sind Hautausschläge, die gut behandelbar sind und Durchfälle, die mit entsprechender symptomatischer Therapie behandelt werden können. Eine geringgradige Erhöhung der Leberenzyme um wenige Prozent wurde ebenfalls beschrieben. Es sollte auf jeden Fall auf die Liste der Komedikationen geachtet werden.

Frage 5: Wie beurteilen Sie die Effektivität von Bevacizumab plus Paclitaxel? Ist sie ein entscheidender Grund, diese Therapie als Erstlinienbehandlung bei Metastasierung zu empfehlen?

Harbek: Eine Verdopplung der Ansprechrate und eine Verdoppelung der Zeit bis zur Progression ist für mich ein wichtiges Effektivitätskriterium in der Firstline-Situation, zumal die Nebenwirkungsrate dieser Kombination akzeptabel ist. Für mich ist Paclitaxel und Bevacizumab damit eine gute und

wirksame Firstline-Option bei dafür aufgrund der zu erwartenden Nebenwirkungen geeigneten Patientinnen.

von Minckwitz: Diese Kombination ist eventuell bei dreifach negativen Karzinomen in Erwägung zu ziehen. Eine preisgünstigere Alternative ist z.B. die Kombination von Paclitaxel und Gemcitabin, die sogar einen Überlebensvorteil ohne Zunahme nicht-hämatologischer Toxizität gezeigt hat, oder andere Polychemotherapien.

Steger: Aufgrund der vorliegenden Daten kann sie als eine mögliche Erstlinientherapie betrachtet werden, da nun auch am ASCO im Juni 2008 die Daten mit Docetaxel +/- zwei verschiedenen Dosierungen von Bevacizumab präsentiert wurden (AVADO-Studie) und ebenfalls jeweils eine signifikante Verbesserung der Response rate und des progressionsfreien Überlebens zeigten. Somit liegt ein Level of Evidence I vor.

Thürlimann: Konzeptionell interessant. Allerdings wissen wir, dass Zweierkombinationen «gewöhnlicher Zytostatika» ebenfalls häufig ein besseres Ansprechen und progressionsfreies Überleben zeigen als Monotherapie, insbesondere wenn die Kombinationstherapie auch so dosiert wird, dass sie toxischer ist (z.B. Paclitaxel-Gemcitabin vs. Paclitaxel-Monotherapie). Leider können wir für das Gesamtmanagement von Brustkrebspatientinnen von diesen Ein-versus-Zwei-Drug-Studien nicht sehr viel lernen, da wir schon vor Studienabschluss das Resultat kennen: «If you push a little bit more you get a little bit more». Dies heißt nicht, dass wir solche «pivotal studies» nicht brauchen, aber deren Interpretation und das Übertragen der Studienresultate von der selektierten Studienpopulation auf eine individuelle Patientin ist komplex und bleibt eine Herausforderung. Bei unserer laufenden SAKK-Erstlinien-Studie mit Bevacizumab haben wir gesehen, dass viele Patientinnen die Einschlusskriterien – meist aus Sicherheitsgründen – nicht erfüllen. Bevacizumab-Paclitaxel ist aber eine neue attraktive Möglichkeit in der Behandlung des fortgeschrittenen Brustkrebs falls die Indikation einer Erstlinien-Chemotherapie mit einem Taxan besteht. Diese Studie sagt aber nicht, dass wir alle Patientinnen so behandeln müssen oder sollen.

Untch: Bevacizumab plus Paclitaxel ist in der Erstlinientherapie bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom zugelassen. Dies ist auch in die S3- und die AGO-Leitlinie 2008 eingegangen.

Frage 6: In welcher Hinsicht wären Sie bei einer Empfehlung für eine Bevacizumab-enthaltende Therapie vorsichtig?

Harbek: Wie eben schon diskutiert, sollten vorhandene Komorbiditäten bei der Auswahl für eine Bevacizumabtherapie

eine wichtige Rolle spielen. Ein schlecht eingestellter Hypertonus oder vorausgegangene arterielle thromboembolische Ereignisse wären für mich Kontraindikationen aufgrund der Wiederholungsgefahr. Auch ein Einsatz in einer sehr späten Therapielinie ist aufgrund der vorhandenen Daten beim Mammakarzinom nicht sinnvoll.

von Minckwitz: Eine bereits vorhandene Hypertension und das Blutungsrisiko müssen mit in die Erwägungen einbezogen werden. Mit der Veröffentlichung der Avado-Daten gibt es jetzt eine zweite bestätigende Studie, die den frühen Einsatz befürwortet. Beim Vergleich mit anderen, verfügbaren Therapiealternativen ist sicherlich auch der ökonomische Aspekt zu berücksichtigen. Leider war in der AVADO-Studie die niedrigere Dosis mit 7,5 mg nicht so gut wie die bisher bei Brustkrebs eingesetzten 15 mg. Somit werden sich die Therapiekosten für Bevacizumab auch nicht reduzieren.

Steger: Entsprechend der bekannten Kontraindikationen der Substanz beim Mammakarzinom wäre ich vorsichtig mit einer Empfehlung, eine Therapieempfehlung kann nur sehr individuell getroffen werden.

Thürlimann: Die Vorsichtsmassnahmen für Bevacizumab müssen eingehalten werden und es fehlt bisher die Information, dass diese Therapie wirksamer und patientinnenfreundlicher ist als andere Taxankombinationen.

Untch: Bei der Empfehlung für eine Bevacizumab-enthaltende Therapie sollte man auf die Nebenwirkungen achten und hinweisen. Dies sind Blutdruckerhöhungen, Proteinurie und in ganz seltenen Fällen Darmblutungen. Patientinnen sollten nach größeren Operationen einen entsprechenden Abstand beim Einsatz des Medikamentes einhalten.

Frage 7: Welche Wirkung entfaltet aus Ihrer Sicht Bevacizumab alleine und wie interagiert es mit Chemotherapie?

Harbek: Ich denke, die Wirkungsweise von Bevacizumab legt nahe, dass gerade gemeinsam mit einer Chemotherapie seine Wirkung besonders gut zum Tragen kommt – durch eine Normalisierung der Tumorgefäße kommt es zu einem besseren Transport der Chemotherapie zum Tumor.

von Minckwitz: Am ehesten sinnvoll erscheint mir die Überprüfung des Einsatzes einer Monotherapie in der adjuvanten Situation über das Ende der Chemotherapie hinaus. Die Interaktion mit Chemotherapie ist absolut unklar.

Steger: Bevacizumab-Monotherapie hat derzeit keine gute Datenlage in der Induktionsphase, doch durchaus positive Ergebnisse als «Erhaltungstherapie». Bezüglich der Interaktion

erscheint besonders das HER2-positive Mammakarzinom interessant, da diese Subgruppe eine vermehrte VEGF-Expression aufweist und auch Synergien zwischen Trastuzumab und Bevacizumab existieren dürften. Laufende palliative, aber auch adjuvante Studien zum HER2-positiven Karzinom (z.B. palliativ AVEREL, adjuvant ABCSG 30 / BETH) und HER2-negativen Karzinom (z.B. palliativ AVADO, adjuvant ABCSG-27 / BEATRICE) sollten auch hier in absehbarer Zukunft mehr Informationen liefern.

Thürlimann: Bevacizumab als Monotherapie ist nicht besonders wirksam. Resultate bezüglich Verträglichkeit von Bevacizumab kombiniert mit Paclitaxel können nicht einfach auf andere Bevacizumab-Kombinationen übertragen werden. Diese Daten müssen in entsprechenden Studien erhoben werden.

Untch: Da Bevacizumab ein monoklonaler Antikörper ist, kann es nach Kombination z.B. mit einer taxanhaltigen Chemotherapie auch als kontinuierliche Monotherapie zur Remissionserhaltung eingesetzt werden. Hierzu sollten aber auch im Alltag mehr klinische Erfahrungen gesammelt werden.

Teilnehmer

Prof. Dr. med. Nadia Harbeck
Frauenklinik der
Technischen Universität München
Ismaninger Strasse 22
81675 München, Germany
E-mail n.harbeck@lrz.tum.de

Prof. Dr. med. Gunter von Minckwitz
Universität Frankfurt und
German Breast Group
GBG Forschungs GmbH
Schleussnerstrasse 42
63263 Neu-Isenburg, Germany
E-mail minckwitz@germanbreastgroup.de

Univ.-Prof. Dr. med. Günther Steger
Medizinische Universität Wien
Klinische Abteilung für Onkologie
Währinger Gürtel 18–20
1090 Wien, Austria
E-mail guenther.steger@meduniwien.ac.at

Prof. Dr. Beat Thürlimann
Kantonsspital St. Gallen
Senologie-Zentrum Ostschweiz
9007 St. Gallen, Switzerland
E-mail beat.thuerlimann@kssg.ch

Prof. Dr. Michael Untch
HELIOS Klinikum Berlin-Buch
Frauenklinik mit Geburtshilfe
Wiltbergstr. 50, 13125 Berlin, Germany
E-mail muntch@berlin.helios-kliniken.de