

3. Münchner Brustkrebs-Symposium

Optimale Therapieführung bei Tyrosinkinaseinhibitoren

München, 28. Oktober 2011 – Das Mammakarzinom ist weltweit der häufigste bösartige Tumor der Brustdrüse des Menschen. Hauptsächlich kommt es bei Frauen vor – nur etwa jede hundertste dieser Krebserkrankungen tritt bei Männern auf. In den westlichen Staaten ist Brustkrebs die häufigste Krebsart bei Frauen. Am Mammakarzinom sterben mehr Frauen als an irgendeiner anderen Krebserkrankung. In Deutschland erkranken jährlich über 55.100 Frauen an Brustkrebs, davon etwa 23.200 im Alter unter 60 Jahren. Die meisten Erkrankungen treten sporadisch auf, es gibt aber sowohl erbliche als auch erworbene Risikofaktoren. Neben der Heilung sind aber der Erhalt der betreffenden Brust und vor allem der Lebensqualität das erklärte Ziel der medizinischen Behandlung. Die Therapie besteht in der Regel in einer an das Erkrankungsstadium angepassten Kombination aus Operation sowie Zytostatika-, Hormon- und Strahlentherapie. Neue Ansätze aus dem Gebiet der Krebsimmuntherapie werden außerdem durch monoklonale Antikörper ermöglicht. Das medizinische Vorgehen basiert in hohem Maß auf Erfahrungen aus Studien und ist in weltweit akzeptierten Leitlinien standardisiert. Zahlreiche nationale und internationale Programme zur Früherkennung und zur strukturierten Behandlung sollen die Mortalität künftig senken.

- 3. Münchner Brustkrebs-Symposium setzt Dialog über moderne Therapien fort
- Brustkrebs ist weltweit die häufigste krebsbedingte Todesursache bei Frauen¹
- Spektrum von Tyverb[®] hat sich kontinuierlich erweitert

Die Münchner Brustkrebs-Symposien haben inzwischen Tradition. Seit 2007 organisiert GlaxoSmithKline das Update im Zweijahresrhythmus. Ziel der Veranstaltungen ist es, neue Erkenntnisse der Grundlagenforschung anhand klinischer Fragestellungen zu diskutieren. Im Rahmen des Vortragsprogramms referierten renommierte Spezialisten u. a. über Leitsymptome, Operative Therapien und Erfahrungen mit systemischen Chemotherapien. Denn trotz einer zunehmend individualisierten Therapie bleibt die Behandlung des HER2-positiven Mammakarzinoms eine Herausforderung.

Brustkrebs: eine schwerwiegende Erkrankung

Weltweit ist Brustkrebs die bei weitem häufigste Krebsart und der am häufigsten zum Tode führende Krebs bei Frauen.¹ Jedes Jahr werden weltweit eine Million neuer Fälle diagnostiziert. In Deutschland erkranken jährlich über 55.100 Frauen an Brustkrebs, davon etwa 23.200 im Alter unter 60 Jahren.² Hat der Tumor bereits Metastasen gebildet, beträgt die durchschnittliche Überlebensdauer etwa zwei bis dreieinhalb Jahre.³ Bei besonders aggressiven Formen von Brustkrebs, wie einer Überexpression des Proteins HER2, ist die Prognose noch schlechter.⁴

Lapatinib + Capecitabin: Kleines Molekül mit großer Wirkung

Mit der Markteinführung des ersten dualen Tyrosinkinase-Inhibitors stand erstmals eine orale anti-HER2-Therapie zur Behandlung des HER2-positiven metastasierten Mammakarzinoms zur Verfügung. Zunächst erhielt Tyverb[®] in Kombination mit Capecitabin die Zulassung zur Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, deren Tumore HER2 überexprimieren. Dabei zeigte diese Kombination eine signifikant verlängerte Zeit bis zur Tumorprogression: 6,2 Monate vs. Capecitabin allein (4,3 Monate, p=0,00013).⁵

Die Patientinnen sollten mit Anthrazyklinen und Taxanen sowie in der metastasierten Situation zusätzlich mit Trastuzumab vorbehandelt sein. Die meisten unerwünschten Wirkungen waren leicht bis mäßig ausgeprägt und die Kombination Lapatinib + Capecitabin ist in der Regel gut verträglich. Heute ist Lapatinib in dieser Kombination weltweit in 74 Ländern zugelassen.⁶ Lapatinib hat sich inzwischen als starker Partner in der Kombination mit Chemotherapien und Aromataseinhibitoren unter Beweis gestellt. Dies zeigt eindrücklich die kontinuierliche Erweiterung des Therapiespektrums, von dem die Patientinnen profitieren.

Lapatinib + Aromataseinhibitor: Hohes Evidenzlevel für chemotherapiefreie Behandlung

Die Zulassung von Lapatinib mit einem Aromataseinhibitor ist seit Juni 2010 eine First-Line-Kombination für postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem und HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, die derzeit nicht für eine Chemotherapie vorgesehen sind. In der Zulassungsstudie zeigte die Kombinations-Therapie Lapatinib + Letrozol gegenüber der Monotherapie mit Letrozol ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben (3,0 vs. 8,2 Monate, p=0,019). Die Nebenwirkungen von Lapatinib + Letrozol waren vorhersagbar und gut beherrschbar.^{7,8}

Die AGO empfiehlt bei ErbB2(HER2)-positivem metastasiertem Mammakarzinom eine Kombinationstherapie mit Lapatinib plus Capecitabin nach Progress unter einer Trastuzumab-haltigen Therapie. Basis hierfür ist die Zulassungsstudie (EGF 100151).

Die Zeit bis zur Progression bei Patientinnen im Kombinationsarm Lapatinib plus Capecitabin betrug 27,6 Wochen. Im Vergleichsarm wurden unter Capecitabin-Monotherapie nur 18,6 Wochen (HR:0,57; p=0,00013) erreicht. In einer retrospektiven Analyse der Studie zeigte sich bei den Patientinnen, die maximal zwei Chemo-Vortherapien erhalten hatten, ein signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie. Dies gilt sowohl hinsichtlich der Zeit bis zur Progression als auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens.

Die aktuellen Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO), bewerten die Kombination von Lapatinib mit Letrozol mit dem Evidenzlevel 1b. Eine solche Klassifizierung erhalten ausschließlich Therapien, die in mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie untersucht wurden und für die Follow-Up-Daten von mehr als 80 Prozent der eingeschlossenen Patienten existieren.⁹

Ausblick

„Trotz der Erfolge von Anti-HER2-Therapien, besteht noch eine große Hürde in der Überwindung von Resistenzen“, sagte Prof. Dr. med. Michael Untch, Chefarzt der Frauenklinik, Helios Kliniken, Berlin. „Anlässlich des 3. Brustkrebs-Symposiums werden wir auch über neue Forschungsergebnisse auf molekularbiologischer Ebene diskutieren, die zu einem besseren Verständnis der Entstehung von Resistenzmechanismen geführt haben“. „Ich bin auf die künftige Rolle von Lapatinib gespannt, welches in den letzten Jahren erfolgreich sein Potenzial unter Beweis gestellt hat.“

Fazit

Schon in der Phase-III-Studie von Cameron gab es Hinweise, dass eine zusätzliche Gabe von Lapatinib zu Capecitabin die Entstehung von ZNS-Metastasen als erstem Ort der Progression deutlich verringern kann⁵. Bachelot et al. präsentierten auf dem ASCO 2011 eindrückliche Daten, die die Wirksamkeit der Kombination bei Hirnmetastasen zeigen. Die Responderate („CNS objective response“) lag bei 67 % und die mediane Zeit bis zur Progression bei 5,5 Monaten. Zusätzlich konnte eine Ganzhirnbestrahlung um median 7,8 Monate hinausgezögert werden. Diese Daten untermauern die Effektivität von Lapatinib bei frühzeitigem Einsatz.

Referenzen

- ¹ Parkin DM, et al. Global cancer statistics, 2002. C A Cancer J Clin. 2005 Mar-Apr;55(2):74-108.
- ² Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut (Hrsg). Krebs in Deutschland – Häufigkeiten und Trends. 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe, Saarbrücken, 2006.
- ³ <http://www.brustkrebs-studien.com/brustkrebs/metastasen3.html>, 24.10.2011.
- ⁴ <http://www.medizinische-genetik.de/index.php?id=6078>, 24.10.2011, 24.10.2011.
- ⁵ Cameron D et al.: A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. Breast Cancer Res Treat 2008; 112: 533–543.
- ⁶ Tyverb[®] Fachinformation, Stand Mai 2011.
- ⁷ Johnston S, Pippen J, Jr., Pivotal X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2009; 27: 5538-46.
- ⁸ Schwarzberg L. et al. [Lapatinib Plus Letrozole as First-Line Therapy for HER-2+ Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. The Oncologist 2010; 15:000-000 www.TheOncologist.com.
- ⁹ AGO-Empfehlungen, Stand März 2011,

Quelle:

3. Münchner Brustkrebs-Symposium „Update 2011“.
München, 29. Oktober 2011 – Veranstalter: GlaxoSmithKline, München.

[+++ ONKOLOGIE-TELEGRAMM +++](#)