

Therapie des metastasierten Mammakarzinoms – nur teuer oder auch besser?

Prof. Dr. med. Nadia Harbeck, Brustzentrum der Universitätsklinik Köln



Metastasierte Erkrankung: Das Mammakarzinom ist eine in der Mehrzahl der Fälle kurativ behandelbare Erkrankung. Dennoch kommt es bei etwa 30% der Patientinnen im Laufe der Zeit zum Auftreten von Fernmetastasen – dann gilt das Mammakarzinom nach heutigem Kenntnisstand als nicht heilbare Erkrankung. Therapieziele bei metastasierter Erkrankung sind heute jedoch neben Symptomkontrolle und Erhalt der Lebensqualität ganz klar auch die Lebensverlängerung.

Leitliniengerechte Therapieführung

Die individuelle Beschwerdesymptomatik, die heterogene Tumorbiologie der Erkrankung sowie die unterschiedlichen Vortherapien in der adjuvanten Situation erschweren allgemeingültige Therapieempfehlungen in der metastasierten Situation. Dennoch sollte die sich hieraus ergebende individualisierte Therapieführung nicht mit einer Beliebigkeit verwechselt werden. Klare Empfehlungen der AGO (www.ago-online.de) und S3-Leitlinien geben den evidenzbasierten Handlungskorridor in der metastasierten Situation vor.

Lokoregionäre Therapieverfahren (Chirurgie, Strahlentherapie, interventionelle Radiotherapie) sind besonders im Stadium der Oligo-Metastasierung und bei langsamer Progression von Bedeutung. Umstritten ist, ob bei primärer Metastasierung, d.h. Stadium M1 bei Primärdiagnose, eine Operation der Brust zwingend indiziert ist. Zahlreiche retrospektive Daten deuten daraufhin, dass eine Brust-Operation bei Erreichen einer R0-Resektion für das Überleben der Patientinnen von Vorteil ist. Ein möglicher Bias dieser retrospektiven Daten, d.h. dass die Operation von den betreuenden Ärzten vermehrt bei Patientinnen mit günstig eingeschätztem Krankheitsverlauf indiziert wurde, kann durch die verfügbare Literatur derzeit nicht völlig entkräftet werden. Eine prospektive Untersuchung dieser Fragestellung gibt es leider nicht. Ein sinnvolles klinisches Vorgehen ist daher sicherlich erst nach Kontrolle der Fernmetastasen durch eine leitliniengerechte Systemtherapie die Resektion des Primärtumors anzustreben.

Für die Systemtherapie stehen verschiedenste endokrine, zytostatische und moderne zielgerichtete Substanzen zur Verfügung, ohne dass ein Goldstandard hinsichtlich ihrer optimalen Sequenz festgelegt wäre. Generell sollte bei Erstauftreten von Metastasen eine histologische Sicherung der Erkrankung angestrebt werden, falls dies technisch und klinisch möglich ist. Insbesondere zur erneuten Bestimmung der therapielevanten Tumorbiologie (ER, PR und HER2) ist dies sinnvoll, da sich nicht nur durch klonale Selektion der Phänotyp der Erkrankung ändern kann, sondern sich insbesondere auch Bestimmungsmethoden und Qualitätskontrolle für diese Faktoren in den letzten Jahren verbessert haben.

Die Auswahl der jeweiligen Systemtherapie erfolgt krankheitsadaptiert und individualisiert. Bei langsamer Progression, hormonrezeptorpositiver Erkrankung oder geringer Tumorlast sollte zunächst einer endokrinen Therapie bzw. Monotherapie gegenüber einer Polychemotherapie der Vorzug gegeben werden. Es gibt keinerlei beweisenden Daten, die zweifelsfrei zeigen, dass eine initiale Kombinationschemotherapie einer sequentiellen, in der Regel besser verträglichen Monotherapie mit modernen Chemotherapeutika hinsichtlich des Überlebens überlegen ist.

Bei HER2-positiver Erkrankung ist Trastuzumab obligater Bestandteil der Therapie. Nach Fortschreiten der Erkrankung kann entweder Trastuzumab unter Wechsel der Chemotherapie fortgesetzt werden (treatment beyond progression) oder auf eine Lapatinib-Therapie (zugelassen mit Capecitabine) umgestellt werden. Bei HER2-negativer Erkrankung ist die Kombination einer taxanhaltigen Chemotherapie mit dem Angiogenesehemmer Bevacizumab eine effektive Therapieoption, die – falls indiziert – aufgrund der nur moderaten Therapieerfolge bei fortgeschrittener Erkrankung first-line eingesetzt werden sollte.

Als mögliche Alternative zur Bisphosphonattherapie kann sich der s.c. verabreichte RANK-L-Antikörper Denosumab erweisen, entsprechende Studien, z.B. im direkten Vergleich mit Zoledronat, laufen derzeit.

Der Einsatz der neuen zielgerichteten Therapeutika sollte unbedingt evidenzbasiert erfolgen. Aufgrund von potentiellen Medikamenteninteraktionen, v.a. bei sog. small molecules, kann es durch experimentelle Kombinationen in der Routinetherapie zu schweren, unvorhersehbaren Nebenwirkungen kommen. Diese potentielle Gefährdung der Patientinnen und die doch substantiellen Kosten bei ggf. nicht nachgewiesenermaßen wirksamen Therapie-Regimen sind angesichts der Vielfalt evidenzbasierter Therapieoptionen beim metastasierten Mammakarzinom nicht vertretbar.

Kosten und Nutzen für Patientinnen

Während beim frühen Mammakarzinom eine Verbesserung des Überlebens in Abhängigkeit vom Diagnosezeitpunkt gezeigt werden kann und Patientinnen mit Primärdiagnose in den letzten Jahren länger überleben als Pa-

tientinnen mit der Primärdiagnose vor 20–30 Jahren, so ist für die metastasierte Erkrankung ein solcher Trend in den Daten des Tumorregisters München (www.tumorregister-muenchen.de) derzeit nicht erkennbar. Diesem Fehlen eines dokumentierten Fortschrittes bezüglich Überlebenszeit stehen heute steigende Kosten bei den neuentwickelten Therapeutika gegenüber. Dennoch ist es sicher nicht angebracht, Fortschritt bei der Medikamentenentwicklung und insbesondere den Einsatz neuer zielgerichteter Substanzen generell abzulehnen. Therapiefortschritte der letzten Jahre sind in den epidemiologischen Registerdaten noch nicht manifest. Auch sind in klinischen Phase-III-Studien bei der metastasierten Erkrankung Überlebensvorteile nur schwer nachweisbar, da die Therapie nach Progression kaum standardisierbar ist. Überdies haben einige Studien, die einen solchen Überlebensvorteil gezeigt haben, Patientinnen im Standardarm die neue, experimentelle Substanz vorenthalten, was ein Cross-over-Anteil von < 20% deutlich macht. Daher gilt ein substantieller Benefit hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens, wie auch auf dem ASCO 2008 von Vertretern der FDA (amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration) diskutiert, als durchaus zulassungsrelevanter Nutzen. Die Gesamtüberlebensdaten sollten jedoch keine höhere Toxizität der neuen Therapie erkennen lassen. Last but not least sind andere Weiterentwicklungen der letzten Jahre wie der Einsatz gut verträglicher, effektiver Monotherapie – auch in oraler Applikationsform – oder die

Entscheidung zwischen ähnlich effektiven Therapeutika anhand des für die Patientin akzeptablen Nebenwirkungsprofils (Stichwort Haarverlust) in rein auf Überleben ausgerichteten Effektivitätsanalysen nicht abgebildet, jedoch aus Patientinnensicht durchaus als Fortschritt zu bezeichnen.

Die Teilnahme an klinischen Studien bei der metastasierten Erkrankung ermöglicht Patientinnen den frühen Zugang zu neuen Medikamenten. Ein besonderes Augenmerk sollte hierbei jedoch auf die begleitende Entwicklung von Biomarkern gelegt werden, die ein Ansprechen neuer zielgerichteter Therapien vorhersagen. Das Beispiel Trastuzumab (Herceptin®) zeigt, dass beim Einsatz dieser neuen Substanzen in einem vorselektierten Kollektiv Überlebensvorteile trotz eines hohen Cross-over-Anteils erwartet werden können. Ob die anderen derzeit beim metastasierten Mammakarzinom zugelassenen zielgerichteten Therapien, wie Bevacizumab oder Lapatinib, ein so fundamentaler Bestandteil der Therapie wie Trastuzumab werden und welche neue Therapeutika, wie z.B. Sunitinib, Sorafenib oder Pertuzumab, die sich derzeit in Phase-III-Studien befinden, sich etablieren können, bleibt abzuwarten. Neben Wirksamkeit spielt hier sicherlich die Verträglichkeit eine entscheidende Rolle. Derzeit können neue zielgerichtete Therapeutika die konventionellen Therapieformen (Chemo-, endokrine Therapie) ergänzen, aber nicht ersetzen.

Auf dem diesjährigen Senologie-Kongress werden all diese Aspekte der leitliniengerechten Therapieführung beim metastasierten Mammakarzinom vor dem Hintergrund neuer Studiendaten vom ACSO 2009 diskutiert werden.

PROGRAMM

Freitag, 12. Juni 2009
08.45–10.15, Raum 1

Post-ASCO-Symposium

Zytostatische und zielgerichtete Therapie – ein zunehmend festes Duo nach dem ASCO

J. W. Janni (Düsseldorf)

Therapie des metastasierten Mammakarzinoms – nur teuer oder auch besser?

N. Harbeck (Köln)



Jorge Pardo