

Medikamente in der Therapie des Mammakarzinoms

Michael Untch, B. Böttcher, St. Kahlert, G.Konecny, C. Nestle-Krämling, J. Bauerfeind, H. Hepp, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Ludwig-Maximilians-Universität München im Klinikum Großhadern

Das Mammakarzinom ist die häufigste bösartige Erkrankung der Frau. Jährlich erkranken ca. 50.000 Frauen in Deutschland neu. Das Mammakarzinom ist oft eine primär systemische Erkrankung mit früh einsetzender okkult Metastasierung. Deshalb sind systemische Therapieansätze bereits in der Primärtherapie von besonderer Bedeutung. Hierbei haben sich Zytostatika und hormonell wirksame Substanzen bewährt. In der Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group von 1992 in der 133 randomisierte Untersuchungen zur Therapie des Mammakarzinoms ausgewertet wurden, konnte gezeigt werden, daß durch eine Chemotherapie die Prognose der prämenopausalen Patientin und durch eine Hormontherapie die Prognose der postmenopausalen Patientin verbessert werden kann (1). Eine aktuelle Auswertung dieser Daten zeigte auch einen nachweisbaren positiven Effekt einer Chemotherapie bei postmenopausalen und einer hormonellen Therapie bei prämenopausalen Patientinnen. Um die individuelle Prognose einer Patientin besser abschätzen zu können, werden Prognosefaktoren wie Nodalstatus, Grading, Tumorgröße, Hormonrezeptorenstatus und Menopausenstatus herangezogen.

Bei nodalpositiven Patientinnen und bei nodalnegativen Patientinnen mit ungünstigen Prognosefaktoren ist der Einsatz einer adjuvanten Therapie unumstritten. Hierbei haben sich Polychemotherapieschemata wie CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil), EC (Epirubicin, Cyclophosphamid) oder AC (Adriamycin, Cyclophosphamid) bewährt. Bonadonna et al. (2) zeigte, daß nach 20 Jahren Follow-up bei prämenopausalen, nodalpositiven Patientinnen eine Polychemotherapie mit Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil (CMF) zu einer absoluten Reduktion der Mortalität um 23% führt. Anthracyclinhaltige Kombinationen scheinen bei erhöhtem Rezidivrisiko vorteilhafter zu sein (3). Neue Therapieansätze wie Dosisescalation und Dosisintensivierung sind vielversprechend, müssen jedoch im Rahmen von Studien noch genauer untersucht werden. Bei Patientinnen mit ausgedehntem Lymphknotenbefall

werden Hochdosistherapiekonzepte mit peripherer Stammzelltransplantation durchgeführt. Peters und Gianni berichten in retrospektiven Untersuchungen von therapeutischen Erfolgen mit adjuvanter Hochdosistherapie (93% Rezidivfreiheit nach 24 Monaten in der Studie von Gianni und 72% Rezidivfreiheit nach 40 Monaten in der Studie von Peters), die angesichts der schlechten Ergebnissen bei Behandlung von Patientinnen mit sehr hohem Rezidivrisiko mit Standardschemata, vielversprechend sind. Ergebnisse aus randomisierten prospektiven Studien, die den Vorteil einer Hochdosistherapie zeigen, liegen bisher nicht vor. Patientinnen sollten eine Hochdosistherapie nur im Rahmen von klinischen Studien erhalten.

Neben den Zytostatika stehen in der adjuvanten Situation auch hormonell wirksame Substanzen zur Verfügung. Bereits 1896 hatte Beatson die Erfahrung gemacht, daß die Ovariectomie bei prämenopausalen Frauen mit Mammakarzinom zu einer günstigen Beeinflussung der Erkrankung führt. Die Scottish Breast Cancer Trials Group hat gezeigt, daß ovarielle Suppression durch Ovariectomie oder Radiatio gegenüber adjuvanter Chemotherapie mit CMF keinen Unterschied im rezidivfreien oder Gesamtüberleben zur Folge hat (4).

Diese Ergebnisse werden z.Z. bei prämenopausalen Patientinnen in zwei Studien überprüft, in denen der Einsatz von GnRH-Analoga (Leuprorelin oder Goserelin) mit einer konventionellen CMF-Therapie verglichen wird. Diese Medikamente bewirken eine Senkung der Östradiolwerte auf postmenopausales Niveau.

Tamoxifen hat seinen festen Platz in der Therapie der postmenopausalen Patientin sowohl bei nodalpositiven als auch nodalnegativen und v.a. bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen. Auch bei postmenopausalen hormonrezeptornegativen Patientinnen zeigt Tamoxifen noch einen positiven Effekt, der allerdings deutlich niedriger ist als bei rezeptorpositiven Patientinnen. Tamoxifen führt bei allen Patientinnen außer bei prämenopausalen rezeptornegativen Patientinnen zu einem sig-

nifikant verlängertem krankheitsfreien Intervall und Überleben (5). Weiterhin senkt Tamoxifen die Inzidenz kontralateraler Mammakarzinome um ca. 30% (5). Als Dauer der Einnahme werden 5 Jahre empfohlen.

Tamoxifen hat neben seiner antiöstrogenen Wirkung als partieller Agonist auch östrogene Eigenschaften. Es kommt unter Tamoxifentherapie zu einer Beeinflussung der trabekulären Knochendichte und zur Senkung der Osteoporoseinzidenz, zur Senkung des Cholesterinspiegels und damit zur Senkung der kardiovaskulären Morbidität. Nebenwirkungen wie Hitzewallungen, Fluor vaginalis, thromboembolische Komplikationen, Kopfschmerzen, Depressionen und Sehstörungen werden beschrieben. Das Risiko unter Tamoxifentherapie ein Endometriumkarzinom zu entwickeln, scheint leicht erhöht. Die Inzidenz erhöht sich jährlich von 0,2/1000 auf 1,7/1000 unter Tamoxifeneinnahme. Sicherheitshalber sollte eine vaginalsonographische Kontrolle des Endometriums unter Tamoxifen erfolgen. Der therapeutische Nutzen überwiegt jedoch bei weitem gegenüber dem geringen Risiko einer möglichen Endometriumkarzinominduktion. Mit der Fragestellung, ob durch Tamoxifeneinnahme die Mammakarzinominzidenz gesenkt werden kann, wurden in der NSABP-P1-Studie von 1992 bis 1997 in den USA 13.388 Frauen mit erhöhtem Mammakarzinomrisiko untersucht (hauptsächlich wegen Mammakarzinomen in der Familie). Nach ersten Angaben scheint die Tamoxifeneinnahme in einer Hochrisikogruppe zu einer Reduzierung der Mammakarzinominzidenz von 154 auf 85 Fälle um 45% zu führen (45% Reduktion des relativen Risikos) (6).

Zum jetzigen Zeitpunkt ist das metastasierte Mammakarzinom nicht heilbar. Daher sollte bei der Therapie neben dem Versuch der Lebenszeitverlängerung die Erhaltung bzw. die Verbesserung der Lebensqualität im Vordergrund stehen. Auch in der metastasierten Situation kommen Zytostatika und hormonell wirksame Substanzen zum Einsatz. Hierfür eignen sich Zytostatika wie Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluorouracil, Epirubicin, Vinorelbine oder Mitomycin als Monothera-

pie mit Remissionsraten von 15-30%. Durch Kombinationstherapien konnte die Rate der Remissionen auf 30-60% gesteigert werden.

Als neuere Substanzen bei Antrazyklinresistenz sind die Taxane Paclitaxel und Docetaxel zugelassen. Taxane hemmen den Abbau der zellulären Mikrotubuli und wirken antiproliferativ. In einer Studie des Memorial Sloan Kettering Cancer Centers in New York konnten bei metastasierten Patientinnen nach einer vorausgegangenen Chemotherapie noch Remissionsraten von 38%, nach zwei von 32% und nach drei vorausgegangenen Chemotherapien noch von 17% gefunden werden (7). Auch Kombinationstherapien mit Antrazyklinen zeigten hohe Ansprechraten. Neben der Myelotoxizität ist die Neurotoxizität eine limitierende Nebenwirkung. Auch Taxotere erreicht beim metastasierten Mammakarzinom vergleichbar hohe Remissionsraten (8).

Im metastasierten Stadium spielen nebenwirkungsärmere Substanzen mit neuen Wirkungsmechanismen eine wichtige Rolle. Gemcitabine ist ein Pyrimidin-Antimetabolit. Es wird als Gemcitabintriphosphat in die DNA eingebaut und führt zu einem irreversiblen Abbruch der DNS-Synthese. Ansprechraten bis 32% werden berichtet (9). Ein besonderer Vorteil scheint das seltene Auftreten von Nausea, Emesis und Alopezie zu sein. Die Anwendung erfolgt bisher in Studien.

Vinorelbin ist ein weiteres Medikament zur Behandlung des Mammakarzinoms. Vinorelbin führt durch seine Bindung an Tubulin zu einer Polymerisationshemmung. Durch einen funktionsuntüchtigen Spindelapparat werden die sich teilenden Tumorzellen in der Metaphase blockiert und sterben ab. Das semisynthetische Vinca-Alkaloid Vinorelbin ist weniger neurotoxisch als Vincristin. Allerdings besteht eine deutliche Myelotoxizität. Auch hier finden sich Ansprechraten zwischen 20%-30% bzw. 40%-50% bei vorbehandelten bzw. nicht vorbehandelten Patientinnen (10). Navelbine ist für das antrazyklinresistente metastasierte Mammakarzinom in Deutschland zugelassen.

Topotecan ist ein halbsynthetisches Camptotecinderivat und ein spezifischer Inhibitor der Topoisomerase I. Topotecan bildet Komplexe mit der Topoisomerase I und einem DNS-Strang und stört die weitere Replikation. Für den Einsatz von Topotecan bei der Behandlung des Mammakarzinoms liegen noch wenige Daten vor. Aufgrund der relativ hohen Liquorgängigkeit wird Topotecan z.Z. in Studien bei der Behandlung des cerebral metastasierten Mammakarzinoms getestet. Die im Liquor gemessenen Konzentrationen erreichen ca. 45% der Plasmakonzentration. Die Hämatotoxizität von Topotecan ist allerdings hoch.

In der metastasierten Situation eignen sich insbesondere bei Patientinnen ohne Beschwerdesymptomatik Tamoxifen bzw. GnRH-Analoga zur Therapie. Diese hormonell wirksamen Substanzen stehen aufgrund ihrer geringen Nebenwirkungen an erster Stelle in der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms (11). Bei Progression unter Tamoxifen kann als second-line-Therapie ein weiteres Ansprechen durch die sog. Aromatasehemmer erreicht werden. Diese unterdrücken die Umwandlung von Androstendion zu Östron. Dadurch erfolgt eine Senkung des peripheren Östrogenspiegels als auch eine lokale Östrogensuppression. Der Vorteil der neuen selektiven Aromatasehemmer Formestan, Anastrozol und Letrozol gegenüber dem unspezifischen Aromatasehemmer Aminoglutethimid ist die Nichtbeeinflussung der adrenalen Corticoid- und Mineralocorticoidsynthese. Somit muß keine Cortisonsubstitution mehr erfolgen. Vorteile des Anastrozols und des Letrozols gegenüber dem Formestan liegen in ihrer oralen Applikationsform. Es werden Ansprechraten von bis zu 40% erreicht (12).

Als third-line-Therapie in der endokrinen Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms werden Gestagene Medroxyprogesteronacetat (MPA) und Megestrolacetat (MA) eingesetzt. Hier liegen die mittleren Ansprechraten bei 28%-33% (13). Die unter Gestagentherapie auftretende Gewichtszunahme hat bei der konsumierenden Erkrankung häufig noch eine erwünschte roborierende Wirkung.

Prädiktive Faktoren um das Ansprechen auf eine Therapie abschätzen zu können, sind die Hormonrezeptoren und evtl. auch c-erbB-2 (HER2/neu). C-erbB-2 ist ein Protoonkogen und ein Homolog des EGF-Rezeptors (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor). Es gibt Hinweise, daß eine Überexpression von c-erbB-2 mit einer Chemo- und Hormontherapieresistenz assoziiert ist (14). C-erbB-2 ist bei ca. 30% aller Mammakarzinome überexprimiert und spielt eine entscheidende Rolle in der Karzinogenese des Mammakarzinoms. Wahrscheinlich kann die Chemo- bzw. Hormonresistenz durch Antikörper gegen c-erbB-2 durchbrochen werden. In einer randomisierten internationalen prospektiven Pise-III-Studie wurde bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom und c-erbB-2-Überexpression ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen c-erbB-2 (Herceptin) in Kombination mit einer Chemotherapie untersucht. Durch Hinzunahme des c-erbB-2-Antikörpers konnte die Ansprechrate signifikant von 36 auf 62% verbessert und die mittlere Remissionsdauer von 5.5 Monaten auf 8.6 Monate gesteigert werden (15).

Literatur

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. *Lancet* 339:71-85 (1992)
2. Bonadonna, G., Valagussa, P., Moliterni, A. et al.: Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in node-positive breast cancer. The results of 20 years of follow-up. *N. Engl. J. Med.* 332: 901-906, 1995
3. Coombes, R.C., Bliss, J.M., Wils, J. et al.: Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in premenopausal women with axillary node-positive operable breast cancer: results of a randomized trial. The International Collaborative Cancer Group. *J. Clin. Oncol.* 14(1): 35-45, 1996
4. Scottish Cancer Trials Breast Group and ICRF Breast Unit, Guy's Hospital, London: Adjuvant ovarian ablation versus CMF chemotherapy in premenopausal women with pathological stage II breast carcinoma: the Scottish Trial. *Lancet* 341:1293-1298, 1993
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 351: 1451-1467, 1998
6. Wickerham, D.L., Costantino, J.C., Fisher, B., et al. The initial results from NSABP-Protocol P-1: A clinical trial to determine worth of tamoxifen for preventing breast cancer in women at increa-

Jahrestagung des Verbandes Deutscher Biologen e.V.

gemeinsam mit dem Deutschen Hygiene-Museum Dresden und
der Sächsischen Landeszentrale für politische Bildung

Zum Stand der modernen Biotechnologie in Deutschland

Schirmherr: Ministerpräsident Sachsens Prof. Dr. Kurt Biedenkopf

Dresden, 22.–24.10.1998

sed risk. Proceedings of ASCO Vol 17 (1998)
Abstr. 3a

7. Holmes FA., Valero V., Theriault, RL. et al:
Phase II trial of taxol in metastatic breast cancer
refractory to multiple prior treatments. Proc. Am.
Soc. Clin. Onkol. 12: 94, 1993

8. Fumoleau, P., Chevallier, B., Karbrat, P. et al.:
First line chemotherapie with taxotere in advanced
breast cancer: A phase II study of the EORTC
clinical screening group. Proc. Am. Soc. Clin. Onkol.
12: 56, 1993

9. Possinger, K., Carmichael, J., Philipp, P. et al:
Experience with gemcitabine. ESO Monographs,
Innovative Antimetabolites in Solid Tumors. Berlin,
Springer, 33-35, 1994

10. Hortobagyi, GN.: Future directions for Vinorelbine
(Navelbine). Semin. Oncol. 22 (Suppl. 5): 80-86,
1995

11. Untch, M., Fuchs, W., Kreinberg, R.: Clinical
efficacy of leuprorelin acetate monthly depot in
premenopausal patients with metastatic breast
cancer. Oncol. Rep. 4: 717-21, 1997

12. Jonat, W., Howell, A., Blomquist, C., et al.: A
randomized trial comparing two doses of the new
selektive aromatase inhibitor Anastrozole (Arimidex)
with megestrol acetate in postmenopausal
patients with advanced breast cancer. Eur. J. Cancer
32A: 404-412, 1996

13. Parnes, HL., Abrams, JS., Tchekmedyan, NS.,
et al.: A phase I/II study of high dose megestrol
acetate in the treatment of metastatic breast
cancer. Breast Cancer Res. Treat. 18: 171,
1991

14. Untch, M., Konecny, G., Lebeau, A., et al.
Dose-Intensification (DI) of anthracycline in the
adjuvant treatment of high risk breast cancer
(HRBC) and c-erbB-2 overexpression. Proceedings
of ASCO Vol 17 (1998) Abstr. 395

15. Slamon, D., Paton, V., Byjymonde, T., et al.
Addition of herceptin (humanized anti-her2
antibody to first line chemotherapy for her2 overexpressing
metastatic breast cancer (her2+MBC) markedly
increases antitumor activity: a randomized
multinational controlled phase III trial. Proceedings
of ASCO Vol 17 (1998) Abstr. 377

Korrespondenzadresse

OA Dr. med. Michael Untch
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe der Ludwig Maximilians
Universität am Klinikum Großhadern,
München, Großhadern
Tel 089-7095-2849
Fax 089-7095-2841
untch@gyn.med.uni-muenchen.de

Donnerstag, 22.10.98

18.00 Sonderöffnung der Ausstellung „Gen-Welten • Werkstatt Mensch?“ im
Deutschen Hygiene-Museum (für Tagungsteilnehmer freier Eintritt)
Abendveranstaltung (freier Eintritt)
Musikalische Einleitung: Preisträger des Wettbewerbes „Jugend musiziert“
Begrüßung und Verleihung der Karl-von-Frisch-Abiturienten-Preise 1998
des LV Sachsen durch den VDBiol-Präsidenten Prof. Dr. Karl Daumer, München
Öffentlicher Vortrag: Aufklärung des menschlichen Genoms:
Alte und neue Rätsel der Humanbiologie – Perspektiven und Verantwortung
Prof. Dr. Jens Reich, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlin
Moderation: Prof. Dr. Heinz Penzlin, VDBiol-Vizepräsident, Universität Jena

Freitag, 23.10.98

9.00 **Eröffnungsveranstaltung**
Begrüßung: Klaus Vogel (Museumsdirektor des Deutschen Hygiene-Museums)
Eröffnung: Prof. Dr. Jochen Oehler (TU Dresden, VDBiol-LV Sachsen)
Grußworte: Prof. Dr. Kurt Biedenkopf (Ministerpräsident Sachsens),
Prof. Dr. Achim Mehlhorn (Rektor TU Dresden),
Prof. Dr. Herwig Gutzeit (Prodekan Biologie TU Dresden),
Dr. Herbert Wagner (Oberbürgermeister von Dresden)
Verleihung des Hörlein- und VDBiol-Studienpreises durch OStR Klein, Hannover
Ehrung von Herrn Dr. Manfred Gärtner, Dresden, mit der Treviranus-Medaille

11.00 **Bioinformatik**
Schlüssel zum Verständnis genomischer Baupläne
Dr. Hans-Werner Mewes, MPI für Biochemie, Martinsried
Moderation: Prof. Dr. Gerhard Rödel, Institut für Genetik, TU Dresden

12.00 **Biomedizin**
Neue Therapiemöglichkeiten durch Gentechnik
Prof. Dr. Rolf Werner, Boehringer-Ingelheim, Biberach
Moderation: Prof. Dr. Michael Kasper, Institut für Anatomie der medizinischen
Fakultät, TU Dresden

14.30 **Pflanzenbiotechnologie**
Neue Entwicklungen und Wege in den Markt
Prof. Dr. Lothar Willmitzer, MPI für Pflanzenphysiologie, Berlin-Golm
Moderation: Dr. Viola Hanke, Bundesanstalt für Züchtungsforschung, Pillnitz

15.30 **Biotechnologische Unternehmen in Deutschland im Aufbruch**
Dr. Lutz Müller-Kuhrt, AnalytiCon, Potsdam
Vorsitzender der Vereinigung Deutscher Biotechnologie-Unternehmen
Korreferat: Unternehmer der Umgebung
Moderation: Dr. Rüdiger Marquardt, VDBiol-Vizepräsident, Frankfurt/M.

17.00 **Biotechnologie – Vermarktung und Verantwortung**
Podiumsgespräch der Referenten, des Referatsleiters Biotechnologie im
sächsischen Ministerium für Umwelt und Landesentwicklung und des Plenums
Moderation: Dr. Barbara Ritzert, ProScientia Wissenschaftsagentur, Pöcking

20.00 Gesellschaftsabend im „Italienischen Dörfchen“ am Theaterplatz

Samstag, 24.10.98

9.00 Berufsfeldentwicklung für Biologen (Prof. Dr. K. Daumer, München)
Öffentliche Mitgliederhauptversammlung und Vorstandswahl
Vorstellung der VDBiol-Sektionen und -Arbeitskreise mit Aussprache
12.30 Führung durch die Ausstellung „Gen-Welten • Werkstatt Mensch?“ im
Deutschen Hygiene-Museum in parallelen Kleingruppen

Anmeldung (nur schriftlich)

bis spätestens 15. September 1998:

VDBiol Ortsausschuß, Prof. Dr. Jochen Oehler, TU Dresden,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Arbeitsgruppe Neurobiologie,
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden