

# Metastasiertes Mammacarcinom.

---

**Christoph C. Zielinski**



**Klinische Abteilung für Onkologie und  
Klinik für innere Medizin I,  
Medizinische Universität und  
Allgemeines Krankenhaus, Wien**

**und**



**Central European Cooperative Oncology Group  
([www.cecog.org](http://www.cecog.org))**

# Biologische Charakteristika von Mammacarcinomen.

---

- **Luminal (A and B)** – hormonell abhängig
- **Her-2/neu überexprimierend** – Her-2-abhängig
- **Basal** – tripel-negativ, BRCA-verwandt

# Klinische Charakteristika von Mammacarcinomen.

Beslija et al, Ann. Oncol. 20: 1771, 2009

<b>Prognostischer Faktor</b>	<b>Günstig</b>	<b>Ungünstig</b>
<b>Performance Status</b>	<b>Gut</b>	<b>Schlecht</b>
<b>Metastasen</b>	<b>Knochen, Bindegewebe</b>	<b>Viszeral</b>
<b>Metastasenzahl</b>	<b>Oligo</b>	<b>Poly</b>
<b>Hormonrezeptorstatus</b>	<b>Positiv</b>	<b>Negativ</b>
<b>Her-2/Neu status</b>	<b>Negativ</b>	<b>Positiv (Relativierung in der Trastuzumab- Ära)</b>
<b>Erkrankungsfreies Intervall</b>	<b>&gt; 2 Jahre</b>	<b>&lt; 2 Jahre</b>
<b>Adjuvante Therapie</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b>
<b>Therapie bei Metastas.</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b>

# Überlebensdauer bei Metastasierung in Abhängigkeit vom Subtyp

H: Kennecke et al., J Clin Oncol 28: 3271, 2010

**3.726 Patientinnen;  
mittlere Beobachtung: 14.8 Jahre**

**Mittlere Überlebensdauer bei Metastasierung:**

- **Luminal A: 2.2 Jahre**
- **Her-2 positiv: 0.7 Jahre**
- **Basal: 0.5 Jahre (p<0.001)**

# Entscheidungskriterien für Therapie

Beslija et al, Ann. Oncol. 20: 1771, 2009

- **Hormonrezeptorstatus des Primärtumors oder seiner Metastasen**
- **HER-2/neu Status**
- **Dauer des erkrankungsfreien Intervalls (<2 vs. >2 Jahre)**
- **Metastasenlokalisierung (viszeral vs. non-viszeral)**
- **Vorangegangene Therapien, ihre Effektivität und Toxizität**
- **Symptome**
- **Präferenzen der Patientin**
- **zu erwartende Nebenwirkungen**
- **Verfügbarkeit der Therapie**

# Biologische Charakteristika von Mammacarcinomen: Targets.

---

- Hormonrezeptoren
- Her-2/neu
- VEGF

# Tumorcharakteristika und Therapiewahl

## Metastasiertes Mammacarcinom

**HER2<sup>+++</sup>/FISH<sup>+</sup>**  
**(15-20%)**

**ER<sup>+</sup> und/oder PgR<sup>+</sup>**  
**(30-70 %)**

**HER2<sup>negativ</sup> &**  
**HR<sup>negativ</sup>**  
**(10 - 20%)**

**Trastuzumab  
+ Chemotherapie  
(+ Hormontherapie)**

**Hormontherapie  
+ Chemotherapie**

**Chemotherapie**

# Erstlinienchemotherapie bei metastasiertem Mammacarcinom

- Anthrazykline und Taxane sind feste Bestandteile adjuvanter Therapie bei Mammacarcinom<sup>1,2</sup>. Während ihre Verwendung in der adjuvanten Therapie zunimmt, nimmt sie bei Metastasierung ab.
- Der resultierende hohe Anteil von Patientinnen mit Therapieresistenz bestimmt die Therapieauswahl bei Metastasierung.<sup>3</sup>
- Wünsche der Patientin und Lebensqualität müssen dabei ebenso berücksichtigt werden.

<sup>1</sup>Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 1998;

<sup>2</sup>De Laurentiis et al. JCO 2008;

<sup>3</sup>Verma et al. Oncologist 2008

# Chemotherapie bei metastasiertem Mammacarcinom: Grundsätzliches

---

Monotherapie **vs.**

Polychemotherapie **vs.**

Chemotherapie + « Biologic »

# Biologische Charakteristika von Mammacarcinomen: Therapiekonsequenzen

- **Luminal (A and B)** – hormonell abhängig  
**Therapie:** endokrin (Postmenopause: präferentiell AI) bis zur endokrinen Unabhängigkeit gefolgt von Chemotherapie
- **Her-2/neu-überexprimierend** – Her-2-abhängig  
**Therapie:** Trastuzumab-enthaltend; Her-2-Blockade
- **Basal** – tripel negativ, BRCA-verwandt.  
**Therapie:** Chemotherapie (Sensitivitäts-abhängig, PARP-Inhibition)

# Empfehlungen zur Chemotherapie des metastasierten Mammacarcinom: Anthrazykline und Taxane

- **Keine Vorbehandlung mit Anthrazyklinen:**  
Anthrazyklin-enthaltende Chemotherapie
- **Anthrazyklin- und Taxan-Vortherapie >12 Monate:**  
Reinduktionsversuch unter Beachtung der  
kumulativen Anthrazyklindosis
- **Präferenz für Anthrazyklin-Taxan-Kombinationen für  
Erstlinien-Therapie symptomatischer Patientinnen  
und / oder rasch fortschreitender Metastasierung.**

# Erstlinien-Therapie bei Anthrazyklin-Vorbehandlung

## - Monotherapie

Capecitabine

Docetaxel\*

Paclitaxel

Liposomal enkapsuliertes Doxorubicin

Vinorelbine

(Abraxane)

(Ixabepilone)

## - Polytherapie

Docetaxel + Capecitabine\*

Paclitaxel + Gemcitabine\*

Docetaxel + Gemcitabine

..... + Trastuzumab\*

Paclitaxel + Bevacizumab

Docetaxel + Bevacizumab

Capecitabine + Bevacizumab

..... + PARP Inhibitor

\* signifikante Verlängerung  
des OS in einer Phase III Studie

# Cochrane Review von 37 randomisierten Studien

S. Carrick et al., Cochrane Database Syst. Rev. 2005; CD003372

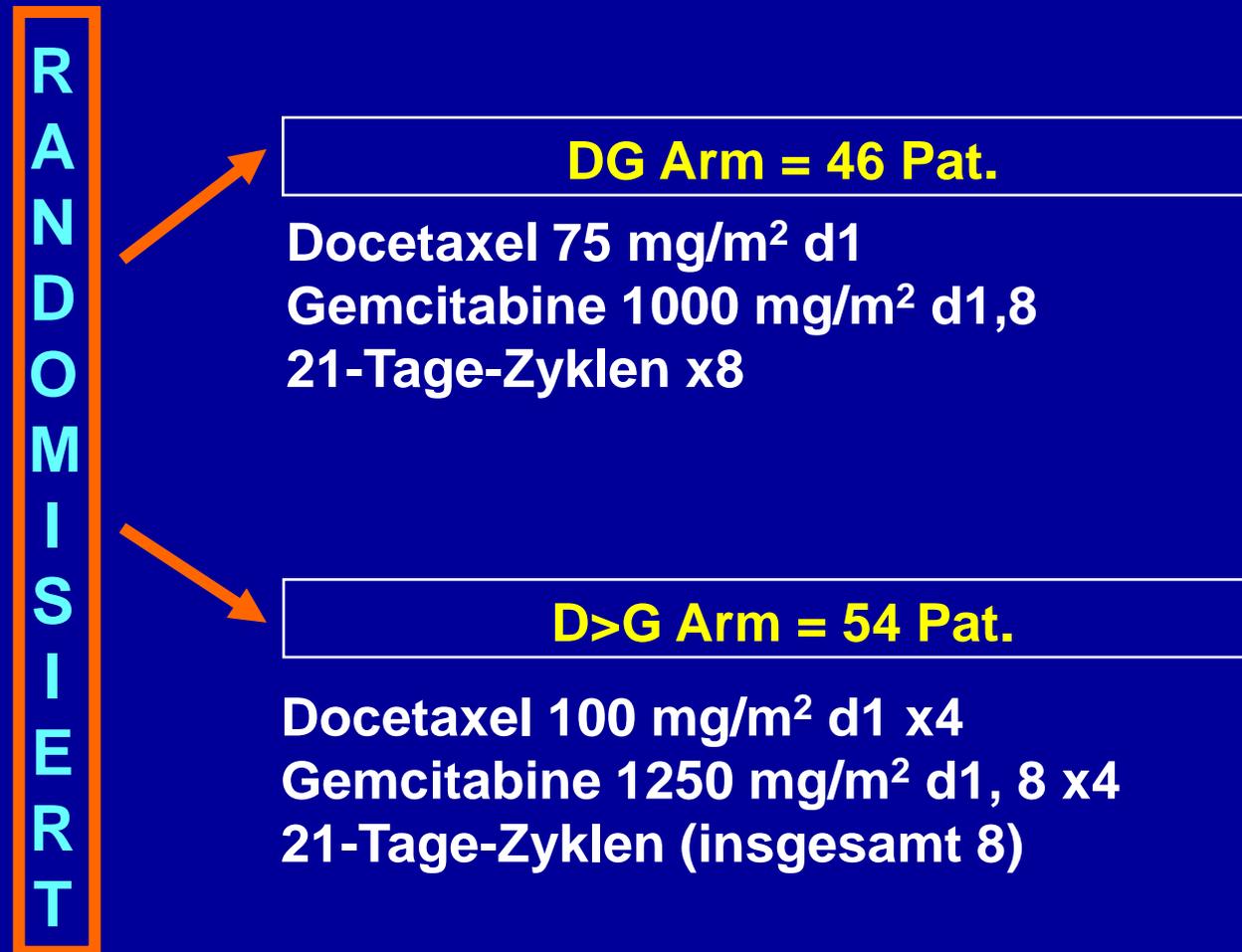
## Poly- vs. Monochemotherapie

	HR	p
<b>Gesamtüberleben</b>	<b>0.88</b>	<b>&lt; 0.0001</b>
<b>Zeit bis Erkrankungsprogredienz</b>	<b>0.78</b>	<b>&lt; 0.00001</b>
<b>Ansprechrate</b>	<b>1.28</b>	<b>&lt; 0.00001</b>

**ABER** erhöhte Toxizität mit Polychemotherapie

(Leukopenie, Alopezie, Nausea, Erbrechen)

# Konkomitantes Docetaxel + Gemcitabine (DG) vs. sequentielles Docetaxel gefolgt von Gemcitabine (D>G): Eine randomisierte Phase III CECOG Studie



# Konkomitantes DG vs. sequentielles D>G: Hämatologische CTC-NCI Grad 3 & 4 Toxizität

	<b>DG</b> (n=46)	<b>D&gt;G</b> (n=53)	<b>p</b>
<b>Leukopenie</b>	<b>29%</b>	<b>68%</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Neutropenie</b>	<b>49%</b>	<b>83%</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Thrombozytopenie</b>	<b>4%*</b>	<b>0%</b>	<b>0.2</b>

**\*G3**

# Therapietoxizität vs. Therapieeffektivität bei Monochemotherapie

---

- 1. Wahl der Substanz**
- 2. Wahl der Dosis**
- 3. Wahl des Verabreichungsmodus**

# Therapiepräferenz nach Toxizitäten

## Beispiel der Effektivität von Capecitabine vs. Paclitaxel

	Capecitabine (n=22)	Paclitaxel (n=19)
<b>Response rate (%)</b>	<b>36</b>	<b>26</b>
95% CI	(17–59)	(9–51)
<b>Complete response (%)</b>	<b>14</b>	<b>0</b>
<b>Median OS (months)</b>	<b>7.6</b>	<b>9.4</b>
95% CI	(3.5–13.5)	(6.1–10.2)
<b>Median TTP (months)</b>	<b>3.0</b>	<b>3.1</b>
95% CI	(1.4–6.6)	(2.5–6.5)
<b>Response duration (months)</b>	<b>&gt;9.4</b>	<b>&gt;9.4</b>

# Effektivität in Abhängigkeit von der Capecitabine-Dosis bei mit Anthrazyklin und Taxan vorbehandelten Patientinnen.

C. Zielinski et al., Ann. Oncol. 2010, Mar 23. Epub

	Registrierte Anfangsdosis		Reduzierte Anfangsdosis
	Breite in großen Phase II Studien	Breite in großen randomisierten Phase III Studien	Breite in retrospektiven und prospektiven Studien
ORR, %	15–28	19–29	17–24
CBR (CR+PR+SD), %	57–63	52–67	47–69
*PFS Mediane TTP, Mon.	3.1–4.6	3.8*–5.0	3.5–5
Medianes OS, Mon.	10.1–15.9	14.5–15.6	24.3

# CALGB 9840: Multivariates logistisches Regressionsmodell: Ansprechrate auf wöchentliches vs. 3-wöchiges Paclitaxel

Variable	Vergleich	Odds Ratio	Signifikanz
Therapie- modus	wöchentlich vs. 3-wöchig	2.60	0.0024

# Reinduktion mit Taxanen oder liposomalem Anthrazyklin nach Anthrazyklin- / Taxan-Vorbehandlung

Substanz	n	ORR, %	Mediane TTP, Monate	Medianes OS, Monate
<i>Nab</i> -paclitaxel <sup>1</sup>	181	15	3.5*	9.2
Paclitaxel (96-Stunden Infusion) <sup>2</sup>	26	27	Nicht berichtet	
Paclitaxel (80mg/m <sup>2</sup> /Woche) <sup>3</sup>	176	17	3.7	12.6
Docetaxel <sup>4</sup>	44	18	3.0	10.5
†Ixabepilone plus capecitabine <sup>5,6</sup>	369	35	5.8*	Nicht erreicht
PLD (Anthrazyklin-Vorbehandlung) <sup>7</sup>	79	24	3.6	12.3
PLD (Taxan-refraktär) <sup>8</sup>	150	10	2.9*	11.0
PLD + Vinorelbine <sup>9</sup>	34	35	7.0	13.0
PLD + Gemcitabine <sup>10</sup>	53	51	Nicht berichtet	
PLD + Cyclophosphamid <sup>11</sup>	63	38	12.2	16.5

<sup>1</sup>Blum et al. Clin Breast Cancer 2007; <sup>2</sup>Seidman et al. JCO 1996; <sup>3</sup>Perez et al. JCO 2001

<sup>4</sup>Valero et al. JCO 1998; <sup>5</sup>Thomas et al. JCO 2007a; <sup>6</sup>Thomas et al. JCO 2007b

<sup>7</sup>Al-Batran et al. Br J Cancer 2006; <sup>8</sup>Keller et al. JCO 2004; <sup>9</sup>Martin et al. Clin Breast Cancer 2004

<sup>10</sup>Del Barco et al. Breast Cancer Res Treat 2009; <sup>11</sup>Trudeau et al. JCO 2009

# Erstlinien-Therapie bei Anthrazyklin-Vorbehandlung

## - Monotherapie

Capecitabine

Docetaxel\*

Paclitaxel

Liposomal enkapsuliertes Doxorubicin

Vinorelbine

(Abraxane)

(Ixabepilone)

## - Polytherapie

Docetaxel + Capecitabine\*

Paclitaxel + Gemcitabine\*

Docetaxel + Gemcitabine

..... + Trastuzumab\*

Paclitaxel + Bevacizumab

Docetaxel + Bevacizumab

Capecitabine + Bevacizumab

..... + PARP Inhibitor

\* signifikante Verlängerung  
des OS in einer Phase III Studie

# Polytherapie: Prinzipielle Optionen

---

1. Polychemotherapie
2. Chemotherapie + « Biological »

# Gemcitabine + Paclitaxel vs. Paclitaxel: Gesamtüberleben

A.S. Melemed et al., ASCO Breast Cancer Symp. 2007: 150

<b>Zeitpunkt (Monate)</b>	<b>GT</b>	<b>T</b>	<b>p-Wert</b>
<b>12</b>	<b>71%</b>	<b>61%</b>	<b>0.019</b>
<b>18</b>	<b>52%</b>	<b>42%</b>	<b>0.032</b>
<b>24</b>	<b>40%</b>	<b>32%</b>	<b>0.046</b>
<b>30</b>	<b>31%</b>	<b>22%</b>	<b>0.046</b>
<b>36</b>	<b>22%</b>	<b>18%</b>	<b>0.376</b>

# **Einfluss der Verabreichungsdauer der Erstlinienchemotherapie auf den Krankheitsverlauf.\***

**11 randomisierte Studien mit Vergleich von kurzer vs. protrahierter Chemotherapie-Dauer:**

**Längere CT-Dauer assoziiert mit**

**34%iger Reduktion der Wahrscheinlichkeit der Krankheitsprogression**

**(HR 0.66, CI 0.61-0.72;  $p < 0.0001$ )**

**8%iger Reduktion des Todesrisikos**

**(HR 0.92, CI 0.84-1.00;  $p = 0.06$ )**

\* A. Gennari et al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 28, 1023; 2010

# Erstlinien-Therapie bei Anthrazyklin-Vorbehandlung

## - Monotherapie

Capecitabine

Docetaxel\*

Paclitaxel

Liposomal enkapsuliertes Doxorubicin

Vinorelbine

(Abraxane)

(Ixabepilone)

## - Polytherapie

Docetaxel + Capecitabine\*

Paclitaxel + Gemcitabine\*

Docetaxel + Gemcitabine

..... + Trastuzumab\*

Paclitaxel + Bevacizumab

Docetaxel + Bevacizumab

Capecitabine + Bevacizumab

..... + PARP Inhibitor

\* signifikante Verlängerung  
des OS in einer Phase III Studie

# Biologische Charakteristika von Mammacarcinomen: Targets.

---

- Hormonrezeptoren
- Her-2/neu
- VEGF

# Biologische Charakteristika von Mammacarcinomen.

---

- Luminal (A and B) – hormonell abhängig
- **Her-2/neu überexprimierend** – Her-2-abhängig
- Basal – tripel-negativ, BRCA-verwandt

# Trastuzumab-hältige Therapieoptionen bei Her-2/neu überexprimierendem MBC.

## 1<sup>st</sup>-Linientherapie:

- Monotherapie
- Kombinationen mit zytotoxischen Substanzen
  - Monochemotherapie
  - Polychemotherapie
- Kombination mit Aromataseinhibitoren

## 2t- und >2t-Linientherapie:

- Kombinationen mit Chemotherapie, Tyrosinkinase-Inhibitoren oder Antikörpern

# Mittlere Index-Werte für Kombinationen von Chemotherapeutika mit Trastuzumab *in vitro*

D. Pegram and G. Konecny, J. Natl. Cancer Inst. 96: 725, 2004

Substanz	Kombinationsindex ( $<1 = \text{Synergie}$ )	p Wert	Interaktion
Vinorelbin	0.24 - 0.78	$<0.034$	Synergie
Docetaxel	0.3 - 0.6	$<0.001$	Synergie
Carboplatin	0.32 - 0.53	$<0.001$	Synergie
Gemcitabine	niedrig konzentriert		Synergie
Cyclophosphamid	0.38 - 0.73	0.01	Synergie
Docetaxel + Carboplatin	0.09	$<0.001$	Synergie
Epirubicin	$0.75 \pm 0.1$	0.057	Addition
Paclitaxel	$0.91 \pm 0.23$	0.21	Addition

# Prognose von Patientinnen mit Mammacarcinom im Stadium IV in Abhängigkeit von HER-2 Status und Trastuzumab.

S.S. Dawood et al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2008: 1018.

**2091 Patientinnen mit Mammacarcinom Stadium IV**

**Retrospektive Analyse 1991-2007**

**118 (5.6%) Patientinnen: Her-2/*neu* positiv, kein Trastuzumab**

**191 (9.1%) Patientinnen: Her-2/*neu* positiv, mit Trastuzumab**

**1.782 (85.3%) Patientinnen: Her-2/*neu* negativ**

**Multivarianzanalyse: Therapie mit Trastuzumab bei Her-2/*neu*-Positivität führte im Vergleich mit Her-2/*neu*-negativer Erkrankung zu einer 44% Reduktion des Risikos an MC zu sterben (HR 0.56,  $p < 0.0001$ ).**

# Biologische Charakteristika von Mammacarcinomen: Targets.

---

- Hormonrezeptoren
- Her-2/neu
- **VEGF**



# Phase III Studien von Bevacizumab und Chemotherapie in der Erstlinien-Therapie des Mammacarcinoms Stadium IV

---

## Bevacizumab +

1. Paclitaxel (Miller et al., NEJM 2007)
2. Docetaxel (Miles et al., ASCO 2008)
3. Ribbon-1 Trial (Taxan-, Anthrazyklin-basierende Chemotherapie, Capecitabine; ASCO 2009)

# Bevacizumab plus Taxane: Einfluss auf Progressionsfreiheit (PFS)

	E2100 <sup>1</sup>		AVADO <sup>2</sup>		
	P (n=354)	Bev. 10 <sup>a</sup> + P (n=368)	Placebo + D (n=241)	Bev. 7.5 <sup>b</sup> + D (n=248)	Bev. 15 <sup>b</sup> + D (n=247)
<b>Stratifizierte HR (95% CI) p Wert</b>		0.48 (0.39-0.61) <0.0001		0.80 (0.54-0.89) 0.045	0.67 (0.48-0.78) <0.001
<b>Median, Monate</b>	5.8	11.3	8.2	9.0	10.1

<sup>a</sup>mg/kg q2w; <sup>b</sup>mg/kg q3w

<sup>1</sup>Klencke et al, ASCO 2008; <sup>2</sup>Miles et al, JCO 2010

# CECOG: TURANDOT Studiendesign

I. Lang et al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2010

- HER2-Negativität
- Erstlinien-Chemotherapie für metastasierende Erkrankung
- Vorhergehende (neo)adjuvante Chemotherapie erlaubt, sofern  $\geq 6$  Monate vor Randomisierung ( $\geq 12$  Monate für Taxane-hältige Therapie)
- Adjuvante Radiotherapie erlaubt, wenn  $\geq 6$  Monate vor Randomisierung

**Randomisierung**

```
graph LR; A[Randomisierung] --> B[Arm A]; A --> C[Arm B];
```

**Arm A**  
Paclitaxel 90mg/m<sup>2</sup> i.v.,  
Tage 1, 8, 15 +  
Bevacizumab 10mg/kg i.v.,  
Tage 1, 15 alle 4 Wochen

**Arm B**  
Capecitabine 2,000mg/m<sup>2</sup> p.o.  
Tage 1–14 + Bevacizumab  
15mg/kg i.v., Tag 1 alle 3  
Wochen

# TURANDOT: Grad 3/4 Toxizitäten

I. Lang et al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2010

n (%)	Arm A Paclitaxel + Bev (n=87)	Arm B Capecitabine + Bev (n=80)
Pats. mit >1 Toxizität	28 (32.2)	25 (31.3)
Hypersensitivität	2 (2.3)	0
Diarrhö	1 (1.1)	7 (8.8)
HFS	0	5 (6.3)
Hyperglykämie	2 (2.3)	0
Arthralgie	0	3 (3.8)
TVT	0	2 (2.5)
Neutropenie	12 (13.8)	1 (1.3)
Leukopenie	2 (2.3)	0
Hypertonie	0	2 (2.5)

# Biologische Charakteristika von Mammacarcinomen.

---

- Luminal (A and B) – hormonell abhängig
- Her-2/neu überexprimierend – Her-2-abhängig
- **Basal** – tripel-negativ, BRCA-verwandt

# PARP-Inhibitor BSI-201 bei tripel-negativem metastasierenden Mammacarcinom.

O'Shaughnessy et al., Proc. Am Soc. Clin. Oncol. 2009

- Randomisierte Phase II Studie
- 123 Patientinnen randomisiert
  - Arm A: Gemcitabine + Carboplatin , n=62, vs.
  - Arm B: Gemcitabine + Carboplatin + BSI-201, n=61

## Vorteil für Arm B:

- Clinical Benefit Rate: 21% vs. 62%; p=0.0002
- ORR: 16% vs. 48%; p=0.002
- PFS: 3.3 Monate vs. 6.9 Monate; HR: 0.342; p<0.0001
- OS: 5.7 Monate vs. 9.2 Monate; HR: 0.348; p=0.0005

# Schlussfolgerungen

**Ansprechraten, Progressionsfreiheit und Gesamtüberleben können bei metastasiertem Mammacarcinom durch eine Vielzahl endokriner, chemotherapeutischer und „biologischer“ Therapien verbessert werden.**

**Gesamtüberleben: Level I Evidenz für Verbesserung bei Anthrazyklin-vorbehandelten Patientinnen durch Taxan- und bei Her-2/neu-Positivität –durch Trastuzumab-basierte Kombinationen. PARP-Inhibition bei tripel-Negativität eine vielversprechende Zukunftshoffnung.**

**Patientinnen mit Mammacarcinom im Stadium IV sollten entsprechende Therapie unter Bedachtnahme auf ihre Toxizität und die resultierende Lebensqualität erhalten.**