

Chemotherapie und integrative Therapie

Brustkrebs

Dr. med. Martina Stauch
Onkologische Schwerpunktpraxis Kronach
Patiententag 16.06.2008



Therapiebestandteile

Operation

Antihormontherapie

Antikörpertherapie

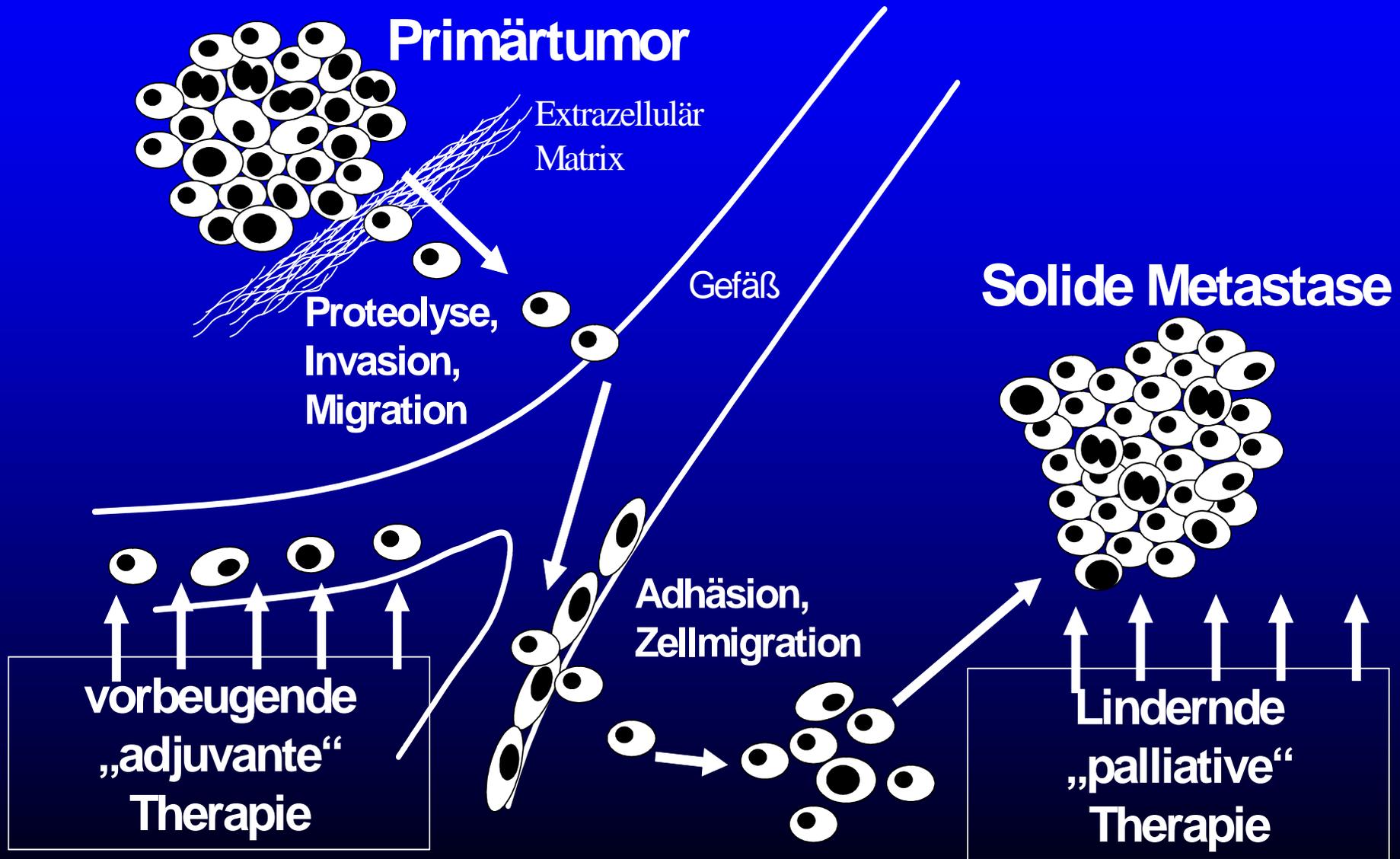
**Diagnose
Brustkrebs**

Strahlentherapie

Chemotherapie

Alternative Therapien

Brustkrebs ist eine systemische Erkrankung und betrifft den ganzen Körper !



Wann werden Medikamente eingesetzt?

- Die Therapie wird individuell für jede Patientin festgelegt – abhängig von Ausdehnung und Eigenschaften des Brustkrebs

Neoadjuvant Vor der Operation

Ziele:

- Tumor verkleinern
- Brusterhaltende OP ermöglichen
- Rückfall verhindern
- Dauerhafte Heilung

Vor der Operation

Adjuvant Nach der Operation

Ziele:

- Rückfall verhindern
- Dauerhafte Heilung

Nach der Operation

Metastasiert Absiedelungen behandeln

Ziele:

- Fortschreiten verhindern
- Leben verlängern
- Lebensqualität erhalten
- Schmerzen lindern

Bei Rückfall

Anhand welcher Informationen wird die weitere Therapie festgelegt?

- Tumorgroße
- Lymphknotenbefall
- Hormonrezeptorprofil
- Mikroskopische Tumorbeurteilung
- Alter der Patientin

→ Zunehmende risikoadaptierte Individualisierung

Risikogruppen

Niedrig Risiko	Mittleres Risiko	Hohes Risiko
<p data-bbox="367 405 862 596">pN0 sowie alle der folgenden Kriterien</p> <ul data-bbox="367 699 846 1326" style="list-style-type: none">•Tumorgroße max. 2cm•Differenzierung (G1)•Keine Gefäßinvasion•ER/PR positiv•Her2/neu-negativ•Alter \geq 35 Jahre	<p data-bbox="904 405 1368 660">pN0 sowie mind. eines der folgenden Kriterien</p> <ul data-bbox="904 767 1402 1394" style="list-style-type: none">•Tumorgroße >2cm•Differenzierung (G2/G3)•Gefäßinvasion•Her2/neu-positiv•Alter $<$ 35 Jahre oder•pN+ (1-3) und Her2/neu .negativ	<p data-bbox="1449 405 1700 533">pN + (1-3) Und</p> <ul data-bbox="1449 715 1895 986" style="list-style-type: none">•Her2/neu-positiv oder•pN+(≥ 4N)

Adjuvante Antihormontherapie

- Erhöht Heilungschancen beim frühen Brustkrebs
- Verlangsamt Tumorzellwachstum beim fortgeschrittenen Brustkrebs
- Zwei Drittel aller Brustkrebserkrankungen
 - Hormonsensitiv
 - Hormonrezeptor positiv
- Antihormone stoppen oder verzögern das Zellwachstum



Antihormtherapien

Blockade der Hormonwirkung auf Krebszelle

Tamoxifen
Faslodex

Blockade der enzymatischen Umwandlung
von Hormonvorstufen

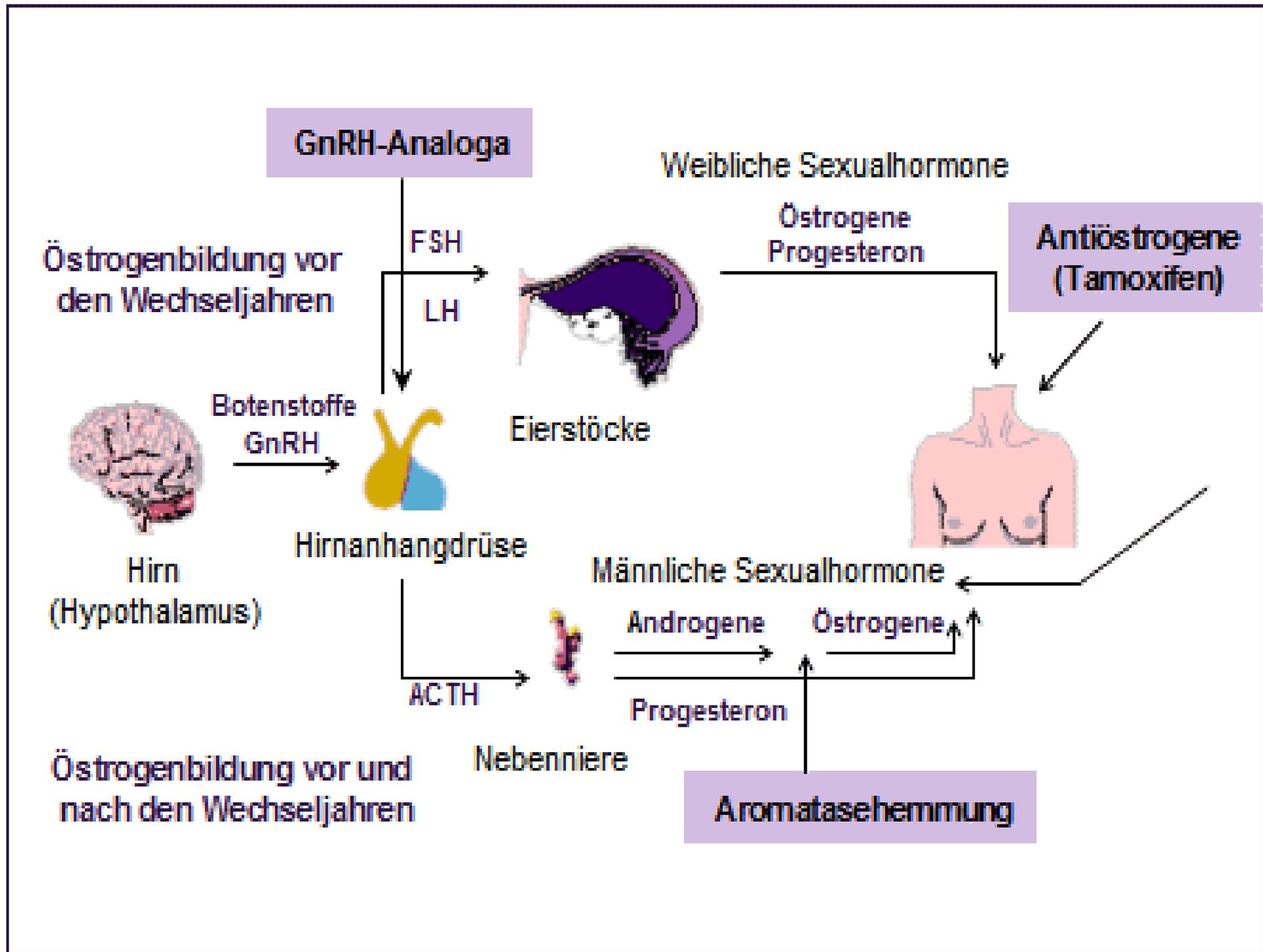
Aromatasehemmer (AI)

Blockade der Botenstoffe vom Gehirn

GnRH-Analoga
Zoladex

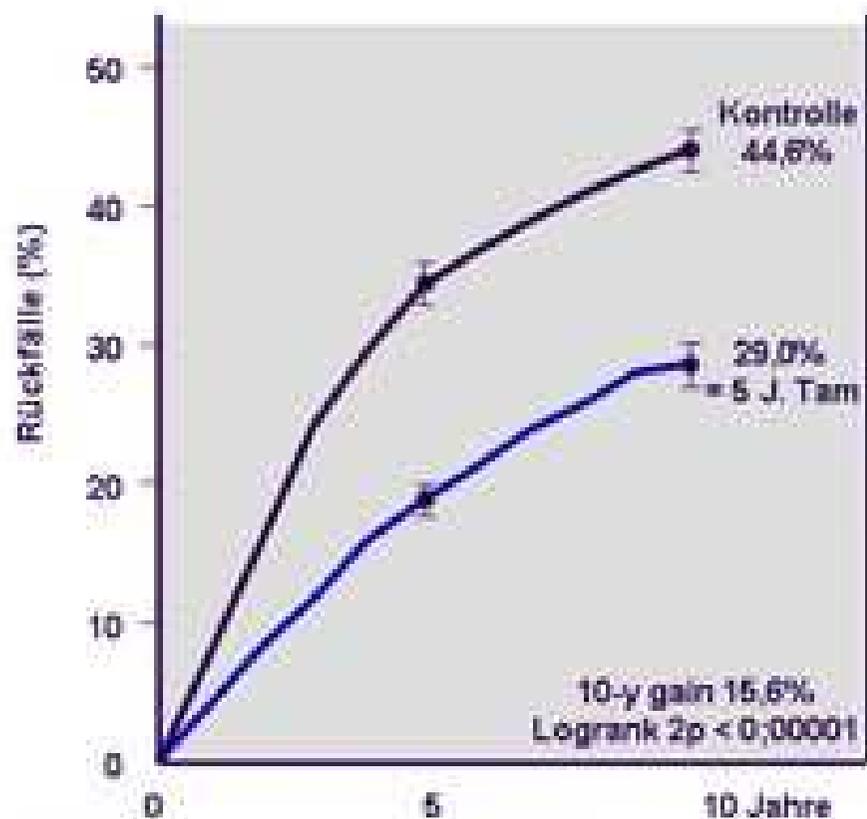
Blockade der Eierstocksfunktion (nur bei
gebärfähigen Frauen)

Chirurgisch
(Eierstocksentfernung)
Medikamentös

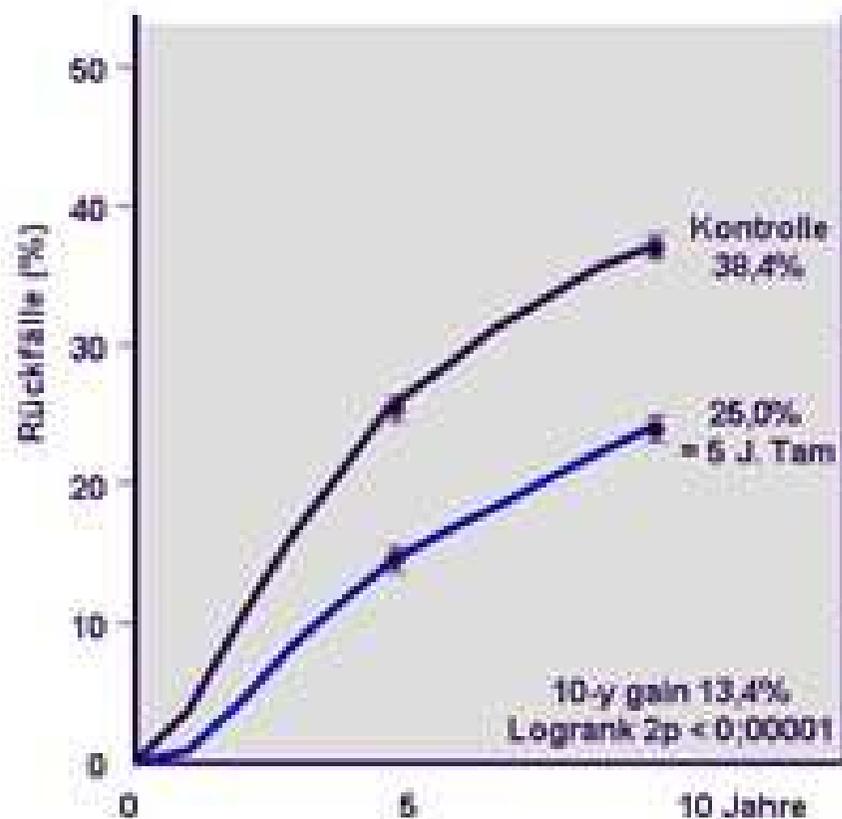


5 Jahre Tamoxifen versus keine Therapie bei ER+: Rückfälle

ER+, PgR-am

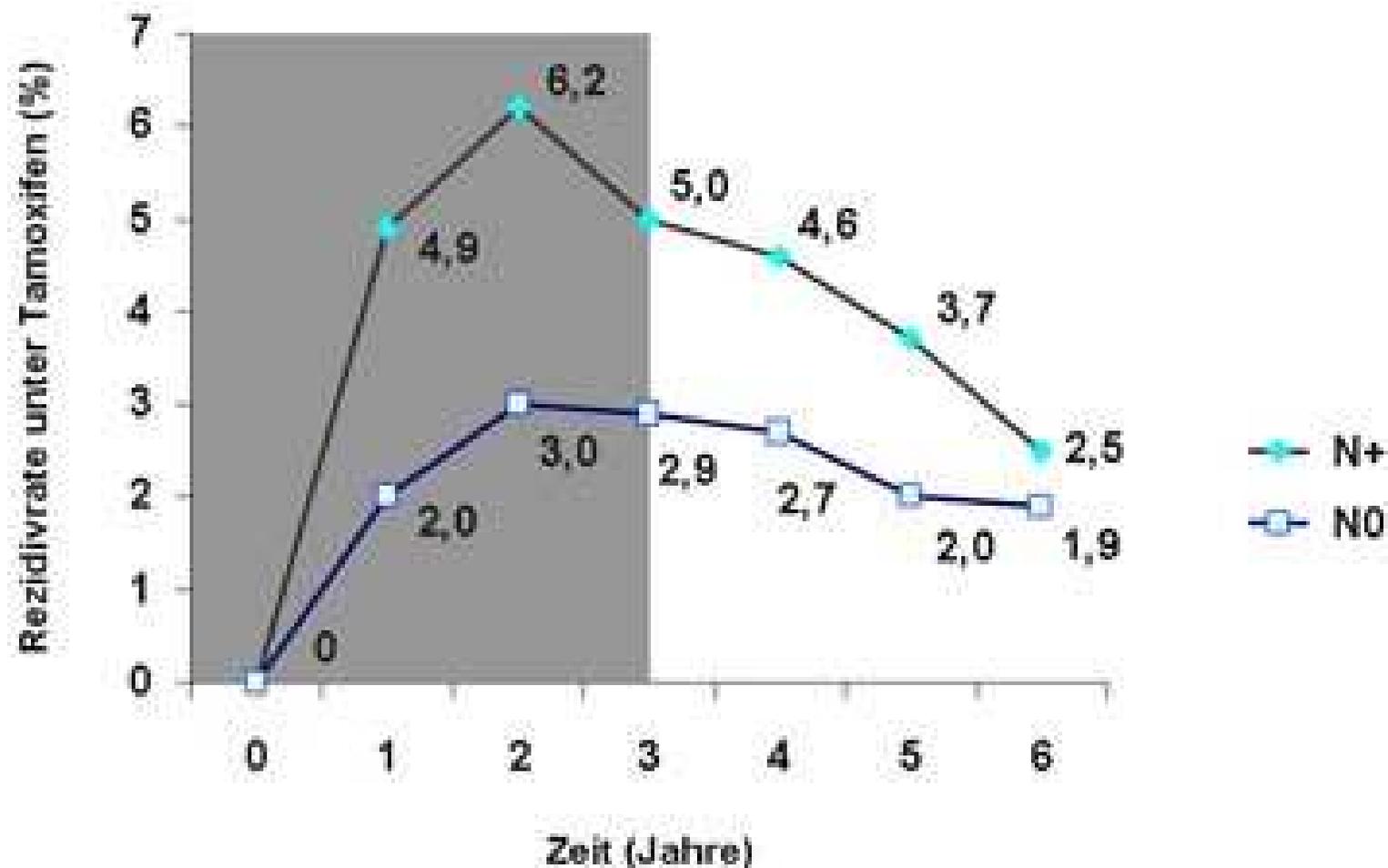


ER+, PgR+

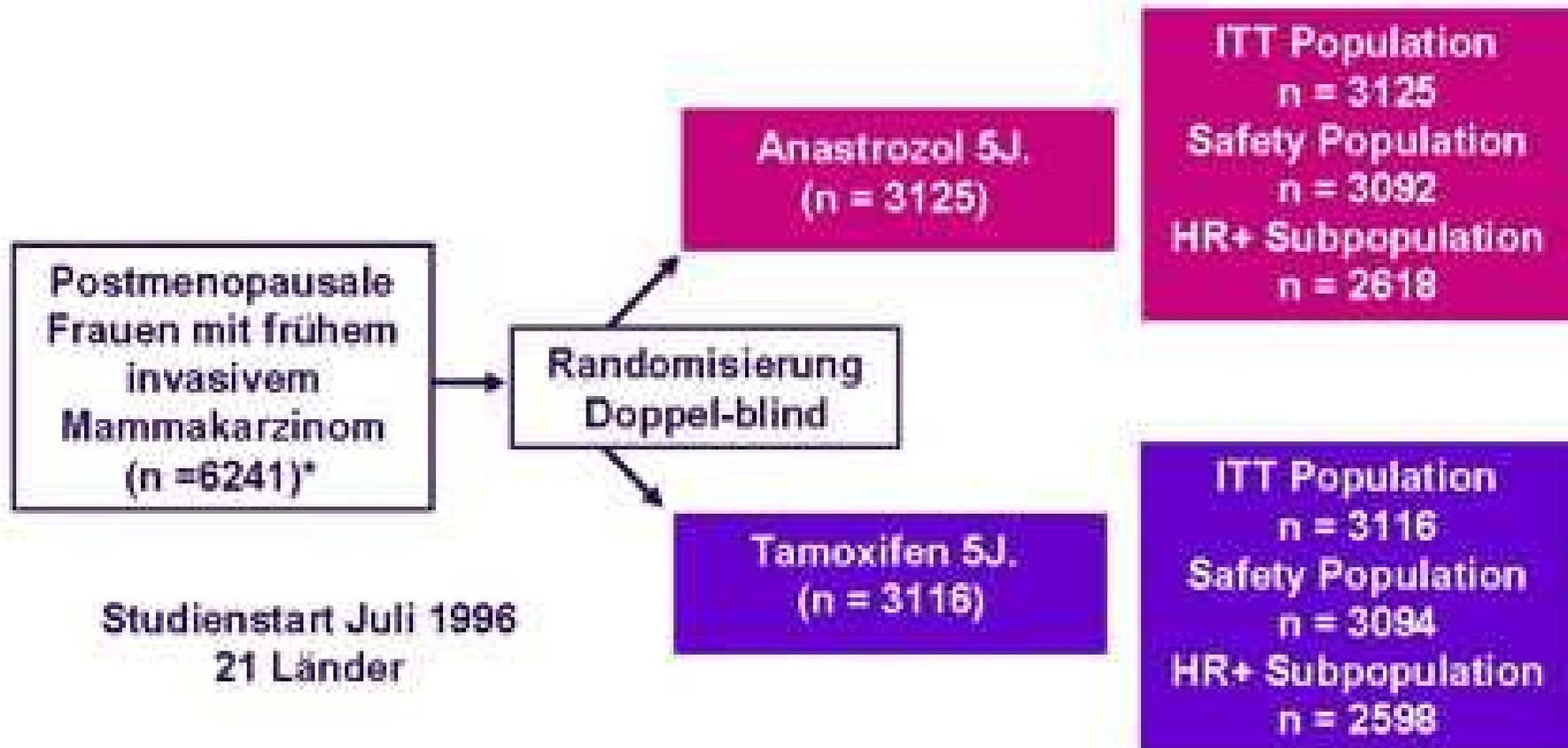


ER, Östrogenrezeptor; PgR, Progesteronrezeptor

Deutliche Reduktion des Rückfallrisikos durch Tamoxifen, aber hohes Restrisiko insbesondere in den ersten 2-3 Jahren



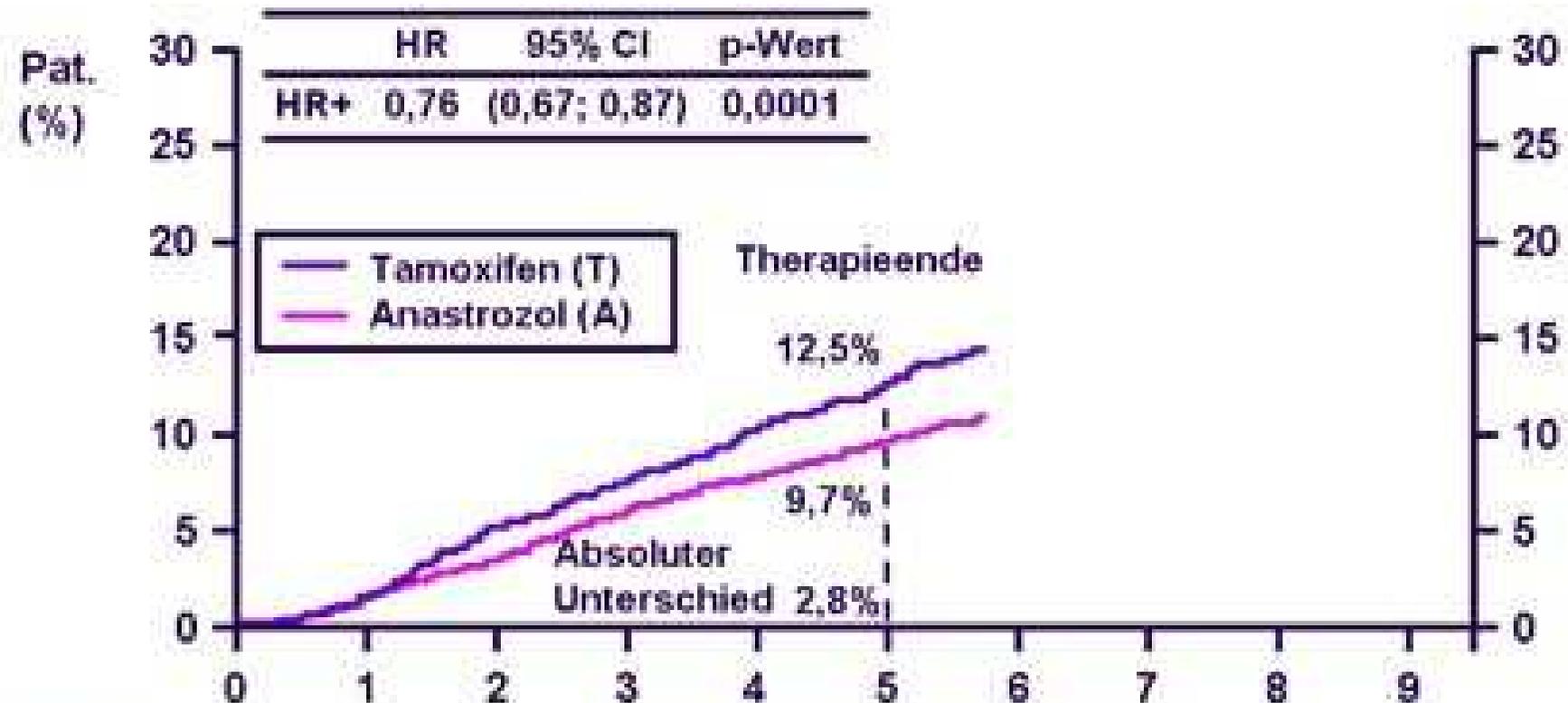
ATAC - 100-Monatsanalyse



ITT: Intent-to-treat; HR+: Hormonrezeptor-positiv
*ohne Kombinationsarm (frühzeitig beendet)

Signifikanter Vorteil für Anastrozol versus Tamoxifen nach 5 Jahren

Zeit bis zum Rückfall (TTR) - HR+ Patientinnen

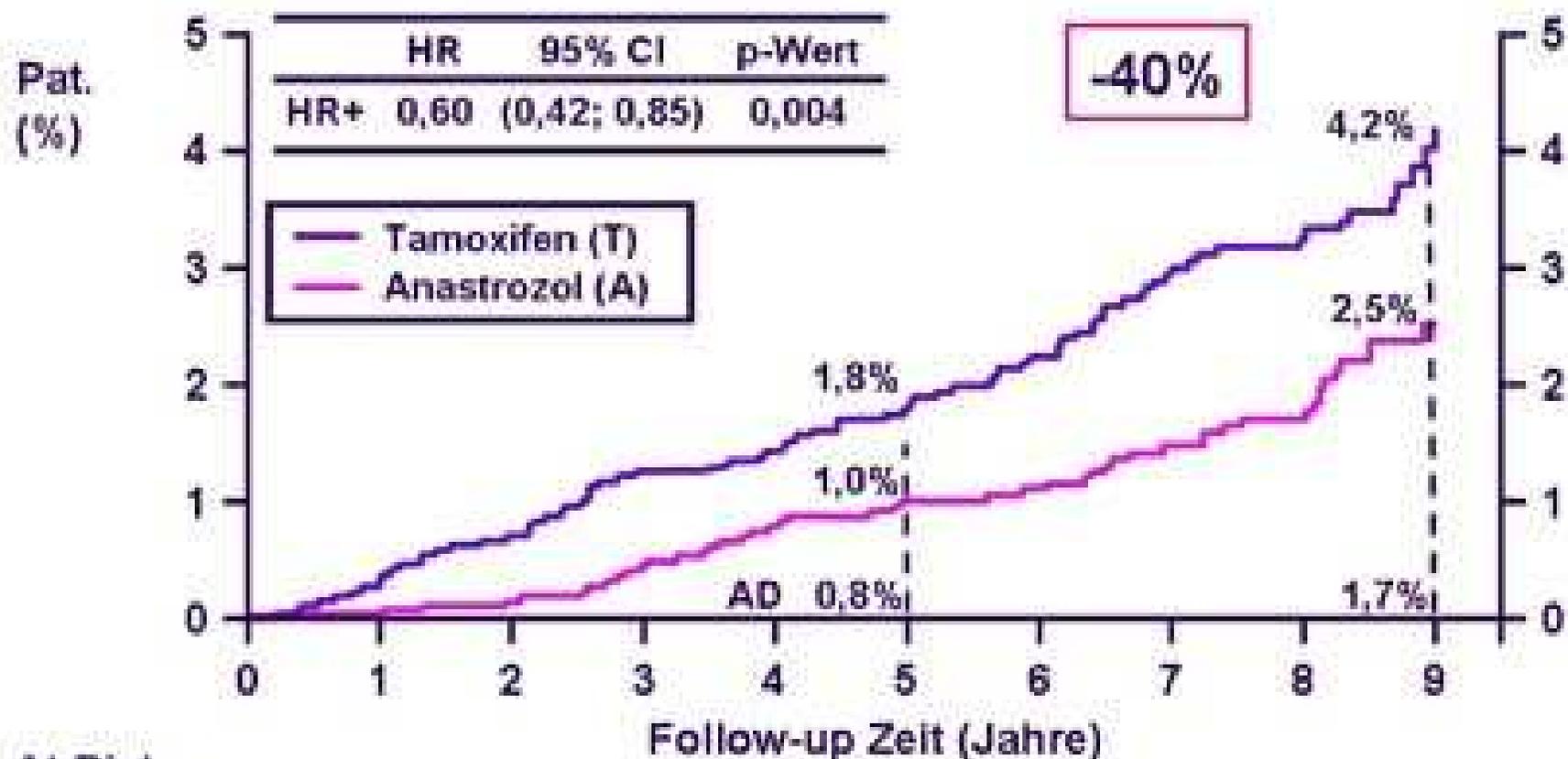


At Risk:

	Follow-up Zeit (Jahre)									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
A	2618	2541	2453	2361	2278	2159	1995	1801	1492	608
T	2598	2516	2400	2306	2196	2075	1896	1711	1396	547

TTR=Time to recurrence

Kontralaterale Mammakarzinome HR+ Patientinnen



At Risk:

A	2618	2541	2453	2361	2278	2159	1995	1801	1493	608
T	2598	2516	2400	2306	2196	2075	1896	1711	1396	547

AD=Absolute Differenz

Adjuvante Antihormtherapien

S3 Leitlinie 2008

- **Östrogen und Progesteronrezeptor positiv**
- **Beginn nach Abschluß der Chemotherapie**
- **Tamoxifen 20mg über 5 Jahre**

- **Prämenopausal** Ausschaltung der Ovarialfunktion durch GnRH-Analoga mindestens 2 Jahre

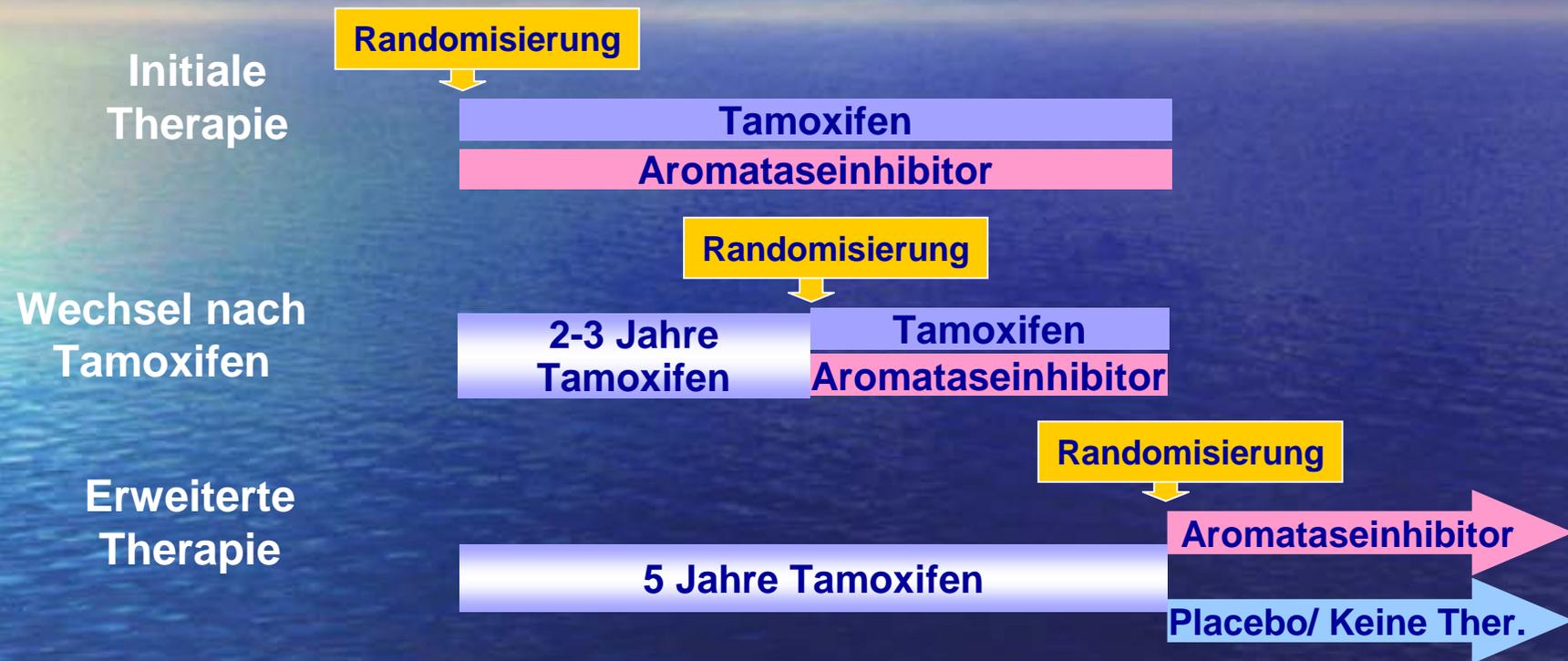
Adjuvante Antihormontherapie S3 Leitlinie 2008

- **Postmenopausal**
- **AI 3.Generation Tamoxifen überlegen**
- **AI primär 5Jahre**
- **AI für 2-3 Jahre nach 2-3 Jahren Tamoxifen**
- **AI für 5 Jahre nach 5 Jahren Tamoxifen**

Adjuvante Antihormontherapie offene Fragen

- **Optimale Therapiedauer**
- **Bedeutung der OFS für prämenopausale Frauen**
- **Sind AI + OFS für prämenopausale Patientinnen der Standardtheapie überlegen?**
- **Für welche Patientinnen ist die AH alleine ebenso effektiv wie die Chemotherapie?**

Aromatasehemmer – wer soll wechseln?



Chemotherapie

- Zellgifte, die Krebszellen vernichten
- Optimale Wirkung durch Kombination verschiedener Zytostatika
- Unterschiedliche Therapieschemata
 - Darreichungsform
 - Anzahl der Zyklen
 - Zeitabstände
 - Dosierung
- Unterschiedliche Wirkmechanismen

Chemotherapie Nebenwirkungen

- Greifen auch gesunde Zellen an
 - Haut
 - Haarwurzeln
 - Knochenmark
 - Schleimhäute (Mund, Magen, Darm, Harnwege)
- Langzeitwirkungen (Herz, Leber, Nervenzellen, Haut, ZNS)
- Unterstützende Medikamente verringern die Nebenwirkungen

Wer braucht Chemotherapie?

- **Rezeptor negativ**
- **Rezeptor niedrig oder folgende Aspekte**
 - **PgR fehlend**
 - **UPA/PAI-1 hoch**
 - **HER2 Überexpression**
 - **Proliferationsmarker erhöht**

Adjuvante Chemotherapie

S3 Leitlinie 2008

- **Empfohlene Dosis ist einzuhalten**
 - Dosisreduktion – Effektivitätsverlust –
 - Dosissteigerung von Cyclophosphamid oder Doxorubicin keine Verbesserung
- **Simultan oder sequentielle Verabreichung**
 - Hohes Risiko – dosisdichte Gabe –
- **Kombinationstherapie mit Anthrazyklin**
- **Nodal positiv – Taxanhaltige Chemotherapie**

Adjuvante Taxanstudien bei N+

Studie	Therapie- arme	HR (DFS)	Größter Benefit
CALGB 9344	AC AC→T	1 0,83	DFS↑ signif. OS↑
GEICAM 9906	6xFEC 4xFEC→8xT _{weekly}		DFS↑ signif.
NSABP B28	AC AC→T	1 0,83	DFS↑ signif.
BCIRG 001	6xFAC 6xDocAC	1 0,72	DFS↑ signif.
PACS 01	6xFEC 3xFEC→Doc	1 0,83	N+, >50Jahre DFS↑ + OS↑ signif.
ECTO	4xA→4xCMF 4xAT→4xCMF	1 0,66	DFS↑ signif.

validierte Schemata: 6xDocAC, 3xFEC→3xDoc, 4xAC→4xT, 4xAT→4xCMF

Dosiseskalierte Schemata im Rahmen von Studien (z.B. GAIN: E→T→C)

Wer profitiert von Anthrazyklinen?

- **Topoisomerase II alpha Gen Abberation**
- **Topoisomerase II alpha Protein Überexpression**
- **DNA – Reparation - Störungen**
- **BRCA1 Gen Veränderungen**

Neoadjuvante Chemotherapie

S3 Leitlinie 2008

- **Standard lokal fortgeschritten, primär inoperabel, inflammatorisch**
- **Für Frauen, die eine Mastektomie bedürfen, jedoch BET**
- **Am effektivsten bei hormonrezeptor-negativen Patientinnen**
- **Nodal positiv – taxanhaltige Chemotherapie**

Brustkrebs metastasiert

Chemotherapie

S3 Leitlinie 2008

- **Überprüfung des Allgemeinzustandes und der Compliance**
- **Toxizitätskontrolle und Bestimmung eines geeigneten Meßparameters vor Therapie und im Abstand von drei Monaten**
- **Beendigung bei Fortschreiten oder erhöhten Nebenwirkungen**
- **Ist individuell der Schwere der Erkrankung und dem „Remissionsdruck“ anzupassen**

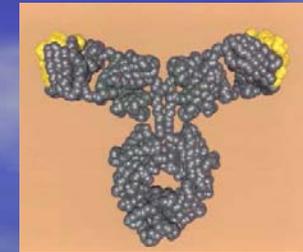
Brustkrebs metastasiert

Chemotherapie

S3 Leitlinie 2008

- **Höchste Ansprechrate - Kombinationen aus Anthrazyklin, Taxan, Antimetabolit**
- **Danach sollen weitere CHT nicht vorenthalten werden**
- **Dosisintensivierte und Hochdosistherapien zeigen keine Verbesserung des Überlebens**

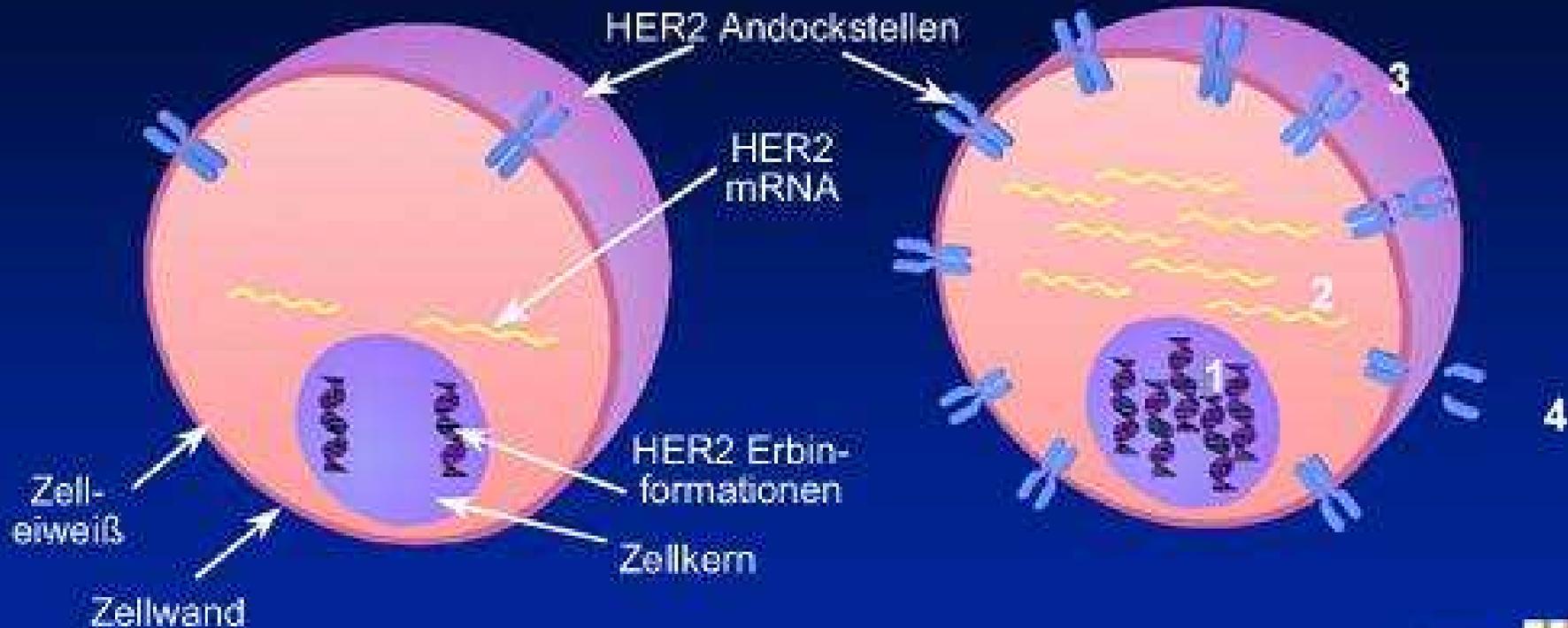
Antikörpertherapie



HER2-neu im Modell

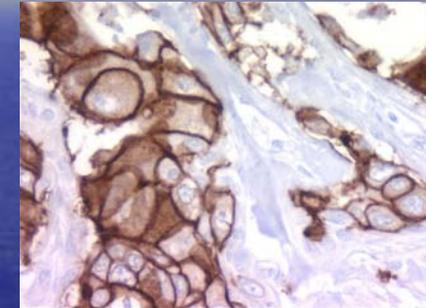
Normale Brustzelle

Kranke Brustzelle
Überproduktion von HER2
beim Mammakarzinom

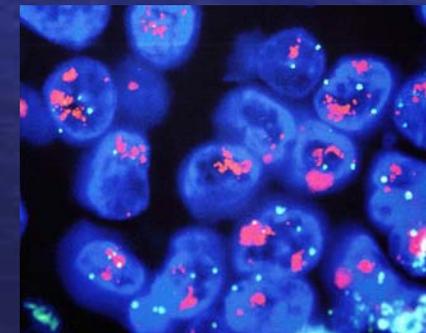


Antikörpertherapie Herceptin

- HER2-positiv - aggressive Tumore
frühe Progression und schlechte
Prognose
- Ca. 25% HER2-positiv
- Neoadjuvante, adjuvante und
palliative Therapie



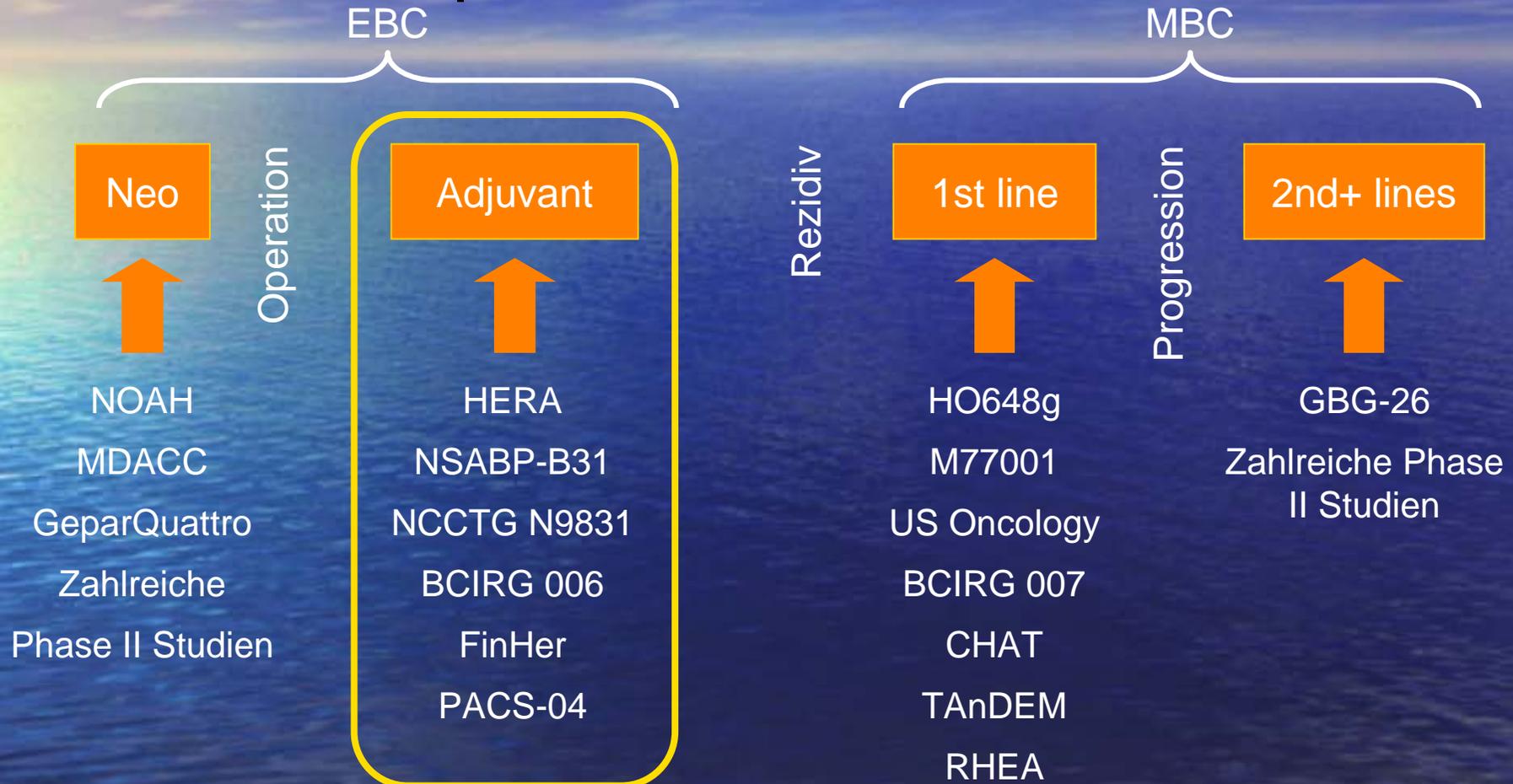
IHC 3+



FISH +

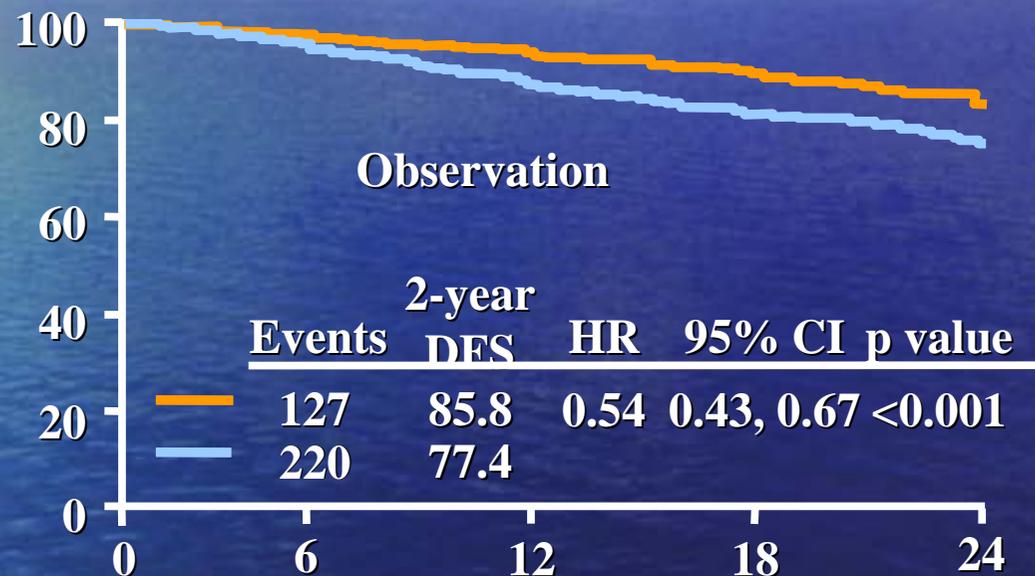
Herceptin® -Therapieoptionen

HER2-positive Mammakarzinome



EBC, early breast cancer, MBC, metastatic breast cancer

Behandlung mit Herceptin im Anschluss an eine Chemotherapie

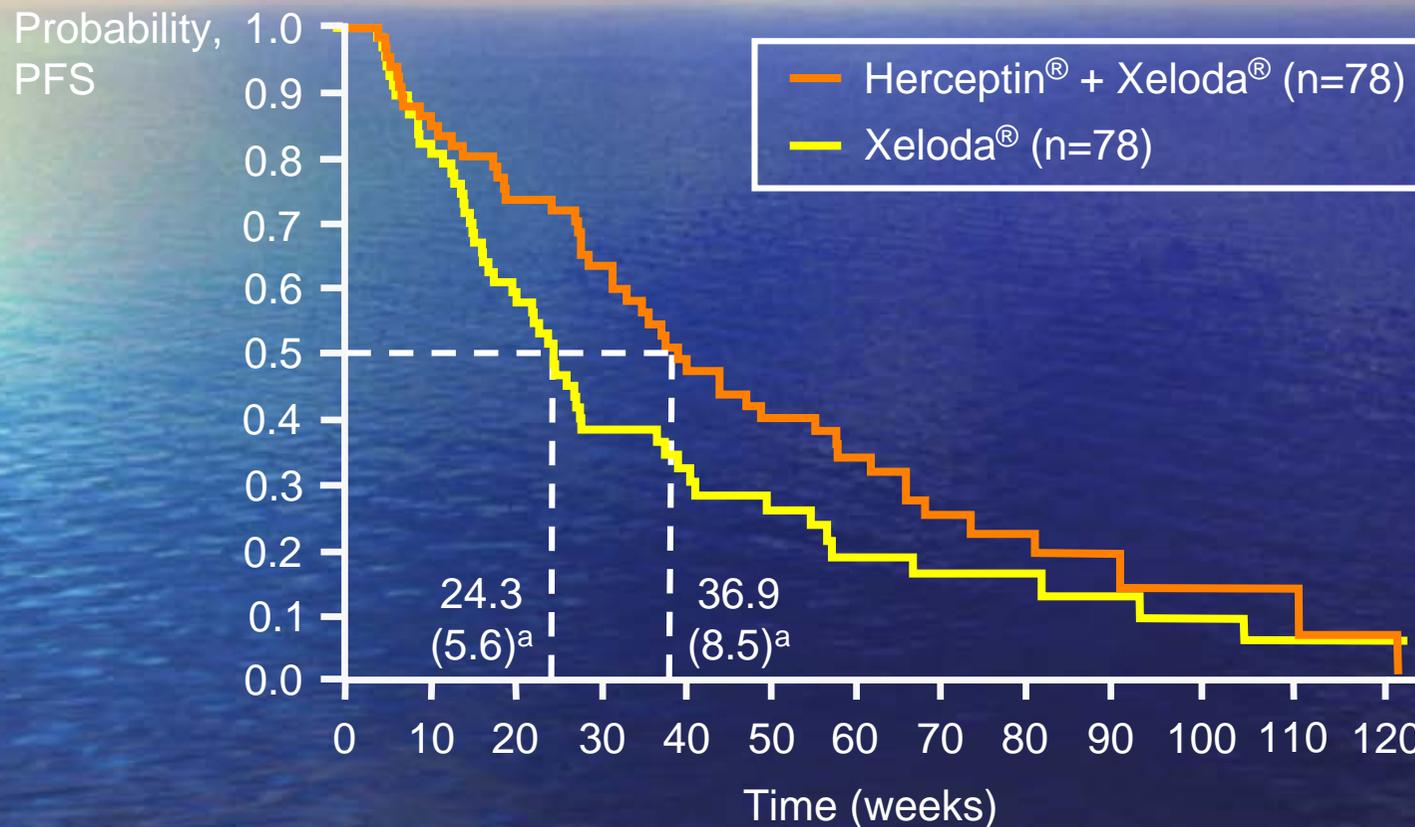


Durch eine Einjährige Therapie mit Herceptin im Anschluss an eine Chemotherapie reduziert sich das Risiko einer wiederkehrenden Brustkrebserkrankung um 46%

Adjuvante Therapie mit Trastuzumab Konsensus St. Gallen 2007

- **Voraussetzung: Her2/neu 3fach +**
- **Adjuvante Therapie über 1 Jahr generell**
- **Ausnahmen: Tumore < 1cm
ältere Patienten
Komorbidität**
- **Kontraindikationen: Verminderte linksventrikuläre
Auswurfraction des Herzens < 50%**
- **Trastuzumab Unverträglichkeit → Lapatinib**

Herceptin[®] bei metastasiertem Brustkrebs - GBG-26



^aMedian PFS in months

von Minckwitz et al 2007

Her2-positiver Brustkrebs

S3 Leitlinie 2008

- Bestimmung des Her-2-Status bei jedem Brustkrebs
- Bei Her-2-Überexpression Behandlung mit Herceptin und Chemotherapie oder als Monotherapie nach Vorbehandlung mit Taxanen und Anthrazyklinen

Her2-positiver Brustkrebs

S3 Leitlinie 2008

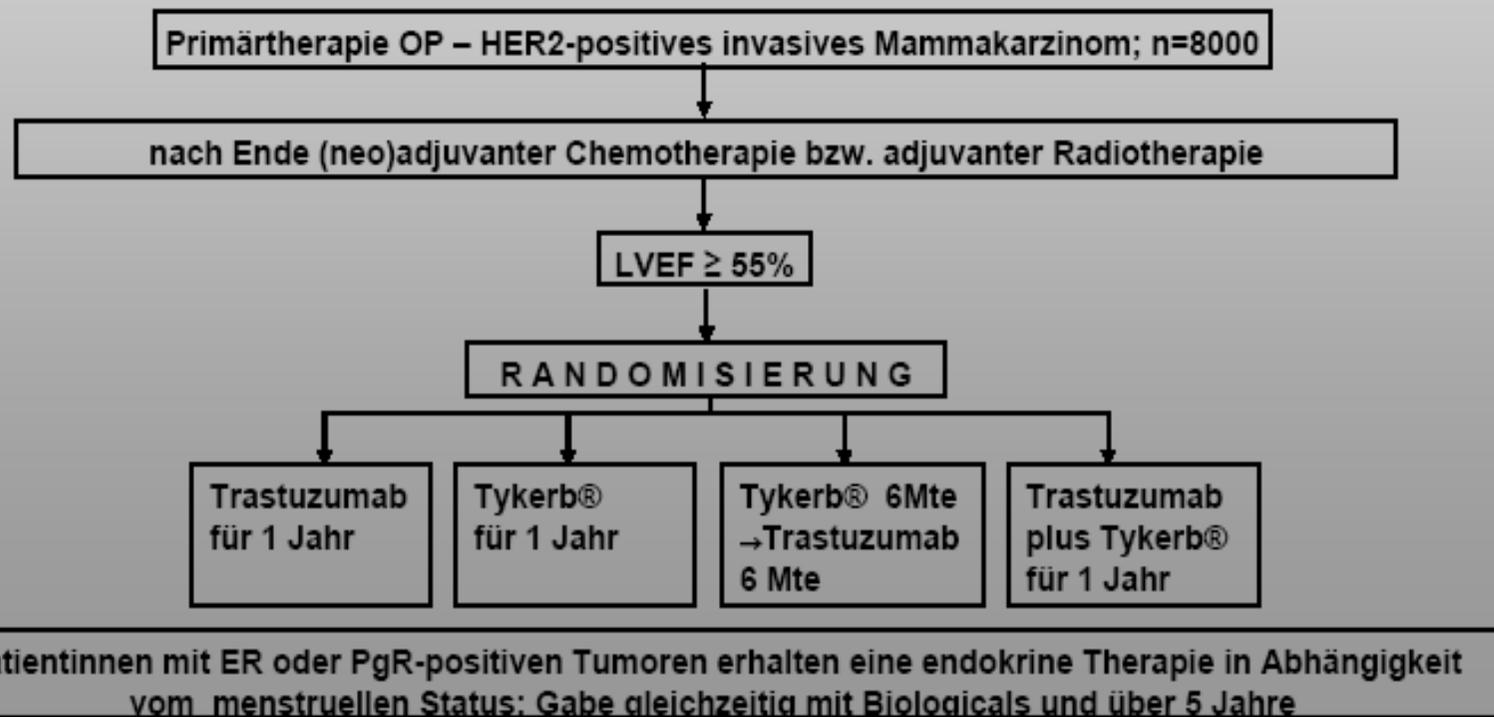
- Überwachung der Herzfunktion vor und während der Therapie mit Herceptin
- Lapatinib ist wirksam bei Patientinnen mit Her2-Überexpression nach Vorbehandlung mit Herceptin bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs

Steigerung der Effektivität

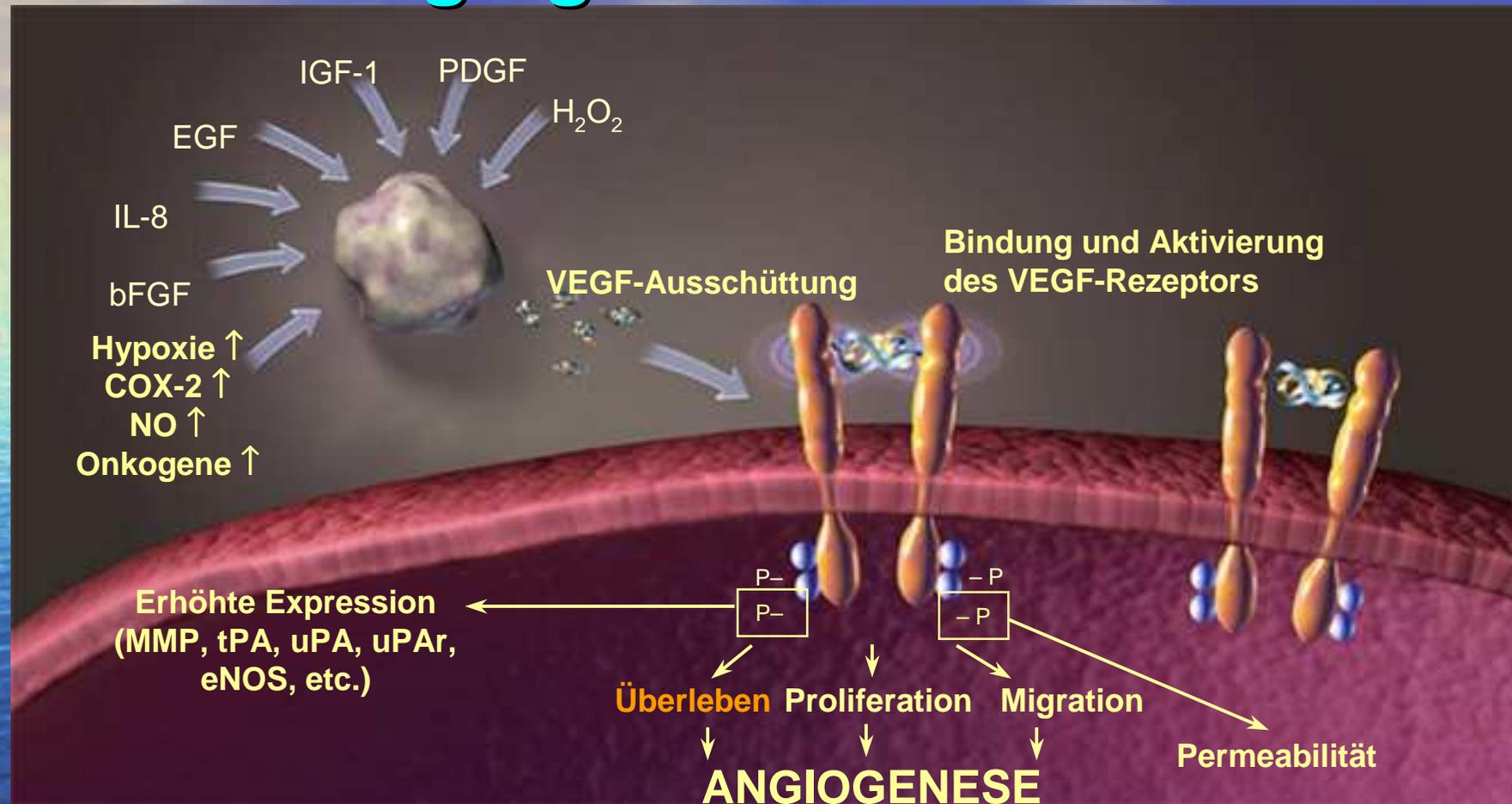
Tyverb® (Lapatinib) adjuvant: ALTTO (BIG 2-06)

Lapatinib (Tyverb):

- Bislang Therapie nach Versagen von Herceptin
- Duale Wirkung auf erbB1 und erbB2-Rezeptor
- Small molecule (Hirnmetastasen!)
- Oral verfügbar
- Wenig NW



VEGF – Der zentrale Faktor der Tumor-Angiogenese



IGF = insulin-like growth factor; PDGF = platelet-derived growth factor

Folkman's Hypothesis 1971: Existenz des Tumor-Angiogenesefaktors VEGF

“Ab einer Größe von 2-3 mm³ benötigen bösartige Tumore zu ihrer Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen die Anbindung an das Blutgefäßsystem”

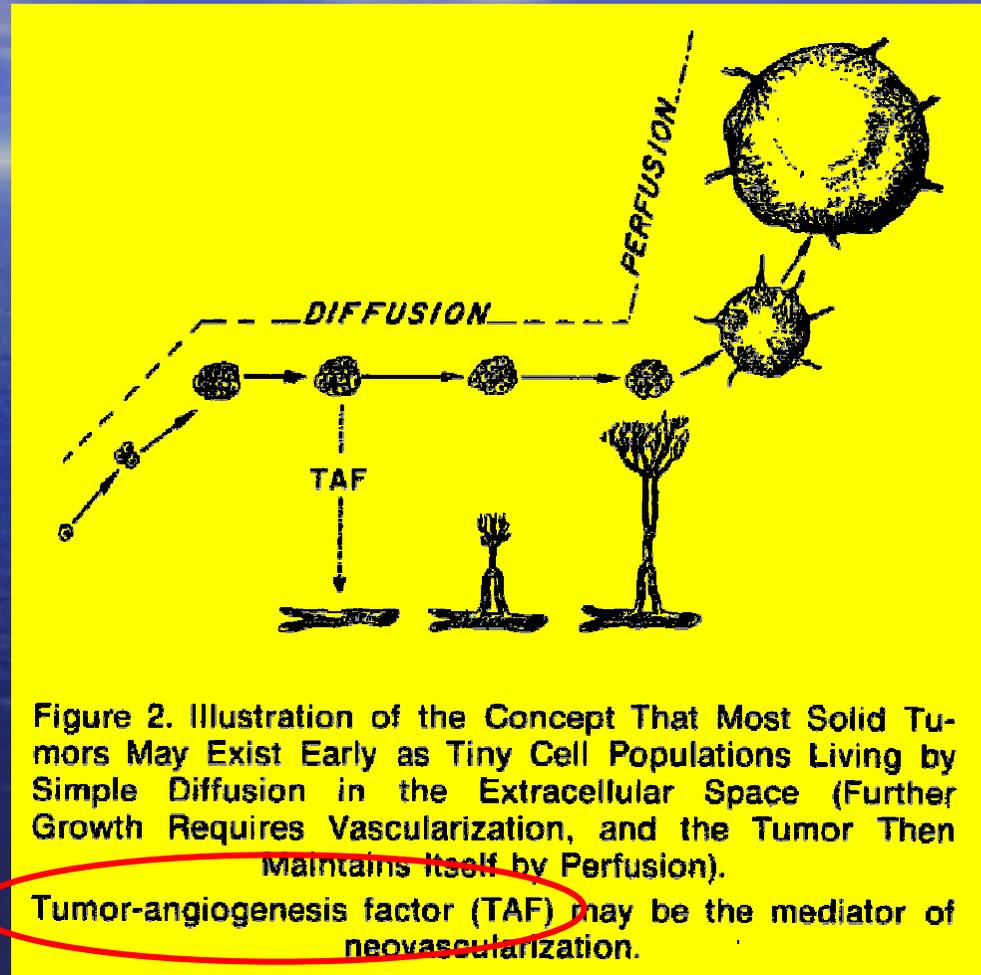
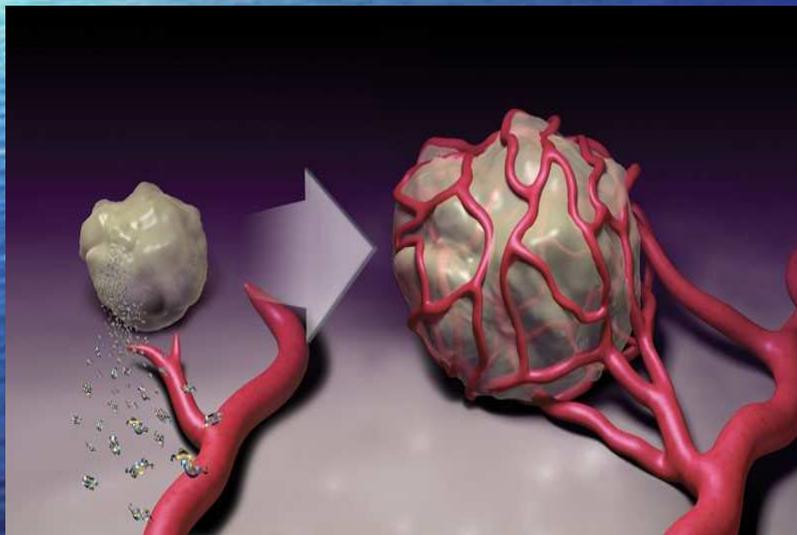
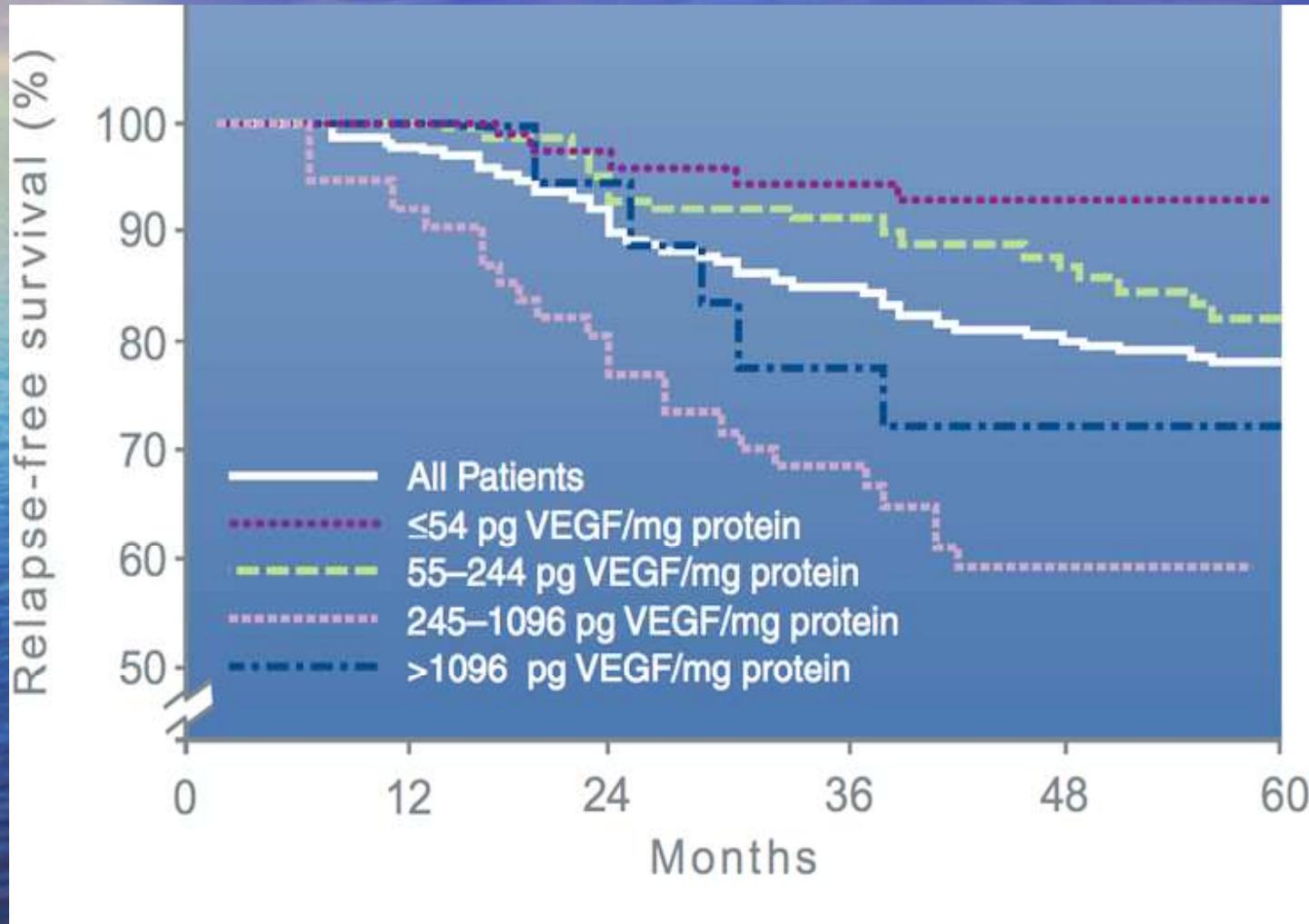


Figure 2. Illustration of the Concept That Most Solid Tumors May Exist Early as Tiny Cell Populations Living by Simple Diffusion in the Extracellular Space (Further Growth Requires Vascularization, and the Tumor Then Maintains Itself by Perfusion).

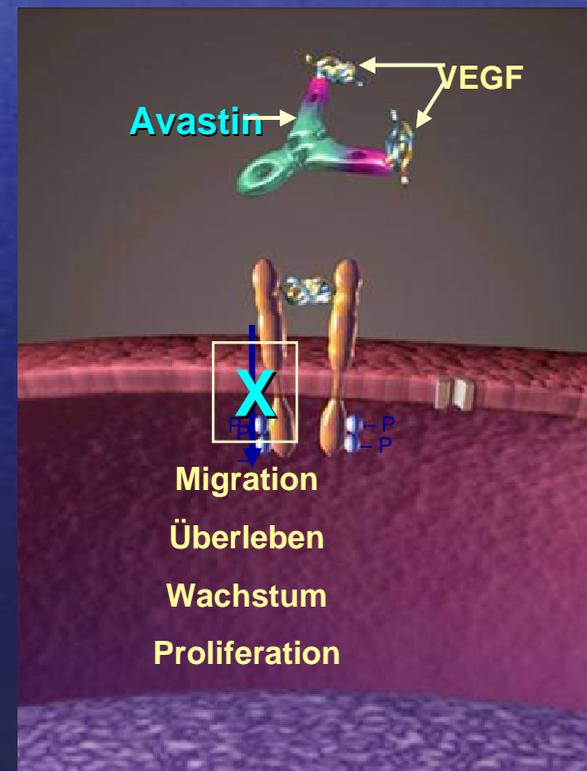
Tumor-angiogenesis factor (TAF) may be the mediator of neovascularization.

Hohe VEGF-Spiegel korrelieren mit einer schlechten Prognose



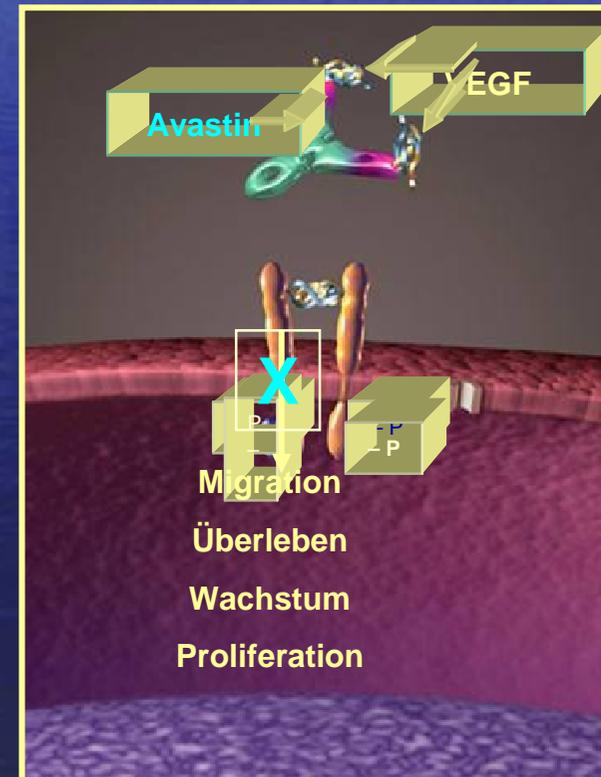
Avastin® verhindert die Wechselwirkungen zwischen VEGF und seinen Rezeptoren

- Avastin® bindet an VEGF
→ keine Wechselwirkungen mit den Rezeptoren
- → Keine Aktivierung der Signalübertragung
- → Rückbildung des Tumorgefäßsystems



Avastin® metastasiert

- Her2 negativ
- First line
- **Kombinatin** mit
Chemotherapie



Studien sind gut !

- Kontrollarm ist die aktuelle Standardtherapie !
- Therapievorteil durch experimentellen Arm ?
- Strenge Kontrolle durch Ethikkommission !
- Lückenlose Dokumentation und Überwachung
- Angebot an erfahrenen Brustzentren
- Überlebensvorteil durch Studienteilnahme
(Gnant et al, ASCO 2000)



Was können sie selbst für sich tun?

- Effektive Therapie
- Schmerztherapie
- Ernährungstherapie
- Sport
- Ihr Leben änder-!-n ?!
- Körper Geist und Seele
- **Wissen ist ihr bester Freund !**



Brustkrebs?

Gehen SIE IHREN
EIGENEN Weg

Patiententag 2008, Kronach



Nebenwirkungen

Alles hat seinen Preis

? Sexualfunktion
? Hyperlipidämie
? Cardiovasculäre Risiken

↓ Osteoporose
↓ Muskuloskelettale Symptome
↓ Kosten

↓ Thromboembolien
↓ Hitzewallungen
↓ Endometriumkarzinome

Tamoxifen



Aromataseinhibitor