

# Chemotherapie und integrative Therapie

## Brustkrebs

Dr. med. Martina Stauch  
Onkologische Schwerpunktpraxis Kronach  
Patiententag 16.06.2008



# Therapiebestandteile

Operation

Antihormontherapie

Antikörpertherapie

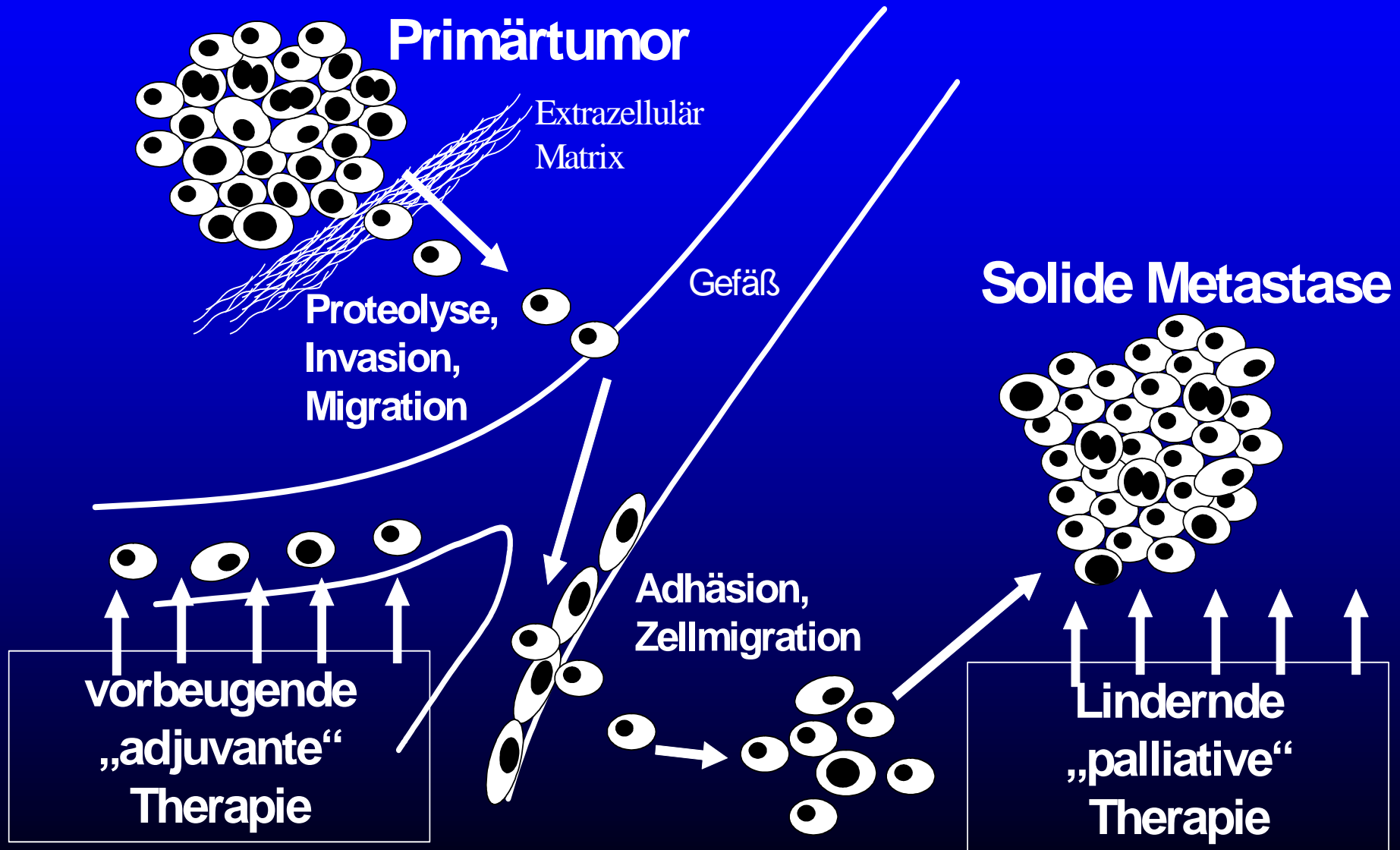
**Diagnose  
Brustkrebs**

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>pN0 sowie alle der folgenden Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"><li>•Tumorgöße max. 2cm</li><li>•Differenzierung (G1)</li><li>•Keine Gefäßinva- sion</li><li>•ER/PR positiv</li><li>•Her2/neu-negativ</li><li>•Alter <math>\geq</math> 35 Jahre</li></ul>	<p>pN0 sowie mind. eines der folgenden Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"><li>•Tumorgöße <math>&gt;2</math>cm</li><li>•Differenzierung (G2/G3)</li><li>•Gefäßinvasion</li><li>•Her2/neu-positiv</li><li>•Alter <math>&lt;</math> 35 Jahre oder</li><li>•pN+ (1-3) und Her2/neu .negativ</li></ul>	<p>pN + (1-3) Und</p> <ul style="list-style-type: none"><li>•Her2/neu-positiv oder</li><li>•pN+(<math>\geq</math>4N)</li></ul>



# 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)

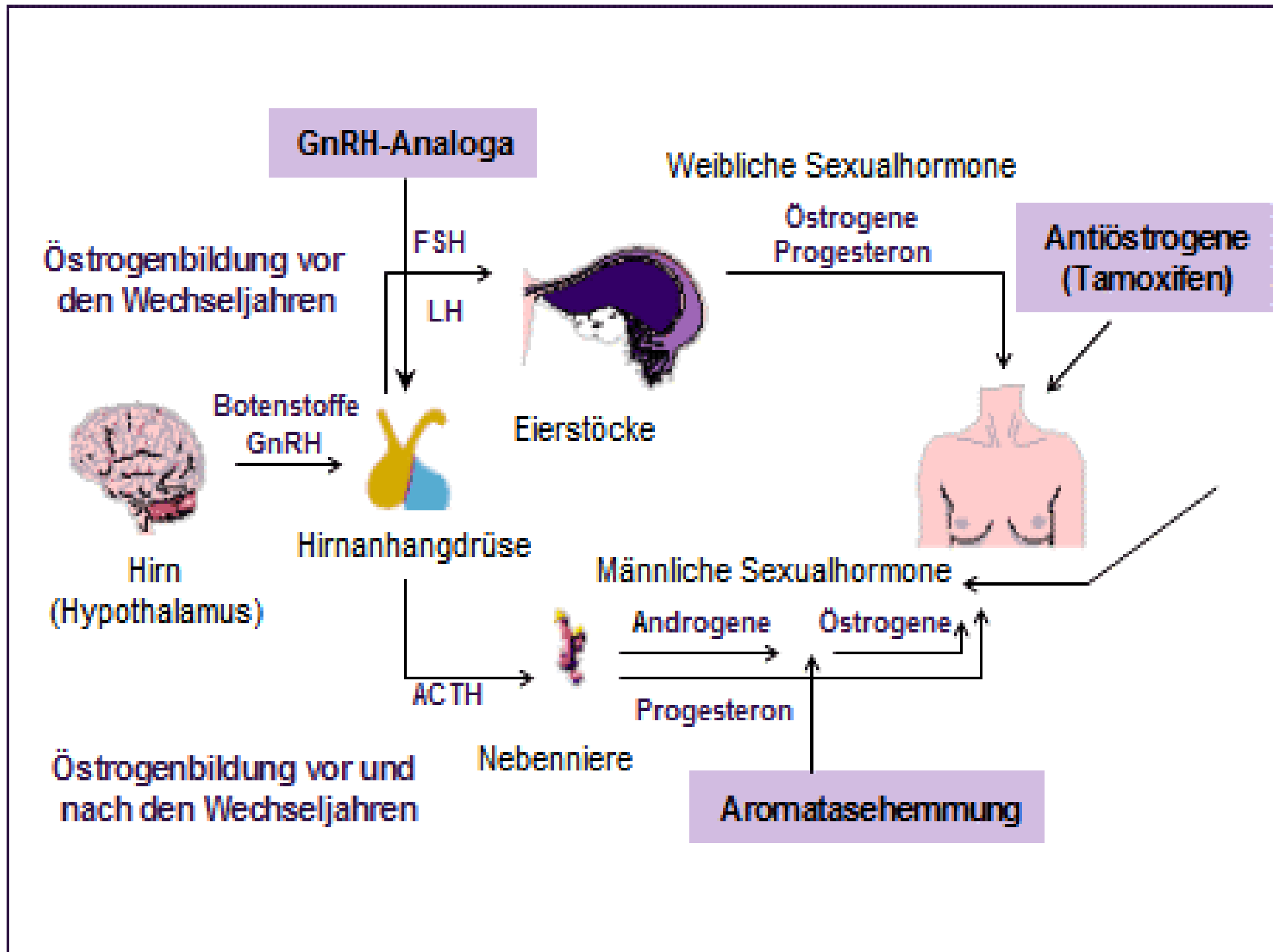
Blockade der Botenstoffe vom Gehirn

GnRH-Analoga  
Zoladex

Blockade der Eierstocksfunktion (nur bei  
gebärfähigen Frauen)

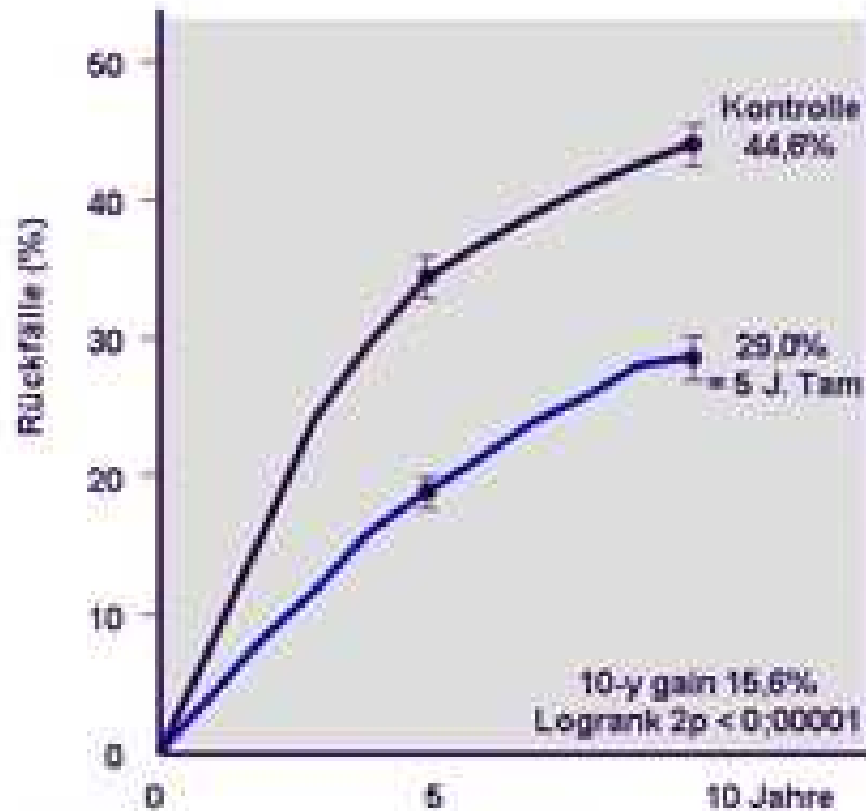
Chirurgisch  
(Eierstocksentfernung)  
Medikamentös



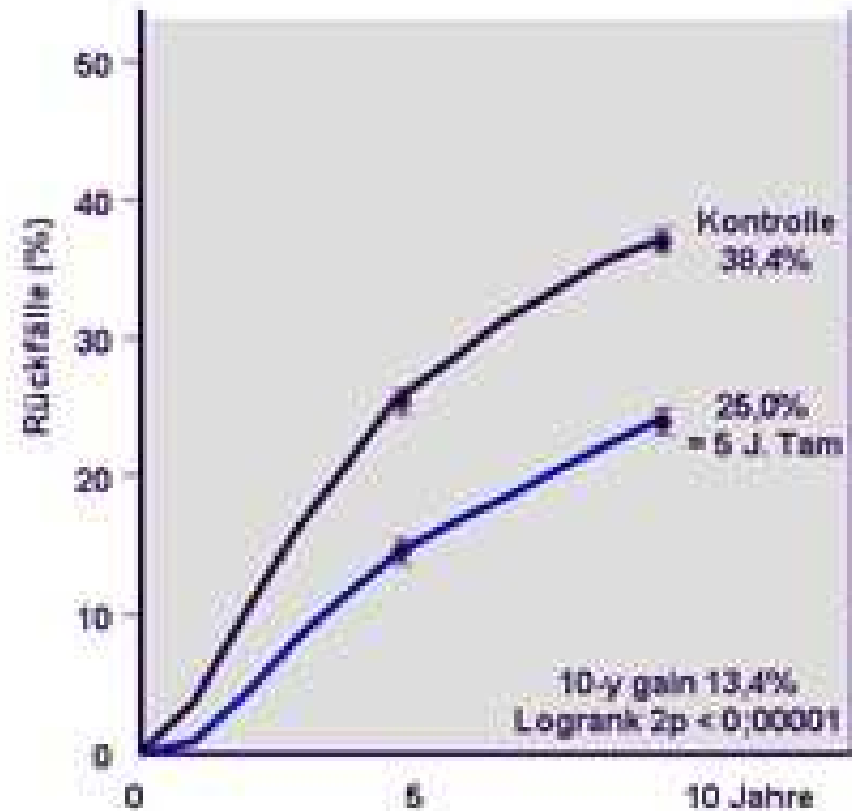


# 5 Jahre Tamoxifen versus keine Therapie bei ER+: Rückfälle

## ER+, PgR-am

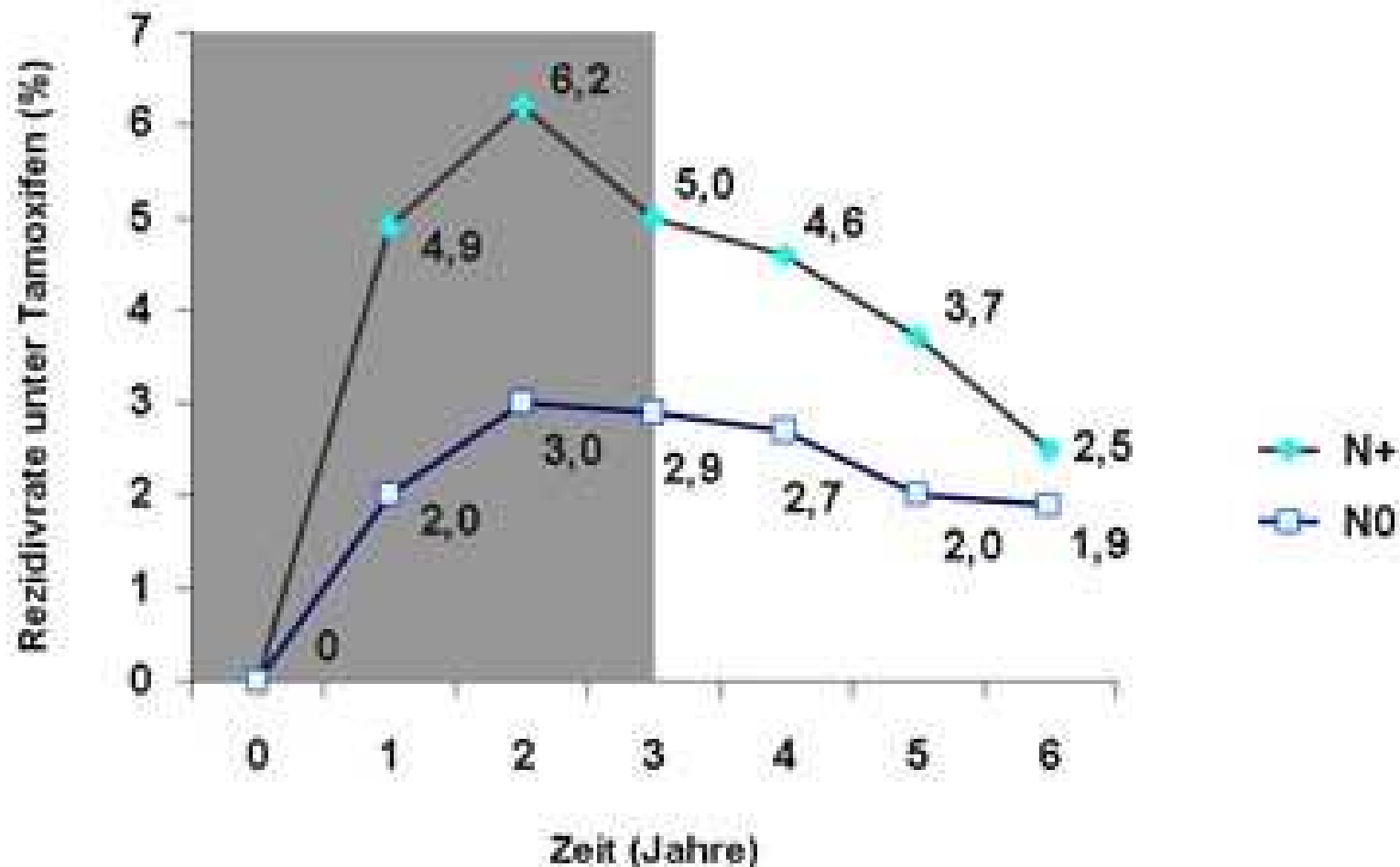


## ER+, PgR+



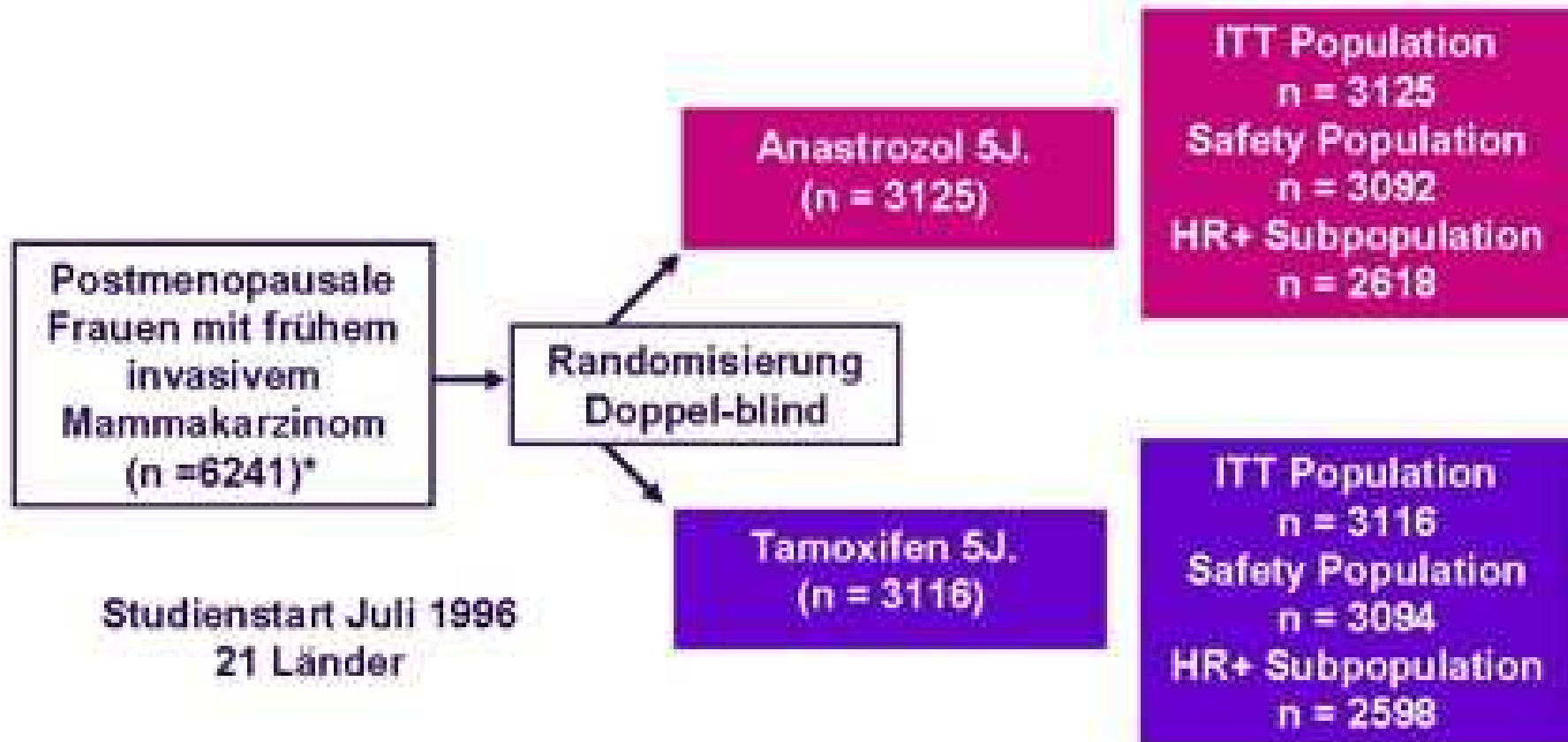
ER, Östrogenrezeptor; PgR, Progesteronrezeptor

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





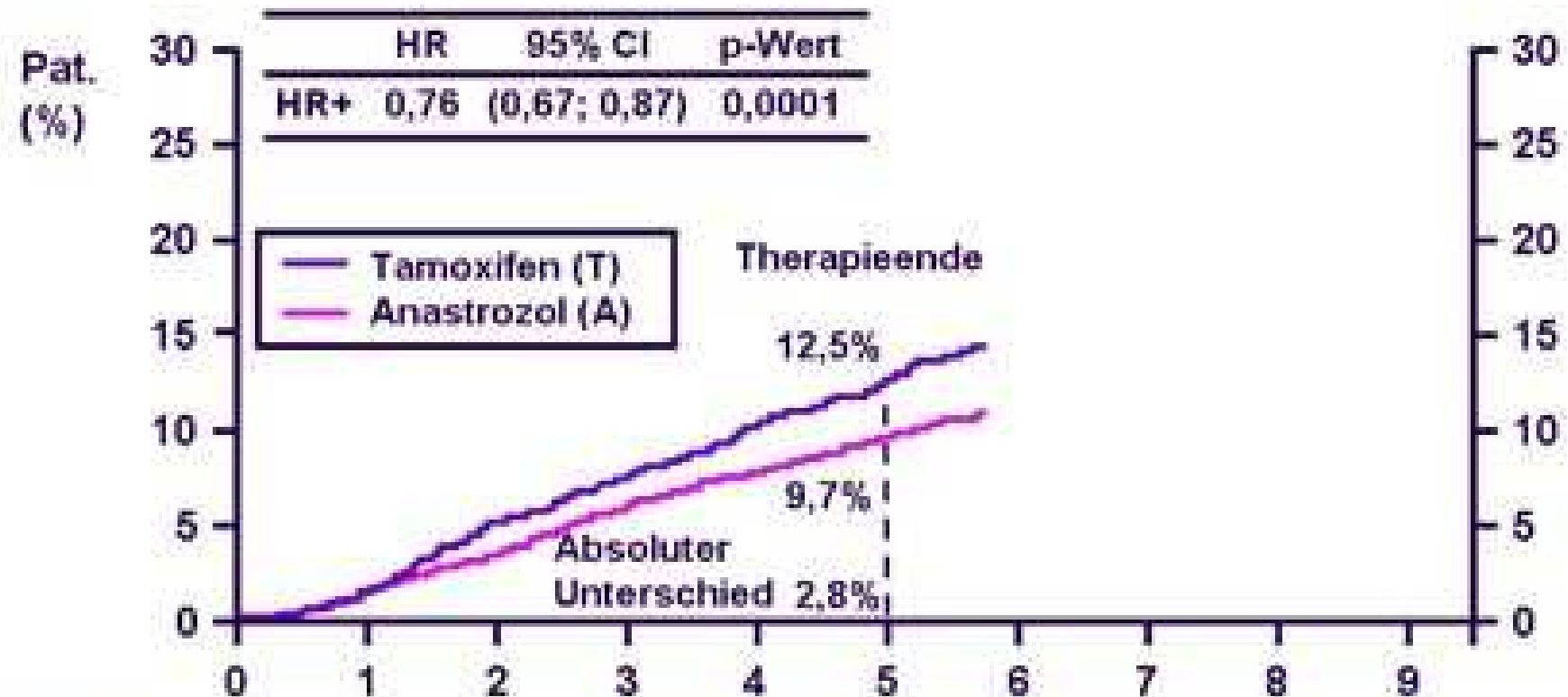
# ATAC - 100-Monatsanalyse



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

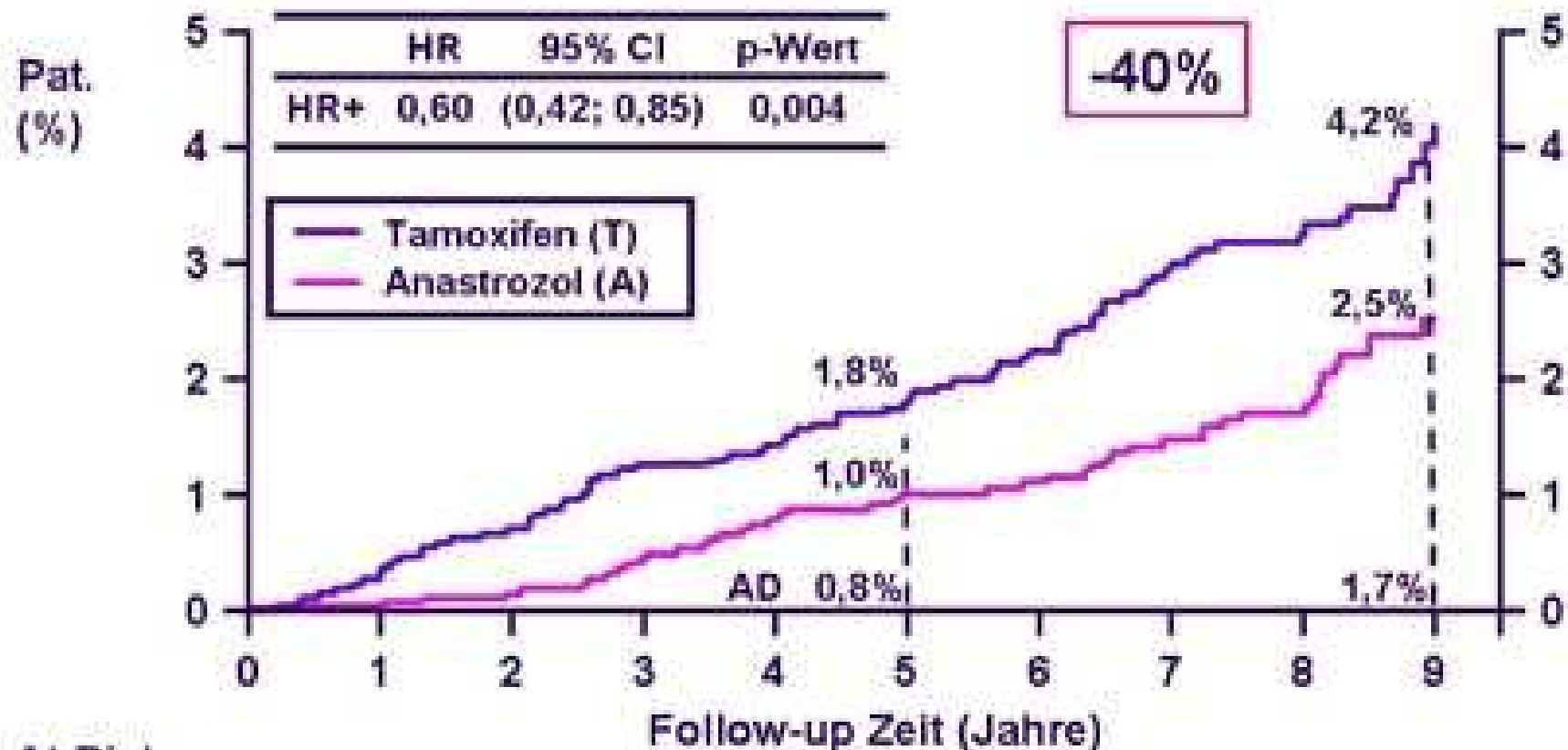


At Risk:

	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:

<b>A</b>	2618	2541	2453	2361	2278	2159	1995	1801	1493	608
<b>T</b>	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

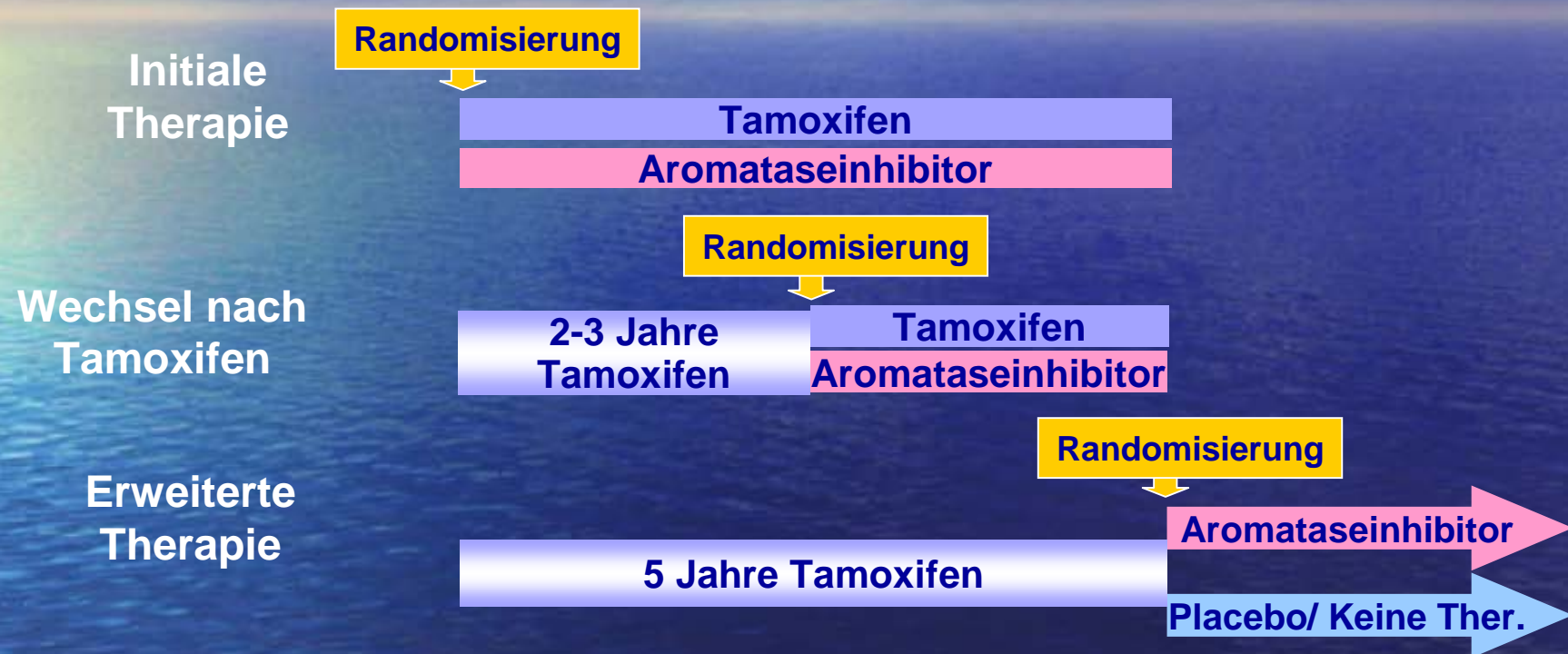
- **Postmenopausal**
- **AI 3.Generation Tamoxifen überlegen**
- **AI primär 5Jahre**
- **AI für 2-3 Jahre nach 2-3 Jahren Tamoxifen**
- **AI für 5 Jahre nach 5 Jahren Tamoxifen**

# **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 <sub>weekly</sub>		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**

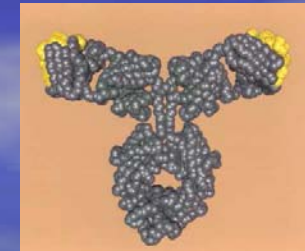
## **Chemotherapie**

### **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**



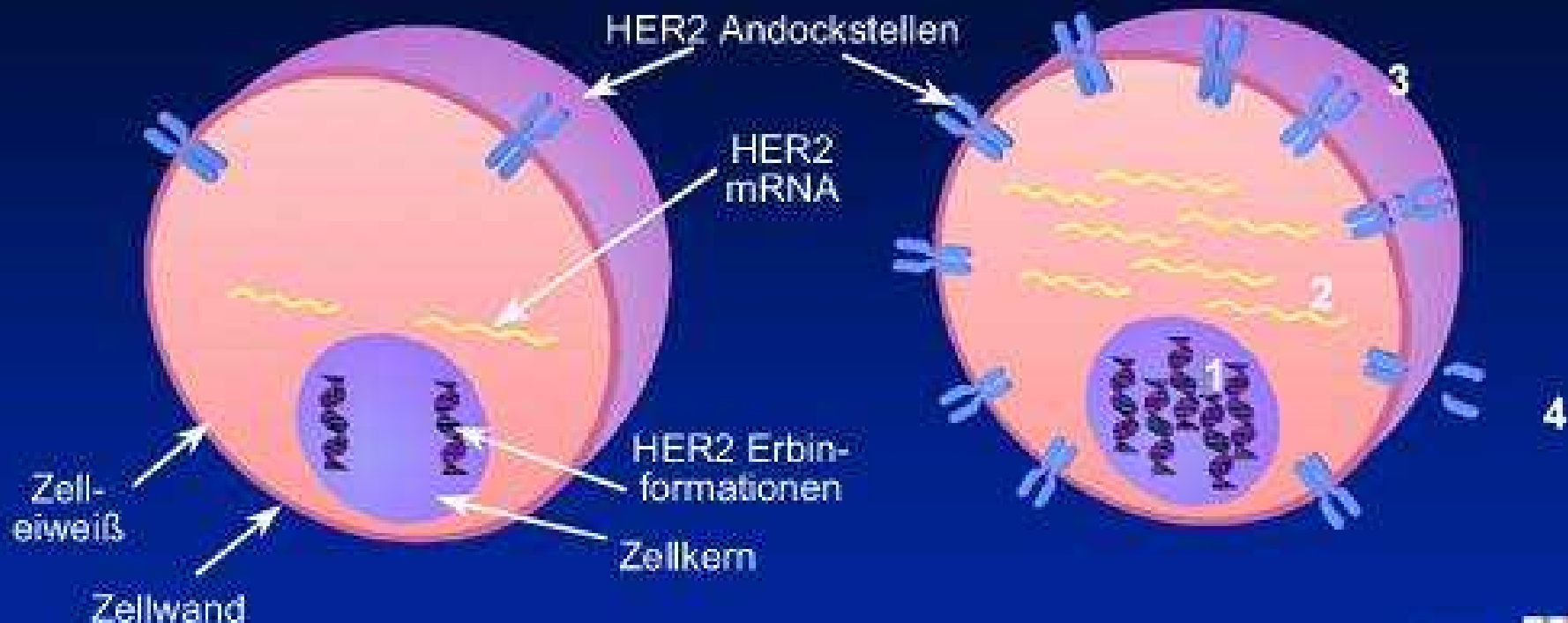
# Antikörpertherapie



## HER2-neu im Modell

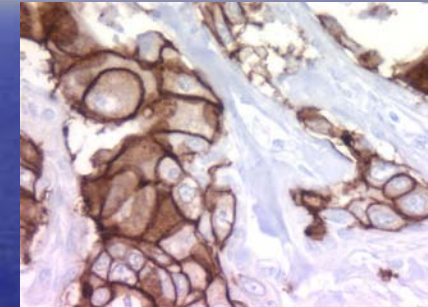
Normale Brustzelle

Kranke Brustzelle  
Überproduktion von HER2  
beim Mammakarzinom

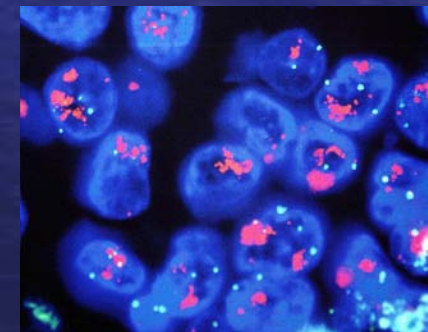


# Antikörpertherapie Herceptin

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



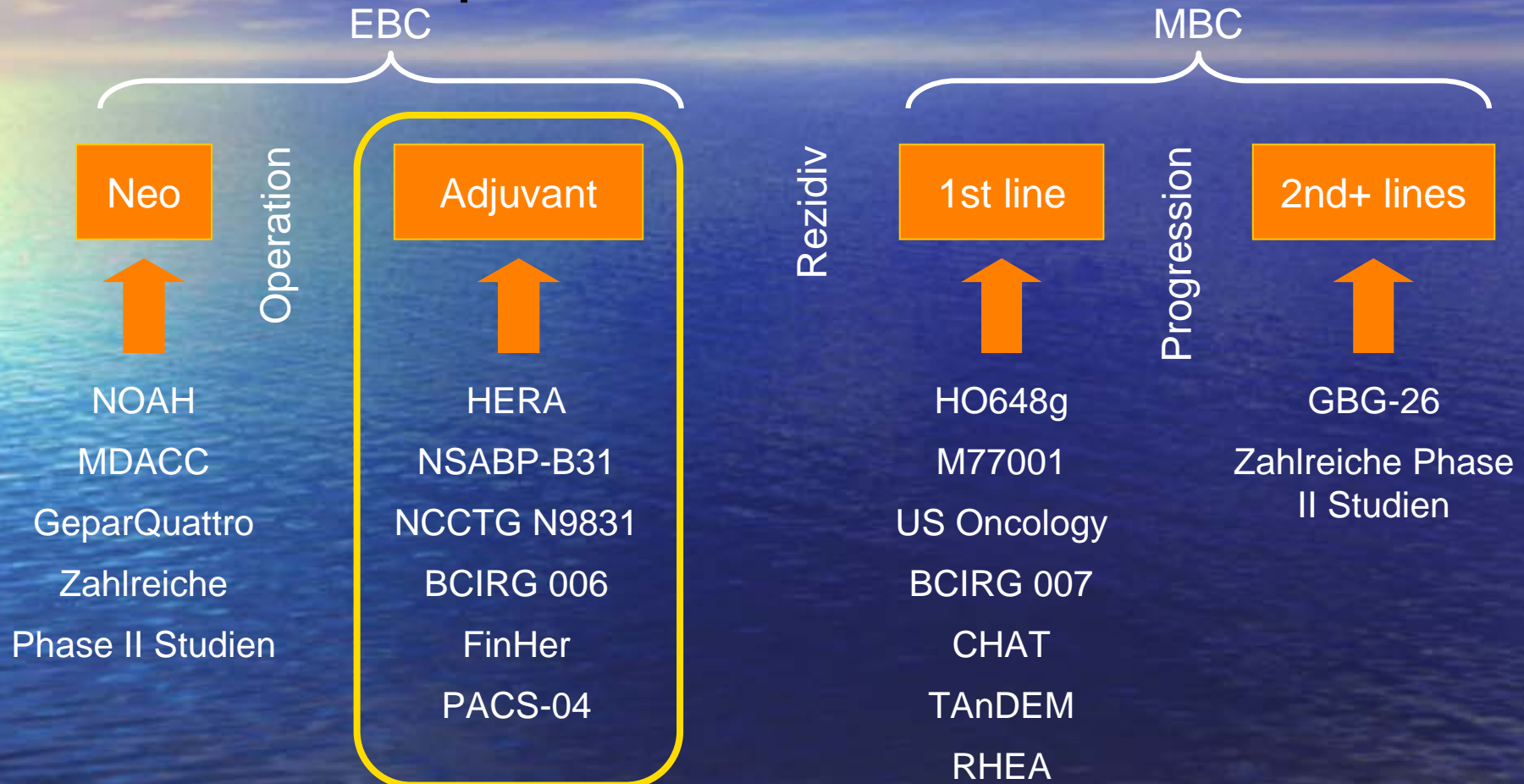
IHC 3+



FISH +

# Herceptin® -Therapieoptionen

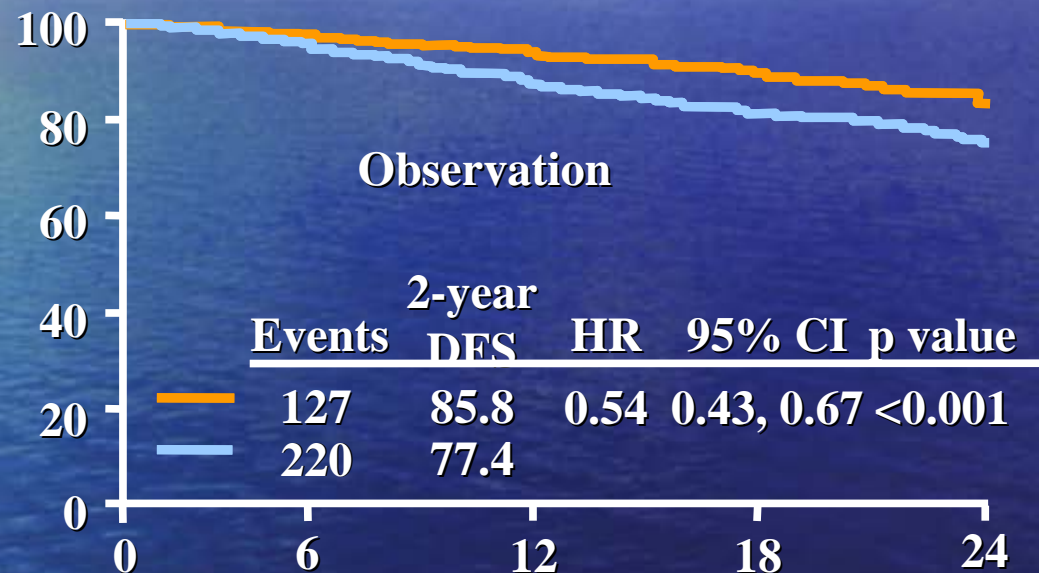
## HER2-positive Mammakarzinome



*EBC, early breast cancer, MBC, metastatic breast cancer*



# Behandlung mit Herceptin im Anschluss an eine Chemotherapie



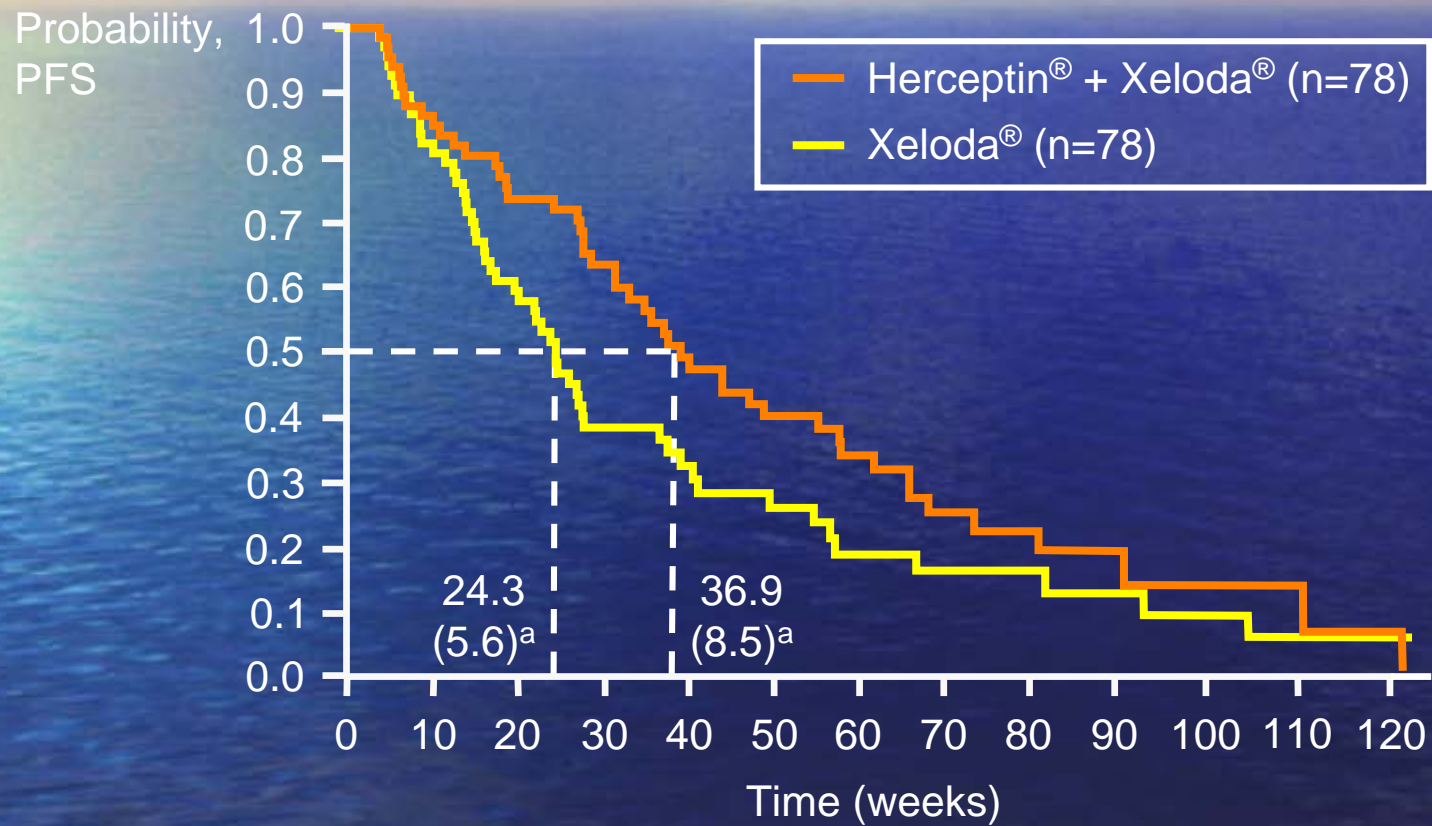
Durch eine Einjährige Therapie mit Herceptin im Anschluss an eine Chemotherapie reduziert sich das Risiko einer wiederkehrenden Brustkrebserkrankung um 46%



# 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<sup>®</sup> bei metastasiertem Brustkrebs - GBG-26



<sup>a</sup>Median 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

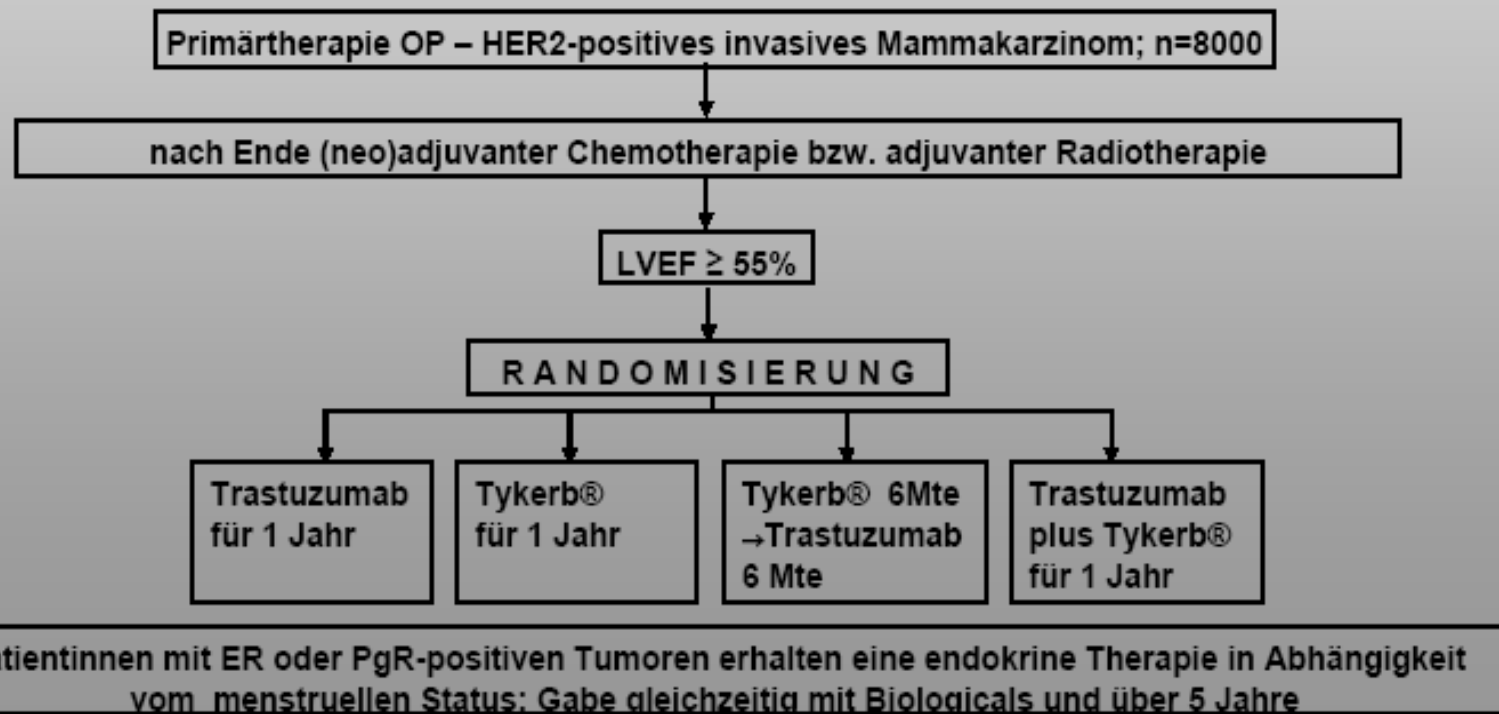


# Steigerung der Effektivität

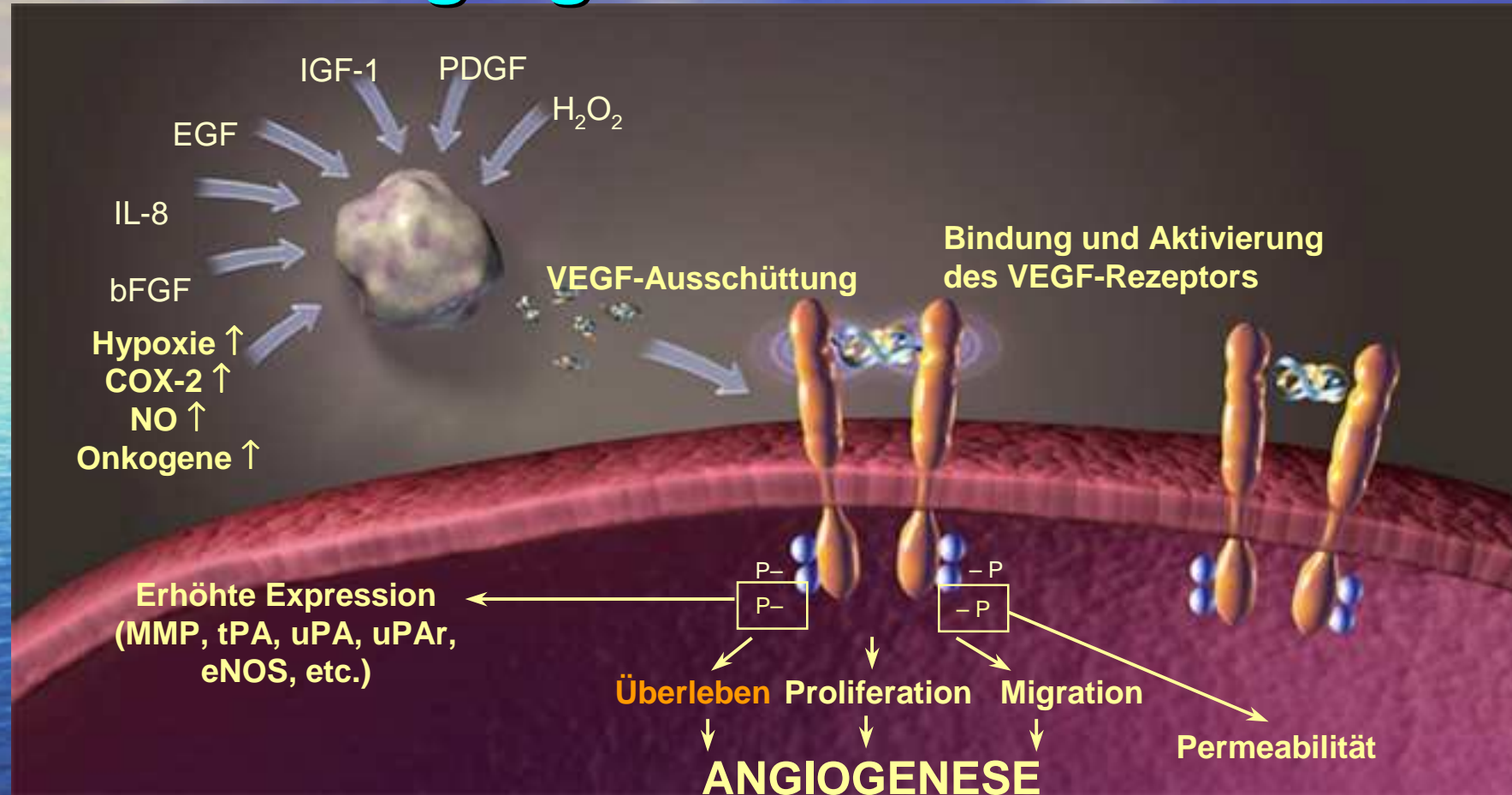
Tyverb® (Lapatinib) adjuvant: ALTTO (BIG 2-06)

## Lapatinib (Tyverb):

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



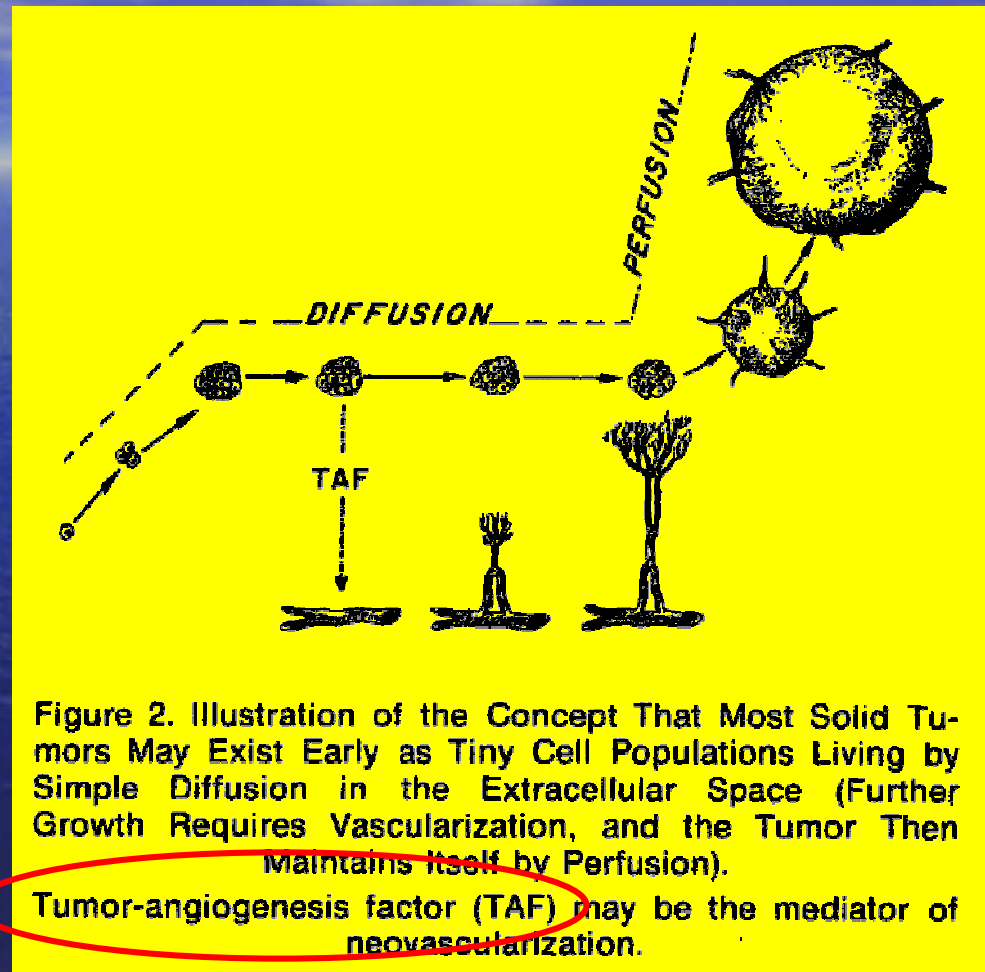
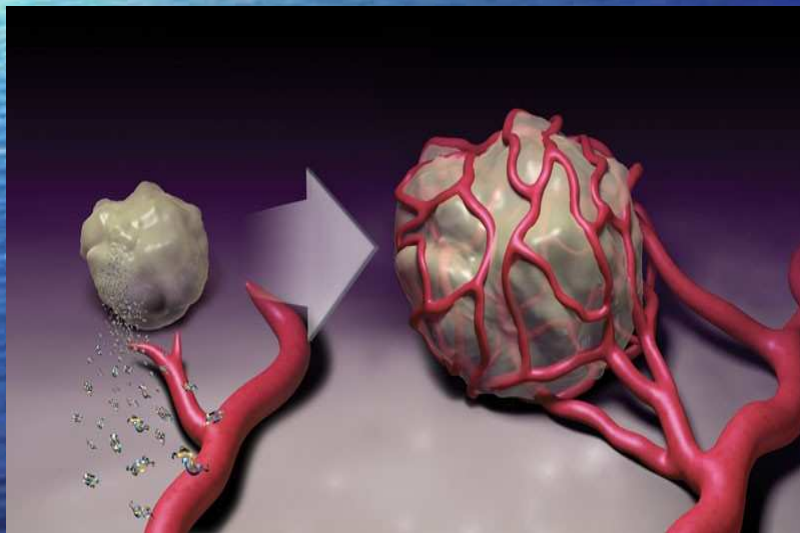
# VEGF – Der zentrale Faktor der Tumor-Angiogenese



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

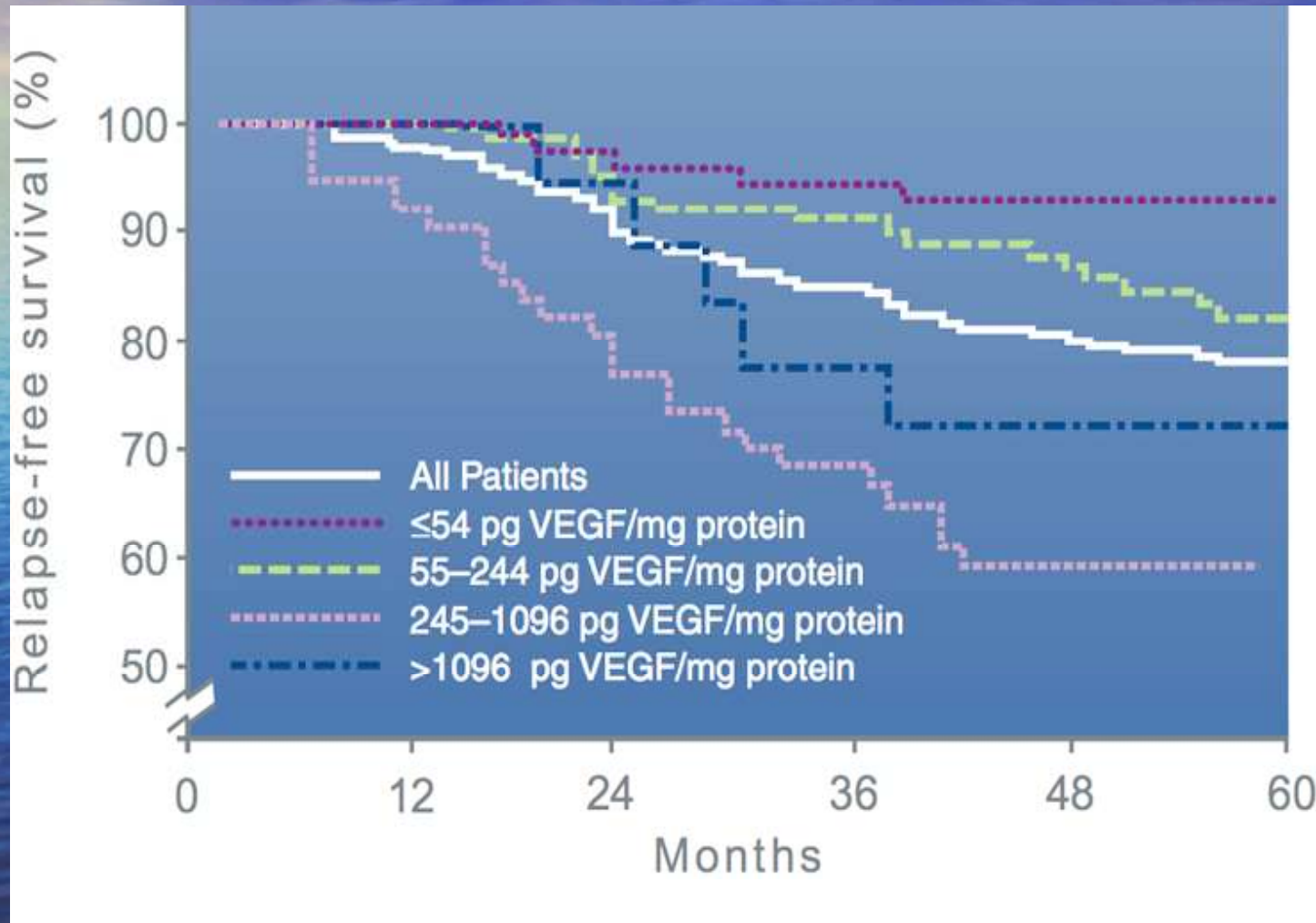
# Folkman's Hypothesis 1971: Existenz des Tumor-Angiogenesefaktors VEGF

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



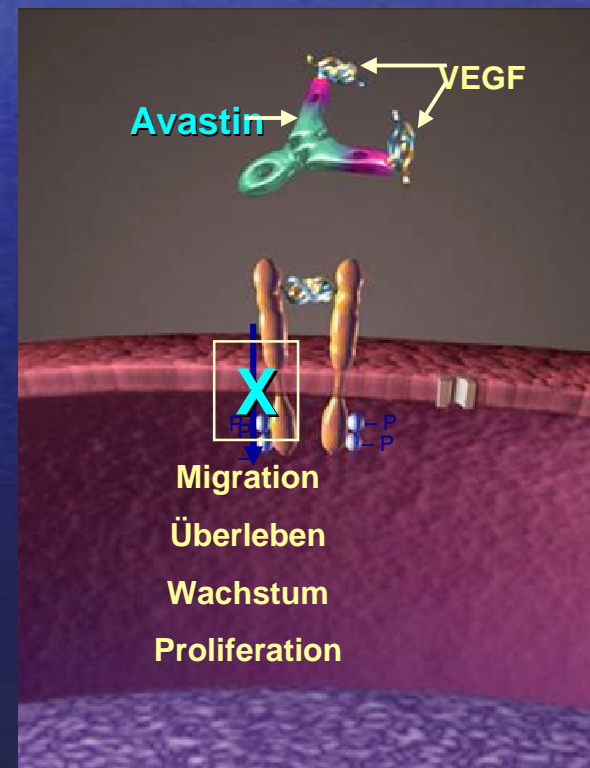


# Hohe VEGF-Spiegel korrelieren mit einer schlechten Prognose



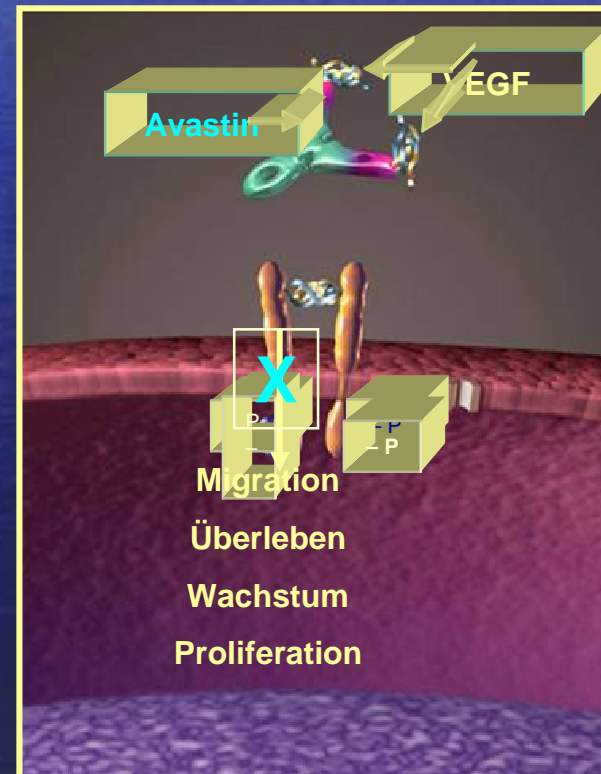
# Avastin® verhindert die Wechselwirkungen zwischen VEGF und seinen Rezeptoren

- 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**