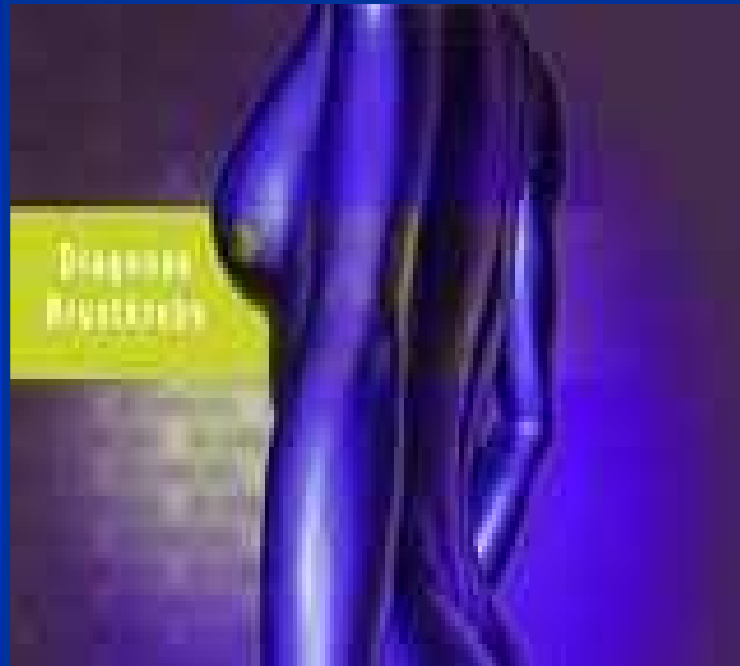


# Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Mammacarcinom



Heinz Ludwig

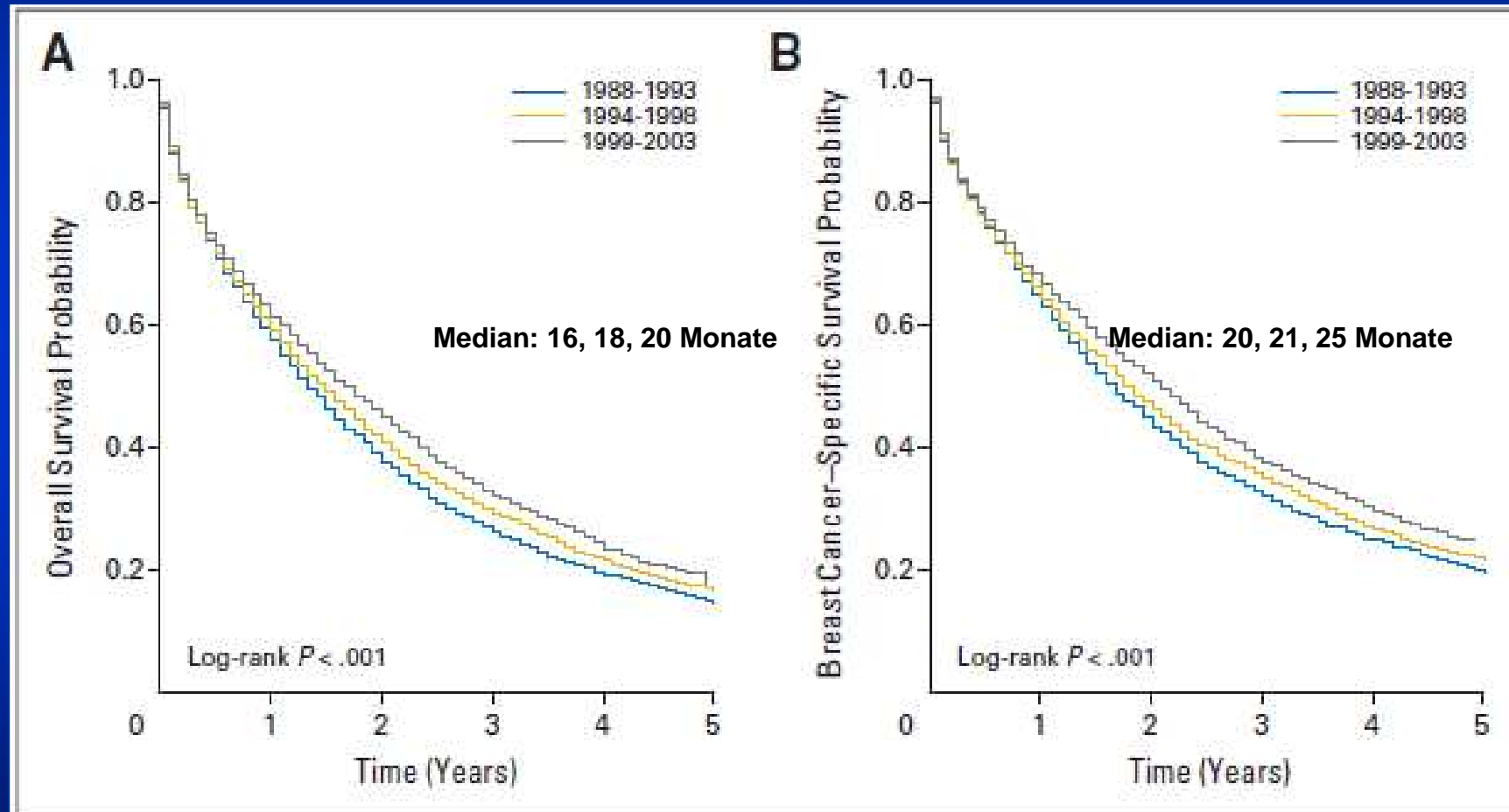
1. Medizinische Abteilung  
Zentrum für Onkologie und Hämatologie  
Wilhelminenspital

[heinz.ludwig@wienkav.at](mailto:heinz.ludwig@wienkav.at)

# Themen

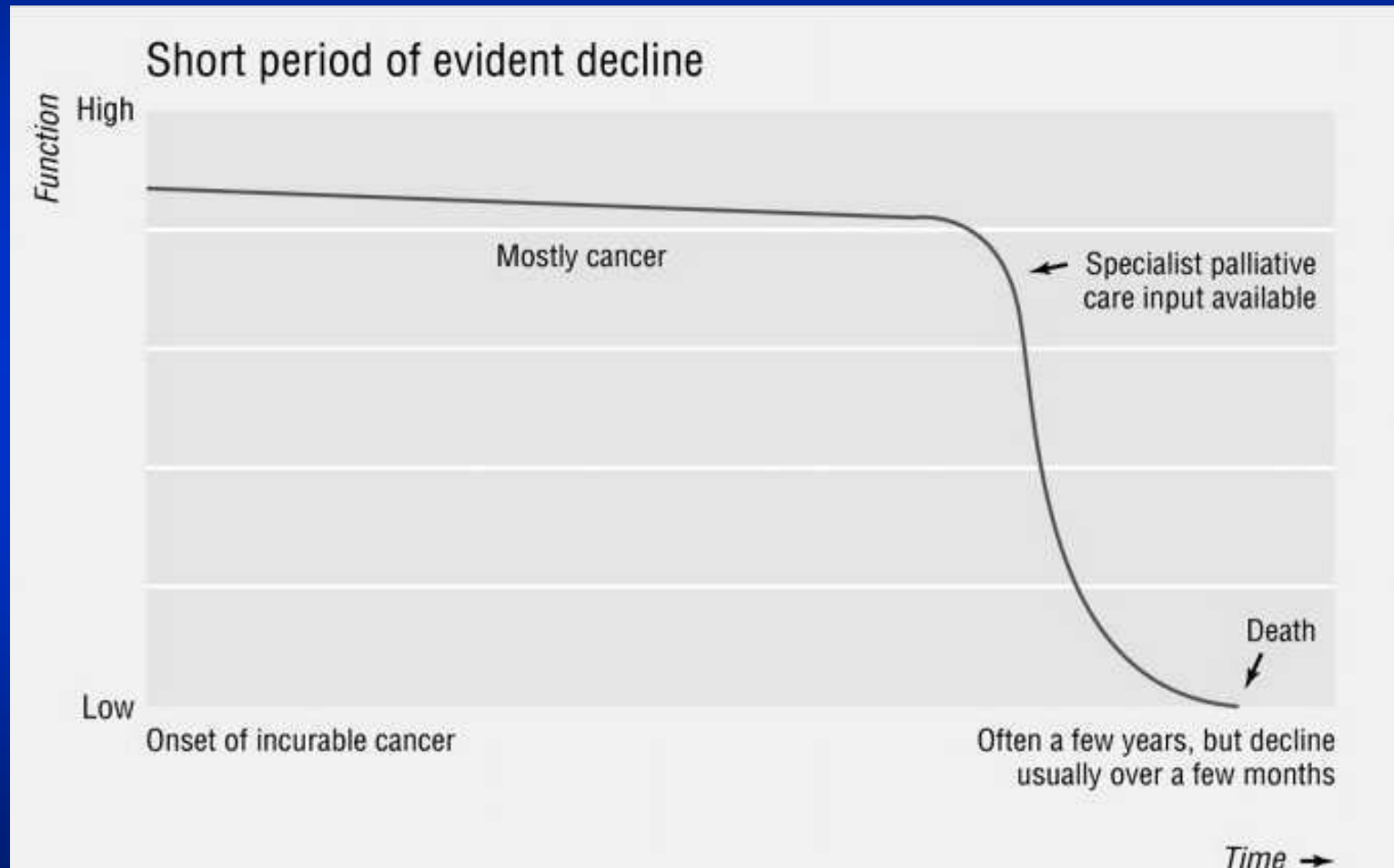
- Überlebenszeit
- Heterogenität
- Prognostische/Prädiktive Faktoren
- Hormontherapie
- Anthracycline/Taxane
- Mono vs. Kombinationstherapie
- Herceptin
- Therapiedauer
- Second Line Therapie
- Bevacizumab/Lapatinib/Cetuximab/Eribulin
- Everolimus/Abraxane/T-DMT

# Metastasiertes Mammacarcinom: Trends im Gesamt- und Mammacarcinom-spezifischen Überleben über verschiedenen Perioden

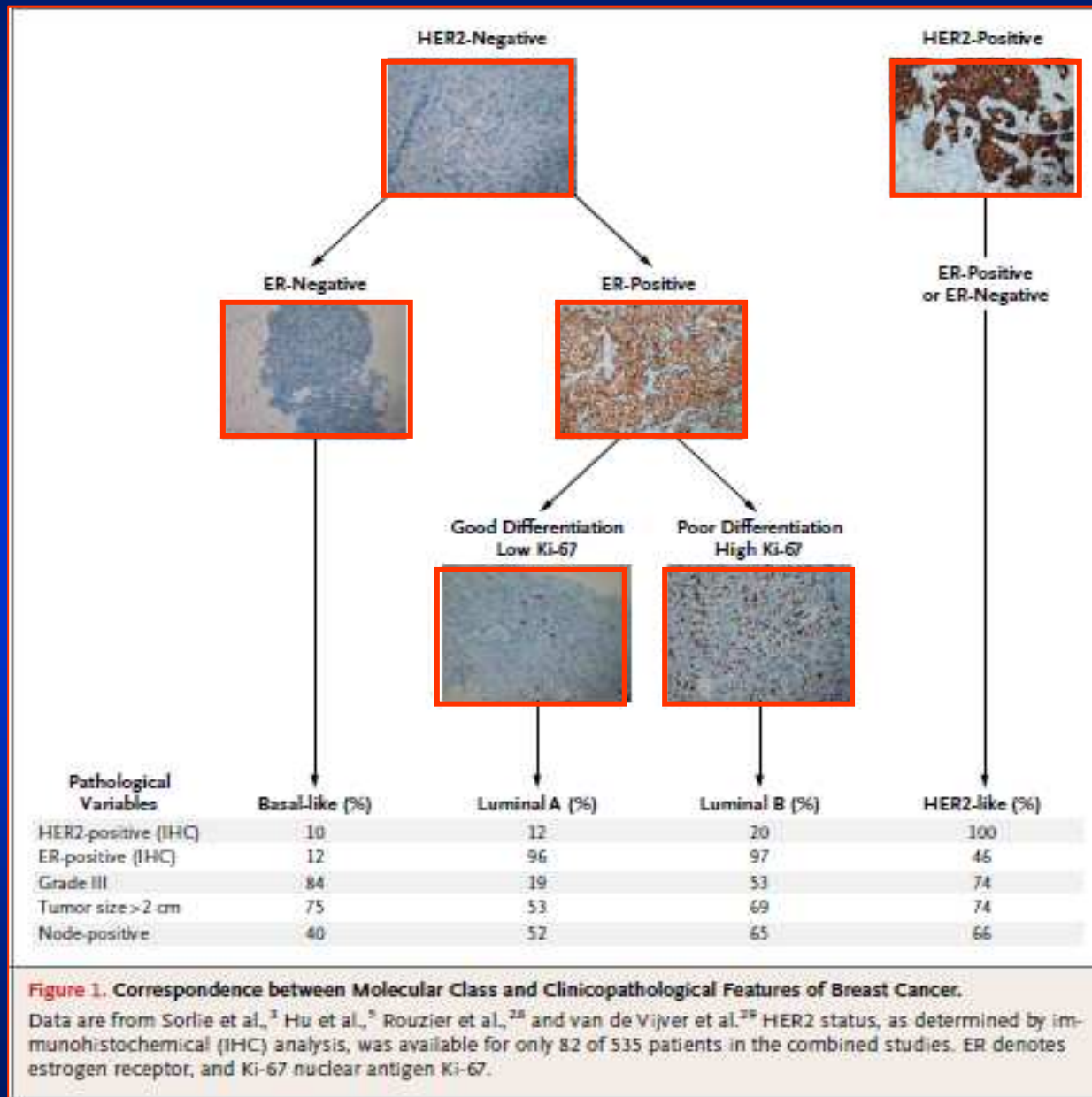


Dawood J et al., JCO 2008

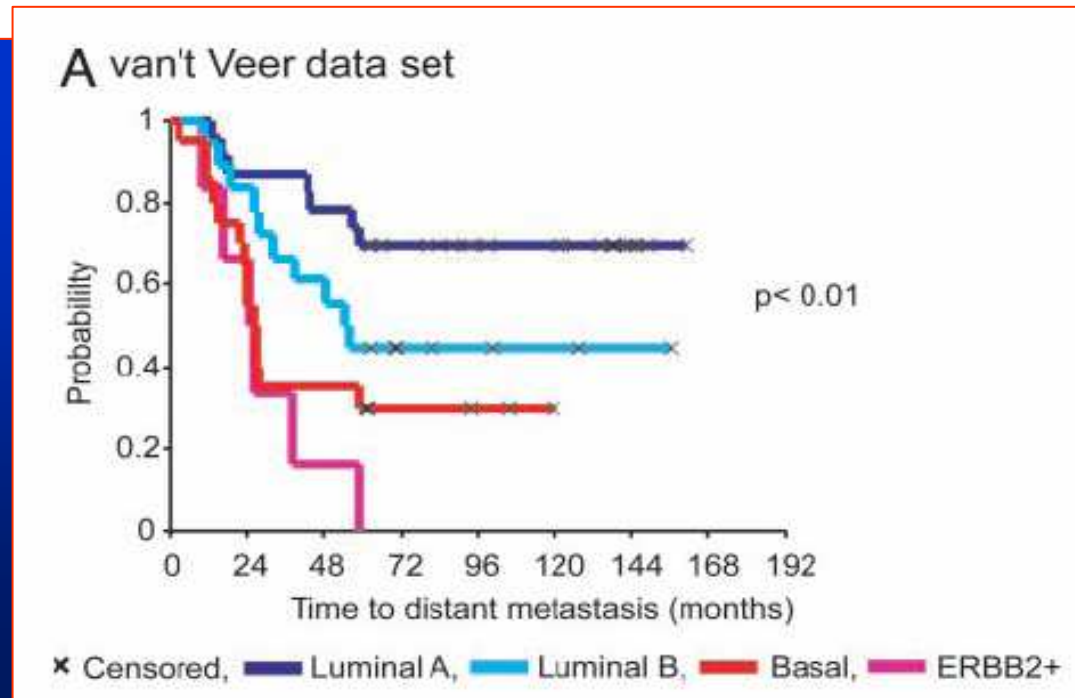
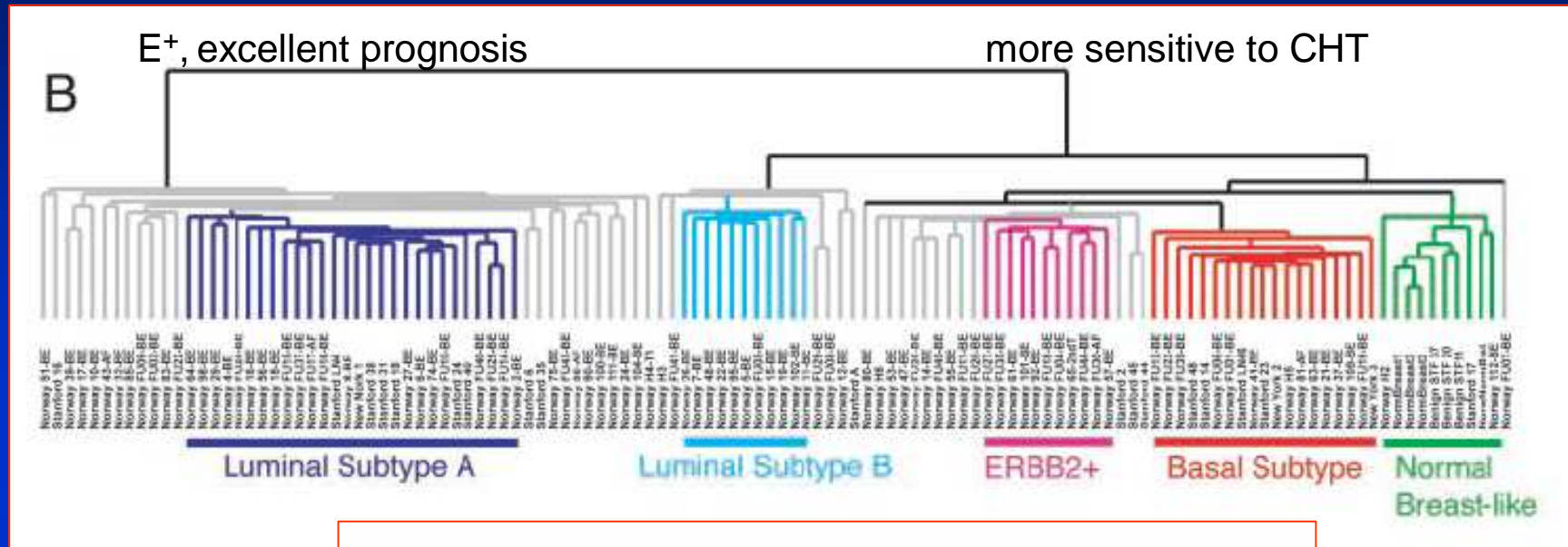
# Erhaltung von Lebensqualität war bisher zentrale Zielsetzung der Therapie des metastasierten Mammacarcinoms (MBC)



# Mammacarcinom – eine heterogene Erkrankung



# Mammacarcinom ist eine heterogene Erkrankung



# Prognostische Faktoren beim metastasierten Mammacarcinom

**Günstig**

**Ungünstig**

**Ja**



**Hormonrezeptor positiv**



**Nein**

**Nein**



**HER2 Rezeptor positiv**



**Ja**

**> 2 Jahre**



**Krankheits-freies Intervall**



**< 2 Jahre**

**Wenige**



**Anzahl an Metastasen**



**Mehrere**

**Knochen,  
Weichteile**



**Metastasensitz**



**Leber, Lunge,  
ZNS**

**Nein**



**Befall vitaler Organe**



**Ja**

## ER Status bei Diagnose und Rezidiv bei individuellen Patienten

ER Status*		Relapse Sites	Patients, %
Primary tumor			
Positive	⇒	Positive	33.7
Negative	⇒	Negative	37.6
Positive	⇒	Negative	10.9
Negative	⇒	Positive	11.9
Heterogeneous	⇒	Heterogeneous	5.9

\*Information included on patients with  $\geq 2$  relapse sites (n = 101).

# Veränderung des ER Status korreliert mit Überleben

ER Status, Primary/ Metastatic	Patients, n	Deaths, n	Adjusted* HR (95% CI) for OS From Breast Cancer Diagnosis to Death or Censoring	Adjusted* HR (95% CI) for OS From Metastatic Breast Cancer Diagnosis to Death or Censoring
<b>+/+</b>	<b>131</b>	<b>54</b>	<b>1.00</b>	<b>1.00</b>
<b>+/-</b>	<b>103</b>	<b>61</b>	<b>1.40 (1.00-1.98)</b>	<b>1.33 (0.90-1.98)</b>
<b>-/+</b>	<b>21</b>	<b>9</b>	<b>0.87 (0.44-1.72)</b>	<b>1.06 (0.49-2.28)</b>
<b>-/-</b>	<b>80</b>	<b>44</b>	<b>1.27 (0.79-2.05)</b>	<b>1.21 (0.69-2.12)</b>

\*Adjusted for age, calendar yr of diagnosis, PR, tumor classification and stage, lymph node metastasis, treatment use.

Lindstrom L, et al. SABCS 2010. Abstract S3-5.

# Klinische Praxis – Notwendigkeit der Individualisierung

„One size fits all“ führt zu

- Unnötiger Toxizität
- Vergeudung ökonomischer Ressourcen
- Verzögerung des Einsatzes möglicherweise wirksamer Substanzen
- Über- oder Unterbehandlung

Derzeit verfügbare prädiktive Faktoren

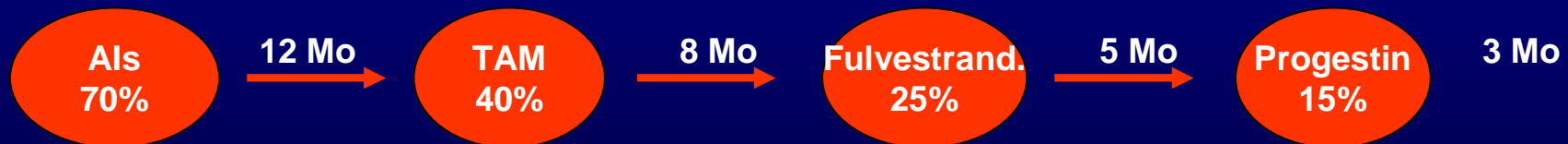
ER/PGR

HER2

(EGFR bei Triple Negativen)

# Hormontherapie - Behandlung der Wahl beim ER+ metastasiertem Mammakarzinom (außer prognostisch ungünstig)

- Remissionsrate 30-70%
- Remissionsdauer 6-18 Monate
- Bei erfolgreicher Ersttherapie → sequentielle Hormontherapie
- Dritt- und Viert-Remissionen möglich



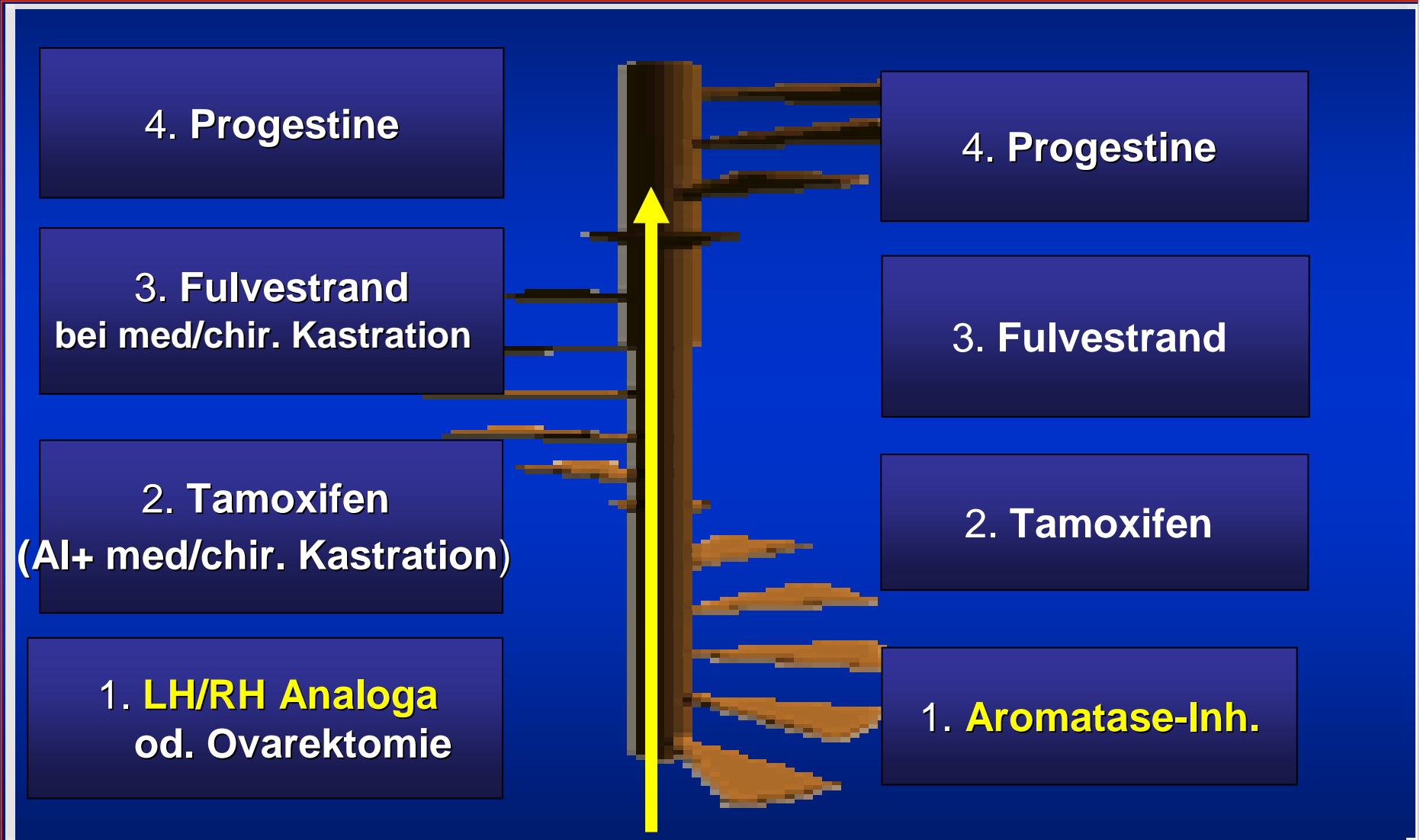
- Günstiges Wirkungs-/Nebenwirkungs-Profil

→ Hormontherapie = Therapie der Wahl bei ER+/PgR+

# Stufenkonzept der Hormontherapie

Premenopause

Postmenopause



# Stufenkonzept der Hormontherapie

Premenopause

Postmenopause

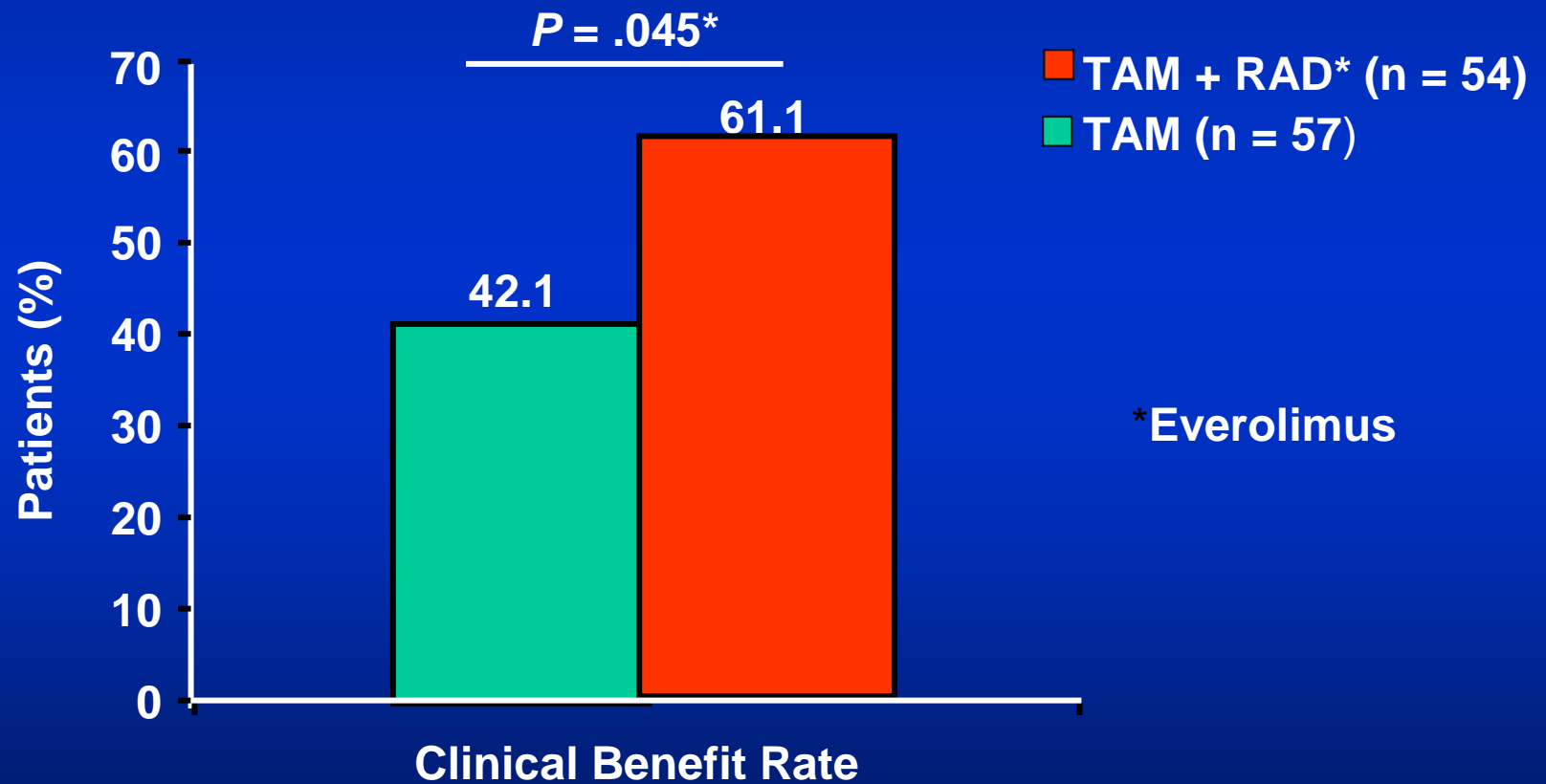
In ausgewählten good risk Patienten, die auf alle vorangegangenen  
Homontherapien (AI, Tamoxifen, Fulvestrand, Progestine)  
angesprochen haben

kann ein Therapieversuch mit

1. Paradoxe HT - Östrogen
2. Danokrin (Androgen)

überlegt werden

# mTOR Inhibitoren verstärken Wirksamkeit der Hormontherapie



# Signifikante Verlängerung von TTP, OS mit TAM + RAD(Everolimus, Afinitor®) vs. TAM alleine

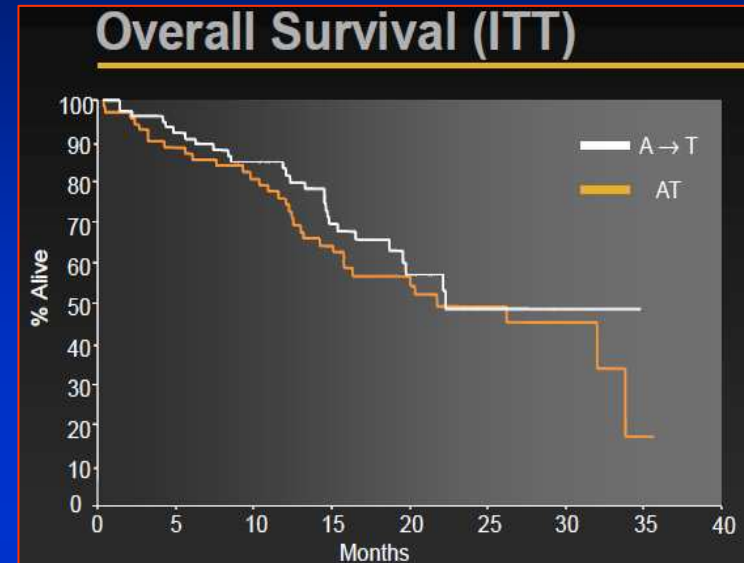
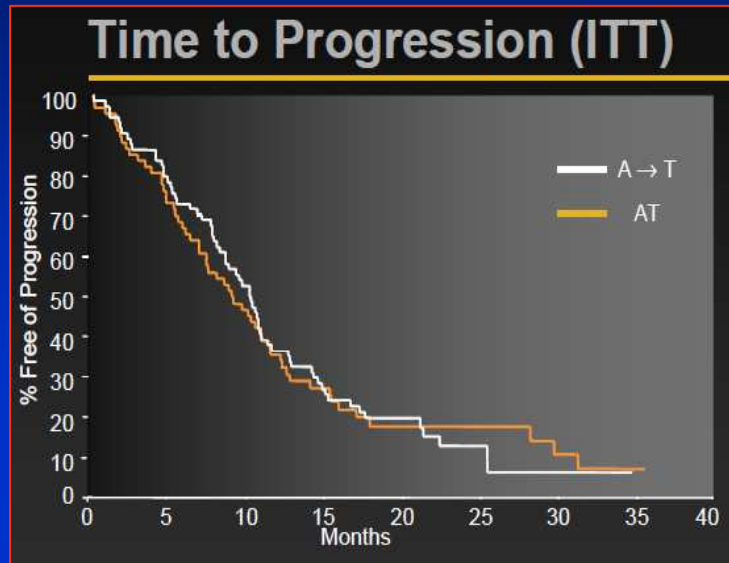
Outcome, %	TAM alleine (n = 57)	TAM + RAD (n = 54)	P Value*
Median TTP, mos	4.5	8.6	.0026
• Primary hormone resistance	3.9	5.4	NR
• Secondary hormone resistance	5.0	17.4	.0001
Median OS, mos	~ 24 <sup>†</sup>	Not reached	.0019

\*Exploratory log rank test.

<sup>†</sup>Estimate based on Kaplan-Meier curve

Bachelot T, et al. SABCS 2010. Abstract S1-6.

# Sequentielle - oder Kombinations – Chemotherapie? ESO Empfehlungen



- **Vorzugsweise sequentielle Chemotherapie, außer bei:**
  - Rapid progredienter Erkrankung
  - Lebensbedrohenden visceralen Metastasen
  - Notwendigkeit für schnelle Symptomenkontrolle
- **Patienten, die eine Kombinationschemotherapie benötigen, werden nicht auf eine 2. oder 3. Linientherapie ansprechen**

144 Patienten: Anthracycline gefolgt von Taxan vs. Anthracyclin-Taxan Kombinationstherapie

# Behandlungs-Algorithmus bei ER<sup>neg</sup>, bzw. Hormonrefraktären Mammakarzinom

Keine adjuvante Anthracyclintherapie	→	Anthracyclin basierte Therapie
Adjuvante Anthracyclin Vortherapie: <12 Mo.	→	Paclitaxel wöchentlich, Docetaxel q 3 Wochen → Andere
Bei stark symptomatischen Patienten oder drohenden Komplikationen	→	Kombinationschemotherapie
Wenig symptomatische Patienten Ältere Patienten	→	Single Agent Therapie (Capecitabin, Vinorelbin, Gemcitabin...)

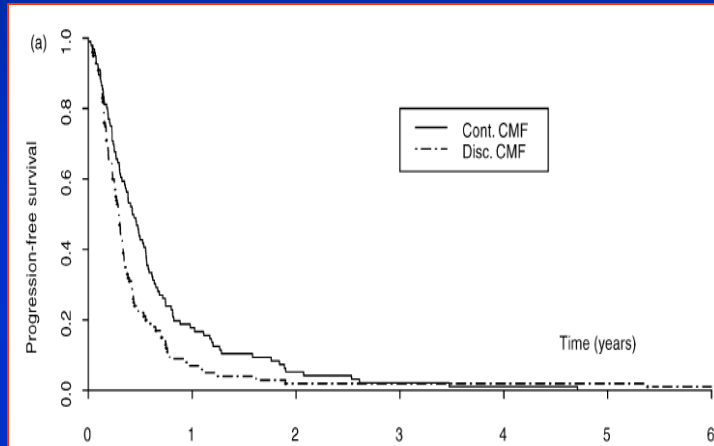
# Therapie nach Versagen von Anthracyclinen und Taxanen

Kein evidenz-basierter, allgemein akzeptierter Standard verfügbar

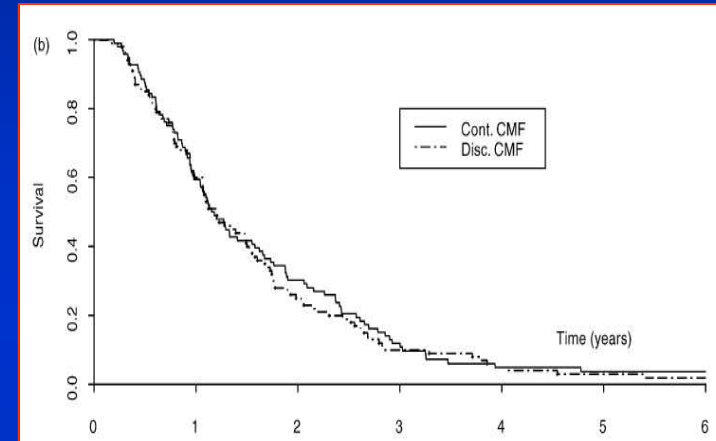
- Capecitabin
- Vinorelbin
- Gemcitabin
- Irinotecan
- Pemetrexed
- Neue Zytostatika
  - Eribulin, Abraxane

# Was ist die optimale Therapiedauer?

196 Patienten randomisiert in Fortsetzen oder Beendigung einer CMF Therapie



PFÜ: 5.2 vs. 2.4 Monate



ÜZ: 14 vs. 14.2 Monate

**Kein gesicherter Vorteil für Fortsetzung der Chemotherapie nach Erreichen des besten Ansprechens**

# Was ist die optimale Therapiedauer? Neue Meta-Analyse

11 prospektiv randomisierte Studien, 2269 Patientinnen

## Kontinuierliche Therapie

- Reduktion des relativen Risikos für Progression: 36%
- Reduktion des relativen Risikos für Mortalität: 9%

## Allerdings

- Einzelne Studien wurden bereits vor 30 Jahren durchgeführt
- In einzelnen Studien wurden nur 4 Zyklen in der Kontrollgruppe verabreicht

**Unsere Strategie: Behandlung bis zum besten Ansprechen plus Konsolidierung mit 2-3 Zyklen, danach Therapiepause**

**Keine vorgegebene fixe Zykluszahl, Fortsetzung bei Ansprechen, Therapiewechsel oder Stopp bei Zeichen von Progression**

# Herceptin – Standard bei Her2<sup>+++</sup>

- Herceptin plus Paclitaxel für Erstlinientherapie registriert
- Erhöhung von RR, TTP, und Gesamt-ÜZ
- Zahlreiche Kombinationsmöglichkeiten, z.B.:

Navelbine	Taxotere
Capecitabin	Platin
Gemcitabin	Doxil
Aromatase-inhibitoren	Lapatinib

- Drei-wöchentliche Applikation gleich wirksam
- Kardiotoxisch, insbesondere in Kombination mit Doxorubicin

**Herceptin-Kombination: Standard bei Her2 neu +++**

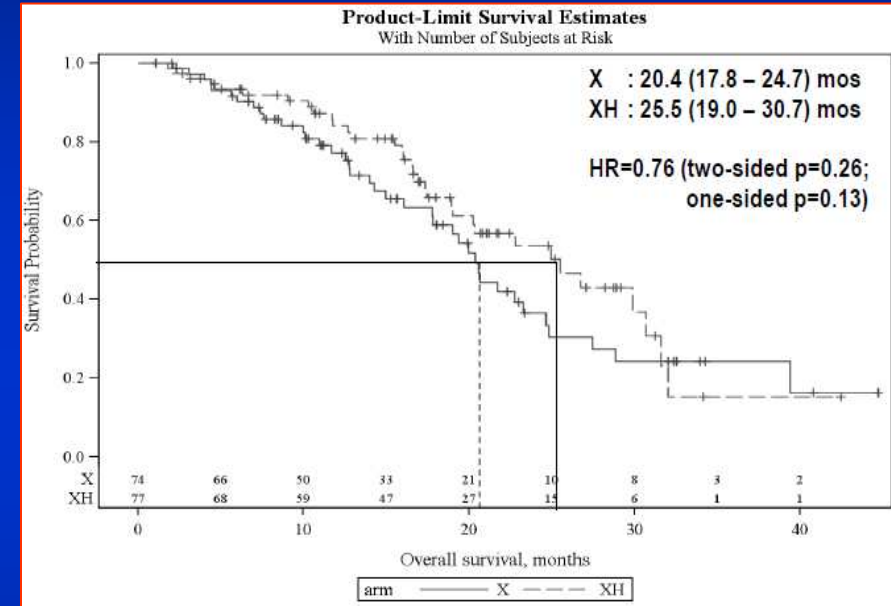
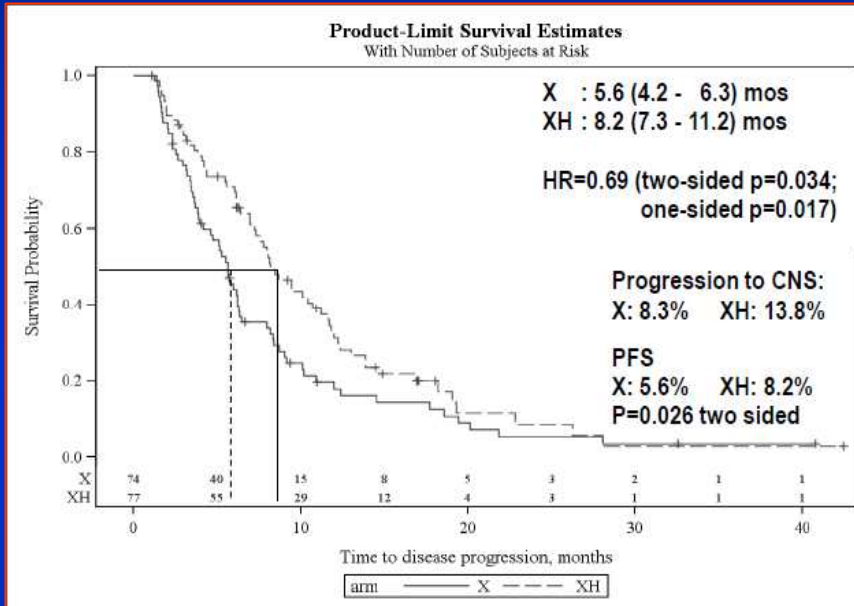
# Trastuzumab in Recommended First-line Combinations for HER2+ MBC

- **HER2+ disease *without* previous trastuzumab: trastuzumab plus**
  - Paclitaxel ± carboplatin
  - Docetaxel
  - Vinorelbine
  - Capecitabine
- **HER2+ disease *with* previous trastuzumab: trastuzumab plus**
  - Other first-line agents
  - Capecitabine
  - Lapatinib (without cytotoxic therapy)

NCCN. Clinical practice guidelines in oncology: breast cancer. v2.2011.

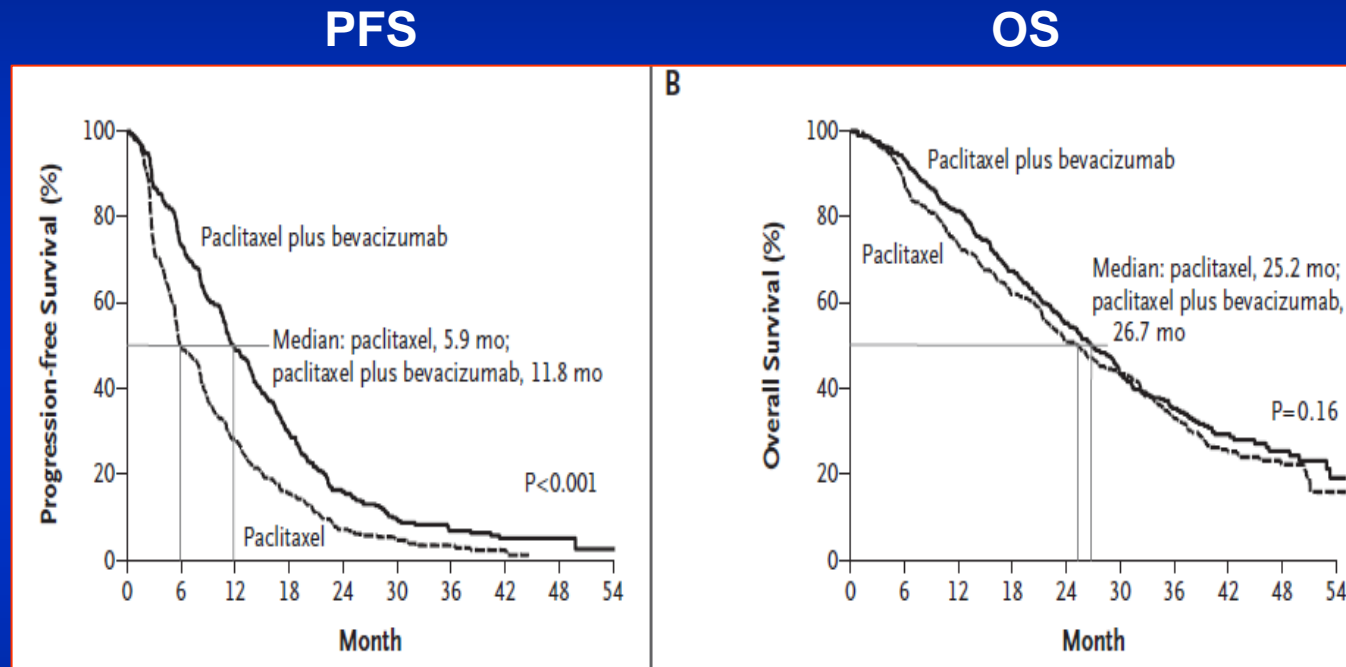
# Fortsetzung der Trastuzumab Therapie nach Progress unter Trastuzumab

Capecitabine vs. Capecitabine + Trastuzumab in HER2 positive MBC progressing during Trastuzumab treatment (n=156)



- Response rate (48.0 vs. 27.0%; p=0.01)
- Clinical benefit rate (75.3 vs 54%; p=0.007)
- Time to progression (8.2 vs 5.6 mos; p=0.034)
- Progression-free survival ((8.2 vs 5.6 mos; p=0.026)
- Overall survival (25.5 vs 20.4 mos; non sign. trend)
- No increase in toxicity

# Bevacizumab+Paclitaxel vs. Paclitaxel bei Patienten mit MBC



**QOL – kein sign. Unterschied !**

**Response Raten wurden nicht berichtet. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde FDA Zulassung erteilt**

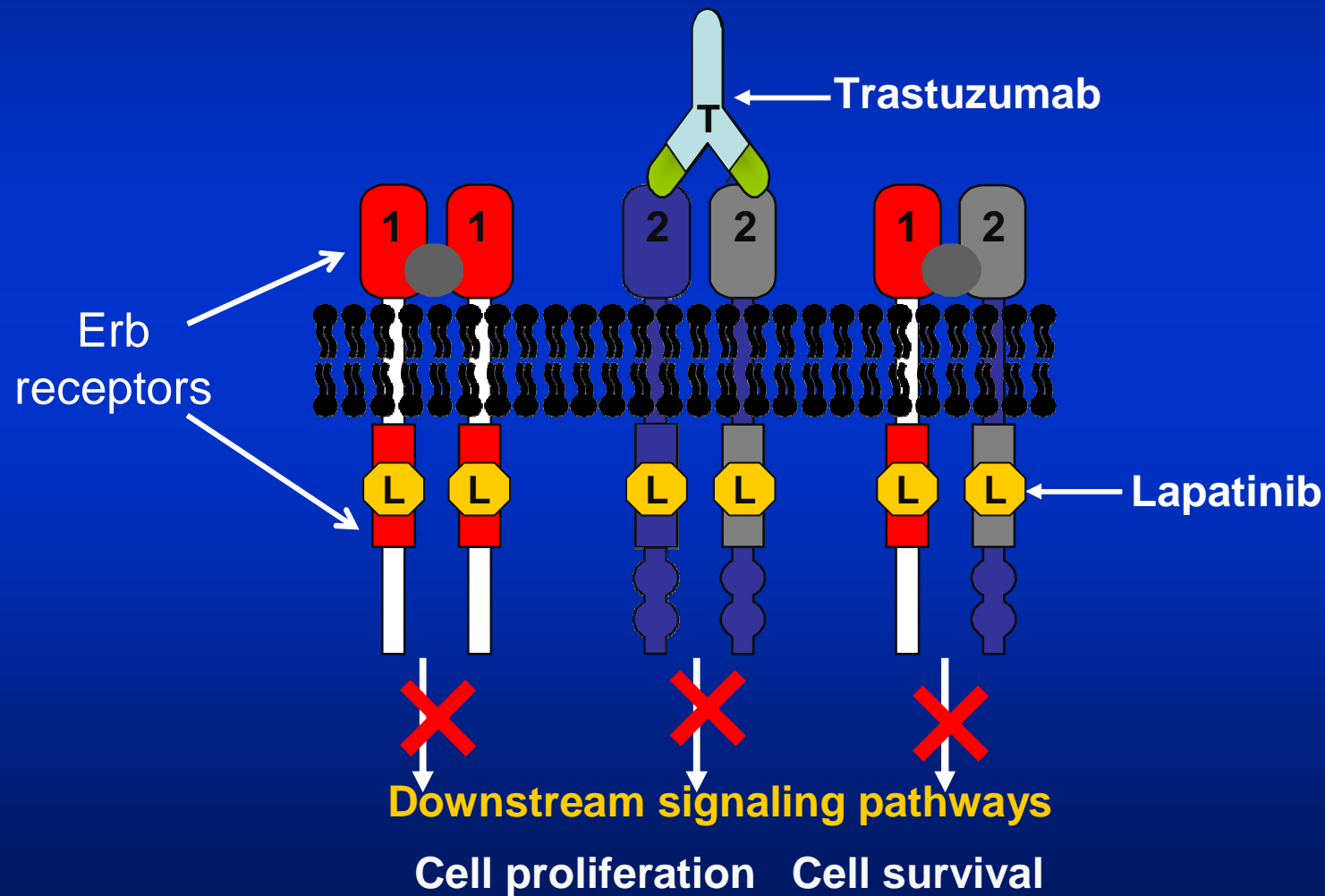
# Bevacizumab plus Chemotherapie vs. Chemotherapie (First Line) bei Patienten mit MBC

Meta-Analyse: E 2100, AVADO, RIBBON Studie, 2500 Patienten

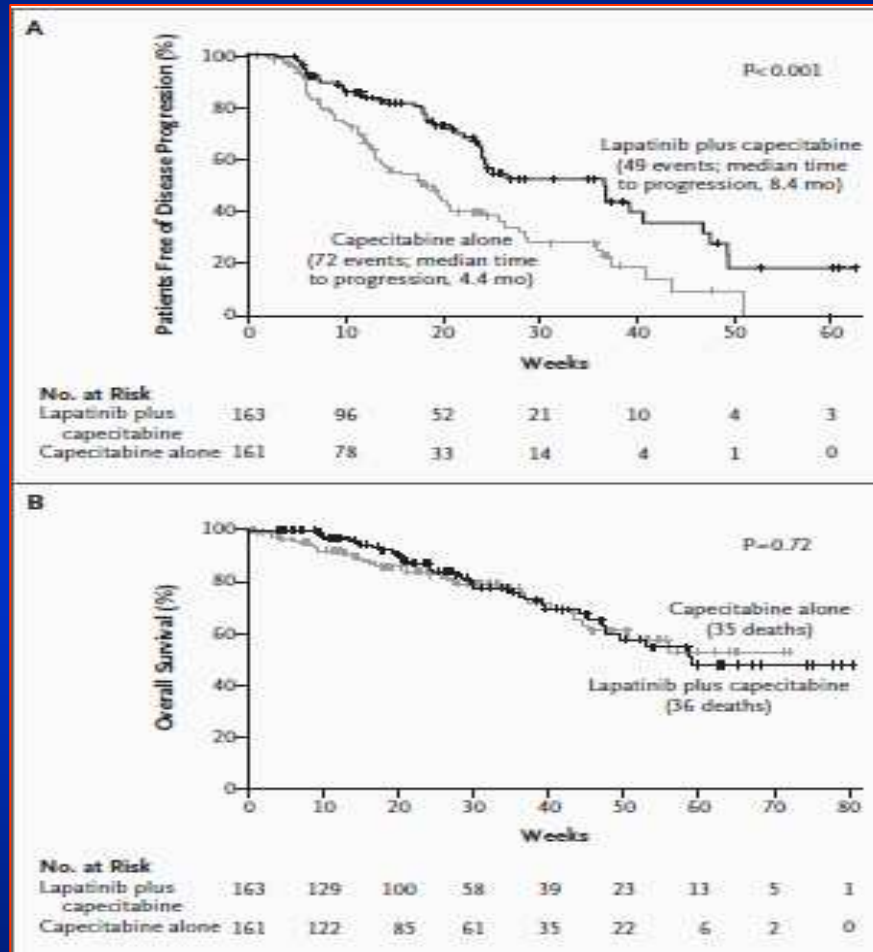
Parameter	Bevacizumab + Chemotherapie	Chemotherapie	Hazard Ratio
Remissionsrate	49%	32%	
Progressions- freies Überleben	9.2 Monate	6.7 Monate	HR: 0.64
Überleben	26.7 Monate	26.4 Monate	HR: 0.97

Mehr G3 Toxizität (Neutropenie, Hypertension, Proteinurie)  
in der Bevacizumab Gruppe

# Wirkungsweise von Lapatinib und Trastuzumab



# Lapatinib plus Capecitabine führt zu verlängerter PFS bei multipel vorbehandelten\* HER2+ Patienten mit MBC



\*Taxan, Antrazyklin, Trastuzumab

Lapatinib ↑PFS

Lapatinib + Trastuzumab vs. Trastuzumab

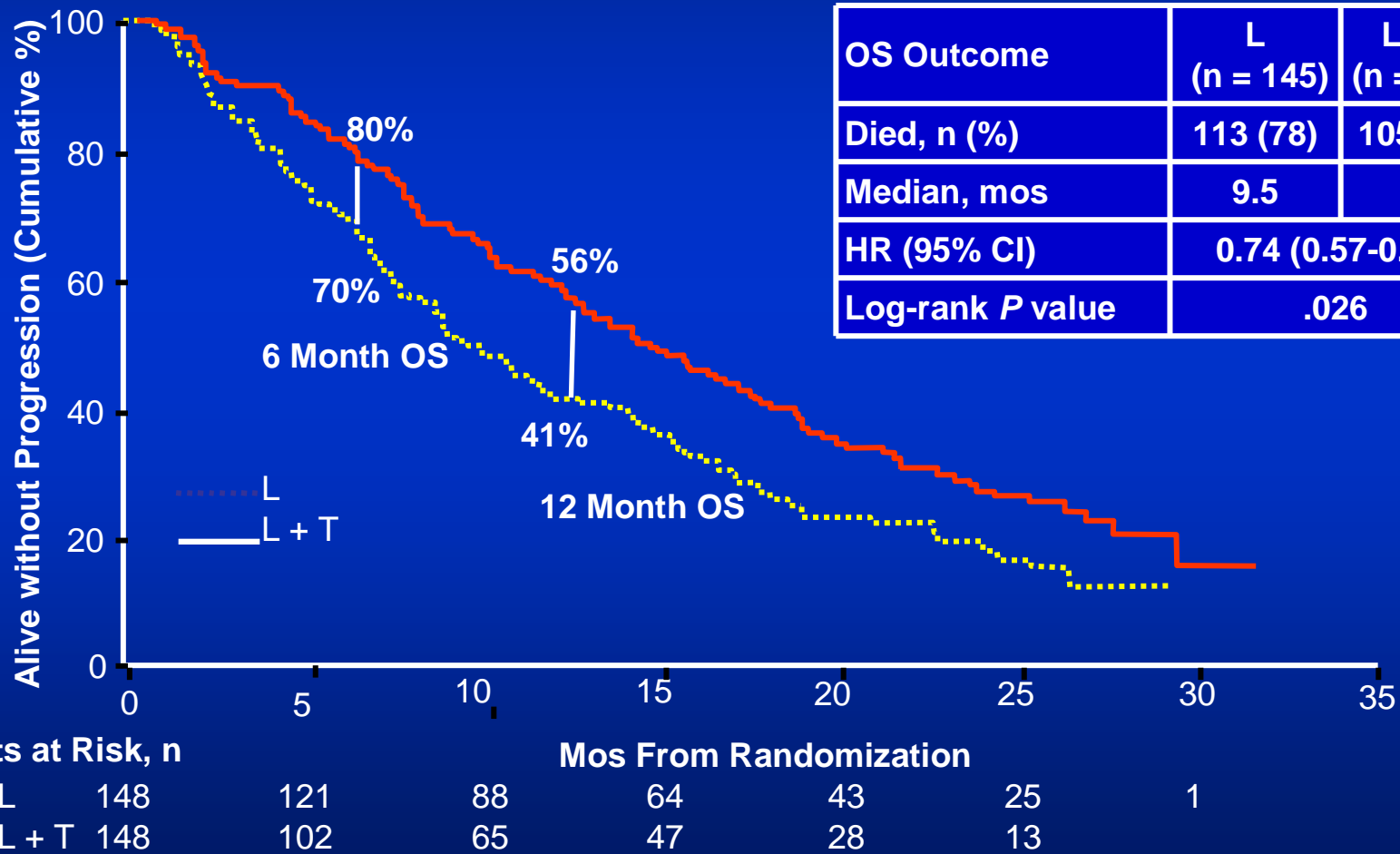
Lapatinib + Letrozol vs. Letrozol  
Zugelassen für Erstlinientherapie von Triple positive (ER+, PgR+, HER2+) MBC

Penetriert ZNS

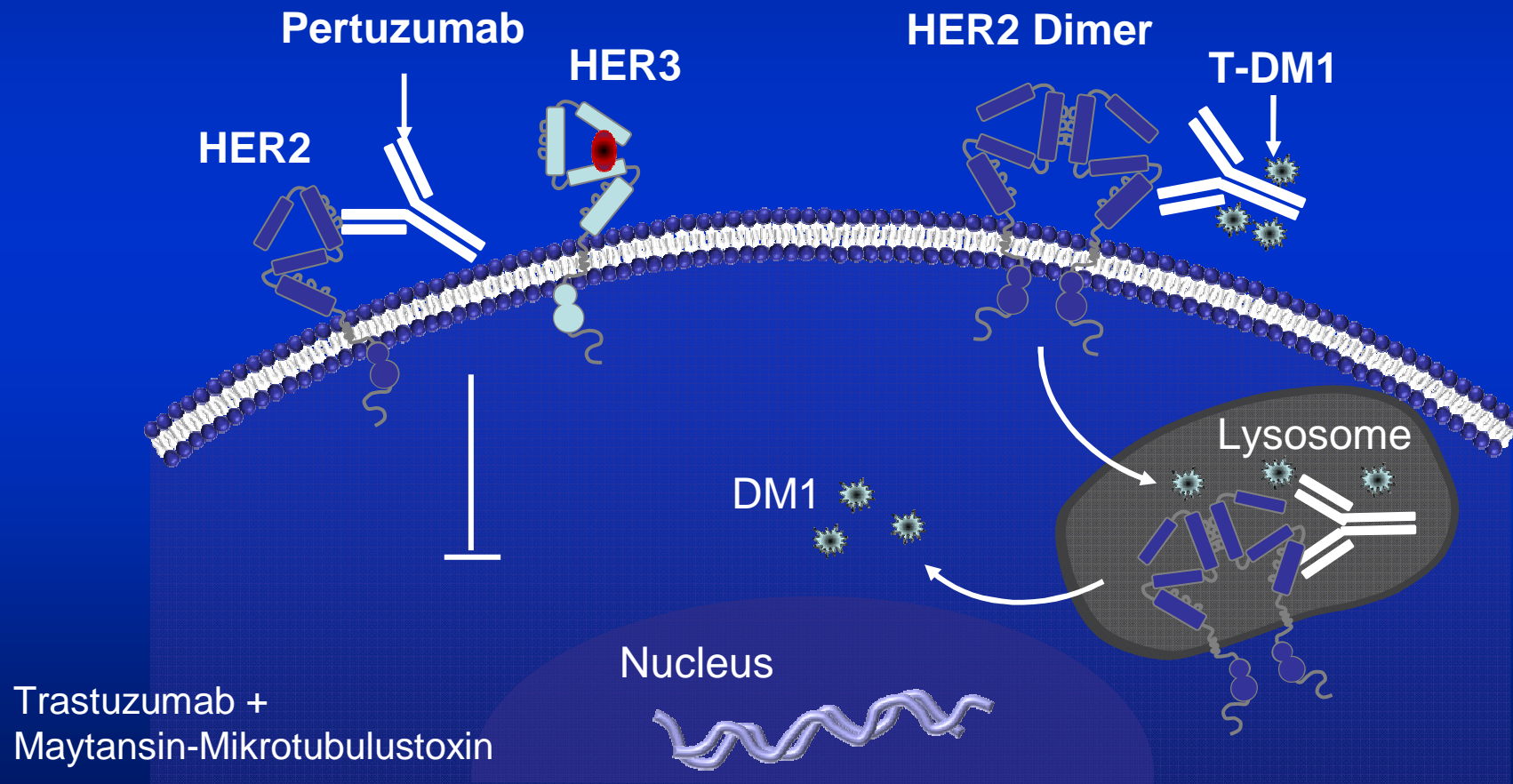
Zulassungsstudie

Geyer et al., NEJM 2006

# EGF104900: OS With Lapatinib ± Trastuzumab in MBC (ITT Population)



# Wirkungsweise von T-DM1\* und Pertuzumab

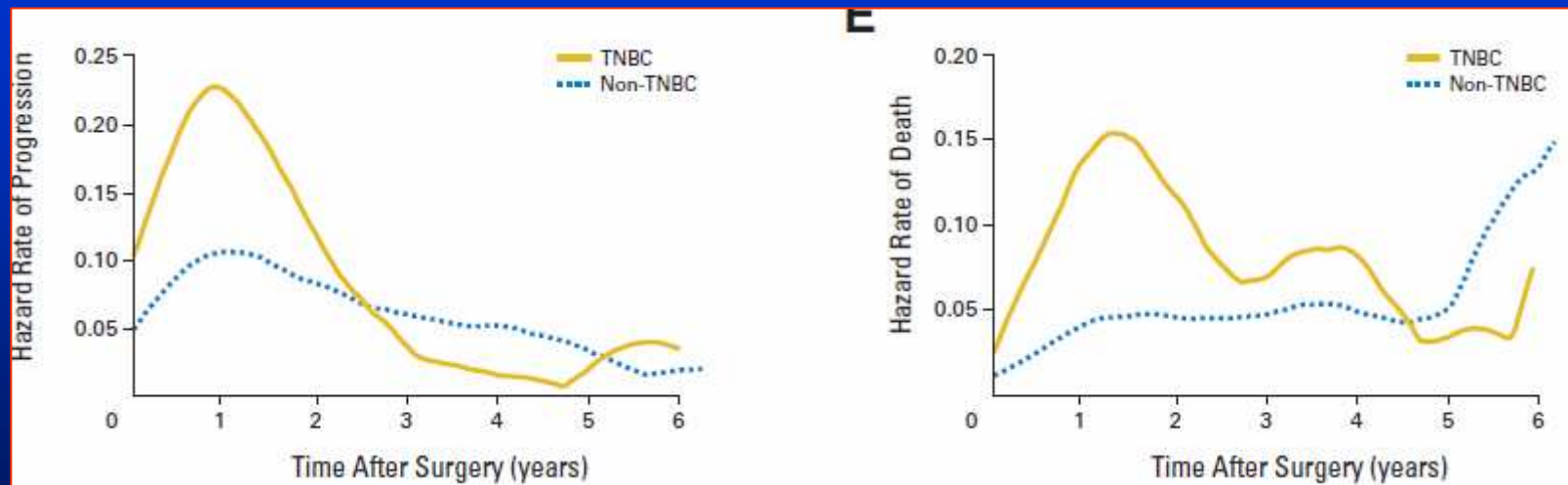
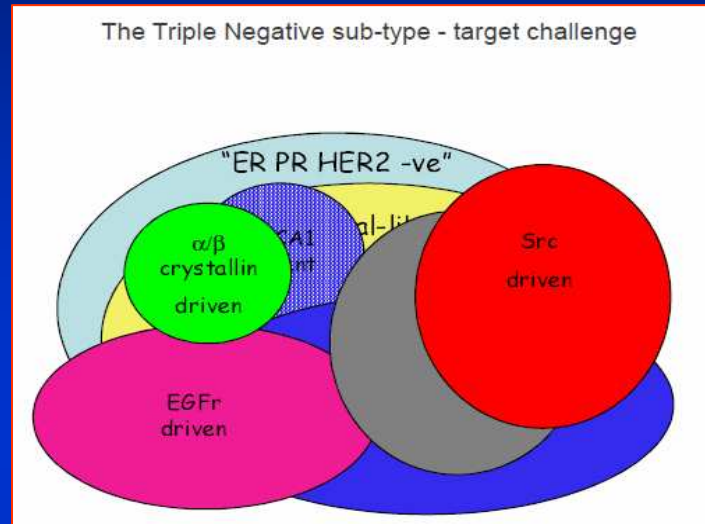


# T-DM1 führt zu gleicher Ansprechrate, aber weniger Toxizität als Trastuzumab-Docetaxel bei Her2+ Patientinnen

Ergebnis, %	T-DM1 (n = 67)	Trastuzuma b + Docetaxel (n = 70)
CR	4.5	1.4
PR	43.3	40.0
SD‡	32.8	41.4
ORR	47.8	41.4
Klin. Vorteil	55.2	57.1

Nebenwirkungen (n (%))	T-DM1 (n = 67)	Trastuzuma b + Docetaxel (n = 68)
Grad ≥ 3 AEs	25 (37.3)	51 (75.0)
• Fieber	24 (35.8)	14 (20.6)
• Alopecie	1 (1.5)	45 (66.2)
• Neutropenie	5 (7.5)	39 (57.4)
• Diarrhoe	7 (10.4)	31 (45.6)

# Triple Negatives MC – eine heterogene Erkrankung: Risiko für Progression und Mortalität im Vergleich zum Nicht-TNMC



# Triple Negative (ER-, PgR-, HER2-, basal-like signature) MBC

- Niedrigeres Manifestationsalter
- ↑ Proliferationsrate, ↑ ‚Nuclear Grading‘
- P53 Expression
- EGFR bei 60% überexpressiert
- Häufig ZNS Metastasen
- Kurze PFS, ÜZ
- Keine allgemein etablierte Therapieempfehlung
  - Platin
  - ADP-ribose polymerase inhibitors (Olaparib (AZD2281))
  - Bevacizumab, Cetuximab
  - Eribulin, Ixabepilone

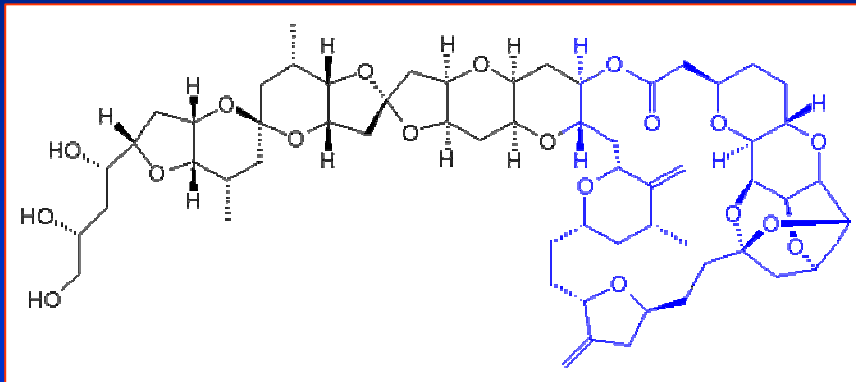
## Triple negatives MC: Cetuximab+Cisplatin erhöht ORR in Vergleich zu Cisplatin

Response, %	Cetuximab + Cisplatin (n = 115)	Cisplatin (n = 58)
ORR	20.0	10.3
CR	1.7	1.7
PR	18.3	8.6
SD	41.7	31.0
PD	29.6	53.4
Unevaluable	8.7	5.2
Median PFS	3.7	1.5*
Median OS	12.9	9.4**

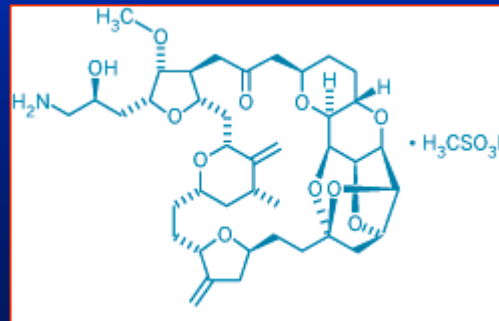
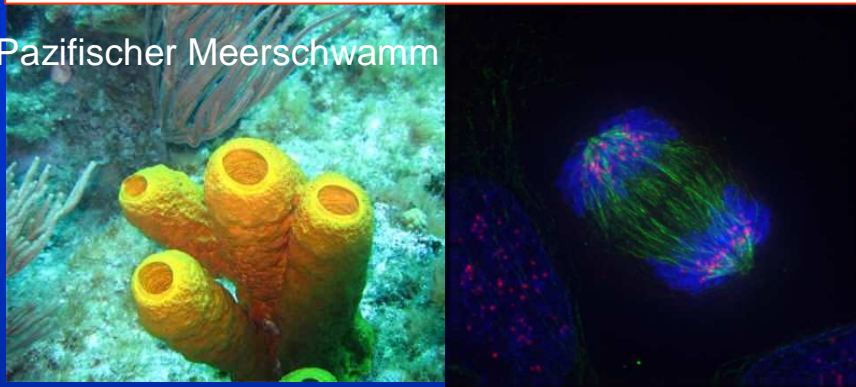
\*p<0.03, \*\*p=0.31

# Eribulin (Halaven®)

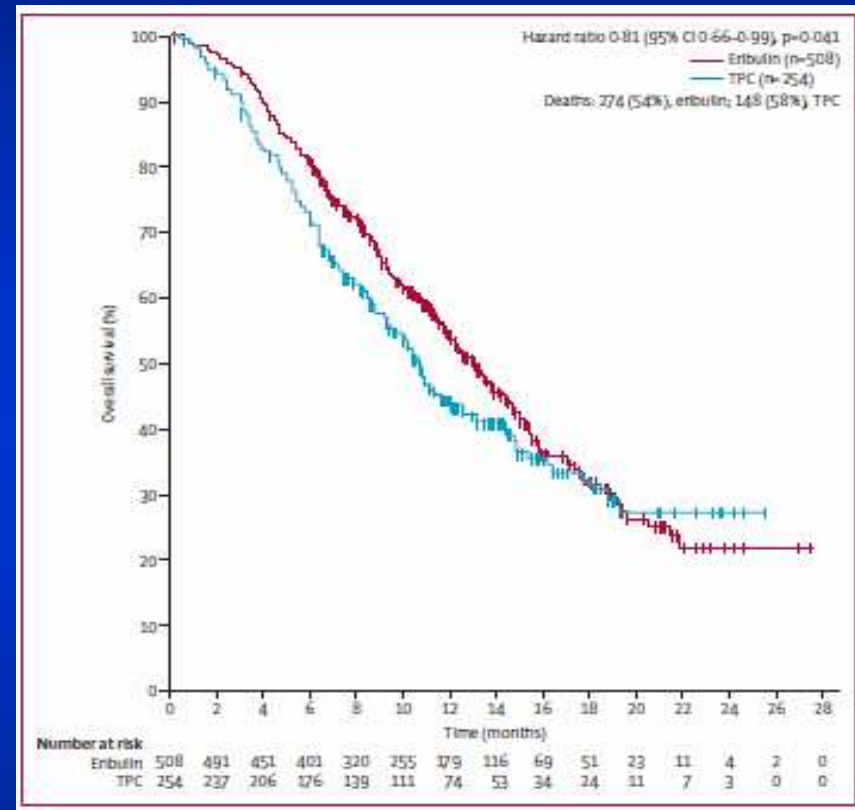
## Halichondrin B



Pazifischer Meerschwamm



## Eribulin vs. Physicians choice bei MBC nach 2-5 Vortherapien (n=762)



**Toxizität (Grad 3/4)**  
**Neutropenie 54%, Asthenie/fatigue 10%**  
**Neuropathie 7%**

Cortes J et al. Lancet 2011

# Relevante klinische Themen

Muss bei allen Patienten eine sofortige Therapie eingeleitet werden?

Stellenwert der Metastasen Chirurgie

Höhere Inzidenz von Hirnmetastasen und Herceptin

Knochenmetastasen: Bisphosphonat oder Denosumab?

Rolle von Ernährung und sportlicher Aktivität

# Therapiestrategien beim MBC

Hormon-empfindlich	→	Hormontherapie
Singuläre Metastase	→	Lokaltherapie ± Medikamentöse Therapie
Langsam progrediente Erkrankung	→	Single Agent Therapie
Rasch progrediente Erkrankung	→	Kombinationschemotherapie
HER2+ Erkrankung	→	Trastuzumab ± Medikamentöse Therapie
HER2+Trastuzumab – resistent	→	Lapatinib + Capecitabin
Knochenmetastasen	→	Denosumab oder Bisphosphonate



**Danke für Ihre Aufmerksamkeit**