

Mammakarzinom

Endokrine Strategien in der
Prävention und **Therapie**

Nikola Bangemann

Brustzentrum CTK Cottbus



Mammakarzinom- Vorbeugung und Früherkennung

- **Primäre Prävention**
 - Vorbeugung
- **Sekundäre Prävention**
 - Früherkennung
- **Tertiäre Prävention**
 - Verhinderung der Ausbreitung

Was schützt vor Brustkrebs ?!

- Keine Verwandten mit Brustkrebs
 - Frühe 1. Geburt
 - Frühes langes Stillen
 - Keine oralen Kontrazeptiva/ HRT
 - Beiseitige Ovariectomie/ frühe Menopause
 - Keine Adipositas
 - Kein Alkohol
 - Sport / Bewegung draußen (Vitamin D)
- ... und gibt es auch “eine Pille” gegen Brustkrebs ?



Tamoxifen oder Aromatasehemmer -

Pillen gegen Brustkrebs?!



Nutzen von Tamoxifen



Studiendaten : Reduktion des Krankheitsrisikos um 40%

Tamoxifen 20 mg daily

Royal Marsden trial ¹⁴	2471	158	0.61 (0.43-0.86)	High risk
NSABP P-1 ¹⁵	13388	84	0.38 (0.28-0.50)	High risk
Italian study ¹⁶	5408	132	0.77 (0.51-1.16)	Normal risk and had hysterectomy
IBIS-1 ¹⁷	7139	96	0.66 (0.50-0.87)	High risk

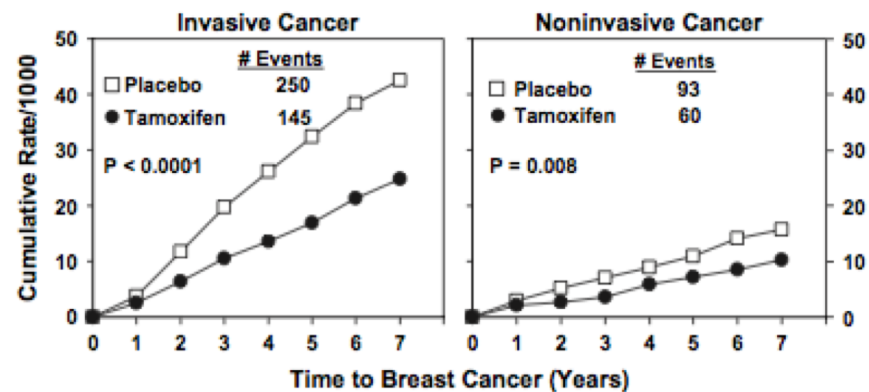


Fig. 2. Cumulative rates per 1000 women of invasive and noninvasive breast cancers in NSABP P-1 participants by treatment group.





Nebenwirkungen von Tamoxifen

NSABP-P1 – Tamoxifen

- 1.5% nach 7 Jahre
 - 0.5% mit Placebo
- **Thromboembolisch**
 - PE RR 2.15
 - DVT RR 1.44
- Todesrate insgesamt gleich in beiden Gruppen

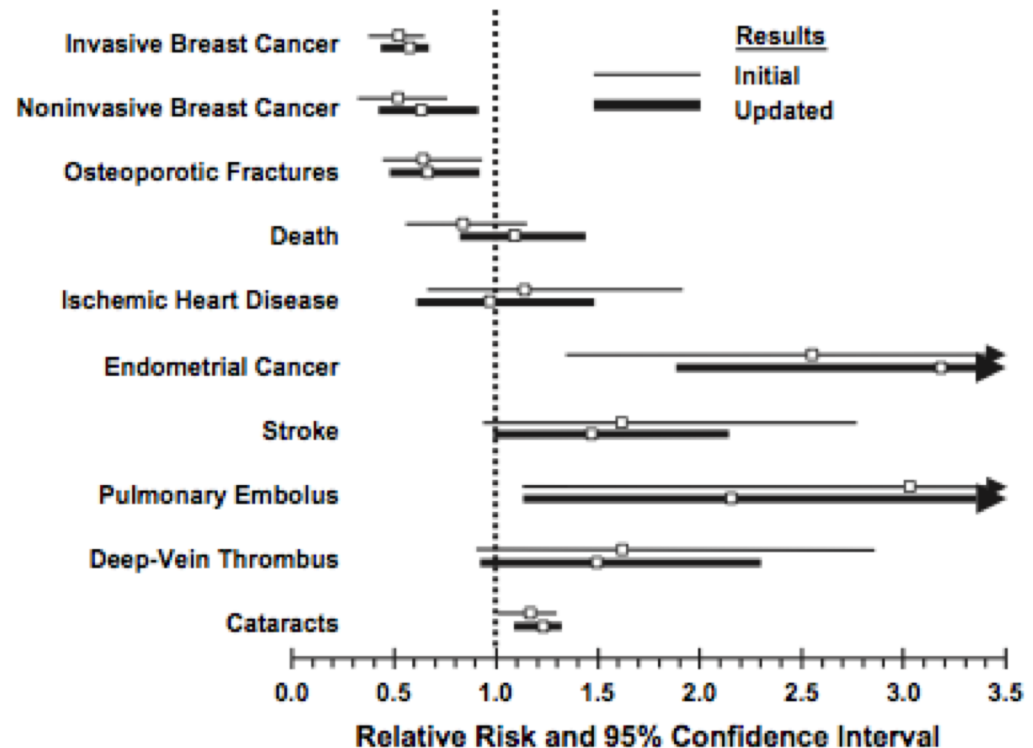


Fig. 1. Comparison of relative risks (with 95% confidence intervals) of benefits and undesirable effects of tamoxifen from the initial and updated results of NSABP P-1.

Nur 4% aller High risk Pat. aus den USA nehmen Tam prophylaktisch....

Exemestane for Breast-Cancer Prevention
in Postmenopausal Women

Paul E. Goss, M.D., Ph.D., James N. Ingle, M.D., José E. Alés-Martínez, M.D., Ph.D., Angela M. Cheung, M.D., Ph.D.,

Studiendesign (MAP3 Studie)

- randomisierte, placebo-kontrollierte Doppelblindstudie

Einschlusskriterien

- 4560 postmenopausale Patientinnen mit
 - >60 Jahren oder
 - Gail Score >1.66% (5 Jahres Risiko) oder
 - Atypie oder LIN in der Anamnese

Therapie:

Exemestan oder Plazebo täglich 5 Jahre max.

Exemestane for Breast-Cancer Prevention
in Postmenopausal Women

Paul E. Goss, M.D., Ph.D., James N. Ingle, M.D., José E. Alés-Martínez, M.D., Ph.D., Angela M. Cheung, M.D., Ph.D.,



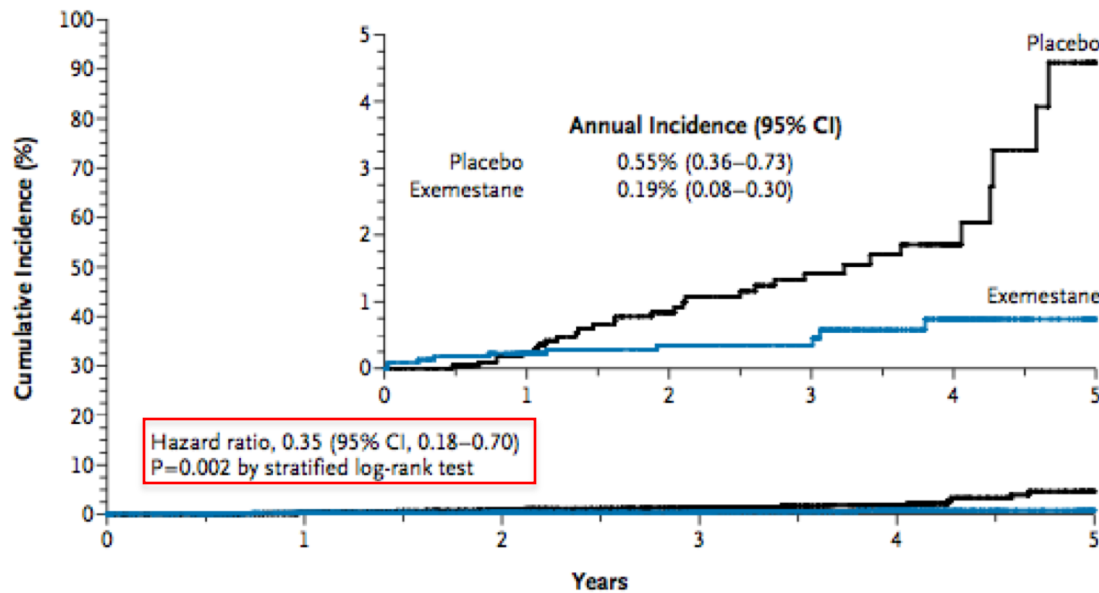
Ergebnisse

- mean age 62,5 Jahre, medianer Gail Score 2.3%, Medianer BMI 28%
- 60% HRT in der Anamnese

Type of Event	Exemestane (N = 2285)		Placebo (N = 2275)		Hazard Ratio (95% CI) [†]	P Value [‡]
	No. of Cases	Annual Incidence (%)	No. of Cases	Annual Incidence (%)		
Invasive breast cancer						
All cases	11	0.19	32	0.55	0.35 (0.18–0.70)	0.002
DCIS [§]	9	0.16	14	0.24	0.65 (0.28–1.51)	0.31
Invasive breast cancer and DCIS [§]	20	0.35	44	0.77	0.47 (0.27–0.79)	0.004
ADH, ALH, and LCIS	4	0.07	11	0.20	0.36 (0.11–1.12)	0.08

Exemestane for Breast-Cancer Prevention
in Postmenopausal Women

Paul E. Goss, M.D., Ph.D., James N. Ingle, M.D., José E. Alés-Martínez, M.D., Ph.D., Angela M. Cheung, M.D., Ph.D.,



No. at Risk						
Placebo	2275	1905	1468	986	477	82
Exemestane	2285	1902	1468	980	464	77

Figure 1. Cumulative Incidence of Invasive Breast Cancer.

CI denotes confidence interval.

Number needed
to treat

94 Frauen müssen
behandelt werden
um 1 inv. Karzinom
zu verhindern (3J.)

(26/5 Jahre)



Nebenwirkungen Exemestan in MAP3

Side Effect	Exemestane (N = 2240)					Placebo (N = 2248)					P Value
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	
Endocrine											
Hot flashes	489	344	67		900 (40)	450	225	43		718 (32)	<0.001
Fatigue	342	150	31	2	525 (23)	305	135	25		465 (21)	0.03
Sweating	284	201	1		486 (22)	263	169	1		433 (19)	0.046
Insomnia	117	98	15		230 (10)	127	55	7		189 (8)	0.04
Musculoskeletal: arthritis	102	113	30	2	247 (11)	96	83	17		196 (9)	0.01
Sexual function: vaginal dryness	209	142	1		352 (16)	219	124			343 (15)	0.68
Secondary-end-point toxic effects											
Clinical skeletal fracture					149 (6.7)					143 (6.4)	0.72
New osteoporosis					37 (1.7)					30 (1.3)	0.39
Cardiovascular events					106 (4.7)					111 (4.9)	0.78
Other solid tumors or hematologic malignant lesions					43 (1.9)					38 (1.7)	0.58

Therapieabbruch unter ET: >50% in 4 Jahren.....



- **Aromataseinhibitor assoziiertes Arthralgiesyndrom:**

30-40% aller Pat. betroffen

- **Osteoporose:**

- aber: keine Osteoporoseentwicklung bei initial normaler Knochendichte

- **Klimakterische Beschwerden, Fatigue, Alibidinie....**



Allgemeine Prinzipien in der Prävention

Was sagt die AGO?!

*„Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko sind
Ratsuchende, nicht Erkrankte!“*

*Das „Nicht Schaden“ Prinzip muss unbedingt
beachtet werden!*

Medikamentöse Prävention für Frauen mit erhöhtem Risiko

Oxford / AGO
LOE / GR

- Tamoxifen für Frauen >35 Jahre
Reduktion des invasiven MaCa, DCIS und LN 1a A +*
- Raloxifen für postmenopausale Frauen
Reduktion des invasiven MaCa 1b A +*
- Aromatasehemmer für postmenopausale Frauen 5 D +/-**

Chemopräventive Therapien sollten nur nach individueller und umfassender Beratung angeboten werden. Der Nutzen hängt vom Risikostatus, Alter und vorbestehenden Risiken für Nebenwirkungen ab

*Risiko definiert wie in der NSABP P1-Studie (1.66% in 5 years)

** Studienteilnahme empfohlen



Der gefragte Rat

- Ihre Patientin hat in der Apothekezeitung von einem Medikament gegen Brustkrebs gelesen

➔ was denken Sie dazu?



Der gefragte Rat

- Die Patientin ist 59 Jahre
- eine Schwester ist mit 69 Jahren an einem Mammakarzinom erkrankt
- keine internistischen Risiken, normgewichtig
- sportlich, lebt gesund, kein Nikotin, kein Alkohol
- geht zum Mammographiescreening
- ACR 2-3 in der Mammographie



Race/Ethnicity:

White

5 Year Risk

- > This woman (age 59) 2.7%
- > Average woman (age 59): 1.7%

Explanation

Based on the information provided (see below), the woman has a 2.7% chance of developing invasive breast cancer over the next 5 years compared to 1.7% for a woman of the same age and race/ethnicity in the general population. This calculation also means that the woman has a 97.3% chance of not developing cancer over the next 5 years.

Lifetime Risk

- > This woman (to age 90): 14.2%
- > Average woman (to age 90): 9.3%

www.cancer.gov/bcrisk

Absolutes Krankheitsrisiko
ca. 3% - relative RR um
65% möglich, absolut also
um 1,6 % auf
= Krankheitsrisiko 1,4%

Dafür:

Risiko Fatigue, Arthralgie,
Osteoporose, Alibidinie....

**Absoluter
Gewinn ?!**

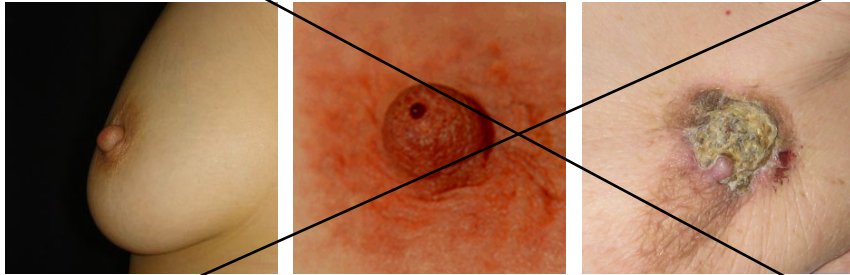
PRÄVENTION

Früherkennung und Vorbeugung

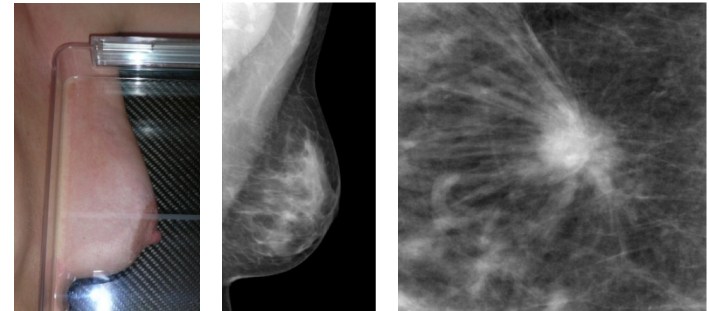
- Primäre Prävention
 - Vorbeugung
- Sekundäre Prävention
 - Früherkennung
- Tertiäre Prävention
 - Verhinderung der Ausbreitung

Brustkrebsfrüherkennung: Verfahren

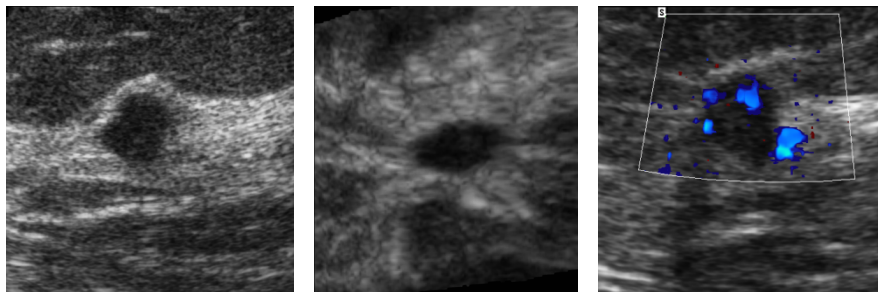
~~Klinische Untersuchung~~



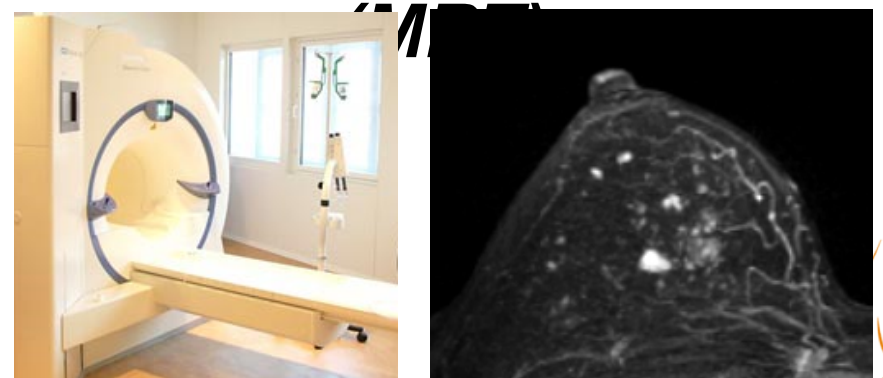
Mammographie



Ultraschall



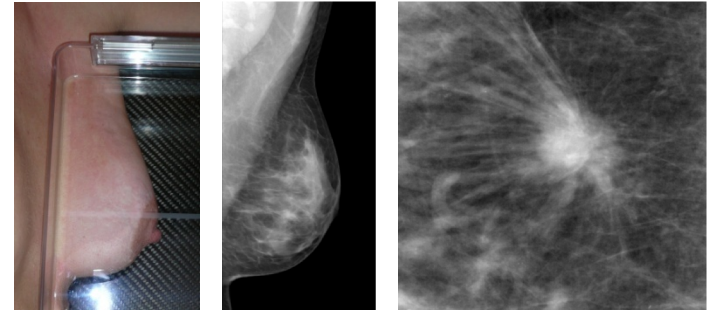
Kernspintomographie



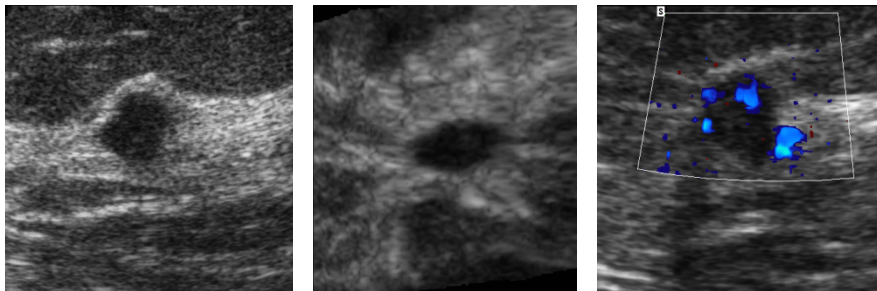
Screening in Deutschland

*Patientinnen werden ab dem
50. LJ alle 2 Jahre zur
Mammographie eingeladen*

Mammographie



Ultraschall



*Ultraschall, gezielte
Mammographieaufnahmen
und
Stanzbiopsien nur bei
Auffälligkeiten in der MG*

Effekt des Screenings anhand der norwegischen Bevölkerung

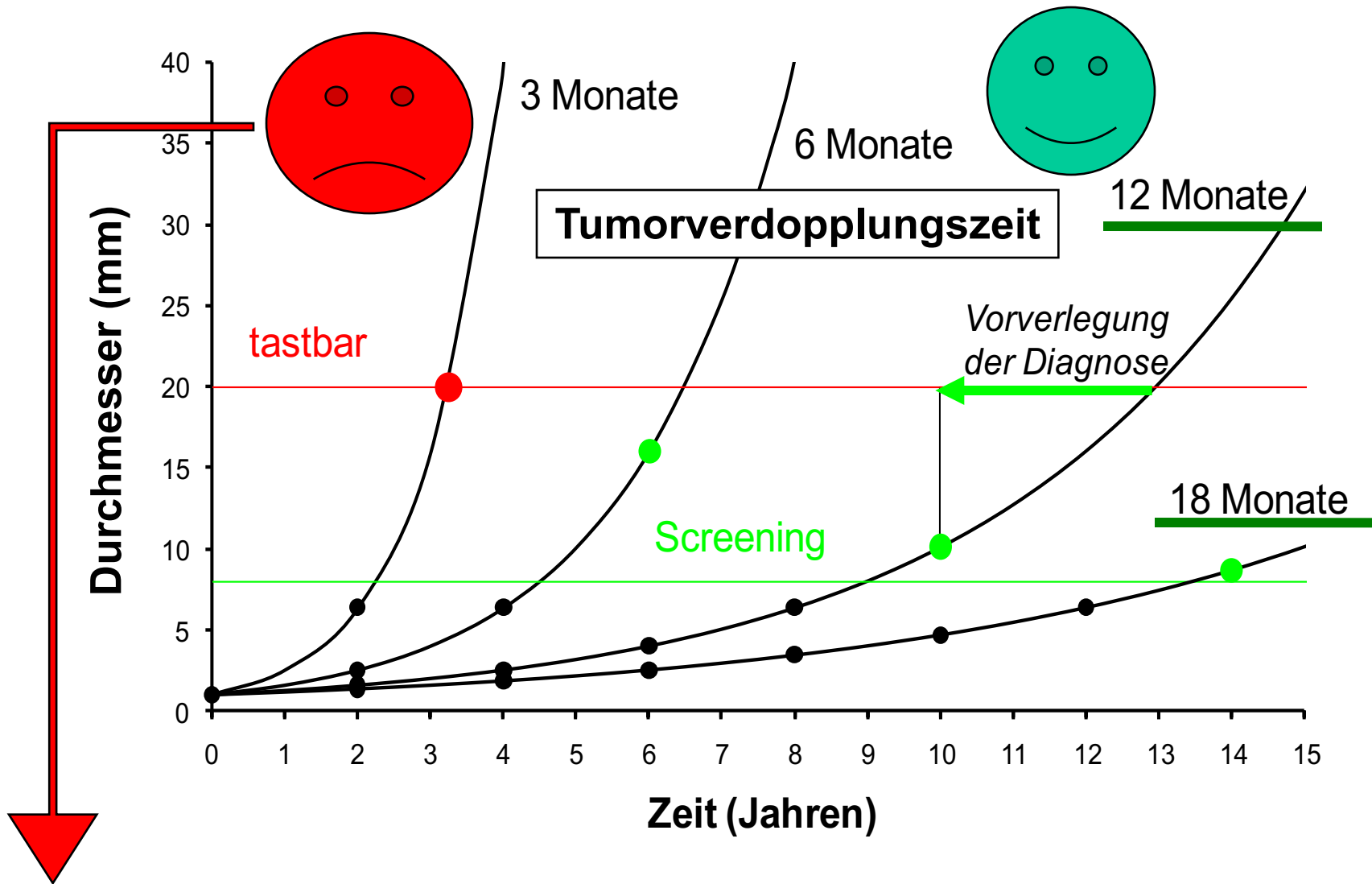
- Reduktion des Mortalitätsrisikos um **10%** in der Screeninggruppe ($P=0.13$).

Lässt sich das Mortalitätsrisiko durch

- *früheres Screening-*
 - *additiven Einsatz des MRT etc.*
- weiter reduzieren ?*

Kalager et al., N Engl J Med. 2010 Sep 23;363(13):1203-10.

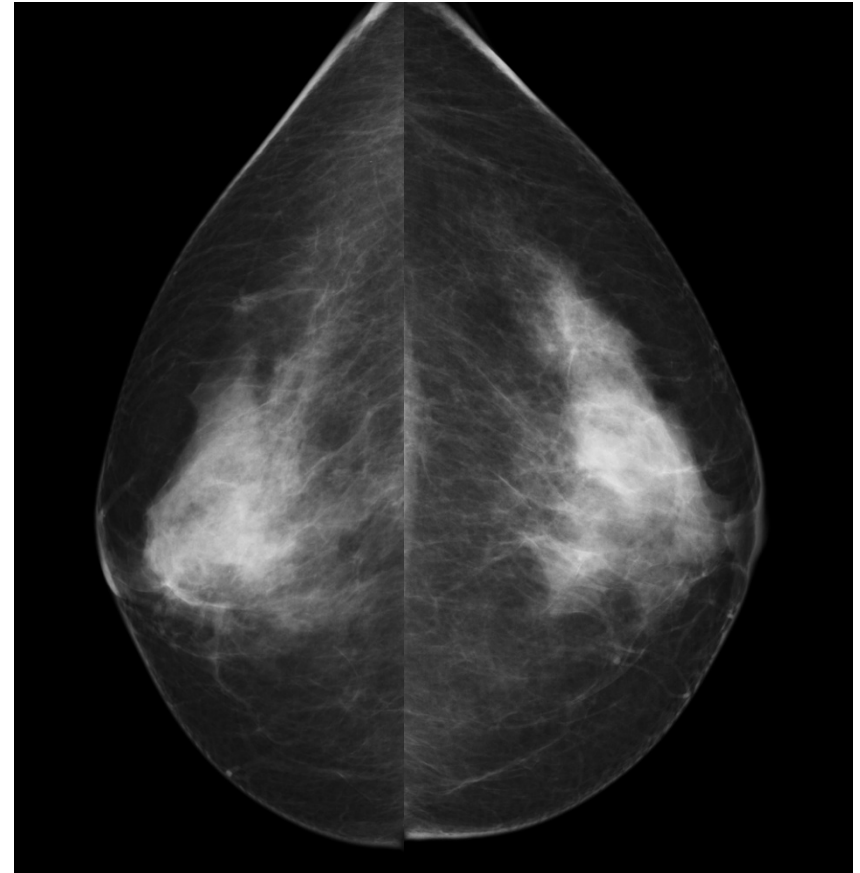
Screening per Mammographie alle 2 Jahre- wer profitiert?!



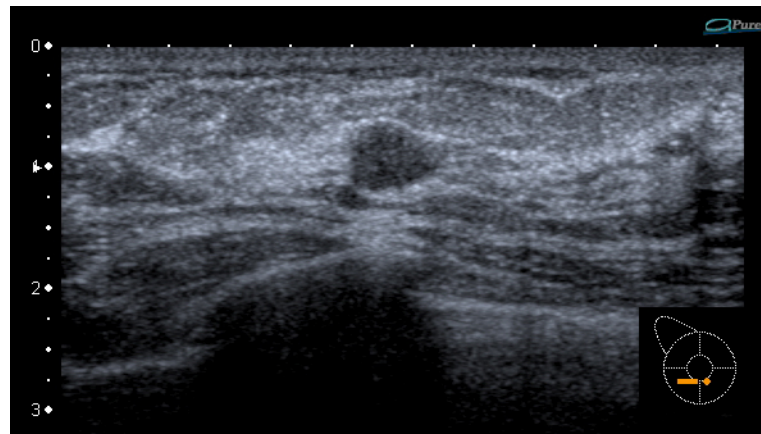
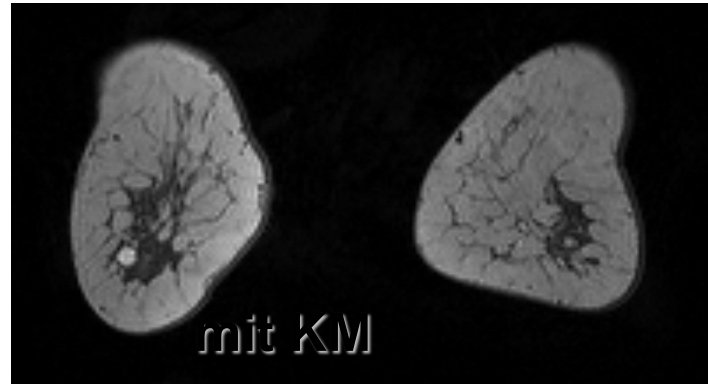
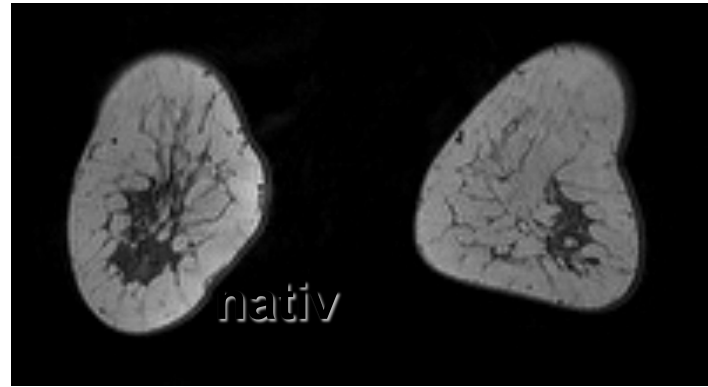
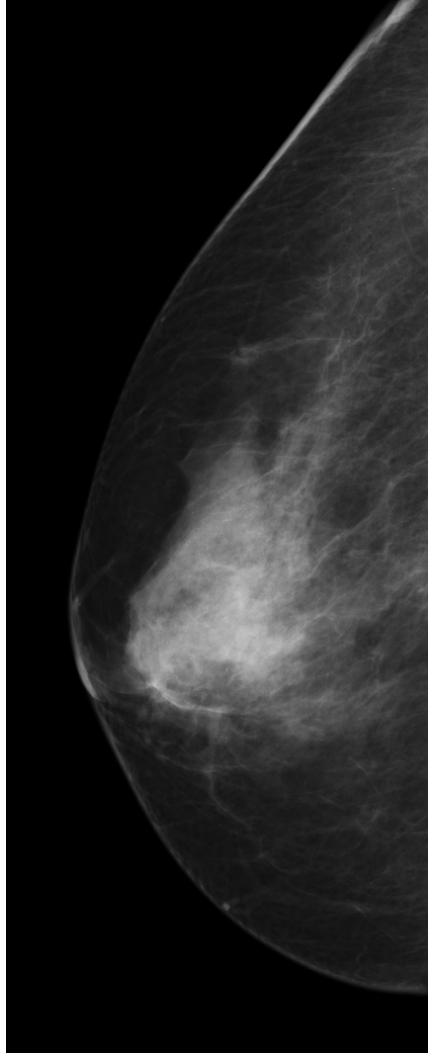
Screening ist unzureichend für Hochrisikopatientinnen!

Patientin Sekundäre Prävention

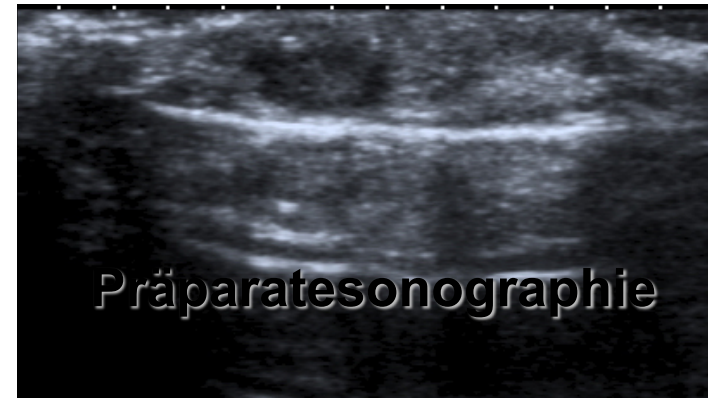
47-jährige asymptomatische Frau mit familiärer Belastung (Hochrisiko)



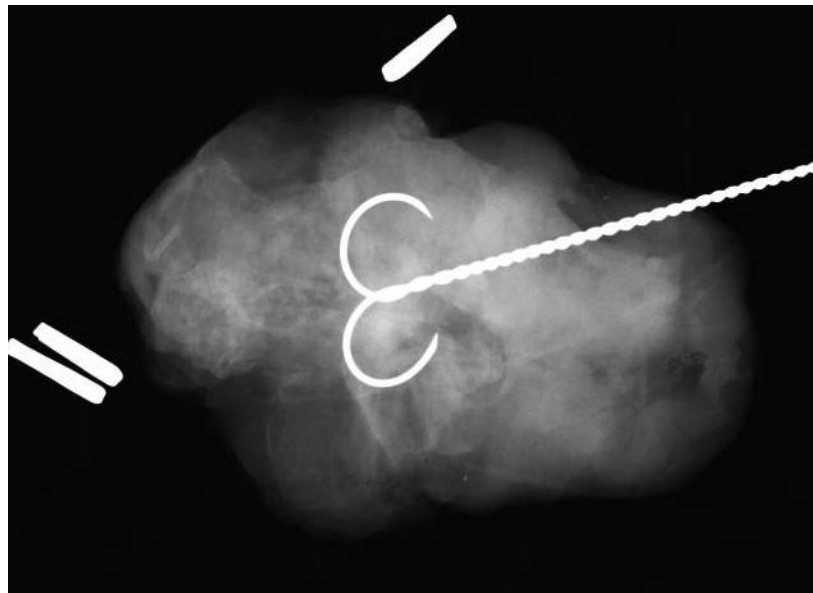
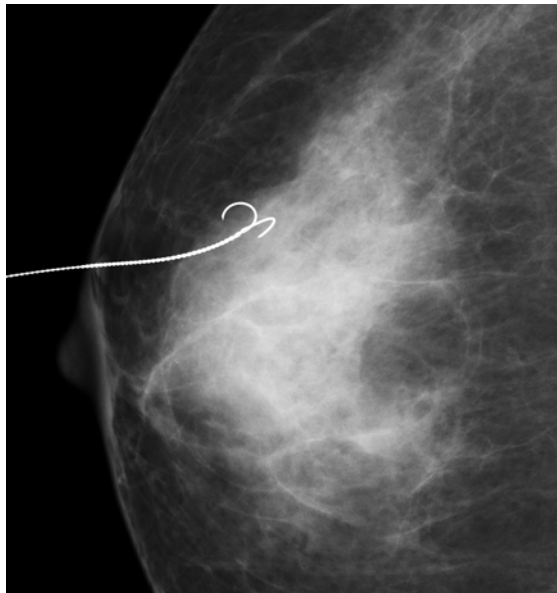
Patientin Sekundäre Prävention



Patientin Sekundäre Prävention



**6-mm invasiv-duktales
Mammakarzinom mit DCIS**



Lässt sich das die BC- Mortalität durch

- - *Früheres Screening-*
- - *Additiven Einsatz des MRT etc verbessern?*

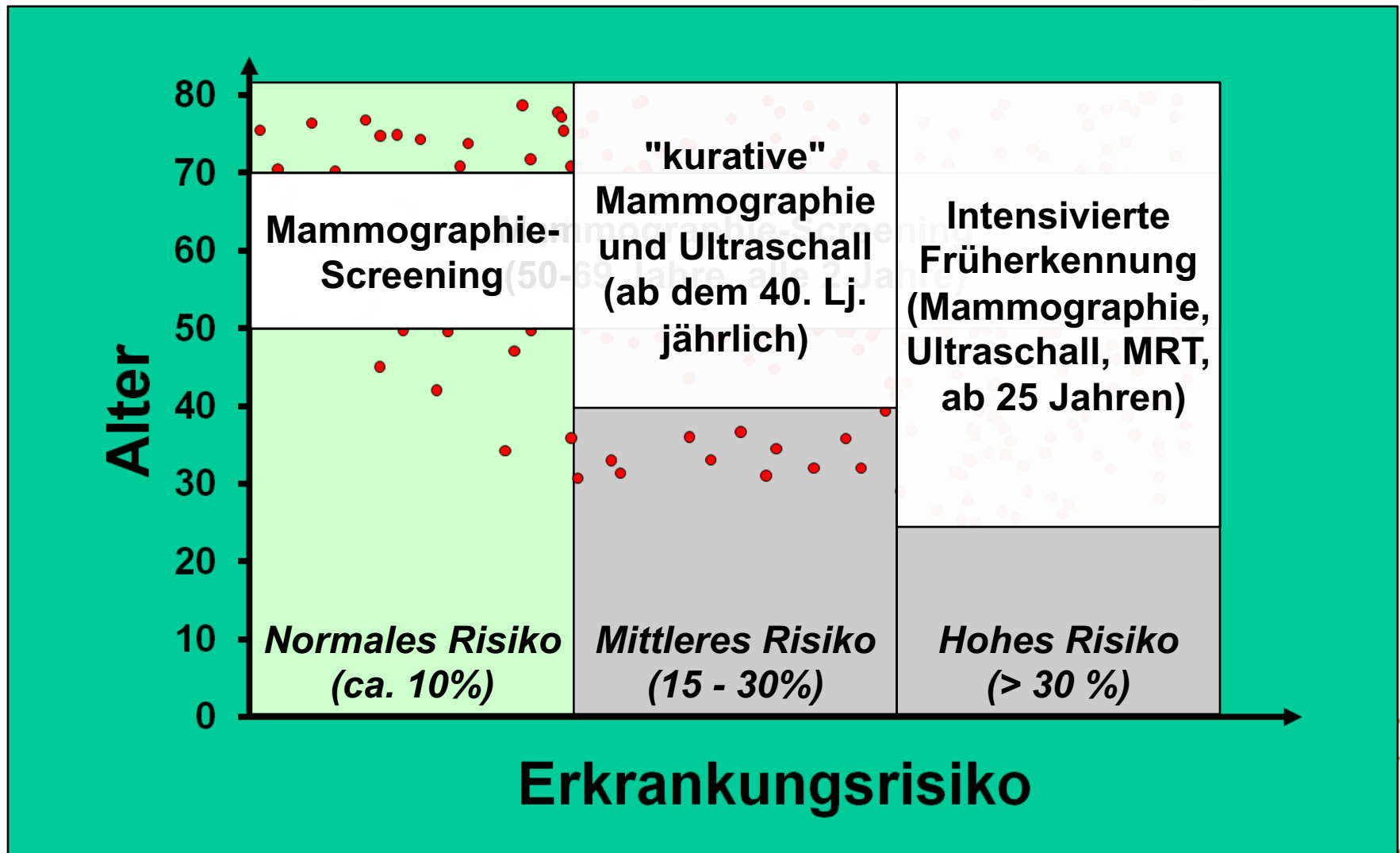
Problem:

Falsch positive Befunde- iatrogene Morbidität

Derzeitige Lösung:

Risikoadaptiertes Screening

Brustkrebsfrüherkennung



PRÄVENTION

Früherkennung und Vorbeugung

- **Primäre Prävention**
 - Vorbeugung
- **Sekundäre Prävention**
 - Früherkennung
- **Tertiäre Prävention**
 - **Verhinderung der Ausbreitung-
wer profitiert von einer endokrinen
Therapie?!**

Bestimmung des Steroid-Hormonrezeptorstatus

Oxford LoE: 1

GR: A

AGO: ++

„Endocrine responsiveness“

(früher rezeptorpositiv):

Immunhistochemie (ER und / oder PgR)

0% pos. Zellen: endokrin nicht sensitiv

≥ 1% pos. Zellen : endokrin sensitiv

Status unbekannt: endokrin sensitiv

Anti-Hormontherapie

-was steht zur Verfügung?-



*1893: Erstmals Adnexektomie bei einer
33 jährigen Frau mit MBC (Thomas Beaton)*

- **SERMS**
 - Tamoxifen, Raloxifen
- **Aromatasehemmer**
 - Exemestan (steroidal)
 - Anastrozol, Letrozol (nicht steroidal)
- **GnRH Analoga**
- **Faslodex** (Rezeptordownregulator)





Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

© AGO e. V.
in der DGO e. V.
sowie
in der DKG e. V.

Guidelines Breast
Version 2009.1.0

Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie

START

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Neoadjuvante endokrine Therapie

Oxford / AGO
LoE / GR

- | | | | |
|--|----|---|-----|
| <p>> Postmenopausale Patienten mit endokrin sensiblen Mammakarzinom, die inoperabel oder nicht mit Chemotherapie behandelbar sind</p> | 5 | D | + |
| <p>> Prädiktive Faktoren: ER-Expression (quantitativ), Expression von Ki67 [%], N-Status, T-Status (PEPI), HER2-Überexpression</p> | 2a | B | + |
| <p>> Aromataseinhibitoren (für > 3 Monate) (anstatt Tamoxifen)</p> <p style="padding-left: 20px;">> Höhere Rate an Brusterhaltung</p> | 1b | B | +/- |
| <p>> Simultane chemo-endokrine Therapie</p> | 1b | A | - - |

**Optimale Dauer der neoadjuvanten endokrinen Therapie ist unbekannt
Keine Langzeitergebnisse zur neoadjuvanten endokrinen Therapie (vs. adjuvante endokrine Therapie).**

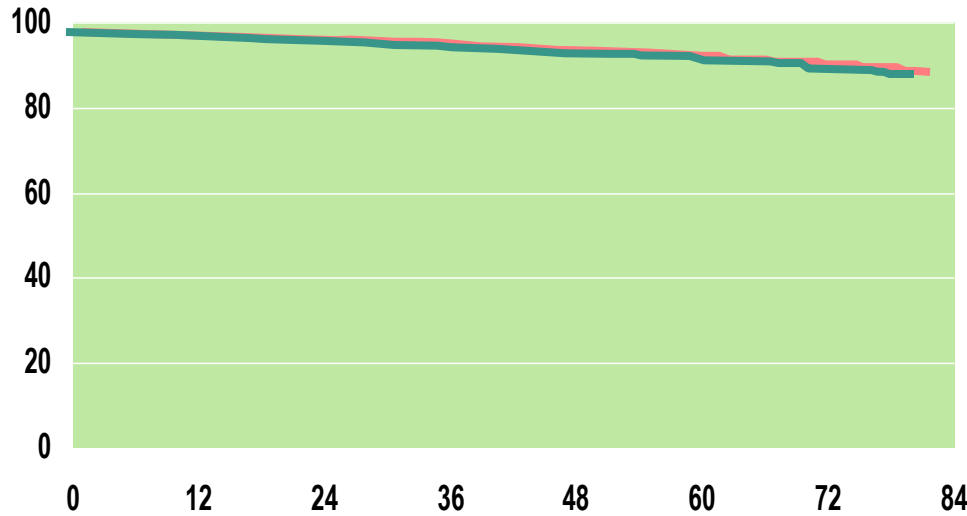
Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

Adjuvante endokrine Therapie postmenopausaler Patientinnen

St. Gallen Konsensusmeeting

Rezidivrisiko	Wachstum durch weibliche Hormone provoziert	Kein Wachstum durch weibliche Hormone
<p><u>Niedrig</u></p> <p>N0 und:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pT ≤ 2 cm - keine Gefäßinvasion - HER2 neg - > 35 Jahre - 	<p>Klare Indikation Für endokrine Therapie</p>	
<p><u>Moderat</u></p> <p>N1-3 und HER2 neg N0 und</p> <ul style="list-style-type: none"> - G2-3 u/o - T > 2 cm - Gefäßinvasion - HER2 pos - < 35 Jahre - 	<p>Problem: 70% overtreated 10% misstreated</p>	<p>Klare Indikation für Chemotherapie</p>
<p><u>Hoch</u></p> <p>N > 3 od. N1-3 und HER2 pos.</p>		

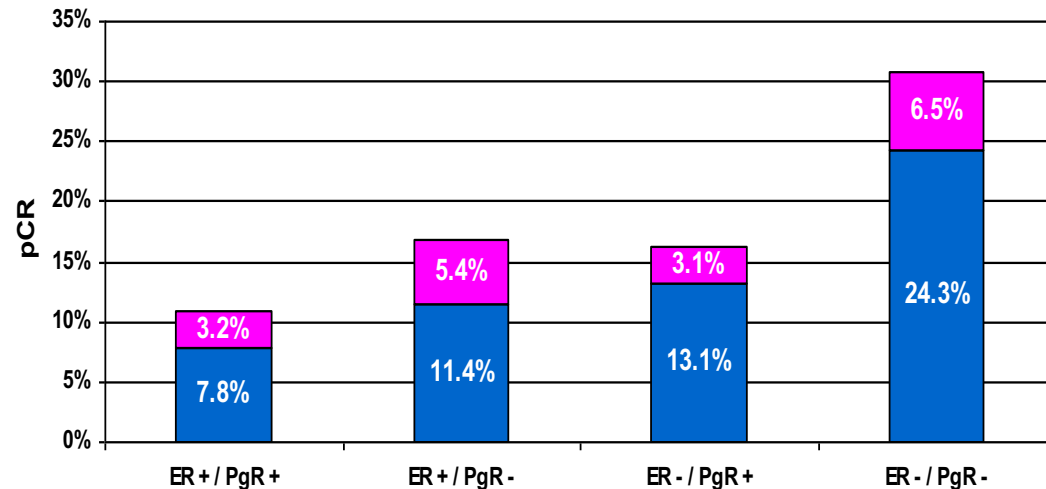
Additiv Chemotherapie zur endokrinen Therapie - wer profitiert ??



Hätte eine intensive Therapie die 10% Rezidive verhindert ??!

Von 1803 ER pos. Frauen, prämenopausal, zu 30% N1, waren unter endokriner Therapie nach 48 Monaten

> 90 % krankheitsfrei



Woher weiß ich, für welche Patientin mit Hormonrezeptor-Positivität eine Endokrine Therapie ausreicht?!

Testsysteme nutzen, um Prädiktion hinsichtlich Chemonutzen zu verbessern:

- uPA/ PAI-1* - hohe Evidenz aber unpraktisch
- Cyp2D6* - fraglicher Nutzen zur Prädiktion Tamoxifenwirkung
- Mikrometastasen*
- Im Blut/KM* - wenig praktikabel
- Mammaprint* - wenig praktikabel
- OnkotypeX* - teuer außerhalb von Studien
- Enopredict?* - Vielversprechend!



64 jährige Patientin – Chemo ?

Entgültige Histologie:

pT2 (2,5 cm) pN1 (1/12) G2 L0 V0 R0

Immunhistologie:

ER 90% PR 80% HER2 neg, MIB-1: 15%

Allgemeine Situation:

Karnofsky 100%

Hypertonie und KHK stabil unter Therapie

Versorgt ihren behinderten Sohn

Klinisch kein Anhalt für Filiae

Welche endokrine Therapie?



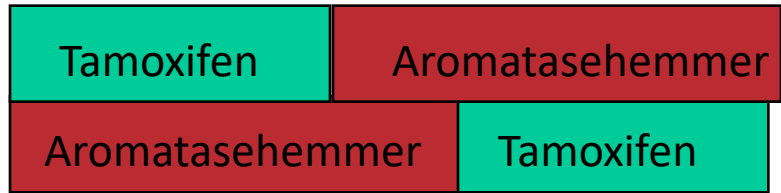
Tamoxifen ?! Aromatasehemmer?! Beides ?!

Adjuvante Therapien



Exemestan		IES	
Letrozol	BIG 1-98		MA.17
Anastrozol	ATAC	ITA ARNO / ABCSG	

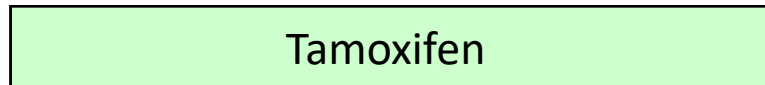
Endokrine Therapie postmenopausal



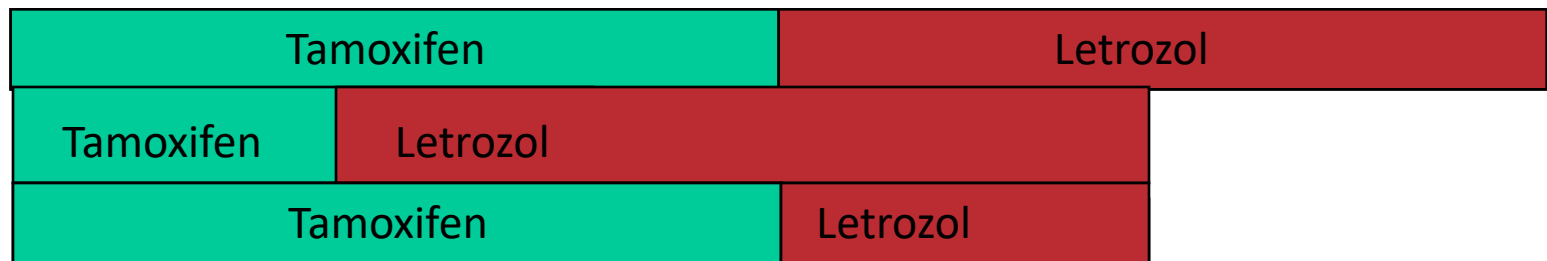
Sequenztherapie = state of the art



Monotherapie- bei KI gegen
Tam oder Aromatasehemmer



Erweiterte Adjuvanz bei High risk



Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

Adjuvante endokrine Therapie praemenopausaler Patientinnen

(Chemo-)Endokrine Therapie prämenopausaler Patientinnen mit endokrin sensitiven Tumoren

Oxford / AGO
LoE / GR

➤ Hohes oder mittleres Risiko

- | | | | |
|-----------------------|----|---|------|
| ➤ Chemo → TAM | 1a | A | ++ |
| ➤ Chemo → TAM + GnRHa | 1a | B | +/-* |
| ➤ < 40 Jahre | 2a | C | +* |

➤ Niedriges oder mittleres Risiko

- | | | | |
|--|----|---|-----|
| ➤ TAM allein | 1a | A | ++ |
| ➤ TAM + GnRHa | 1a | B | +* |
| ➤ GnRHa allein (bei Kontra-
indikationen gegen TAM) | 1a | B | +/- |

* Studienteilnahme empfohlen

Frage: GnRH Analoga Therapie?



Zipp-Studie:

Es zeigte sich ein marginaler zusätzlicher Benefit von GnRH additiv zu Tamoxifen nach Chemotherapie- besonders bei jüngeren Frauen (OS 2,6% gebessert, DFS 2,7%)

Es müssen 35-50 Frauen behandelt werden, damit 1 Rezidiv oder Todesfall verhindert wird



Endokrine Therapie nach Chemo: Wann GnRH Analoga?!

GnRH Analoga zusätzlich zu Tamoxifen nach Chemo:

- *Bei Frauen vor dem 40. LJ mit hohem Risiko*
- *Ggf. bei fehlender Amenorrhoe nach Chemo*
- *Ggf. in Grenzfällen in Abhängigkeit von ovarieller Funktion (FSH, LH, Estradiolspiegel, Inhibin, AMH)*



Dauer der Behandlung

Oxford / AGO
LoE / GR

Tamoxifen	5 Jahre	1a	A	++
Tamoxifen	5 – 10 Jahre	2b^a	C	+/-
GnRH-Analoga	2 – 5 Jahre	1b	A	++
Amenorrhoeinduktion nach CT durch GnRH-Analoga		2b	D	+/-

Prognose der Erkrankung nach GnRHa-Therapie (≥ 2 Jahre) ist unabhängig von der Ovarialfunktion (funktionell / nicht funktionell)

LoE 2b

Aromatasehemmer in der Prämenopause?

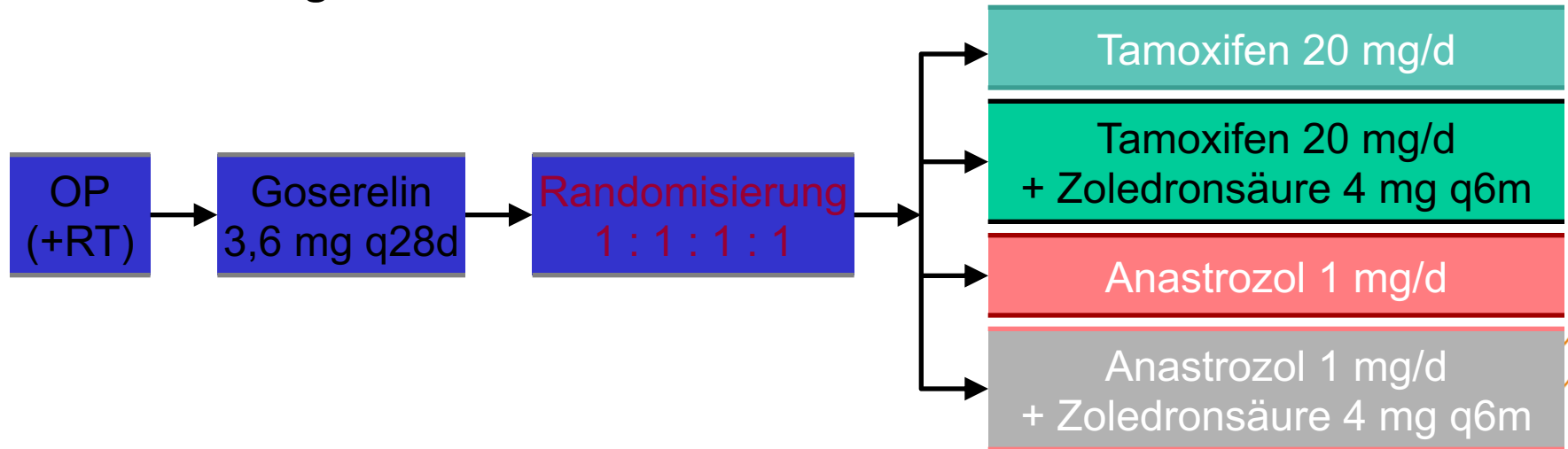
Bisphosphonate?!



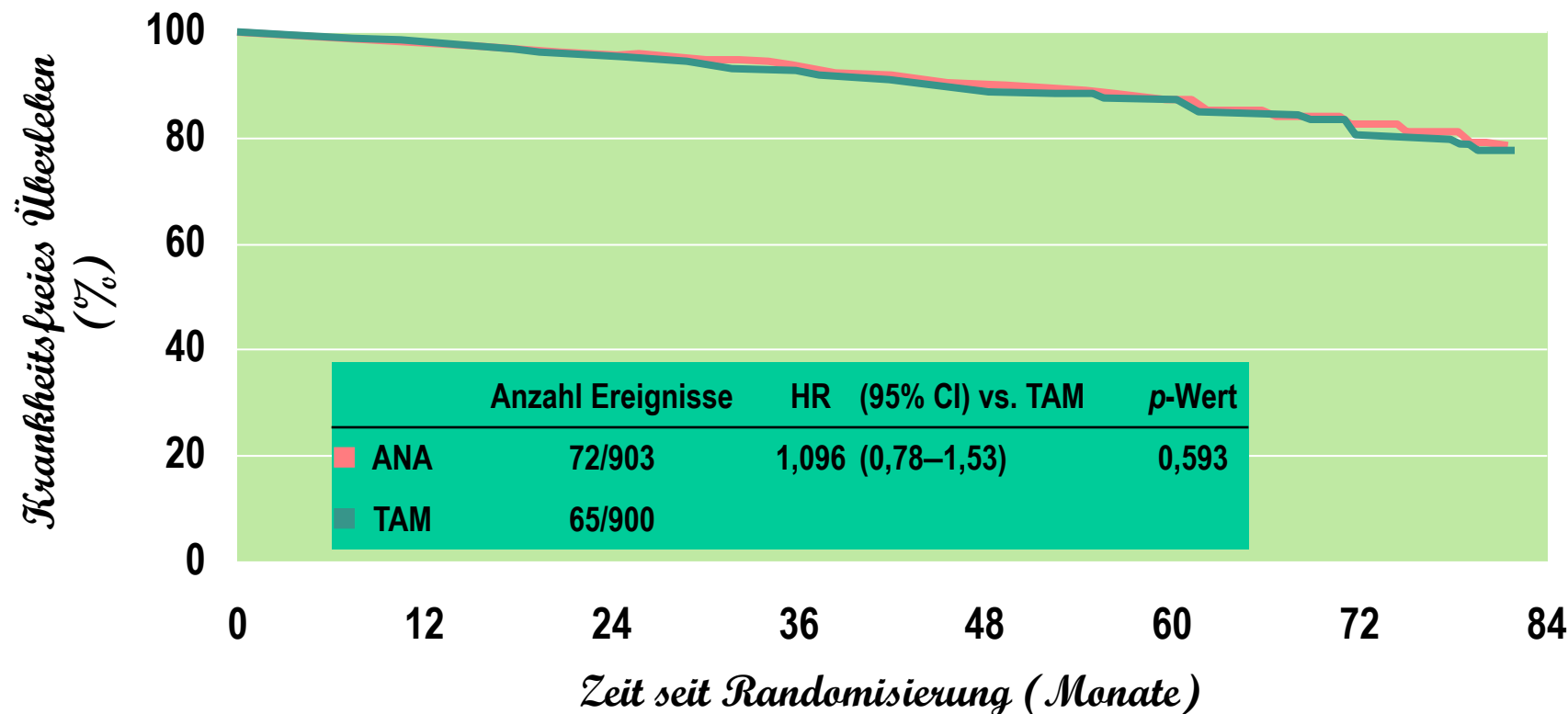
ABCSG-12

Studiendesign

- ✧ Rekrutierung 1999–2006
- ✧ 1.803 prämenopausale Brustkrebspatienten
- ✧ Endokrines Ansprechen (ER und/oder PgR positiv)
- ✧ Stage I & II, < 10 positive LK
- ✧ Keine CT mit Ausnahme neoadjuvanter CT
- ✧ Behandlungsdauer 3 Jahre



Kein signifikanter Unterschied zwischen ANA+GnRH und TAM+GnRH



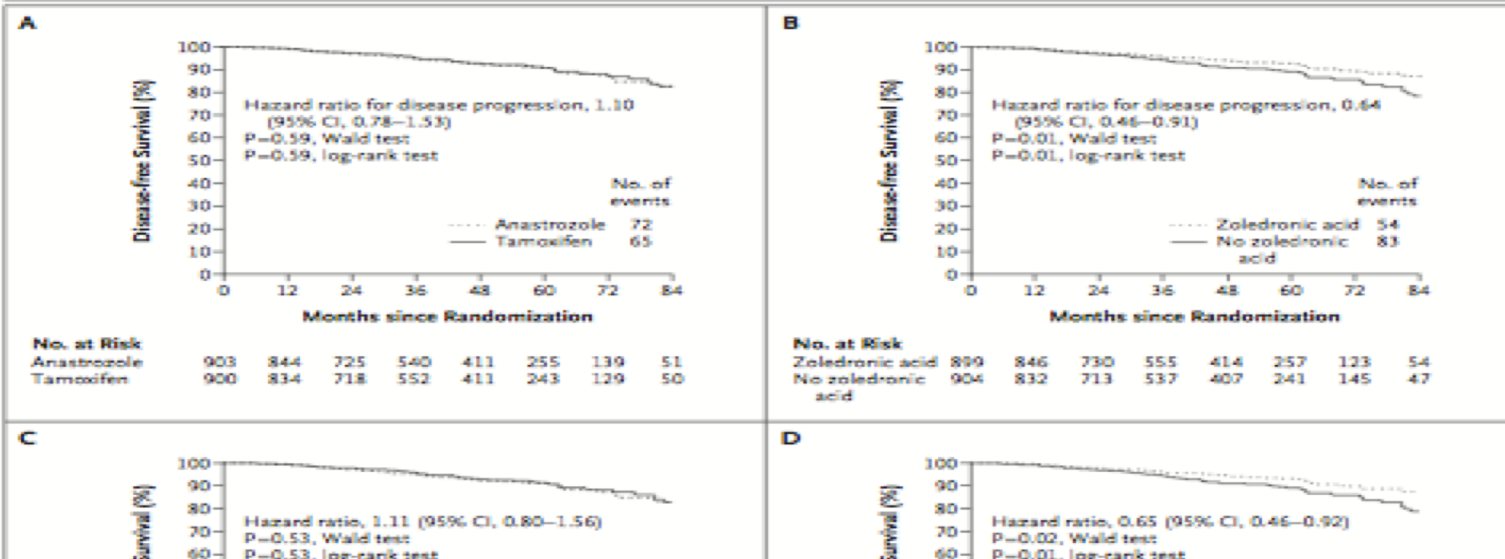
Es ist noch unklar, ob Aromatasehemmer in Kombination mit OFS aktiver in der Prämenopause sind, als Tamoxifen + GnRH Analoga. Unklar bleibt der absolute Benefit vor allem bei Berücksichtigung möglicher NW (TWIST)



Aromatasehemmer in der Prämenopause?

Bisphosphonate?!





Subgruppenanalyse Azure Studie und ABCSG12 Studie:

Hinsichtlich Rezidivrate und Überleben profitierte nur die Gruppe der postmenopausalen, Hormonrezeptor positiven Patientinnen marginal von den Bisphosphonaten.

Antihormontherapie

„Und wie bekomme ich die
Nebenwirkungen in den
Griff ?!„



- *Wechseljahresbeschwerden*
- *Gelenkschmerzen*
- *Osteoporose*
- *Parodontitis, Sehstörungen, Alibidinie,
Depressionen.....*





- Patientin eingehend über die Notwendigkeit der endokrinen Therapie informieren, von Anfang an auf NW und Therapiemöglichkeiten eingehen
- Beschwerden der Patientin besprechen!!!!!!
Lebensführung besprechen: Gelenkbelastende Tätigkeiten vermeiden
- Vor Therapie mit Aromatasehemmern Osteoporose ausschließen- bei Osteopenie oder Osteoporose zusätzlich Bisphosphonat verordnen
- Gemeinsam einen Weg suchen, mit den Knochenschmerzen, Bleigefühl in den Gliedern, Gelenkschmerzen .. . umzugehen- !
- Großzügige Verschreibung von Schmerzmitteln- werden meist nur wenige Monate benötigt.



Therapeutische Möglichkeiten bei Wechseljahresbeschwerden



Nicht pharmakologische Methoden* wie

Nachtkerzenextrakte	Studienlage widersprüchlich (4 Studien)
Phytoestrogene (Soja, Rotklee isoflavone...)	Wirkung nur bei fehlender Diagnose „Brustkrebs“ gezeigt; (2 Studien bei BC) „safety“ bei BC nicht klar!
Vitamin E mit 800 IE täglich	Minimale Reduktion von Hitzewallungen. Datenlage unzureichend (2 Studien)
Homöopathie	Keine Wirkung (1 kontrollierte Studie)
Akkupunktur	Abnahme von Hitzewallungen bis 50%. Randomisierung nicht möglich. Wenig Daten (1)
Verhaltensmodifikationen („mental focusing“, Entspannung u. Atmung)	Bei 50% der Patientinnen signifikante Besserung in mehreren Studien. Keine Placebogruppe möglich! (4 Studien)

*Nur placebokontrollierte Studien mit Therapiezeiten \geq 12 Wo berücksichtigt; cave! Placebowirkung bis 38%!

Pharmakologische Interventionen

Pharmakologische Interventionen



Hochdosierte Gestagene
(Megestat 40mg/ MPA 500)
od. transdermal Progesteron

Reduktion von Hitzewallungen in Frequenz
und Intensivität bei **80% d. Pat. vs. 20%** unter Placebo
Problem: Fraglich neg. Wirkung auf BC-Prognose !?

Clonidin 0,1mg/d

Zentraler alpha Agonist - reduziert vaskuläre Reaktion
Reduziert Hitzewallungen in Frequenz um **60 vs. 20%**
Problem: Ausprägung der Hitzewallung nicht reduziert
Problem: Deutliche Schlafstörungen!

Gabapentin 900 mg/d

Reduziert Hitzewallungen in Frequenz u. Intensität
Bei **50 %** der Patientinnen.
Problem: Nutzen/ Wirkungsgleichgewicht unklar

Venlafaxin 75mg/d
(Fluoxetin, Paroxetin)

Serotonin und Norepinephrin- reuptake Hemmer
Reduktion von Frequenz u. Intensität von Hitzewallungen
Bei **60 vs. 26%** der Patientinnen.
NW: Mundtrockenheit, Verstopfung, Übelkeit, Schlafstörung-
jedoch moderat.
Bei Fluoxetin od. Paroxetin Interaktion mit Tamoxifen möglich

Blick in die Zukunft



Setzen sich endokrine Therapien in der Prävention durch?

Werden „Genomics“ für die Diagnostik zur adjuvanten Therapie Routine werden?

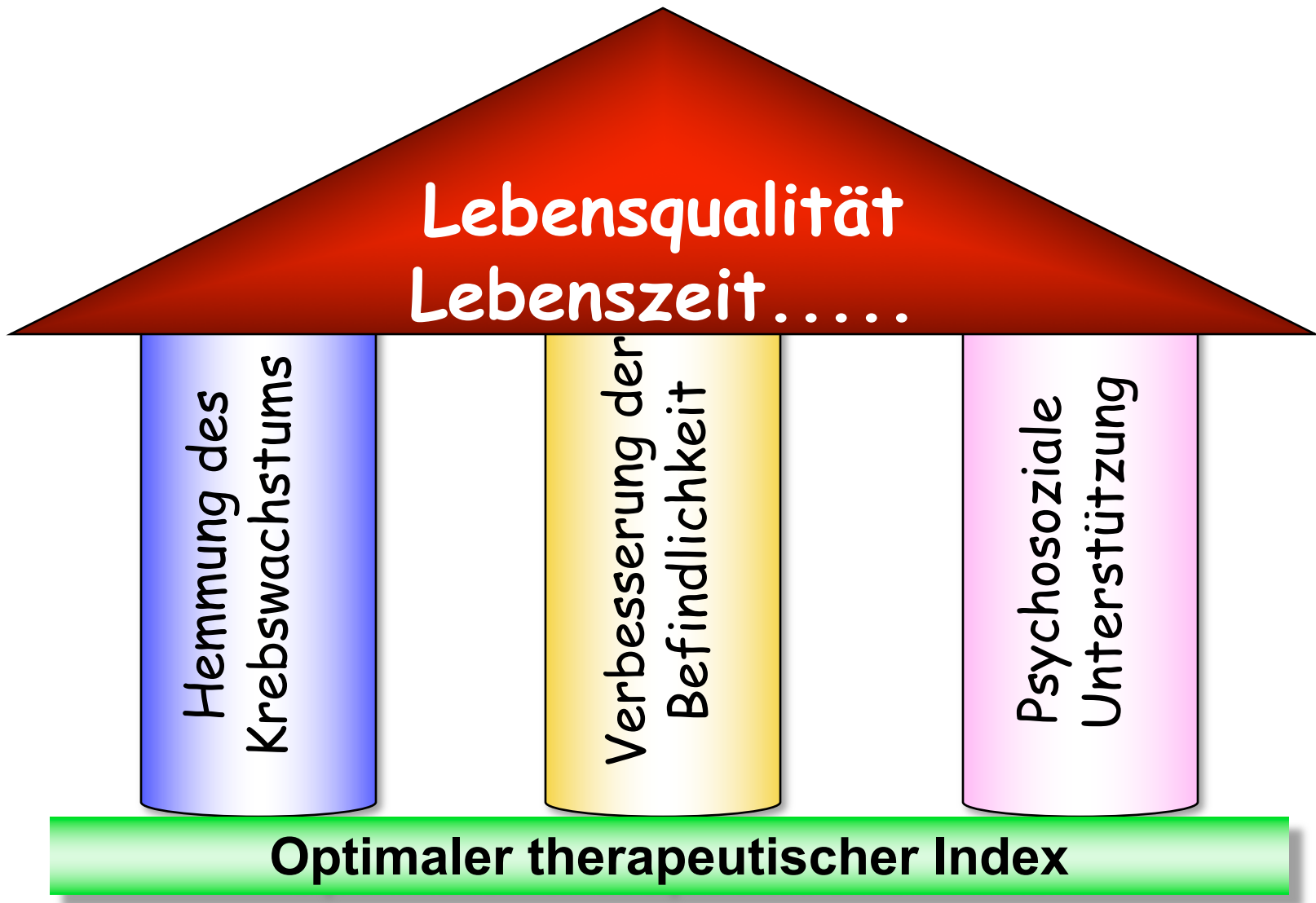
Wird sich die endokrine Therapie noch besser in die spezifischen Therapien einbinden lassen? (+duale HER2 Blockade, +Everolimus ...)

Lassen sich Nebenwirkungen weiter reduzieren- die Compliance verbessern?

Neuentwicklungen ?!

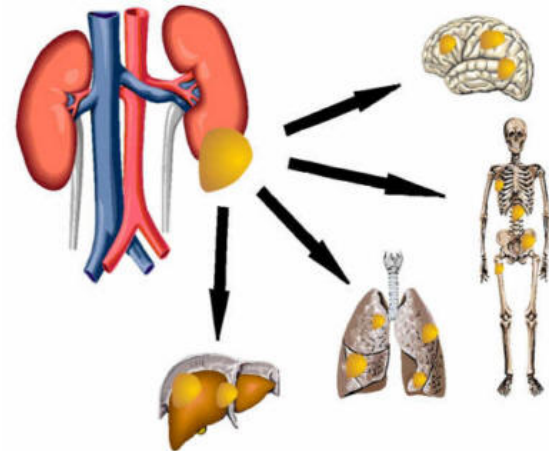


Behandlung des metastasierten Brustkrebs'



Therapieplanung bei MBC- Individualisiert und krankheitsadaptiert

- ◆ Welche Metastasen liegen vor?
- ◆ Welche Vortherapien wurden appliziert?
- ◆ Wie ist das Befinden der Patientin?
- ◆ Beschwerden?
- ◆ Was wünscht die Patientin?
- ◆ Tumorbilogie?
- ◆ Einschätzung des existentiellen Risikos?!



Palliative Therapie

„**low risk**“- MBC -

15% OS > 5J, 3% langfristig gesund

- krankheitsfrei > 2J.
- guter AZ, biologisch jung
- Solitäre Filiae
- Geringe/ keine Beschwerden
- Organfunktion o.B.
- **ER – Positivität**
- G1-G2- Tumor

„**high risk**“ MBC

existentiell bedroht

- krankheitsfrei < 2J.
- reduzierter AZ, biologisch alt
- multiple Filiae
- deutliche Beschwerden
- drohende Organdestruktion
- **ER – Negativität**
- G2/3 – Tumor, WF ▲

Intensität der Therapie –
So wenig wie möglich



Palliative Therapie

- Was steht zur Verfügung ?!-

Optimale supportive Maßnahmen

Chemotherapie (Mono, Poly...)

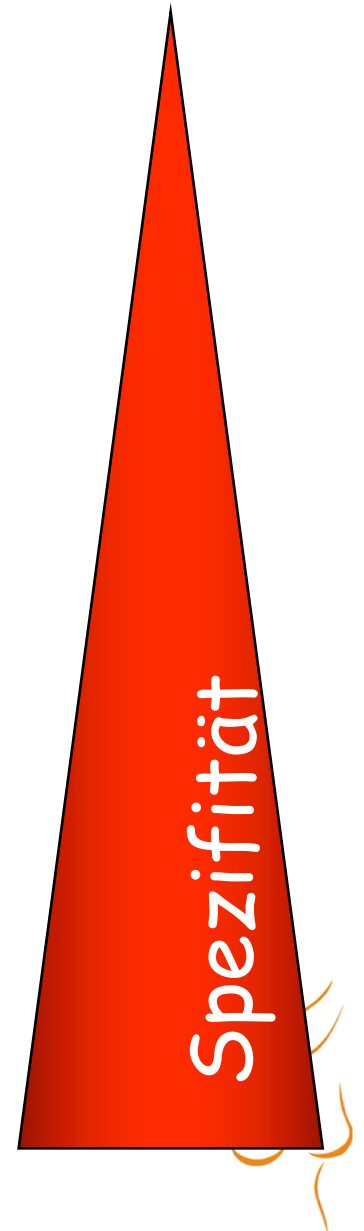
Bestrahlung

Bisphosphonate

Antihormonelle Therapie

Operation

Trastuzumab, Lapatinib, Bevacizumab



Endokrine Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

Indikation

Oxford LoE: 1a

GR: A

AGO: ++

Die endokrine Therapie ist die erste Therapieoption in der Behandlung des metastasierten hormonrezeptor-positiven (oder unbekanntem) Mammakarzinoms

- **Ausnahme: akute lebensbedrohliche Erkrankung**
- **Cave: Der HR-Status kann sich im Laufe der Erkrankung verändern. Falls möglich, sollte eine Histologie der neuen Metastase gewonnen werden**

Vergleich ER/PR und HER2 Metastase vs. Primärtumor

- **137 Pat. mit evaluierbaren histopathologischen Ergebnissen im Primärtumor und Metastase**

- **10% Diskrepanz bezgl. des ER Status**
- **25% Diskrepanz bezgl. des PR Status**
- **3% Diskrepanz bezgl. HER2 Status**

- **Biopsie der Metastase führte zu neuer Behandlungsstrategie in 18% aller Pat. (24/137)**

Endokrine Therapie der prämenopausalen Patientin mit **HER2 negativem metastasiertem Mammakarzinom**

Oxford / AGO
LoE / GR

<p>➤ GnRH-A + Tamoxifen (vs. OFS od. Tam)</p>	1a	A	++
<p>➤ Unterdrückung der Ovarialfunktion (OFS)</p>	2b	B	+
<p>➤ Tamoxifen</p>	2b	B	+
<p>➤ GnRH-A. + AI nach GnRH-A. + Tam</p>	2b	B	+
<p>➤ Aromataseinhibitoren ohne OFS</p>	3	D	- -

Endokrine Therapie bei postmenopausalem HER2 negativem metastasiertem Mammakarzinom nach adjuvant Tamoxifen oder ohne adjuvante endokrine Therapie

Behandlungssequenz

Oxford / AGO
LoE / GR

1st line:	Aromataseinhibitoren (3rd gen)*	1a	A	++
	AI und Celecoxib	2b	B	-
2nd line:	Fulvestrant	2b	B	+
	Tamoxifen	3b	C	+
	Aromataseinhibitoren**	2b	B	+
weitere Therapielinien:	MPA/MA	4	D	+
	Re-Induktion vorheriger Therapien	5	D	+

*Es gibt keine Hinweise für die Überlegenheit eines einzelnen Aromataseinhibitors

** Steroidale oder nicht-steroidale in Abhängigkeit vom bisherigen AI

Kombination von anti-HER2-Therapie mit endokriner Therapie

Treatment (no. of pats)	PFS (mo)	Response (CBR)	OS (mo)
Trastuzumab + anastrozole vs. anastrozole (n=207)	4.8 vs. 2.4 (5.6 vs. 3.8 with central confirmed receptor status)	42.7% vs. 27.9%;	28.5 vs. 23.9 mo; n.s.
Trastuzumab + letrozole vs. letrozole (n=57)	14 vs. 3.3	27% vs. 13%	n.r.
Lapatinib + letrozole vs. letrozole (n=219)	8.2 vs. 3.0	48% v 29%	33.3 vs. 32.3 mo

Endokrine Therapie der postmenopausalen HER2 positiven metastasierten Mammakarzinom-Patientin

Anastrozol und Trastuzumab	2b	B	+/-
Letrozol und Trastuzumab	2b ^a	B	+/-
Letrozol und Lapatinib	2b	B	+/-

Es sollte in Betracht gezogen werden, eine Chemotherapie mit einer anti-HER2-Therapie zu kombinieren!