



Systemtherapie des Hormonrezeptor-positiven HER2-negativen fortgeschrittenen Mammakarzinoms

Prof. Dr. med. Christoph Thomssen, Direktor Klinik und Poliklinik für Gynäkologie, Universitätsklinikum Halle (Saale)

Beim metastasierten Hormonrezeptor-positiven HER2-negativen Mammakarzinom war jahrelang kein großer Fortschritt zu verzeichnen. Durch die Entwicklung zielgerichteter Substanzen, die zusätzlich zur endokrinen Therapie in die Signalkaskaden der Zellen eingreifen, scheint es möglich, mit geringer Toxizität die progressionsfreie Zeit substanzuell zu verlängern und wahrscheinlich auch eine Verlängerung des Überlebens zu erreichen. Die begriffliche Änderung von „endokriner Therapie“ zu „endokrin-basierter Therapie“ trägt dieser Entwicklung Rechnung.

Hintergrund: Das metastasierte Mammakarzinom ist behandelbar, aber nicht heilbar. Es ist als chronische Erkrankung zu verstehen. Überlebensverlängerungen in der metastasierten Situation sind nur beim HER2-positiven Mammakarzinom durch den Einsatz von spezifischen anti-HER2-Antikörpern (Trastuzumab, Pertuzumab, T-DM1) in Kombination mit Chemotherapie gezeigt worden.

Bei HER2-negativem hormonrezeptorpositivem metastasiertem Mammakarzinom ist es Standard und Leitlinie, zunächst immer den Versuch einer endokrinen Therapie zu unternehmen, mit dem Ziel, mit wenig Toxizität eine Krankheitsstabilisierung zu erreichen. Für die endokrine Therapie stehen dabei mehrere Substanzklassen und Verfahren zur Verfügung, die sequenziell eingesetzt, über Jahre den Krankheitsfortschritt begrenzen können. Krankheitsstabilisierung und Verlängerung der progressionsfreien Intervalle (auch ohne Verlängerung des Überlebens) wird dabei auch von den Patientinnen selbst als eigenständiger Wert wahrgenommen.

Als Basistherapien stehen bei der prämenopausalen Patientin die bilaterale Ovariectomie und alternativ die medikamentöse Unterdrückung der Ovarfunktion mittels GnRH-Agonisten in Kombination mit Tamoxifen an erster Stelle. Bei adjuvanter Vorbehandlung mit Tamoxifen würde man auch Aromatasehemmer immer in Kombination mit Unterdrückung der Ovarfunktion einsetzen. Bei der postmenopausalen Patientin wird im Allgemeinen mit einem Aromatasehemmer begonnen, bei adjuvanter Vorbehandlung mit Aromatasehemmern würde man das Antiöstrogen Fulvestrant (500 mg) einsetzen.

Durch den Einsatz moderner zielgerichteter Substanzen in Kombination mit einer endokrinen Therapie kann die progressionsfreie Zeit im Vergleich zur alleinigen endokrinen Therapie verdoppelt werden. Dies wurde sowohl für die Signalkaskadenhemmung mit der mTOR-Inhibition durch Everolimus als auch für die Proliferationshemmung durch CDK4/6-Inhibition für verschiedene Substanzen (Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib) sehr homogen und überzeugend gezeigt. Während Everolimus durch seine Nebenwirkungen (Stomatitis, Pulmonitis) im Einsatz limitiert ist und eher in die zweite Linie gerückt ist, werden die CDK4/6-Inhibitoren erstaunlich gut vertragen und sind daher Mittel der Wahl in der ersten Therapielinie bei metastasiertem Mammakarzinom. Die Hauptnebenwirkungen sind Neutropenie und eine gewisse Ausdünnung der Haare. Die Neutropenie ist nicht als zytotoxischer Effekt wie bei Chemotherapie zu werten, dementsprechend wurde neutropenes Fieber nur extrem selten beobachtet. Bei Ribociclib kommt ein geringes Risiko einer Verlängerung des QT-Intervalls hinzu, beim Abemaciclib stehen weniger die Neutropenien, dafür mehr medikamenteninduzierte Diarrhoen im Vordergrund.

In der Erstlinientherapie führten alle drei CDK4/6-Inhibitoren zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um im Median mehr als zehn Monate im Vergleich zur alleinigen Therapie mit Letrozol. Für den endgültigen Beweis einer Verlängerung des Gesamtüberlebens ist die Beobachtungszeit der Studien noch zu kurz. Der Vorteil für das progressionsfreie Überleben war in allen Subgruppen nachzuweisen. Interessant ist, dass es sich einerseits um einen Substanzklasseneffekt mit nur geringen Unterschieden zwischen den Substanzen handelt und andererseits die Substanzen auch mit anderen endokrinen Therapiemaßnahmen (Antiöstrogene, GnRH-Agonisten) effektiv kombiniert werden können. Auch Patientinnen mit viszerale Metastasen (Leber, Lunge), die bisher eher einer primären Chemotherapie zugeführt wurden, profitieren von dieser Therapie. Ergebnisse von Studien zum direkten Vergleich zwischen einer primären Chemotherapie und der endokrin-basierten Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor als zielgerichteten Kombinationspartner stehen noch aus. Beim diesjährigen Europäischen Krebskongress in München (ESMO 2018) wurden erstmals Daten vorgestellt, die eine substantielle Überlebensverlängerung durch den Einsatz eines CDK4/6-Inhibitors in Kombination mit Fulvestrant bei Patientinnen in der Zweitlinientherapie (nach endokriner Vorbehandlung) gezeigt haben (Turner NC, NEJM 2018, 20 Oct.).

Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens führt zum späteren Einsatz von Therapien der zweiten Linie, insbesondere einer palliativen Chemotherapie. Man geht davon aus, dass auch dies den Patientinnen hinsichtlich der Lebensqualität zum Vorteil gereicht. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Entwicklung der modernen zielgerichteter Substanzen die Möglichkeiten des Einsatzes einer nebenwirkungsarmen endokrinen Therapie bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom ganz erheblich erweitert hat. Dies bedeutet ein Umdenken in der Therapie des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms, auch wenn bisher ein Überlebensvorteil noch nicht sicher bewiesen werden konnte.

Statt einer rein endokrinen Therapie sollte heutzutage bei nahezu jeder Patientin mit metastasiertem, Hormonrezeptor-positivem HER2-negativem Mammakarzinom eine endokrin-basierte Therapie in Kombination mit einer zielgerichteten Substanz versucht werden. Am ehesten kommen dabei die Substanzen der neuen Klasse der CDK4/6-Inhibitoren zum Einsatz.

5.703 Zeichen

Kontakt:

Prof. Dr. med. Christoph Thomssen
Direktor Klinik und Poliklinik für Gynäkologie
Universitätsklinikum Halle (Saale)
Ernst-Grube-Str. 40
06120 Halle
Tel.: +49 (0) 345 5571847
E-Mail: christoph.thomssen@medizin.uni-halle.de
Internet: www.medizin.uni-halle.de/index.php?id=13