

Konzept der „targeted therapies“

Differentialtherapie des metastasierten Mammakarzinoms

- Trastuzumab plus Paclitaxel als First-line-Therapie
- Trastuzumab als Monotherapie
- Zukunft – Capecitabin im adjuvanten Setting?

Zum Thema

Die Differentialtherapie des Mammakarzinoms wird vom HER2-Status bestimmt. Beim HER2-überexprimierenden metastasierten Mammakarzinom verlängert die First-line-Therapie mit Trastuzumab plus Paclitaxel – verglichen mit der Paclitaxel-Monotherapie – das Überleben signifikant um 7 Monate. In einer zweiten großen randomisierten Phase-II-Studie konnte das Gesamtüberleben durch die Trastuzumab-Docetaxel-Therapie – verglichen mit der Docetaxel-Monotherapie – um 8,4 Monate verlängert werden. Deshalb hat sich die First-line-Therapie mit Trastuzumab bei HER2-positiven Patientinnen zum Goldstandard entwickelt. – Für HER2-negative Patientinnen stehen verschiedene Kombinationsschemata zur Verfügung. Ist die Patientin mit Anthrazyklinen vorbehandelt, wird als First-line-Therapie die Kombination Docetaxel plus Capecitabin empfohlen. Bei älteren Patientinnen, bei denen eine aggressive Chemotherapie nicht gewünscht ist oder aufgrund von Begleiterkrankungen nicht in Frage kommt, kann Capecitabin als Monotherapeutikum in der First-line-Therapie eingesetzt werden.

Das Mammakarzinom ist mit 48.000 Neuerkrankungen pro Jahr allein in Deutschland das häufigste Malignom der Frau. Die Mortalitätsrate ist hoch und wird nur von der des Bronchialkarzinoms übertroffen. Bis in die Mitte der 90er Jahre erfolgte bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom eine Chemotherapie nach dem Zufallsprinzip, d.h. bei jedem Tumor, der nicht hormonsensitiv war, wurde die gleiche Therapie durchgeführt, da eine weitergehende Differenzierung nicht möglich war. Aufgrund der Fortschritte in der Molekularbiologie ist inzwischen mehr und mehr eine maßgeschneiderte Therapie möglich, die – abgestimmt auf die jeweilige Tumorbio­logie – bestimmte Tumorstrukturen gezielt angreift (Abb. 1).

Ein wichtiger Vertreter des neuen Konzepts der „targeted therapies“ ist der spezifische, gegen HER2 gerichtete monoklonale Antikörper Trastuzumab (Herceptin®). Etwa 20% – 25% aller Mammakarzinome überexprimieren das HER2-Protein. Für diese Karzinome ist die Mono- oder Kombinationstherapie mit Trastuzumab die Therapie der Wahl. Deshalb muss bei jeder Patientin mit metastasiertem Mammakarzinom zuerst eine

HER2-Bestimmung erfolgen, denn die Therapie verläuft danach auf völlig getrennten Wegen, so Fritz Jänicke, Hamburg. Fällt der Test positiv aus, ist Trastuzumab indiziert. Fällt er negativ aus, sollte eine Chemotherapie durchgeführt werden.

HER2-positive Patientinnen – Überlebensverlängerung durch Trastuzumab

Durch die Kombination des Antikörpers Trastuzumab mit einer Chemotherapie können synergistische Effekte genutzt werden, wodurch sich besonders hohe Ansprechraten und ein signifikanter Überlebensvorteil erzielen lassen. Dies ist mittlerweile in zwei großen, randomisierten Multizenterstudien belegt, sagte Christian Rudlowski, Heidelberg.

Trastuzumab plus Paclitaxel als First-line-Therapie

In der ersten Studie erhielten Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom und 2+ - oder 3+ -Überexpression des HER2-Proteins entweder Paclitaxel oder Paclitaxel plus Trastuzumab als First-line-Medikation (Slamon DJ et al., NEJM 2001). Durch Trastu-

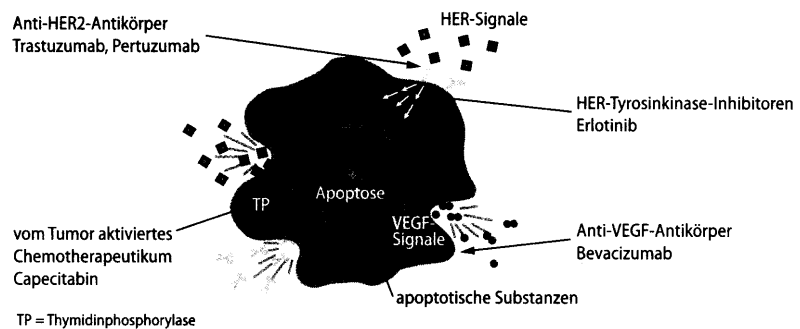


Abb. 1: Angriffspunkte für neue, biologische Therapiekonzepte

25 A
673
-37,11 Beil-
ZB MED