

Chemotherapie des metastasierten Mammacarcinoms

PD Dr. med. H.-J. Lück
Frauenklinik der MH Hannover
Abt. f. gyn. Onkologie

Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms

Therapieziel der Chemotherapie: Palliation

Keine Heilungsmöglichkeiten!

Eine Verlängerung der Überlebenszeit ist nur durch Erreichen einer Komplettremission möglich

→ Entscheidende Rolle der First-line Chemotherapie

Der heterogene Krankheitsverlauf des metastasierten Mammakarzinoms erfordert eine individuell angepasste Therapie

→ Kein einheitlicher Therapiestandard

→ Notwendigkeit von Meta-Analysen

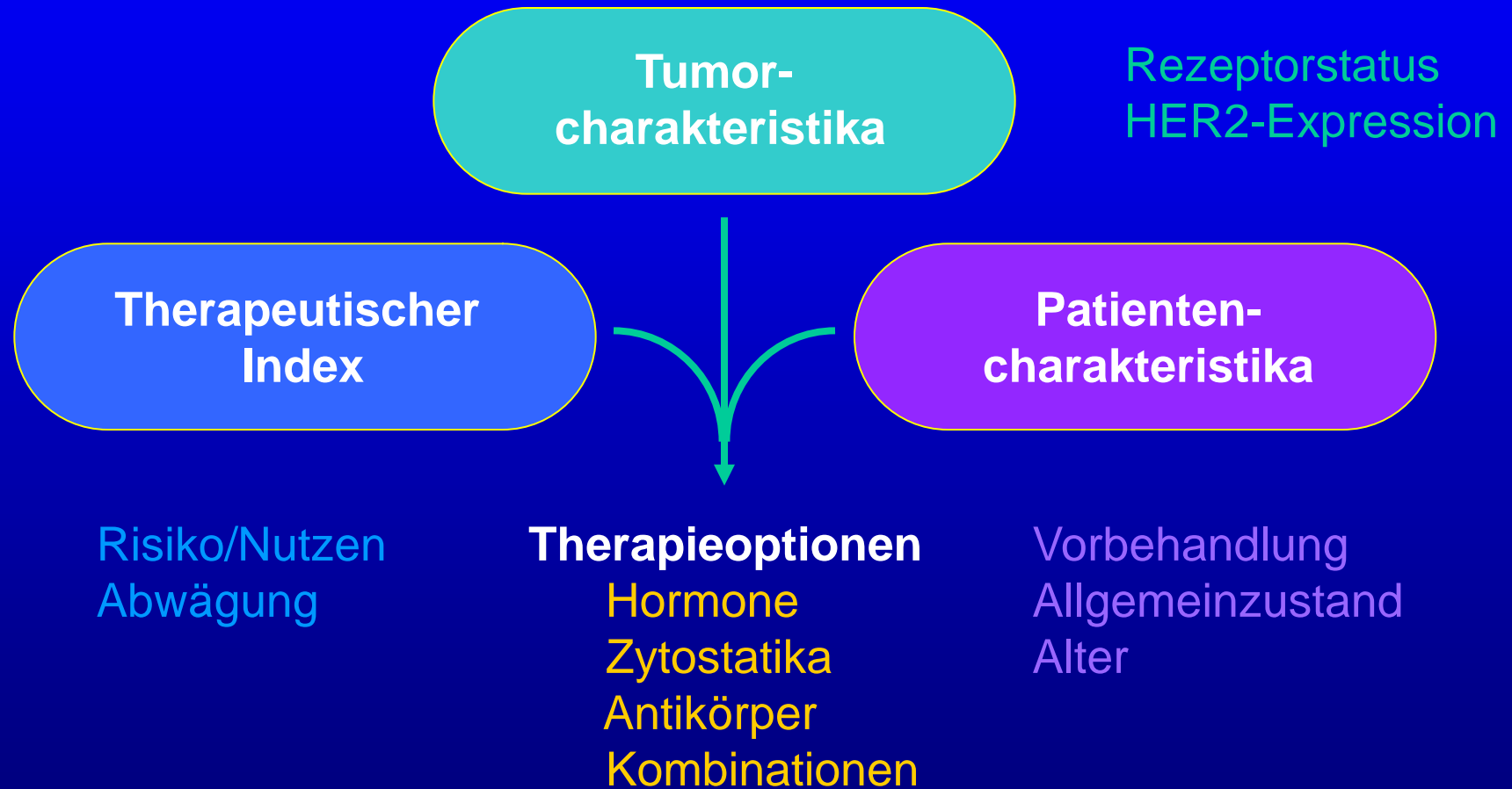
Schmoll et al. 1999

Greenberg et al. 1996

Rahmann et al. 1999

Metastasiertes Mammakarzinom

Systemische Therapie der metastasierten Erkrankung



Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms

Meta-Analyse 1998 - Auswirkung auf das Überleben

Vergleiche

**Hazard Ratio
(Tod)**

- Poly-CT >> Monotherapie

0.82*
(p = 0.00002)

- Anthrazyklin = Anthrazyklin-frei

0.96
(p = 0.28)

*signifikant

Chemotherapie des metastasierte Mammakarzinoms

Meta-Analyse 1998

Untersuchte Polychemotherapie-Regime:

CMF

Anthrazyklin-haltige Schemata

→ Weitere Verbesserung durch den Einsatz neuerer Zytostatika

AGO Mamma-1

**Metastatic
breast cancer**

**Stratifikation by
prior palliative
endocrine treatment**

**R
a
n
d
o
m
i
z
a
t
i
o
n**

**Epirubicin 60 mg/m² 1-h iv
Paclitaxel 175 mg/m² 3-h iv
q 21 d**

6-10 Cycles

**Epirubicin 60 mg/m² 1-h iv
Cyclophosphamide 600 mg/m² iv
q 21 d**

1st-line Chemotherapie des met. Mammakarzinoms

AGO Mamma-1 Studie: Patientencharakteristika

Metastasenlokalisierung	Prozent der Patienten	
	TAXOL®	Cyclophosphamid
→ Leber	53	47
→ Lunge	40	33
→ andere	22	29

Anzahl der Metastasenlokalisationen 1 – 5

Median 2

1st-line Chemotherapie des met. Mammakarzinoms

AGO Mamma-1 Studie: adjuvante Vorbehandlung

Prozent der Patienten

	TAXOL [®]	Cyclophosphamid
Keine Chemotherapie	69	59
CMF	26	37
Anthrazykline	5	3
Andere	1	2
Tamoxifen	37	34
GnRH-Analoga	3	2
Strahlentherapie	41	43

1st-line Chemotherapie des met. Mammakarzinoms

AGO Mamma-1 Studie: Tumorresponse

	Prozent der Patienten	
	TAXOL [®] (n = 204)	Cyclophosphamid (n = 197)
CR	10	7
PR	46	33
RR	56	40
SD	32	33
PD	12	26
n.a.	12	8

P= 0,0006

1st-line Chemotherapie des met. Mammakarzinoms

Progressionsfreies Intervall und Gesamtüberleben

	TTP	OS
ET (Monate)	9,6	20
EC (Monate)	7,6	23
p (Log-Rank)	0,16	–
p (Peto-Wilcoxon)	0,015	–
Hazard ratio (Tod)	1,08 (0,97; 1,2)	0,99 (0,87; 1,14)

1st-line Chemotherapie des met. Mammakarzinoms

AGO Mamma-1 Studie: Toxizität

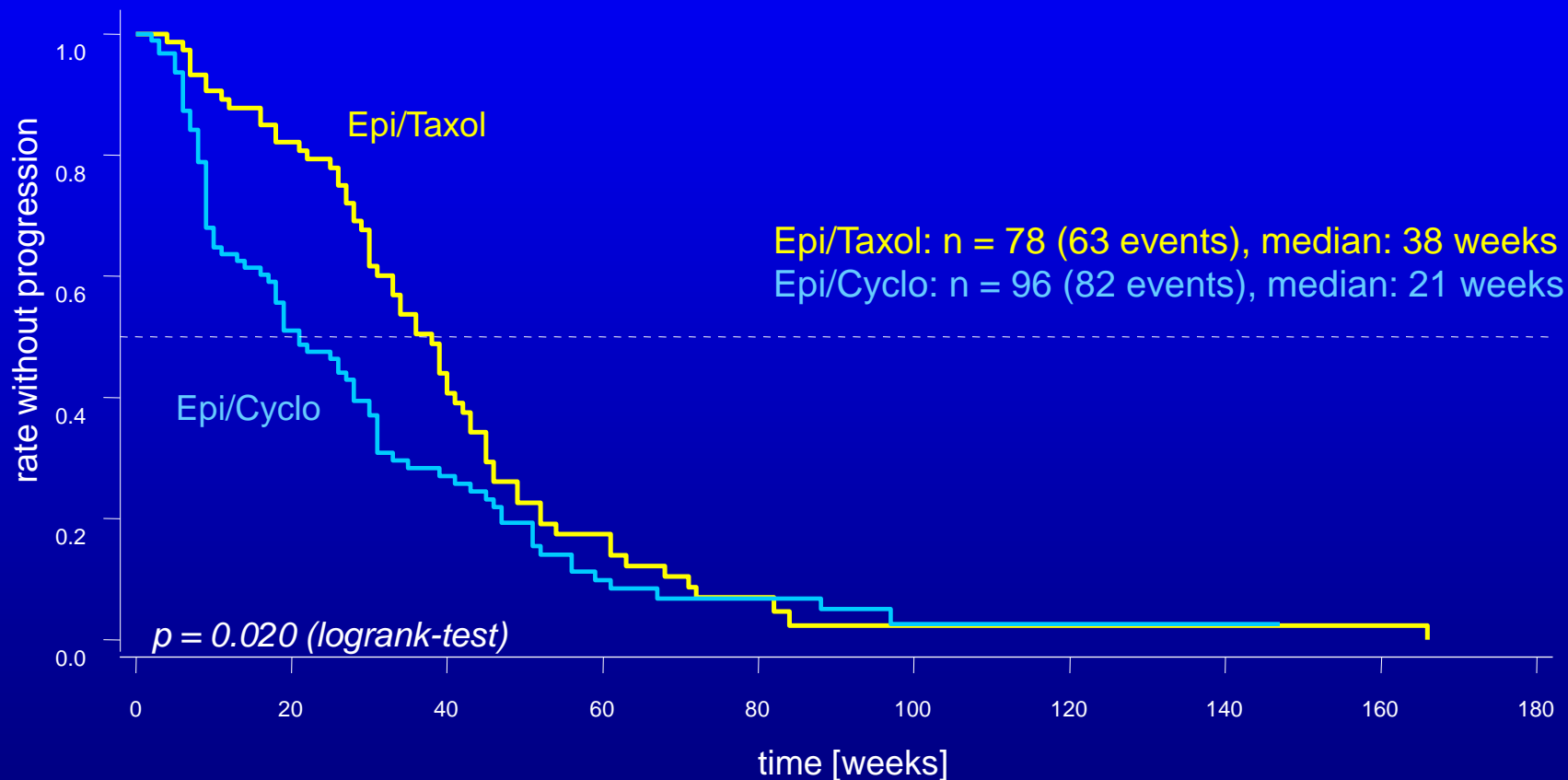
- Keine Polyneuropathie Grad IV (4 % Grad III)
 - Keine kardialen Nebenwirkungen Grad IV (1 % Grad III)
 - Keine febrilen Neutropenien
- Aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils besitzt die Therapie mit Epirubicin/Taxol[®] (ET) einen guten „Therapeutischen Index“ und ist daher sehr gut zur Palliativtherapie geeignet

1st-line Chemotherapie des met. Mammakarzinoms

AGO Mamma-1 Studie: Effektivität

- Der internationale Vergleich zeigt, dass durch die Therapie mit ET das bisher längste progressionsfreie Intervall (9,6 Monate) bei diesem Patientenkollektiv erreicht werden konnte
- Primäres Therapieversagen wurde nur bei 12 % der ET-Patienten beobachtet – im Vergleich zu 26 % unter EC-Therapie

Time to Progression by Therapy (Adjuvant Chemotherapy)



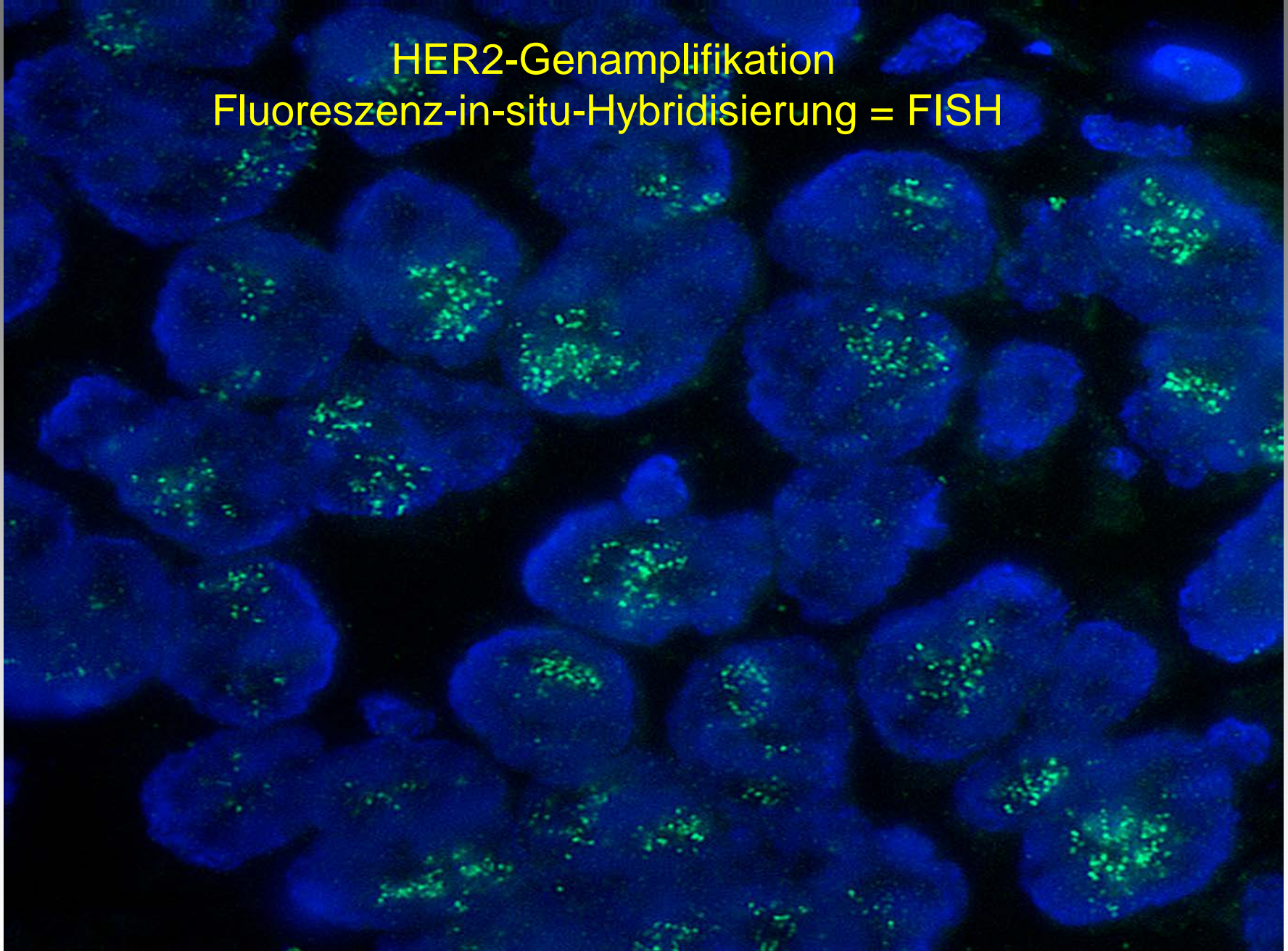
Mamma-1 Studie

AGO-Studiengruppe Metastasiertes Mammakarzinom
und University of California, Los Angeles

Analyse zur HER2-Überexpression

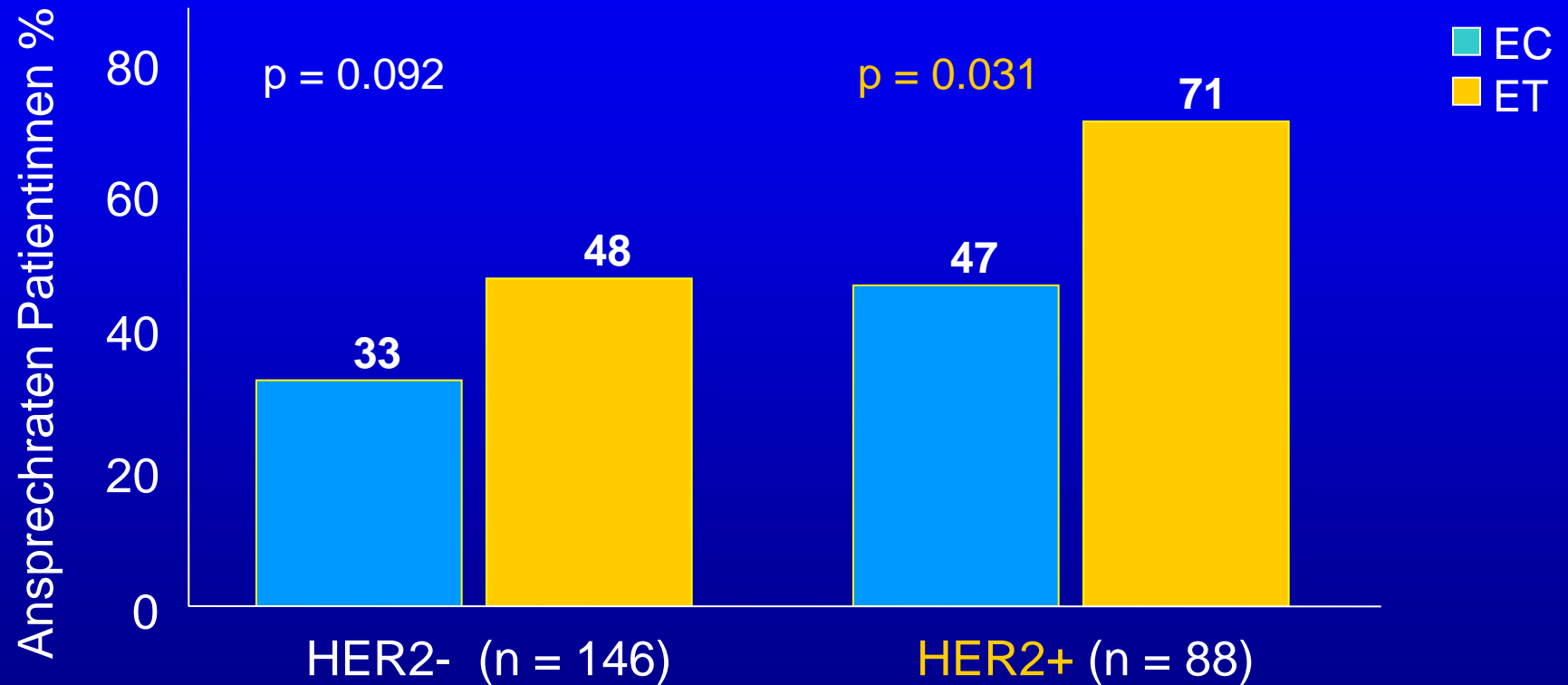
PD Dr. med. G. Konecny et al.

HER2-Genamplifikation
Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung = FISH



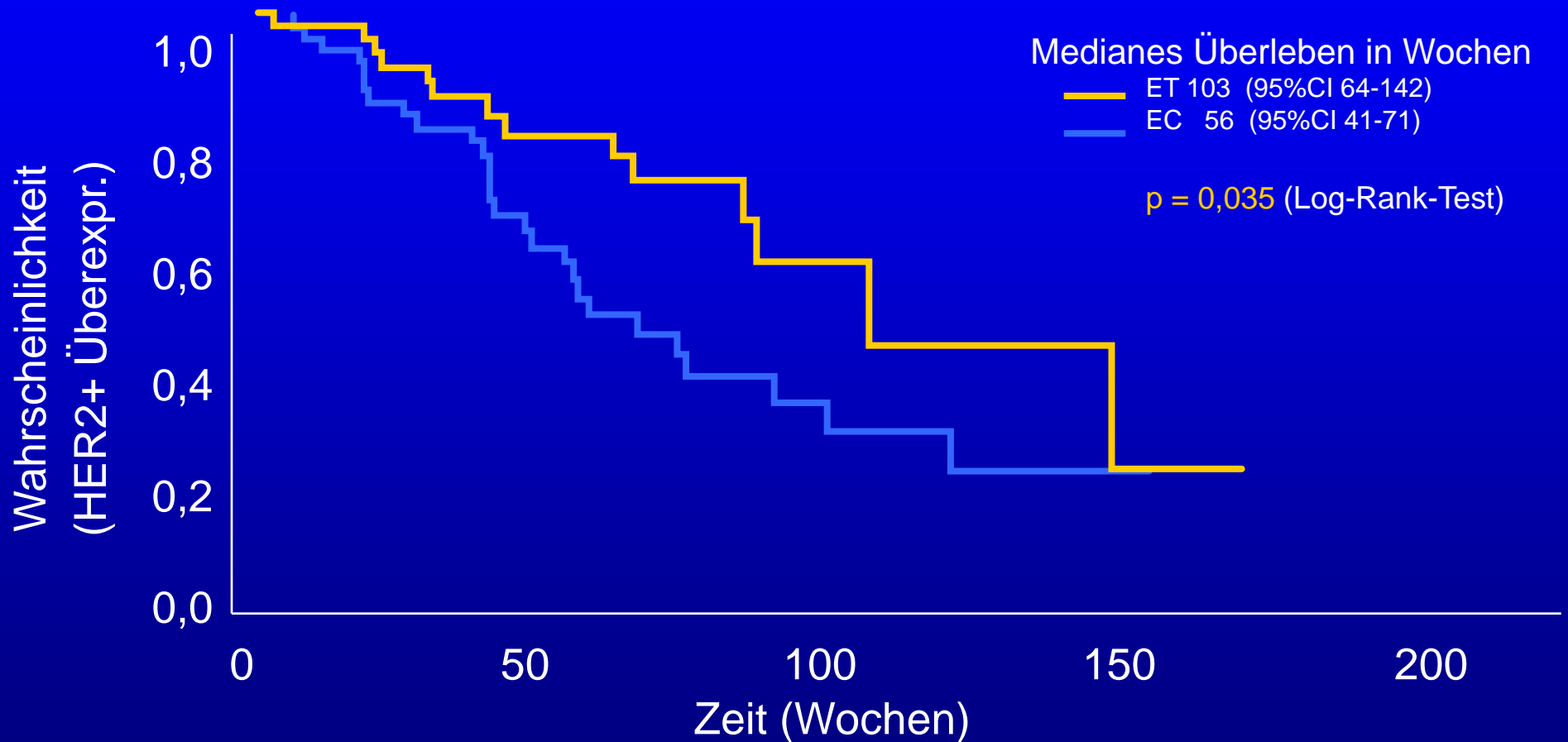
1st-line Chemotherapie des met. Mammakarzinoms

AGO Mamma-1 Studie: Analyse zur HER2-Überexpression



1st-line Chemotherapie des met. Mammakarzinoms

AGO Mamma-1 Studie: Analyse zur HER2-Überexpression



1st-line Chemotherapie des met. Mammakarzinoms

AGO Mamma-1 Studie: Analyse zur HER2 Überexpression

Die prognostisch schlechte Patientengruppe mit HER2 überexprimierenden Tumoren zeigt unter Therapie mit Epirubicin/Paclitaxel (ET):

- höhere Ansprechraten
- längeres progressionsfreies Intervall
- längeres Überleben

1st-line Chemotherapie des met. Mammakarzinoms

AGO Mamma-1 Studie: Zusammenfassung

Nach Therapie mit Epirubicin/Taxol® (ET):

- Der internationale Vergleich zeigt, dass durch die Therapie mit ET das bisher längste progressionsfreie Intervall (9,6 Monate vs 7,6 EC) bei diesem Patientenkollektiv erreicht werden konnte
- Signifikant längeres progressionsfreies Intervall bei adj. Vorbehandlung (ET 38 vs. EC 21 Wochen)
- Signifikant weniger primäres Therapieversagen unter ET (ET 11% vs. EC 26%)
- Signifikante Verbesserung von Ansprechen, TTP und Gesamtüberleben bei HER2-Überexpression
- Sehr guter „Therapeutischer Index“

→ ET ist der Vergleichsarm in der Nachfolgestudie „AGO Mamma-3“

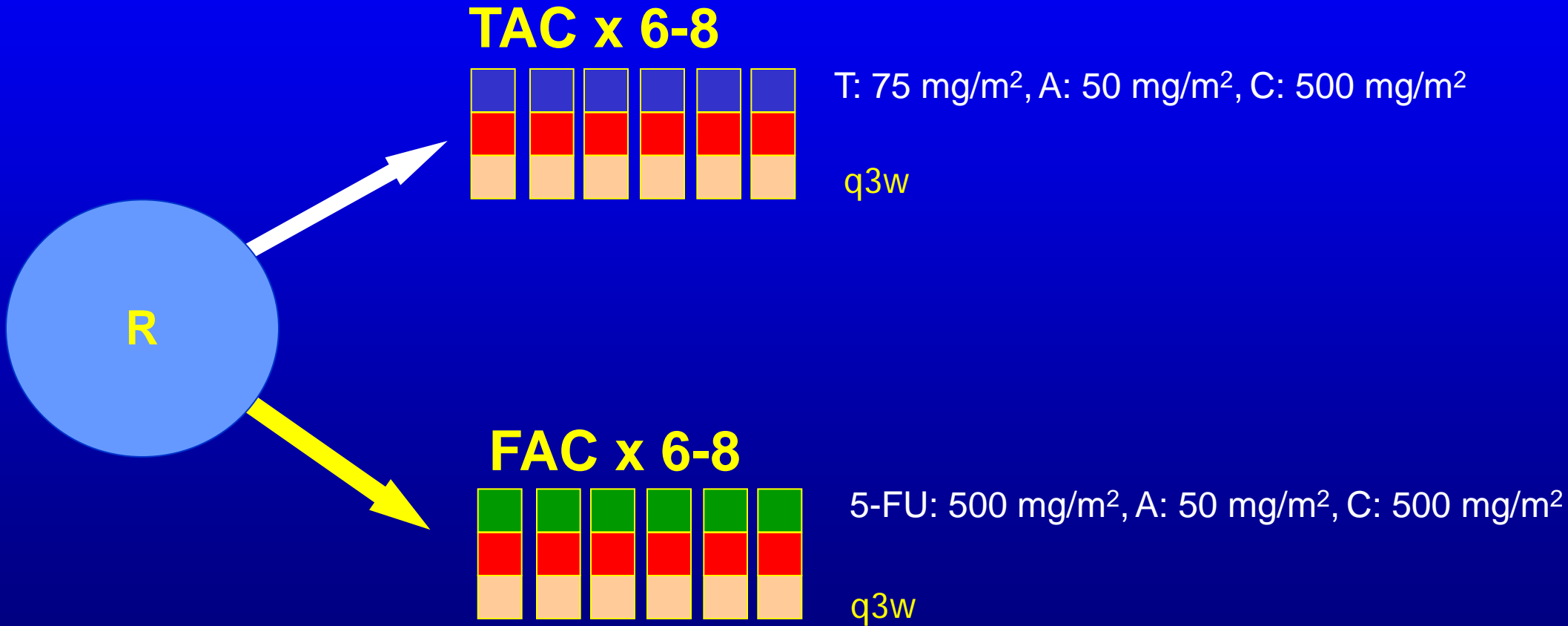
ASCO 2002

Abstract #137:

Final results of the phase III randomized trial comparing docetaxel (Txt), doxorubicin (A) and cyclophosphamide (C) to FAC a first line chemotherapy (CT) for patients with metastatic breast cancer (MBC): TAX 307

Mackey, Nabholz et al.

Tax 307 Design



Tax 307

Patientencharakteristika

Auswertbare Patientinnen:	484 Pat.
Medianes Follow-up:	30 Monate
Medianes Alter:	54 Jahre
Performance Status:	90 %
Medianes DFS:	27 Monate
Adjuvante CT:	39 %

Tax 307

Patientencharakteristika

Metastasierung	TAC (n=242)	FAC (n=242)
Viszeral	74%	72%
Leber	38%	43%
Lunge	41%	35%
Knochen	51%	54%
≥3 Organe	47%	48%
Messbar	80%	82%
Evaluiierbar	17%	16%

Tax 307

Toxizität

	TAC	FAC
Abbruch aufgrund Toxizität	17 %	8 %
Neutropenie	94 %	81 %
Febrile Neutropenie	29 %	5 %
Stomatitis	8 %	3 %
Infektionen	5 %	4 %
Diarrhoe	5 %	1 %

Tax 307

Ansprechen

	TAC	FAC	
CR	7	5	
PR	56	44	
OR	63	49	p=0.023
PD	9	16	

Kein Unterschied im progressionsfreien und Gesamtüberleben

Polychemotherapie des metastasierten Mammacarcinoms
Vergleich Tax 306 und 307
Patientencharakteristika

Metastasierung	TAC	AT	FAC	AC
	(n=242)	(n=214)	(n=242)	(n=215)
Viszeral	74%	61%	72%	64%
Leber	38%	29%	43%	34%
Lunge	41%	28%	35%	35%
Knochen	51%	55%	54%	54%
≥3 Organe	47%	39%	48%	42%
Messbar	80%	87%	82%	84%
Evaluable	17%	13%	16%	16%

Polychemotherapie des metastasierten Mammacarcinoms

Tax 307

- Zusammenfassung
 - Die Kombination von Docetaxel/Doxorubicin/Cyclophosphamid ist der FAC Kombo in der RR signifikant überlegen, aber keine Überlegenheit beim krankheitsfreien und Gesamtüberleben.
 - TAC ist mit einer hohen Rate an febrilen Neutropenien belastet, trotz prophylaktischer Antibiotikagabe
 - Das Therapieschema ist für eine palliative Therapie zu toxisch

1st-line Chemotherapie des met. Mammakarzinoms

AGO Mamma-1 Studie: Internationaler Vergleich

	•CR (%)	•PR (%)	•DFS (Mo)	•OS (Mo)
Sledge et al. A vs. T vs. AT	33 vs. 34 vs. 46 (CR + PR)		6.2 vs. 5.9 vs. 8	20.1 vs. 22.2 vs. 22.4
AGO ET vs. EC	10 vs. 7	46 vs. 33	9.6 vs. 7.6	20 vs. 23
Chan et al. A vs. D	7 vs. 4	41 vs. 29	5.3 vs. 6.5	15 vs. 14
Nabholtz et al. AD vs. AC	9 vs. 5	51 vs. 42	9.3 vs. 8.0	
Jassem et al. AD vs. AC	19 vs. 8	49 vs. 47	8.3 vs. 6.2	23 vs. 18
Mackey et al TAC vs FAC	7 vs 5	56 vs 44	Kein Unterschied	Kein Unterschied

1st-line Chemotherapie des met. Mammakarzinoms

Weitere Therapieoptimierung ?

Status Quo der Anthrazyklin-Therapie

- Empfehlung der EBCTCG:

Einsatz der Anthrazykline in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms

Anteil der adjuvant vorbehandelten Patientinnen steigt

- Problematik der Langzeit-Toxizität:

gering ansteigende Rate an sekundären Leukämien

kardiale Vorbelastung durch Anthrazykline

→ Suche nach neuen Anthrazyklin-freien Therapieoptionen

Chemotherapie des met. Mammakarzinoms

Rationale für den Anthrazyklin-freie Kombinationen

Vergleiche	Hazard Ratio	(Tod)
Anthrazyklin = Anthrazyklin-frei	0.96	(p = 0.28)

- KEIN signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens zwischen anthrazyklin-haltigen und anthrazyklin-freien Therapieschemata

Neue Substanzen in der Therapie des met. Mamma-Ca.

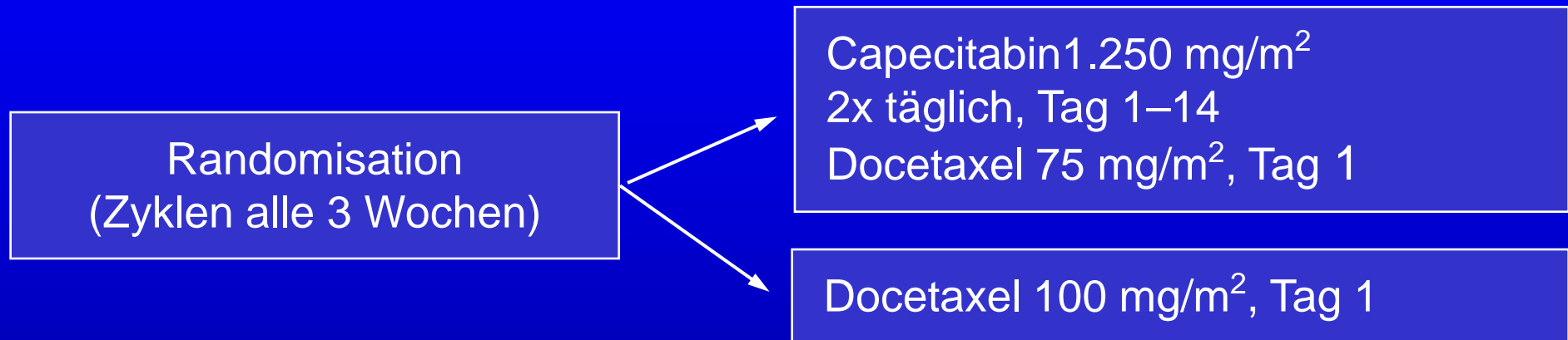
Capecitabin

Anthrazyklin-freie Therapieoption – **Capecitabin**

- **Capecitabin** ist eine metabolische Vorstufe von 5-FU
 - durch Enzymaktivierung mittels Thymidinphosphorylase entsteht aktives 5-FU
 - im Tumorgewebe findet sich eine sehr hohe Aktivität von Thymidinphosphorylase
- oral applizierbar

1st-line Chemotherapie des met. Mammakarzinoms

Docetaxel ± Capecitabin : Phase III Studiendesign



Bei Ansprechen oder stable disease nach 6 Wochen

➔ Fortsetzung der Therapie bis Progress oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität

1st-line Chemotherapie des met. Mammakarzinoms

Docetaxel ± Capecitabin : Patientencharakteristika

	Docetaxel/Capecitabin (n = 255)	Docetaxel (n = 256)
Alter (Jahre): Median	52 (26 – 79)	51 (25 – 75)
KPS (%): Median	90 (70 – 100)	90 (70 – 100)
ER/PR (%) • Positiv/negativ/unbekannt	39/32/29	42/28/30
Metastasenlokalisation (%) • Lymphknoten/Leber • Skelett/Lunge	47/45 42/37	40/48 46/39

KPS = Karnofsky Performance Status

1st-line Chemotherapie des met. Mammakarzinoms

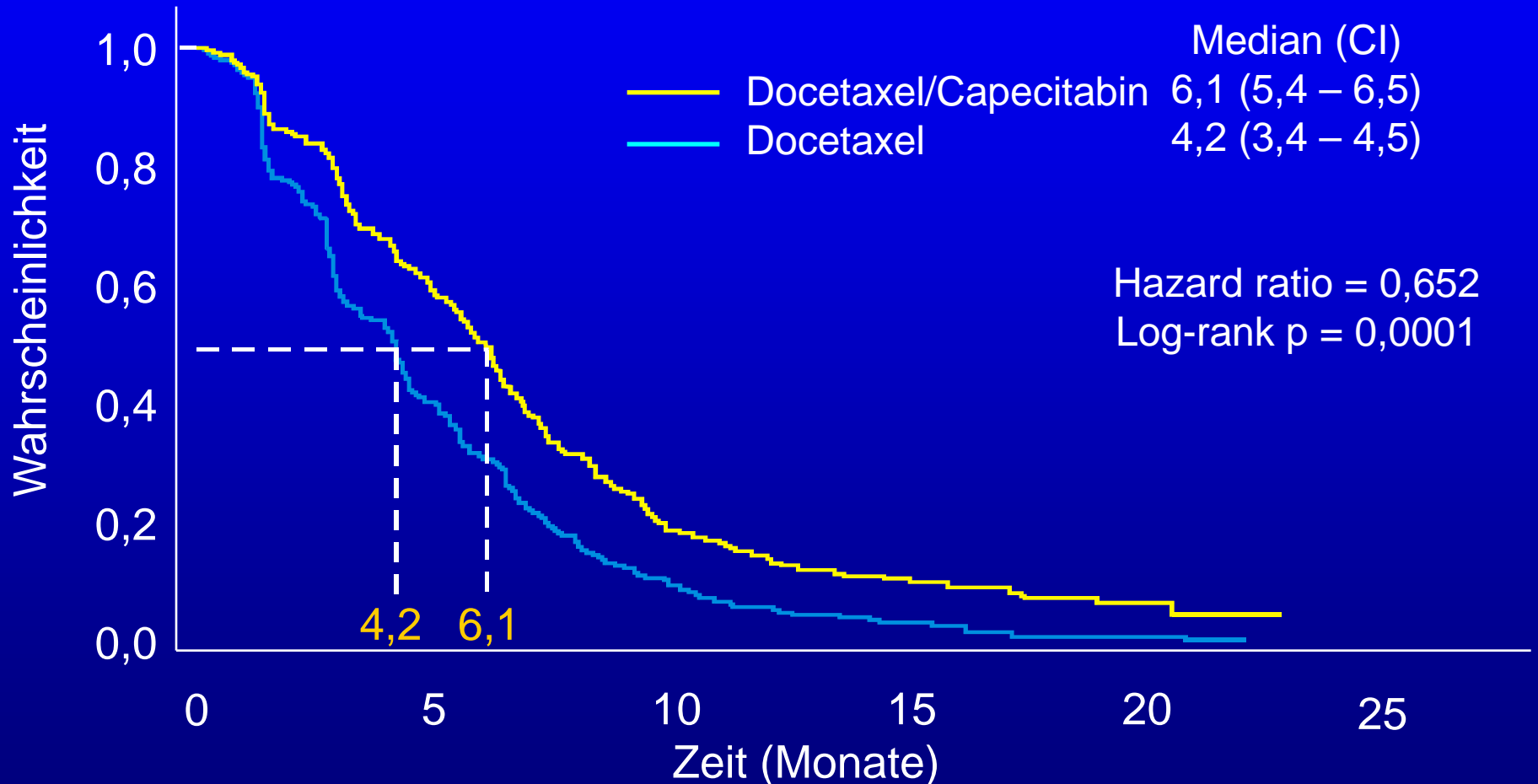
Docetaxel ± Capecitabin - Ansprechraten

	Docetaxel/Capecitabin (n = 255)	Docetaxel (n = 256)
PR + CR (%)	42	30
• 95 % CI	36 – 48	24 – 36
Stable disease (%)	38	44
• 95 % CI	32 – 44	38 – 50

*p < 0.006

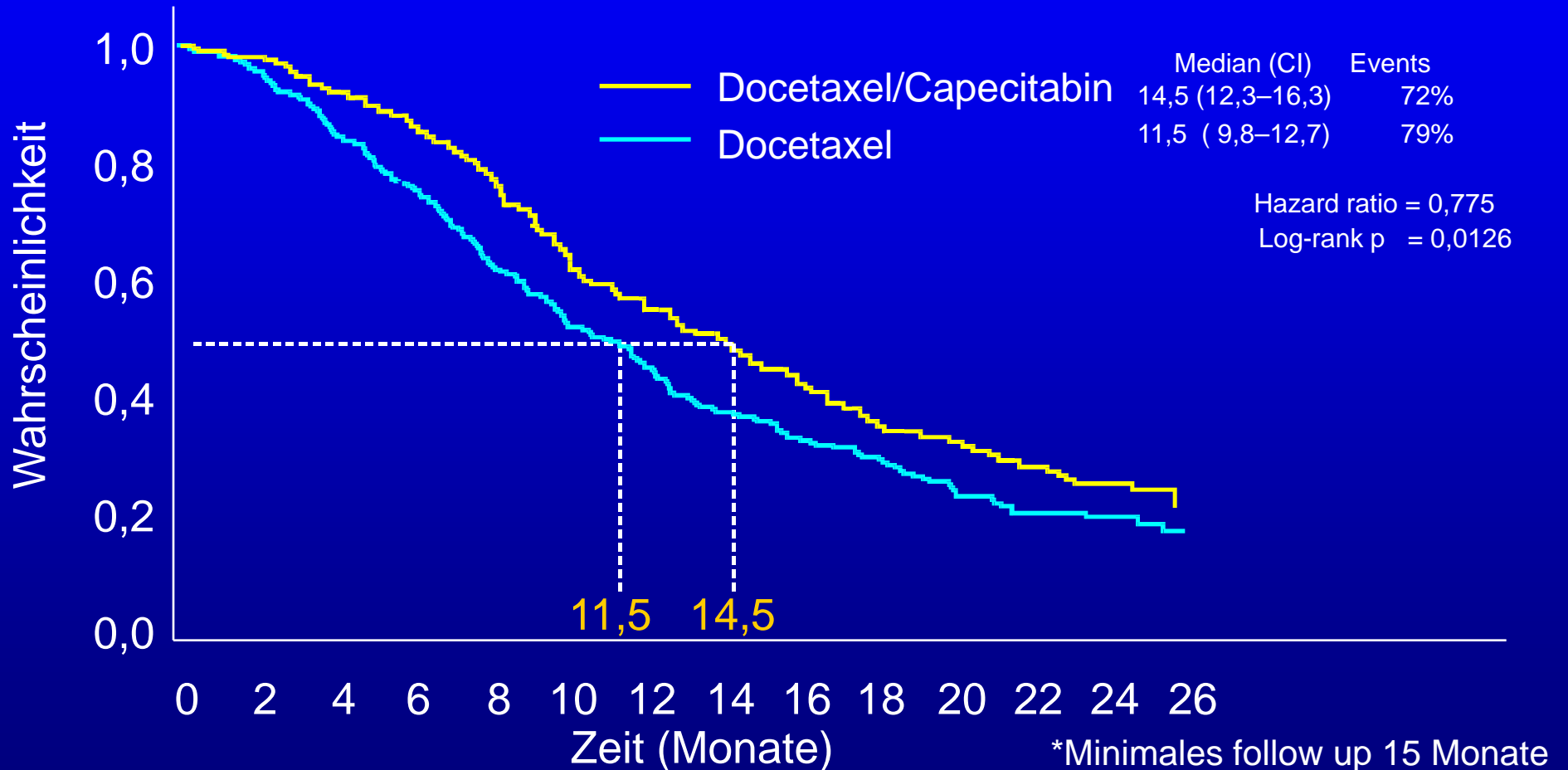
1st-line Chemotherapie des met. Mammakarzinoms

Docetaxel ± Capecitabin - Zeit bis zur Progression



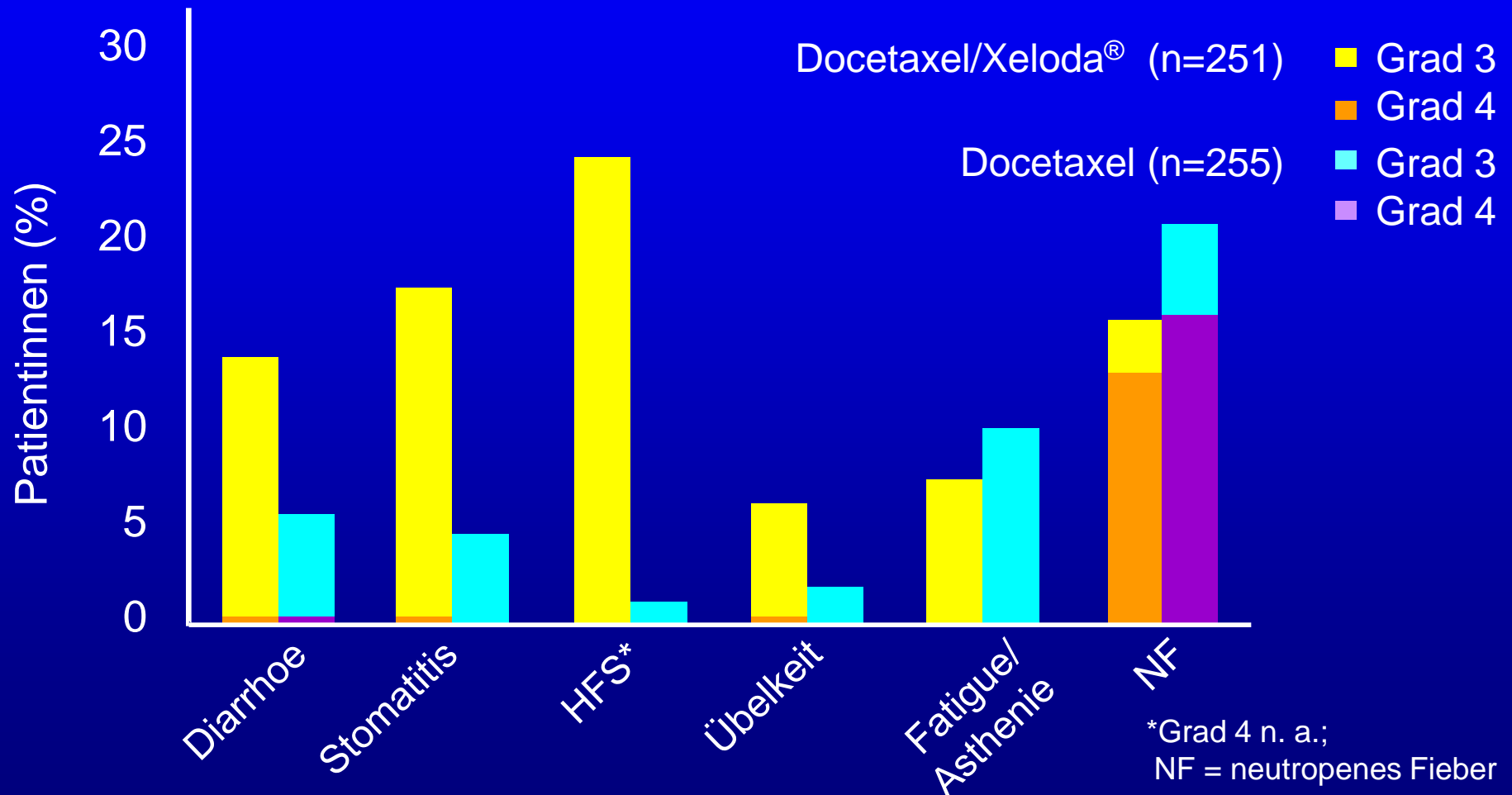
1st-line Chemotherapie des met. Mammakarzinoms

Docetaxel ± Capecitabin : Gesamtüberleben



1st-line Chemotherapie des met. Mammakarzinoms

Docetaxel ± Capecitabin : häufigste (> 5%) Grad III/IV Nebenwirkungen



1st-line Chemotherapie des met. Mammakarzinoms

Weitere Therapieoptimierung?

Capecitabin/ Docetaxel ist eine hocheffektive First-line-Therapie

Problem: häufiges Auftreten febriler Neutropenien
(15% Grad III/IV)

Therapieoptimierung in der Palliativsituation:
Verbesserung des „Therapeutischen Index“

→ **Reduktion der Nebenwirkungen**

→ **Mehere Phase-II-Studien mit der Kombination Capecitabin/Paclitaxel zeigen eine vergleichbare Aktivität**

→ **Rate der febrilen Neutropenien in diesen Studien betrug zwischen 1 und 3%**

Mamma-3 Studie

AGO-Studiengruppe Metastasiertes Mammakarzinom

• **Epirubicin / Paclitaxel**

• **vs.**

• **Capecitabin / Paclitaxel**

•

• **Multizentrische, prospektive, randomisierte Phase III
Studie**

in der First-line Therapie bei Patientinnen mit

• **metastasiertem Mammakarzinom**

• *Studienleitung: PD Dr. med. Hans-Joachim Lück*

1st-line Chemotherapie des met. Mammakarzinoms

Weitere Therapieoptimierung!

Aus Studien mit Anthrazyklin/Taxan - Kombinationen ist bekannt:

- Anteil febriler Neutropenien durch Anthrazykline (A) in Kombination mit Taxol[®] ist wesentlich geringer als in Kombination mit Docetaxel

Anthrazyklin/Paclitaxel

Mamma-1 Studie

Keine FN

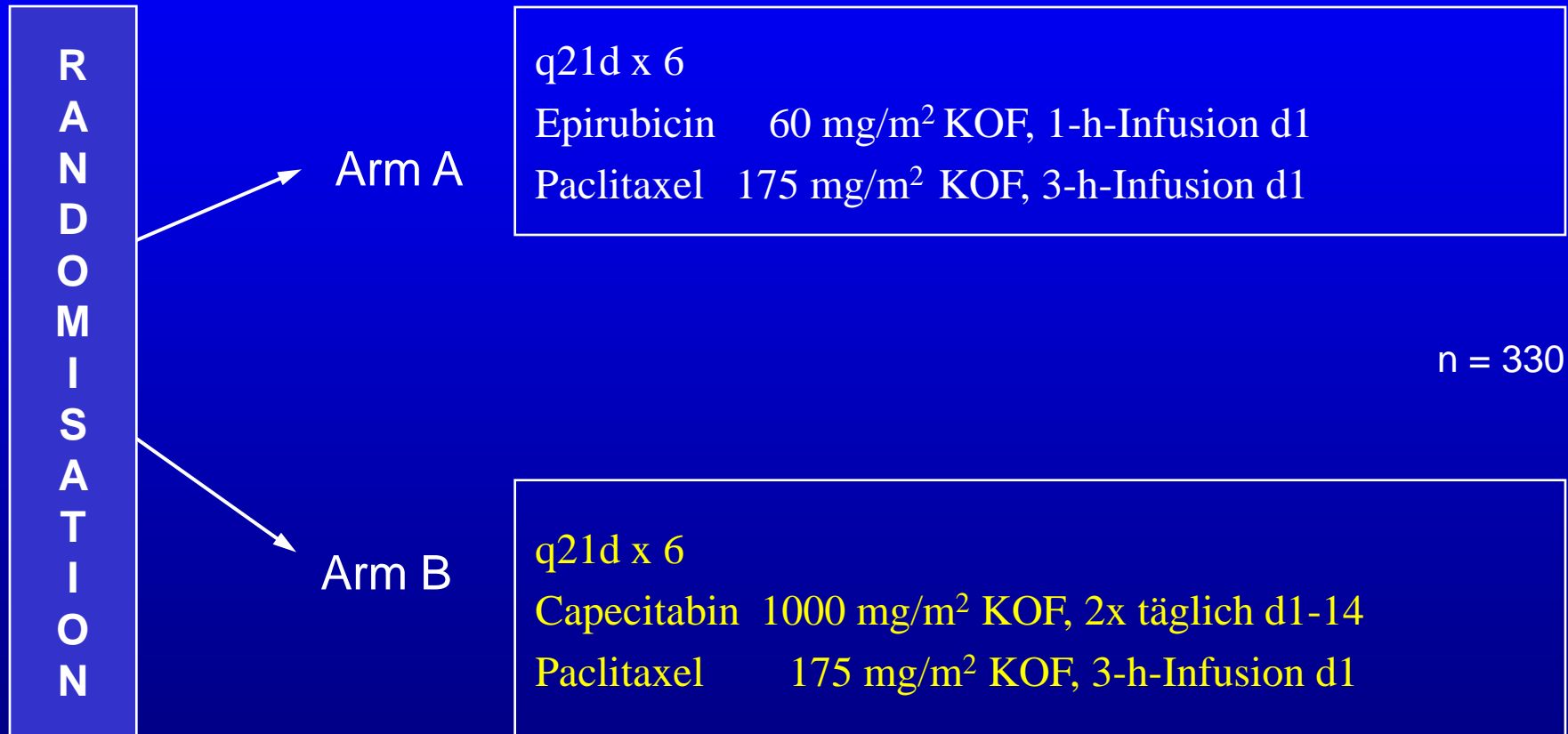
Anthrazyklin/Docetaxel

ca. 30 % FN

→ Kombination Capecitabin/Paclitaxel als neue Therapieoption und experimenteller Arm der AGO Mamma-3 Studie

Mamma-3 Studie

1st-line Therapie des met. Mammakarzinoms: ET vs. CapT



Mamma-3 Studie

Zielkriterien

Primäres Studienziel

- Progressionsfreie Überlebenszeit

Sekundäre Studienziele

- Gesamtüberleben
- Klinische Ansprechraten
- Lebensqualität EORTC QLQ C 30 und BR23

Mamma-3 Studie

Empfohlene Anschlusstherapie

- Patientinnen bei **HER2-Überexpression**:
im Anschluss an die Chemotherapie
 - → **Trastuzumab-Monotherapie bis zur Progression**
- Patientinnen mit **positivem Hormonrezeptorstatus**:
im Anschluss an die Chemotherapie
 - → **adäquate Hormontherapie**

Mamma-3 Studie

Second-line Therapie

Bei **Progression** wird als Second-line Therapie empfohlen:

- *Patientinnen aus Arm A (ET):*



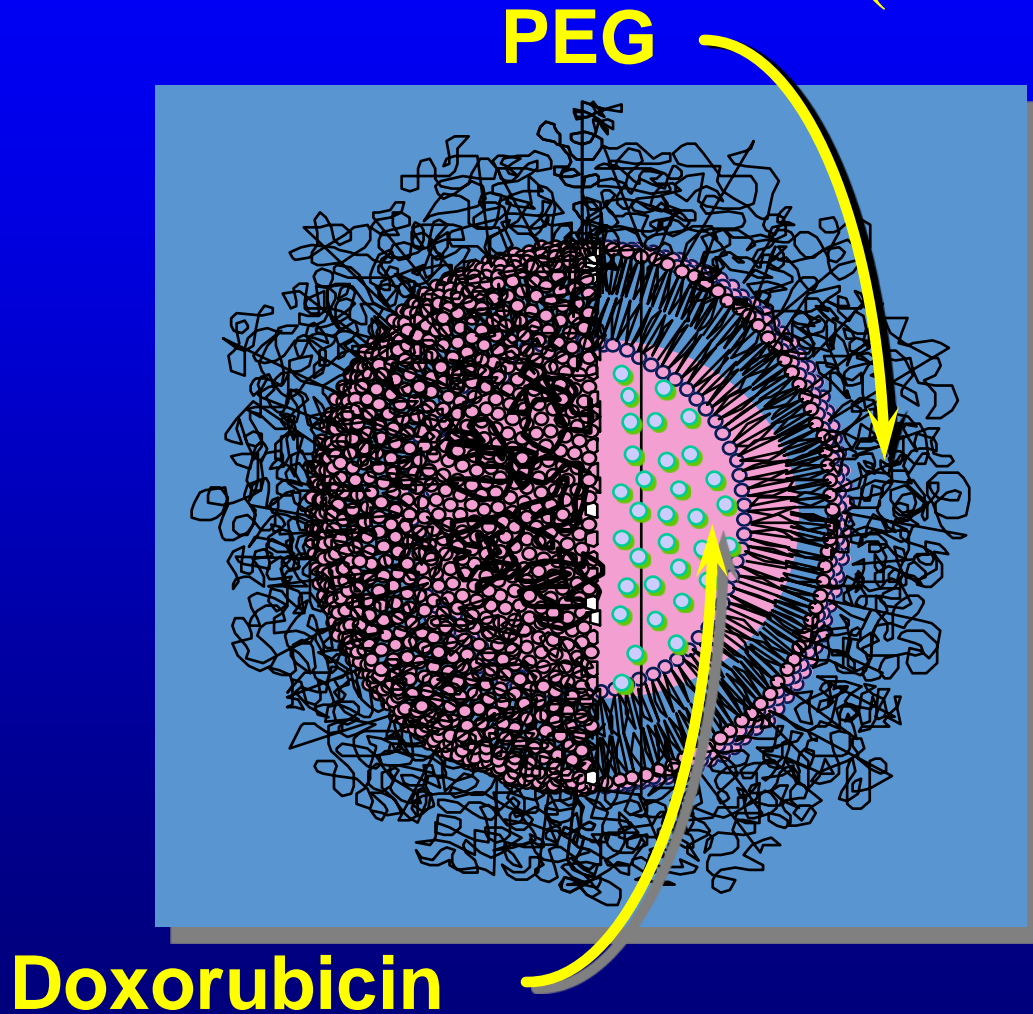
Capecitabin-haltige Therapie

- *Patientinnen aus Arm B (CapT):*

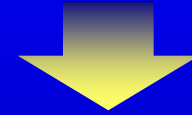


Anthrazyklin-haltige Therapie

1st-line Chemotherapie des met. Mammakarzinoms
Structure of Pegylated Liposomal Doxorubicin
(Caelyx™)

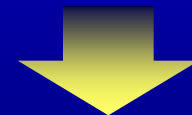


Evades immune system



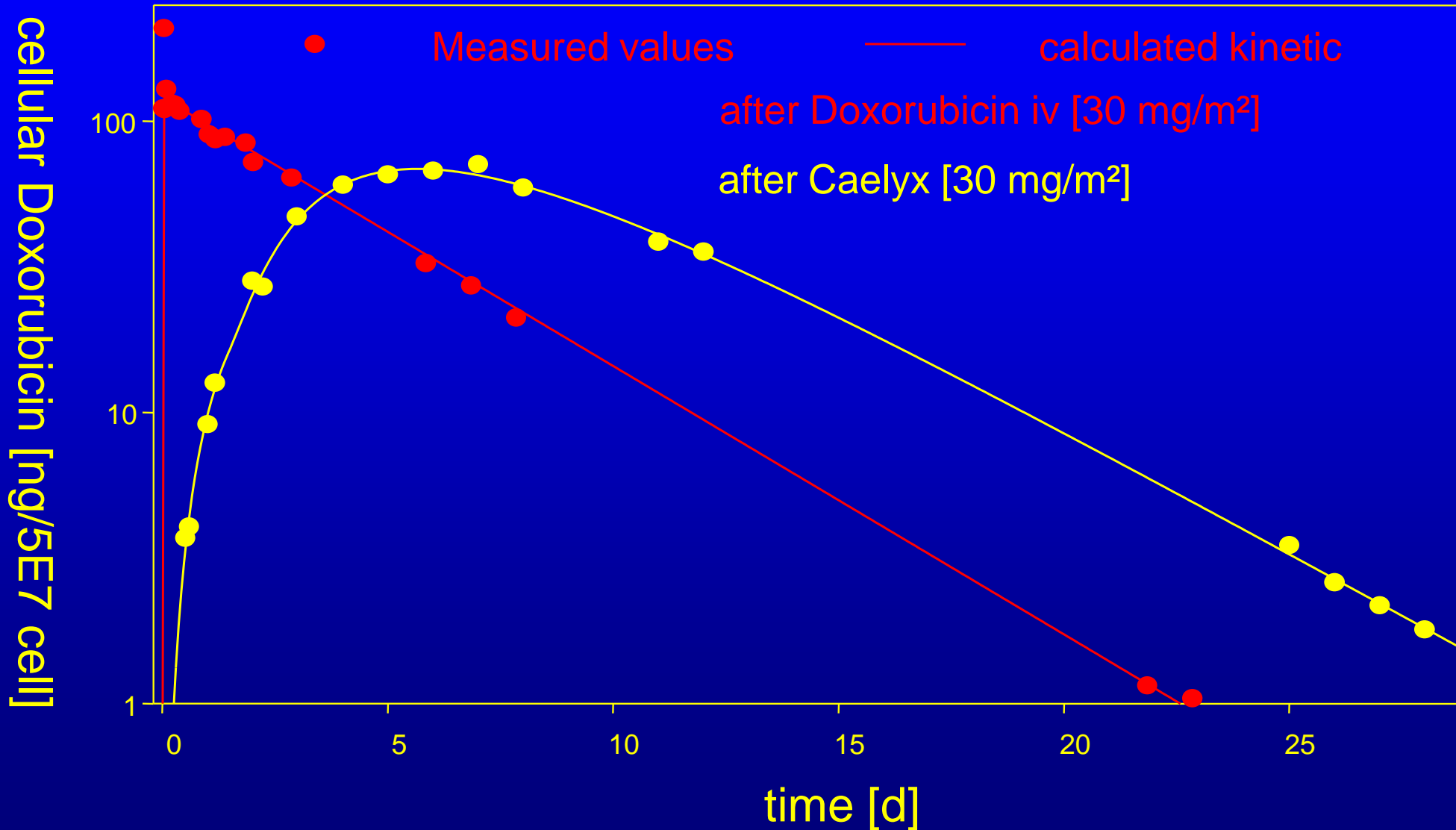
Significantly prolongs $t_{1/2}$

Remains encapsulated until it reaches tumor



Concentrates in tumor

Comparing the cellular kinetic of Doxorubicin Doxorubicin vs. Caelyx je 30 mg/m²



1st-line Chemotherapie des met. Mammakarzinoms

I97-328 Study Design

Inclusion criteria

- 1st line MBC (IIIB/IV)
- 509 patients
- 68 International Sites

Endpoints

- Primary
 - PFS
 - cardiotoxicity
- Secondary
 - overall survival
 - event free survival
 - response rate
 - toxicity

**R
A
N
D
O
M
I
Z
A
T
I
O
N**

Caelyx™ 50 mg/m² Q 4 wks¹

Doxorubicin 60 mg/m² Q 3 wks²

¹ treatment until PD or unacceptable toxicity

² treatment until PD or cum. anthracycline dose of 550 mg/m²

1st-line Chemotherapie des met. Mammakarzinoms

I97-328 Study

Objectives

- **Primary**
 - **Progression-Free Survival is not not inferior to that of doxorubicin**
 - **Incidence of cardiac toxicity is significantly lower with Caelyx™/Doxil® compared with doxorubicin**
- **Secondary**
 - **Overall survival**
 - **Event-free survival**
 - **Overall response rate**
 - **Tolerability**

1st-line Chemotherapie des met. Mammakarzinoms

I97-328

Study population

- **509 patients were enrolled in 2 years**
 - *CaelyxTM/Doxil[®] arm* 254
 - *Doxorubicin arm* 255
- **68 international sites**
- **Eligible patients followed for a minimum of 6 months**

1st-line Chemotherapie des met. Mammakarzinoms I97-328

Baseline Disease Characteristics

	<u>Caelyx™/Doxil®</u>	<u>Doxorubicin</u>
# of Metastatic Sites, n (%)		
1	94 (37.0)	104 (40.7)
2	83 (32.6)	79 (30.9)
>2	77 (30.3)	72 (28.2)
Metastatic Site Classification, n (%)		
visceral (lung, liver, brain, abdomen)	149 (58.6)	143 (56.0)
nonvisceral	81 (31.8)	86 (33.7)
bone mets only	24 (9.4)	26 (10.1)

1st-line Chemotherapie des met. Mammakarzinoms I97-328

Baseline Cardiac Risk Factors

	Caelyx™	Doxorubicin
No	51.9%	52.5%
Yes	48.0%	47.4%
Receive prior mediastinal irradiation	11.4%	16.5%
History of heart disease	4.3%	3.1%
Hypertension or diabetes (MI, arrhythmia, angina)	0.8%	0.4%
Age ≥ 65	14.6%	12.9%
≥ 2 risk factors	16.9%	14.5%

1st-line Chemotherapie des met. Mammakarzinoms I97-328

Overall Response to Treatment

	Number (%) of Patients	
	Caelyx™ (n=254)	Doxorubicin (n=255)
Overall Response (CR + PR)	68 (27)	77 (30)
Complete Response (CR)	7 (3)	9 (3)
Partial Response (PR)	61 (24)	68 (27)
Stable Disease (SD)	52 (25)	51 (25)
Progressive Disease (PD)	37 (18)	22 (11)

1st-line Chemotherapie des met. Mammakarzinoms

I97-328

Summary of Laboratory Abnormalities on Treatment Grade 3 and 4

	Caelyx™ <i>(n=254)</i>	Doxorubicin <i>(n=255)</i>
Hematologic		
Hemoglobin	10 (4)	11 (4)
Leukocytes	11 (4)	21 (8)
Platelets	3 (1)	3 (1)
Chemistry		
SGOT (AST)	4 (2)	3 (1)
SGPT (ALT)	1 (0.4)	3 (1)
Total Bilirubine	6 (2)	9 (4)
Creatinine	0 (0)	0 (0)

1st-line Chemotherapie des met. Mammakarzinoms I97-328

Treatment-Related Adverse Events

Event	Caelyx™ (n = 254)		Doxorubicin (n = 255)	
	<i>All grades</i>	<i>Grade 3/4</i>	<i>All Grades</i>	<i>Grade 3/4</i>
General	108 (43)	18 (7)	97 (38)	13 (5)
Asthenia	26 (10)	3 (1)	32 (13)	3 (1)
Erythema	18 (7)	2 (<1)	3 (1)	0
Fatigue	31 (12)	2 (<1)	40 (16)	4 (2)
Weakness	14 (6)	1 (<)	20 (8)	4 (2)
G I	158 (62)	57 (22)	170 (67)	27 (11)
Pain	21 (8)	3 (1)	11 (4)	3 (1)
Anorexia	27 (11)	3 (1)	26 (10)	1 (<1)
Nausea	94 (37)	8 (3)	136 (53)	12 (5)
Vomiting	48 (19)	2 (<1)	78 (31)	11 (4)
Stomatitis	55 (22)	12 (5)	38 (15)	4 (2)

1st-line Chemotherapie des met. Mammakarzinoms I97-328

Treatment Related Adverse Events

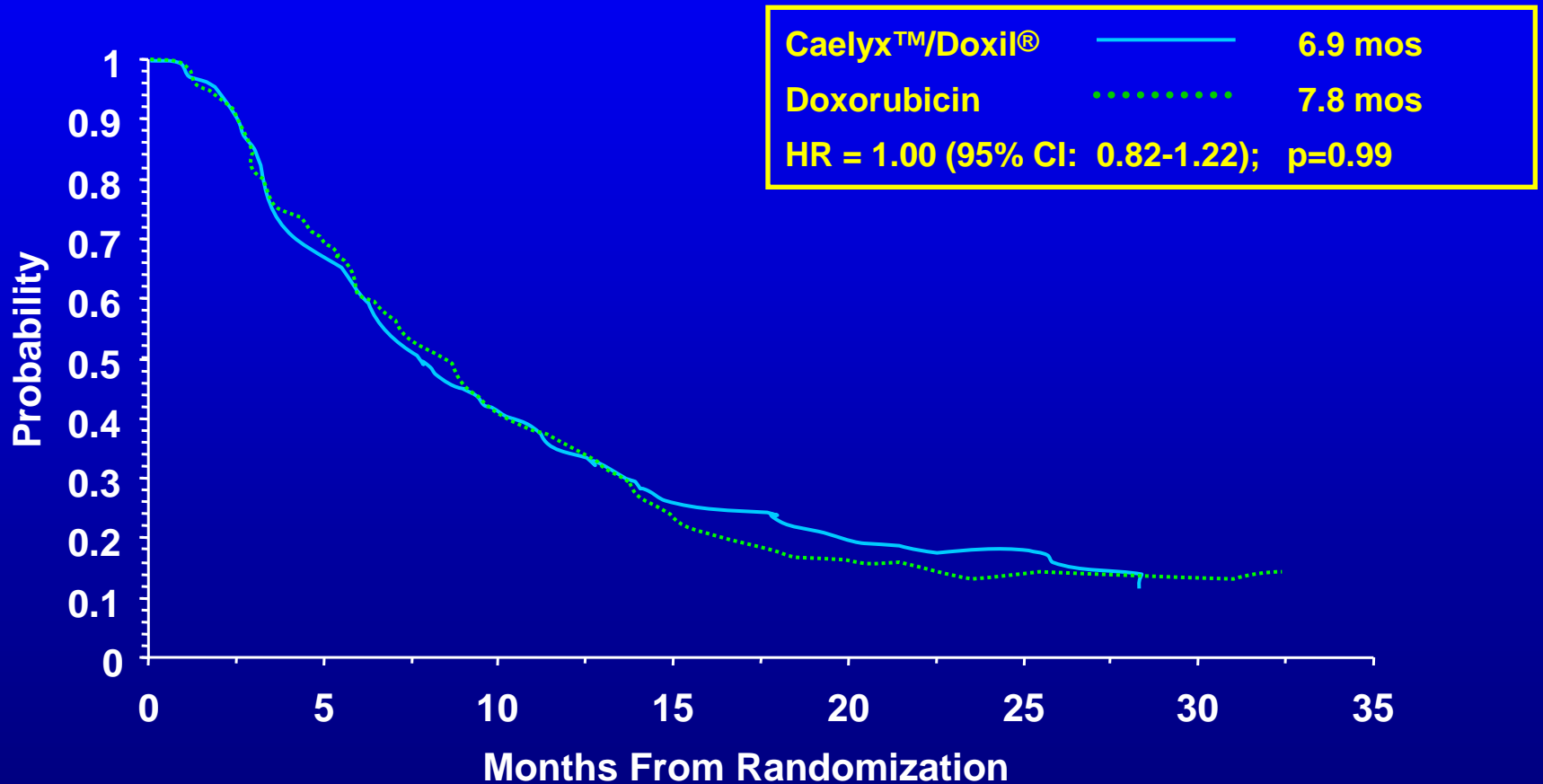
Event	Caelyx™ (n = 254)		Doxorubicin (n = 255)	
	All grades	Grade 3/4	All Grades	Grade 3/4
PPE	123 (48)	42 (17)	5 (2)	0
Rash	25 (10)	6 (2)	4 (2)	0
Alopecia	51 (20)		169 (66)	
Anemia/ Neutropenia	16 (7)	4 (2)	29 (11)	11 (4)
Infusion Reaction	32 (13)		8 (3)	

1st-line Chemotherapie des met. Mammakarzinoms

I97-328

Progression-Free Survival

Intent-To-Treat Population



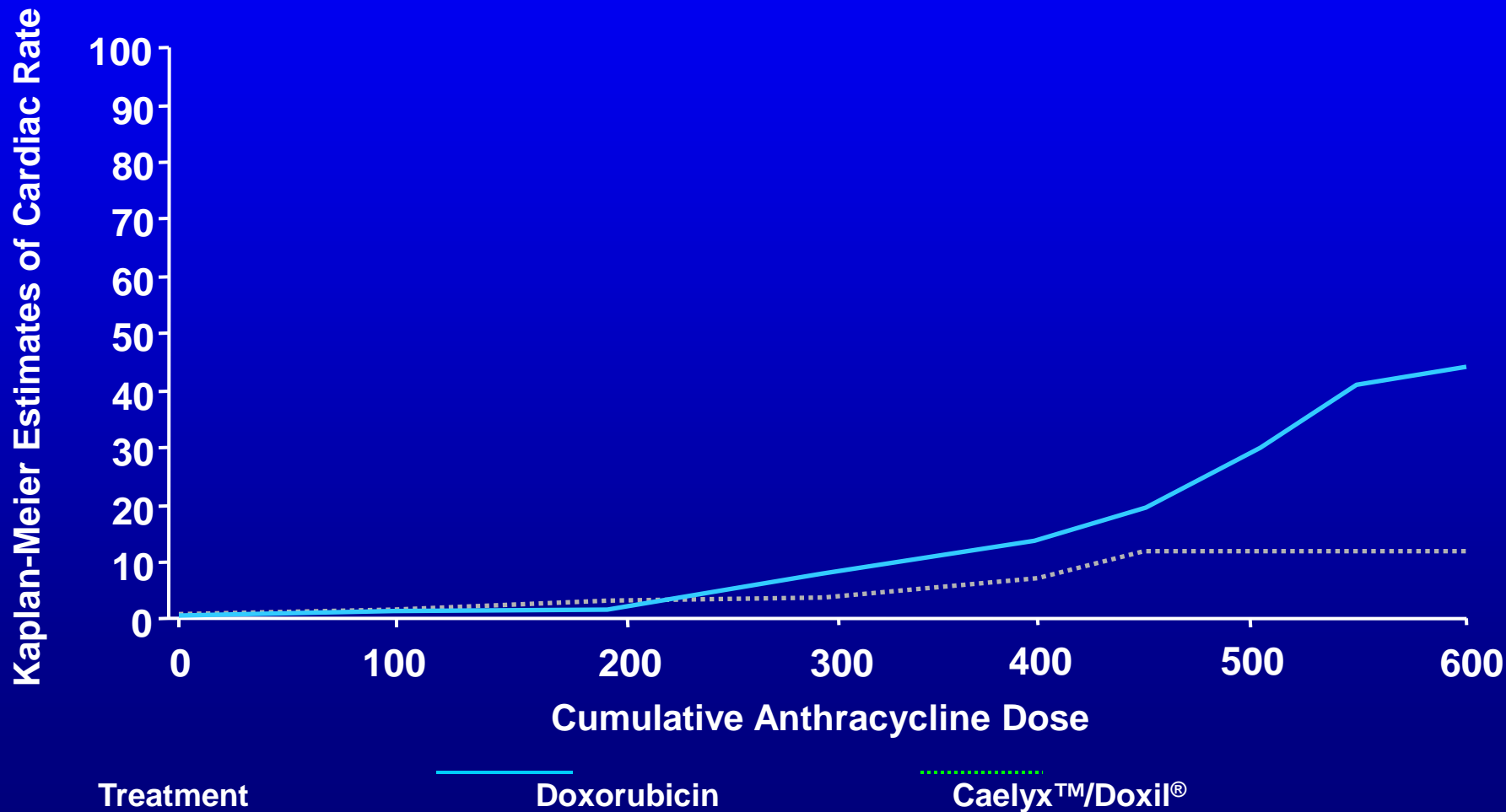
1st-line Chemotherapie des met. Mammakarzinoms
I97-328

Disposition of Cardiac Toxicity

	<u># Events</u>	<u>p-Value</u>	<u>HR</u>	<u>95% CI for HR</u>
Caelyx™/Doxil®	10			
Doxorubicin	48	<0.001	3.16	1.58-6.31

1st-line Chemotherapie des met. Mammakarzinoms I97-328

Cumulative Percentage of Cardiac Events
vs. Cumulative Anthracycline Dose
Intent-To-Treat Population



1st-line Chemotherapie des met. Mammakarzinoms

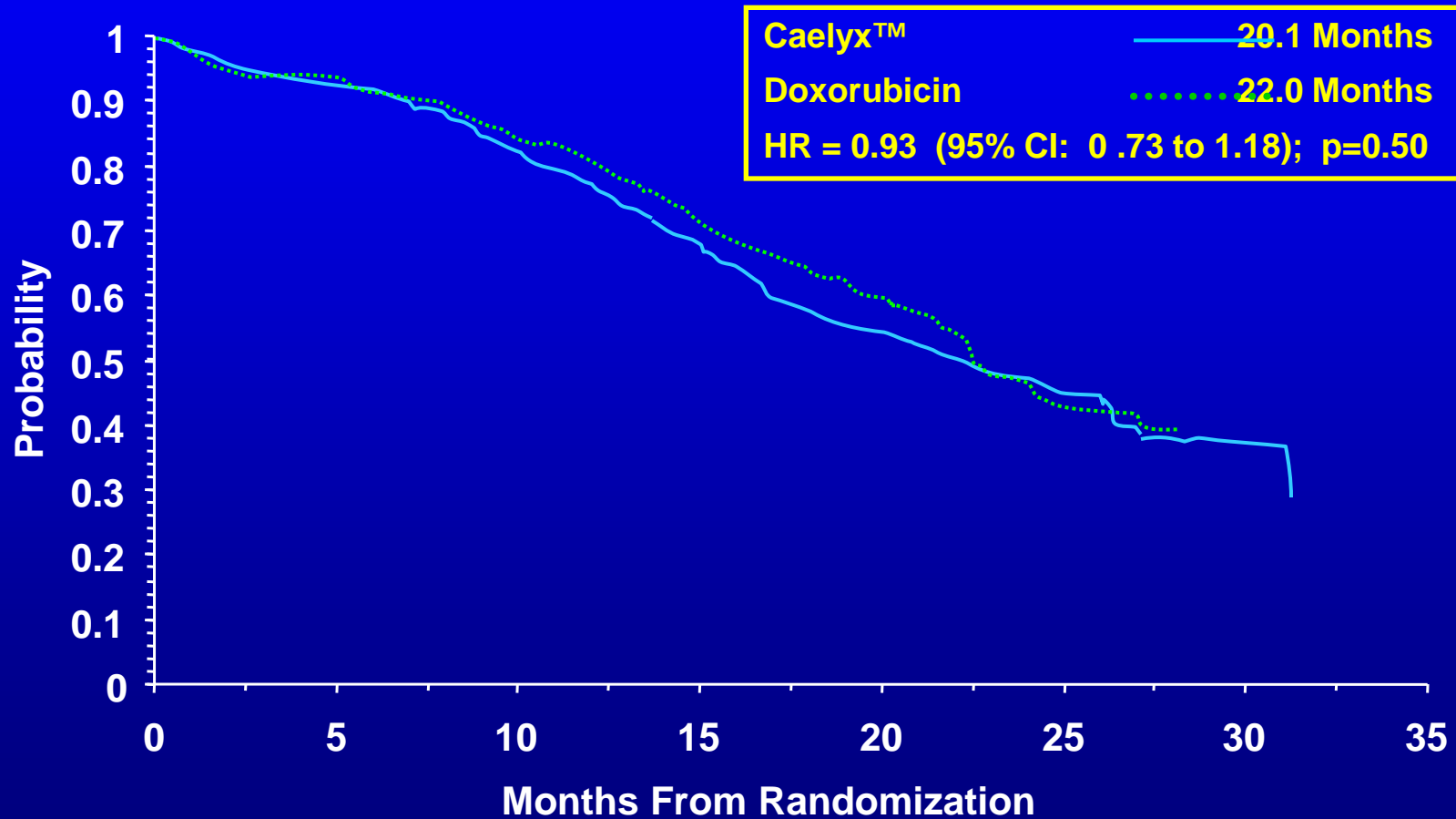
I97-328

Signs and Symptoms Of Congestive Heart Failure During Study

	<u>Caelyx™</u>	<u>Doxorubicin</u>
Signs and Symptoms of CHF	2	12
Decrease in LVEF	0	10
No Decrease in LVEF	2	2

1st-line Chemotherapie des met. Mammakarzinoms I97-328 Overall Survival

Intent-To-Treat Population



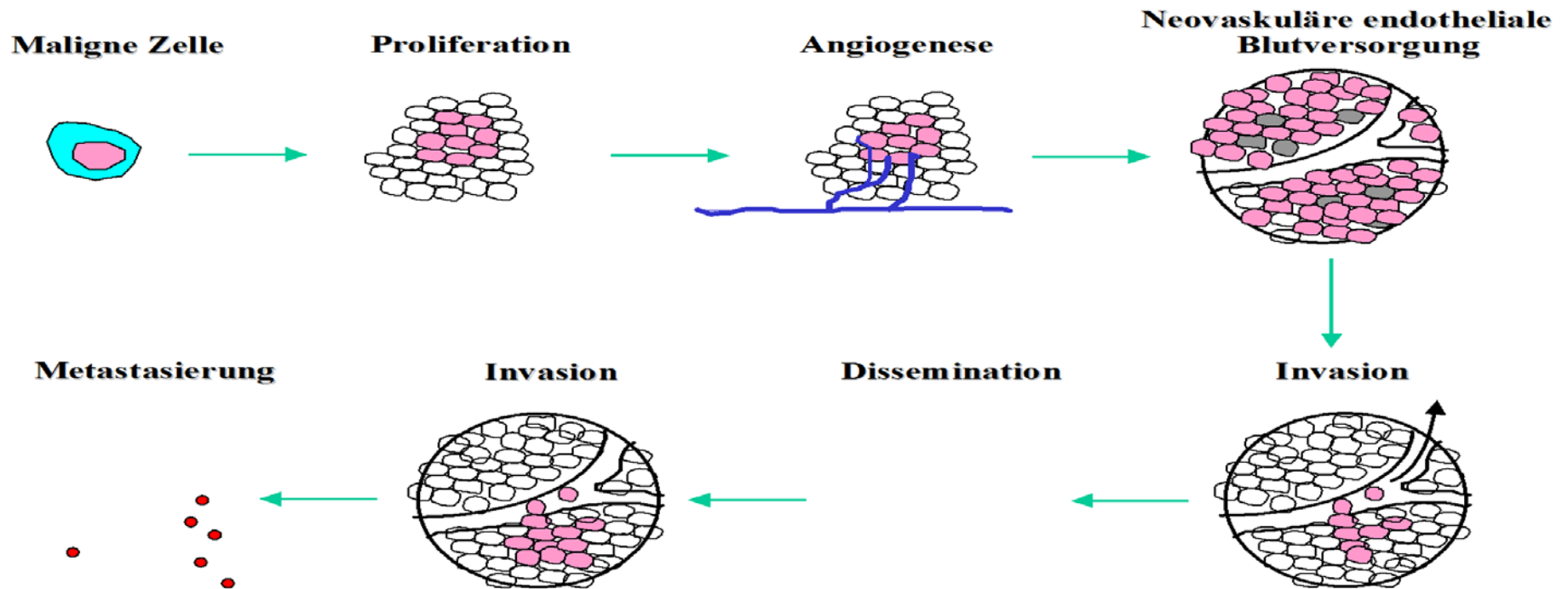
1st-line Chemotherapie des met. Mammakarzinoms

I97-328

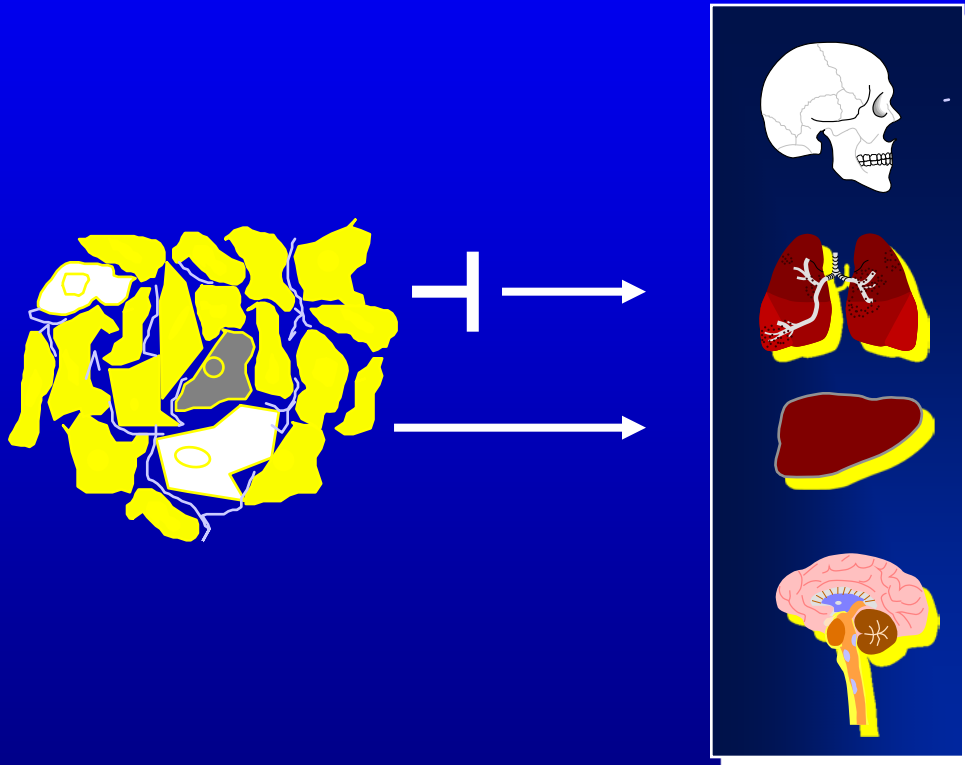
Conclusions

- **Caelyx™ is less cardiotoxic than doxorubicin and results in significantly fewer clinical cardiac events than doxorubicin**
- **Caelyx™ is statistically noninferior to doxorubicin in efficacy**
- **Caelyx™ offers an improved therapeutic index relative to doxorubicin administered monthly (less alopecia, vomiting, and myelosuppression and more cardiac safety)**

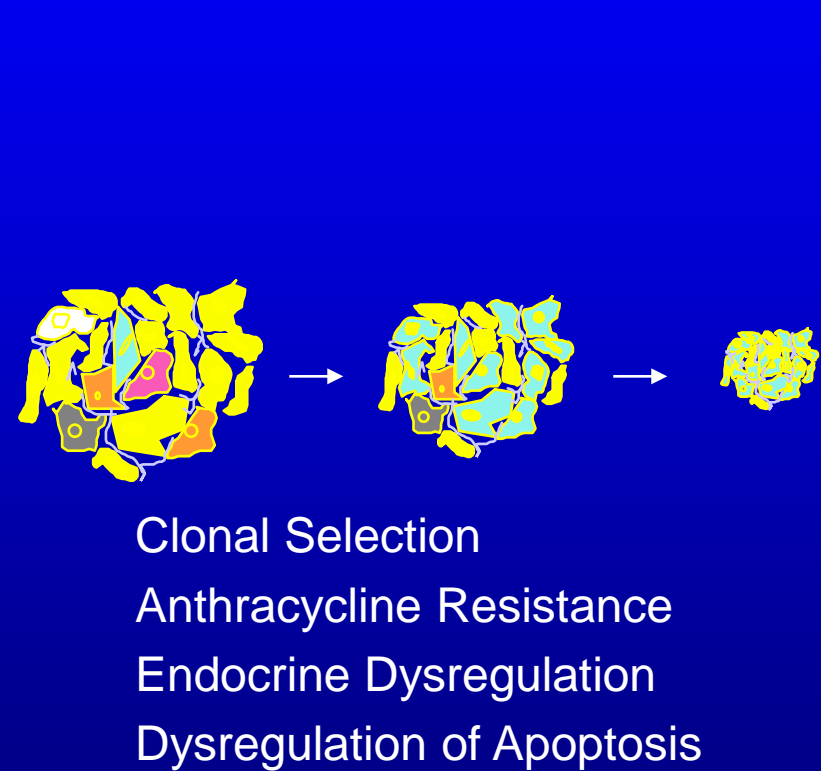
Neue Therapieentwicklungen beim Mammakarzinom



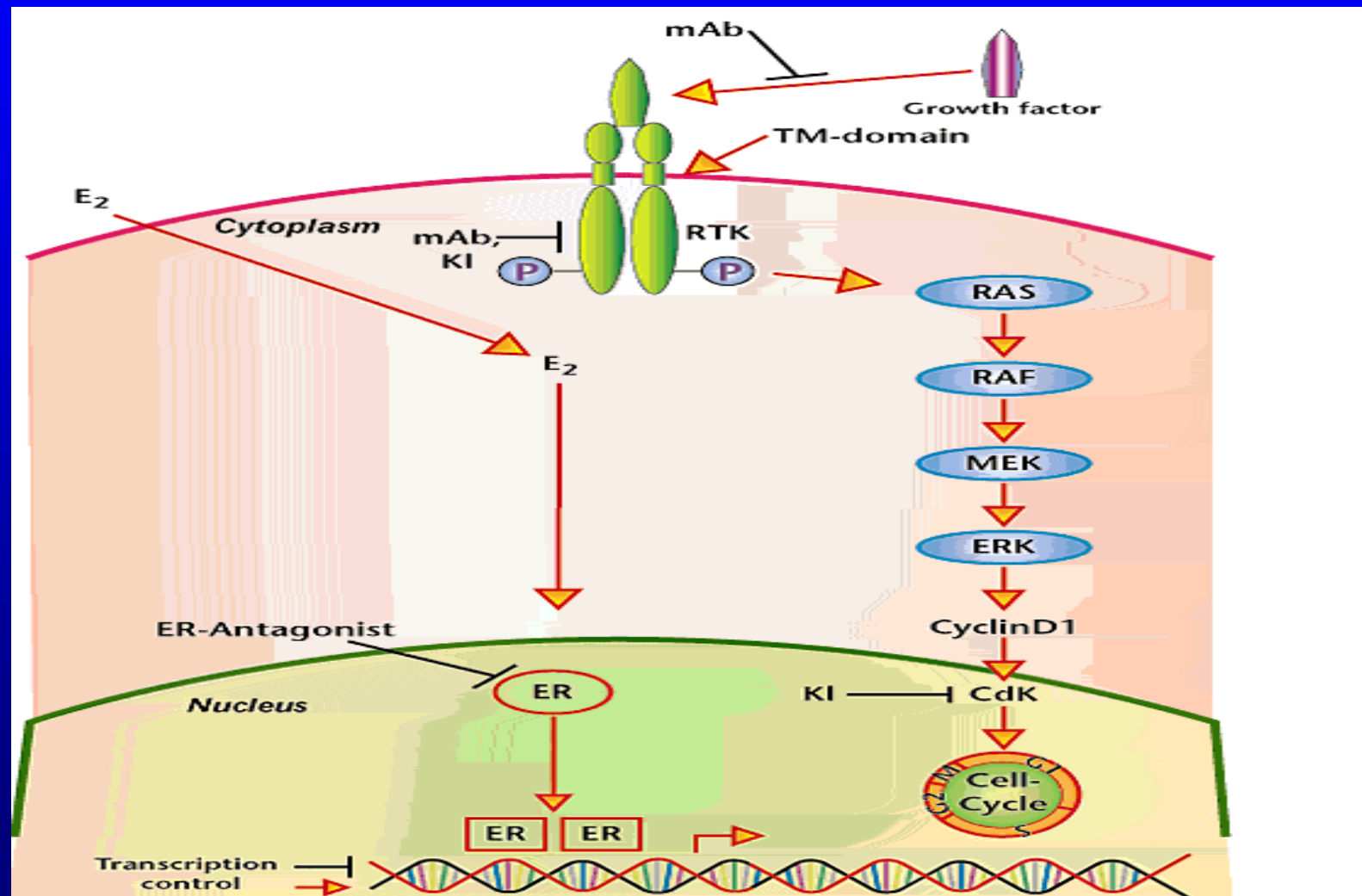
Primary Treatment



Palliative Treatment

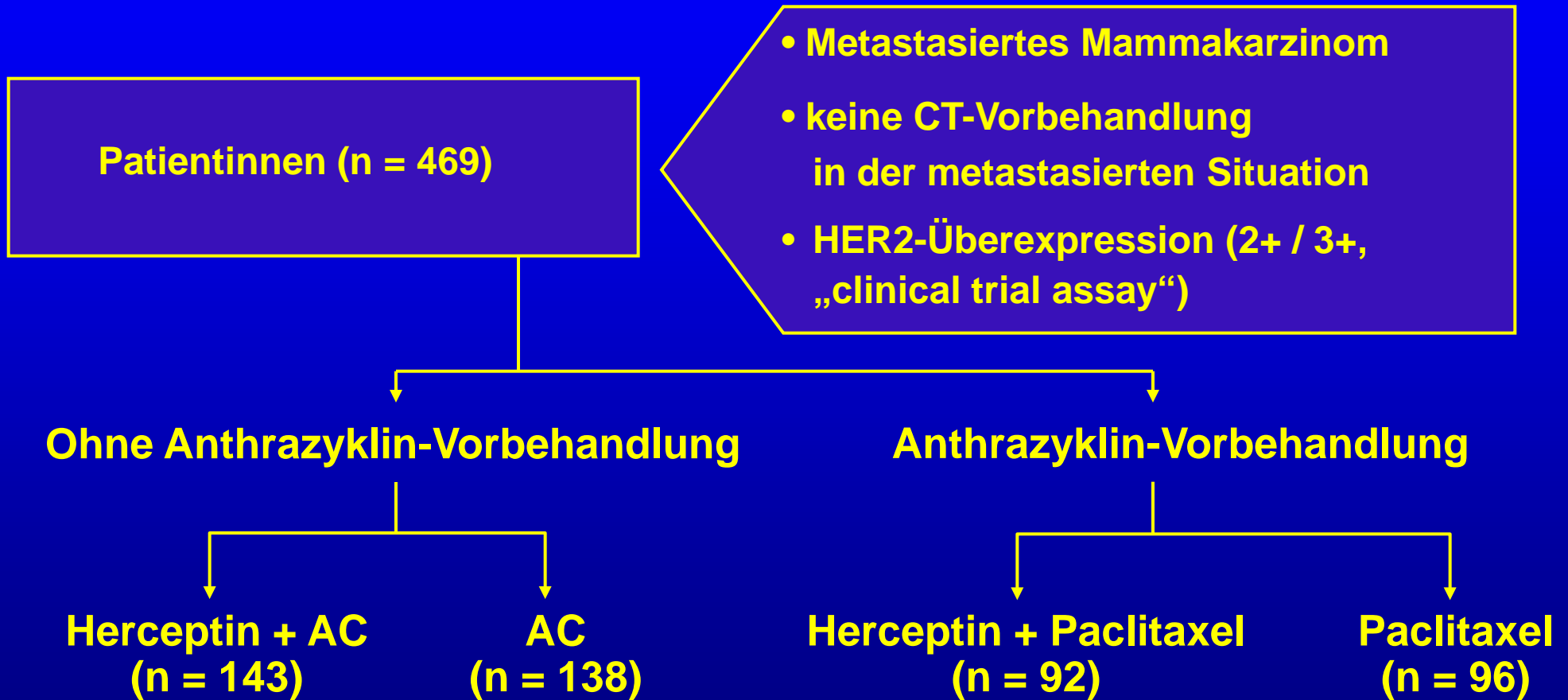


Neue Therapieentwicklungen beim Mammakarzinom



Neue Therapieentwicklungen beim Mammakarzinom

Chemotherapie +/- Herceptin® in der Erstlinientherapie des HER2-überexprimierenden Mammakarzinoms

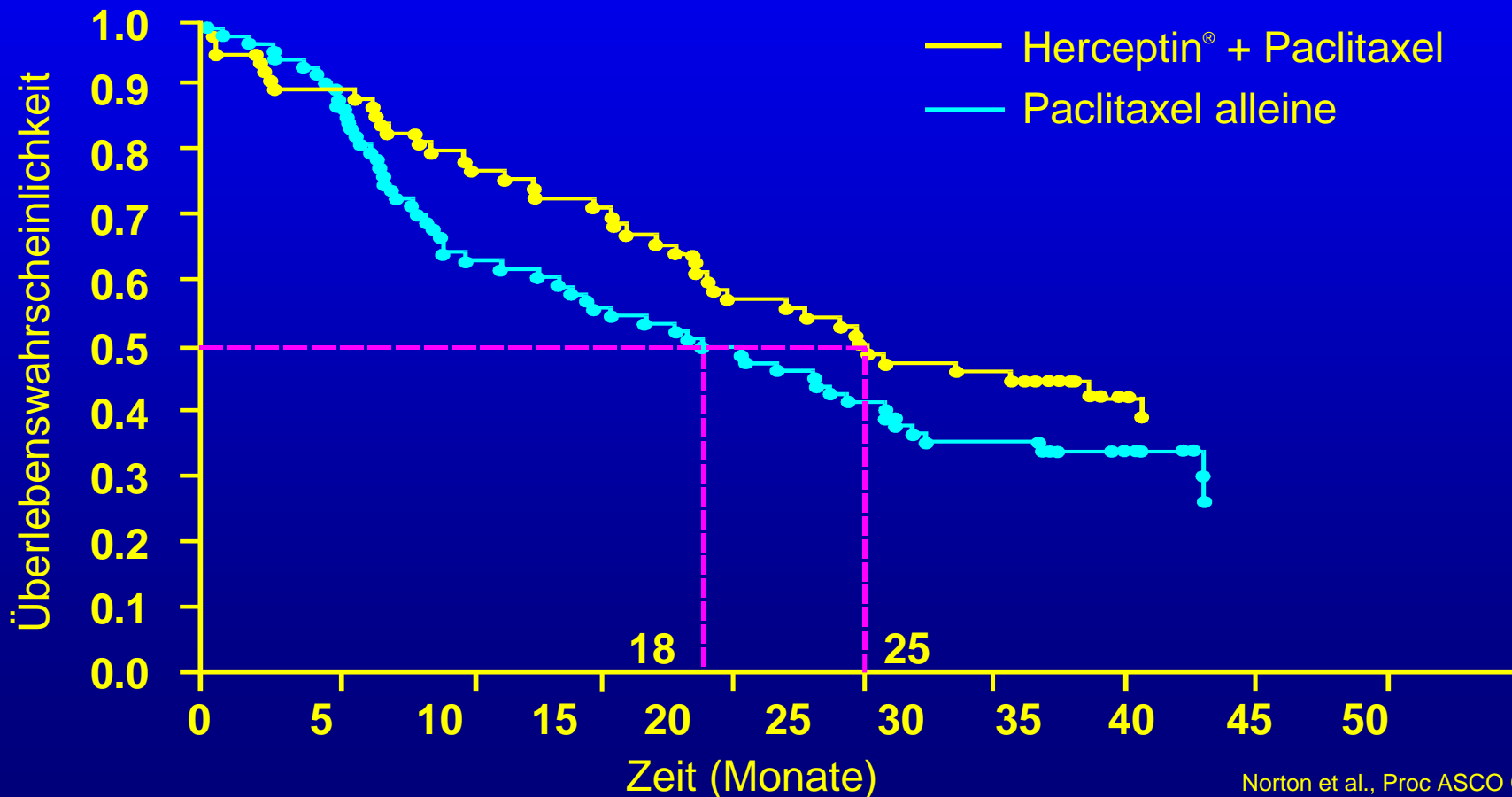


AC = Doxorubicin (60 mg/m²) / Epirubicin (75 mg/m²) + Cyclophosphamid (600 mg/m²) q3w x mind. 6
Paclitaxel: 175 mg/m² q3w x mind. 6

Neue Therapieentwicklungen beim Mammakarzinom

Chemotherapie +/- Herceptin® in der Erstlinientherapie des HER2-überexprimierenden Mammakarzinoms

Gesamtüberleben Paclitaxel-Subgruppe: HER2 (3+) Patienten
(Cut-off 10/1999, med. Nachbeobachtung: 35 Monate)





vor Therapiebeginn



5 Monate später

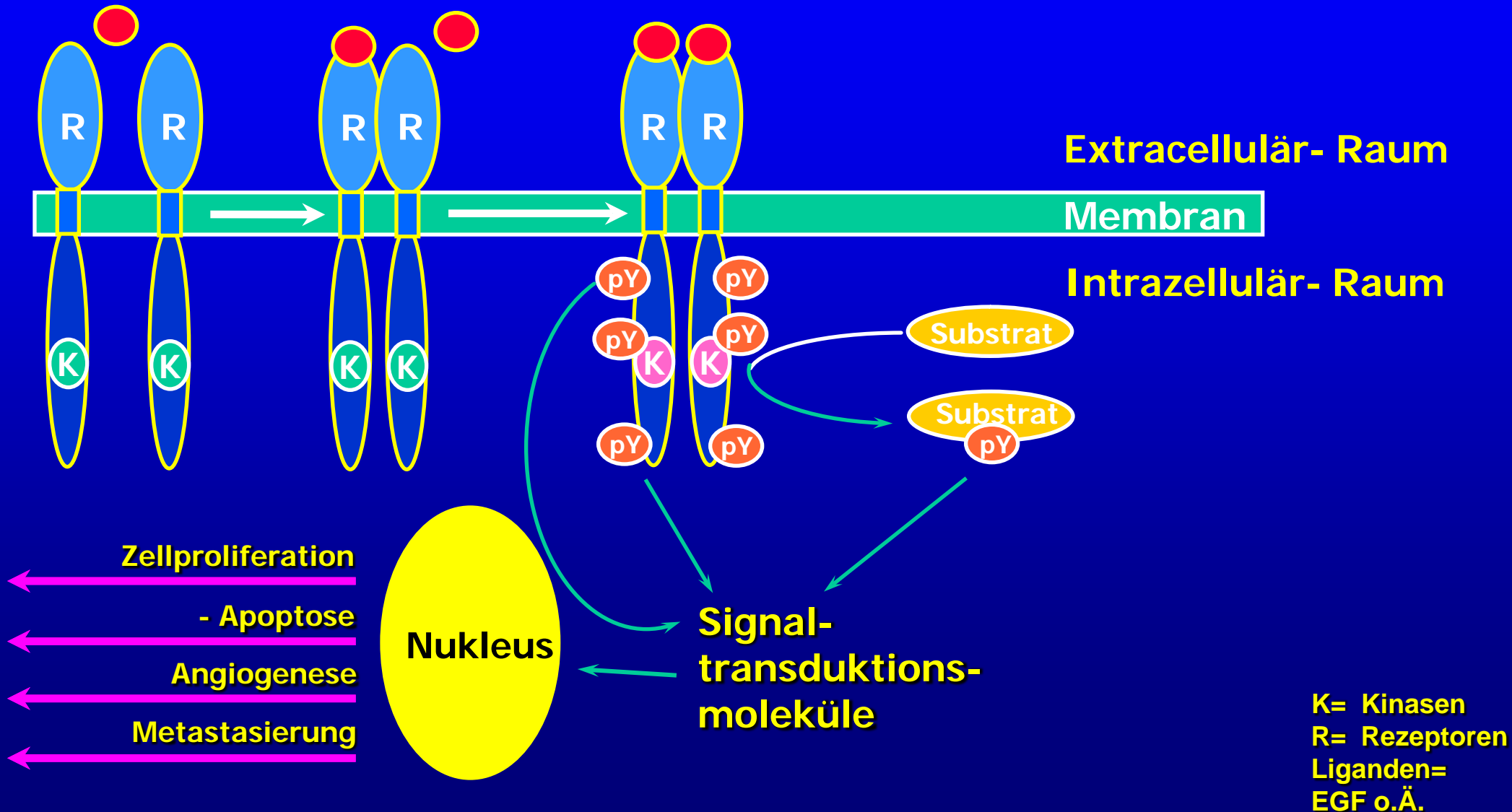
Neue Therapieentwicklungen beim Mammakarzinom

Chemotherapie +/- Herceptin® in der Erstlinientherapie des HER2-überexprimierenden Mammakarzinoms

Zusammenfassung

- Herceptin® in Kombination mit Chemotherapie verlängert signifikant das Gesamtüberleben
- Herceptin® in Kombination mit Chemotherapie erhöht signifikant die Ansprechrate
- Herceptin® in Kombination mit Chemotherapie verlängert signifikant die Zeit bis zum Progress
- Der Überlebensvorteil wird erreicht, obwohl 65% der Patienten, die initial nur mit CT behandelt wurden, nach Progress Herceptin® (+/- CT) erhielten

EGF-R vermittelte Signaltransduktion



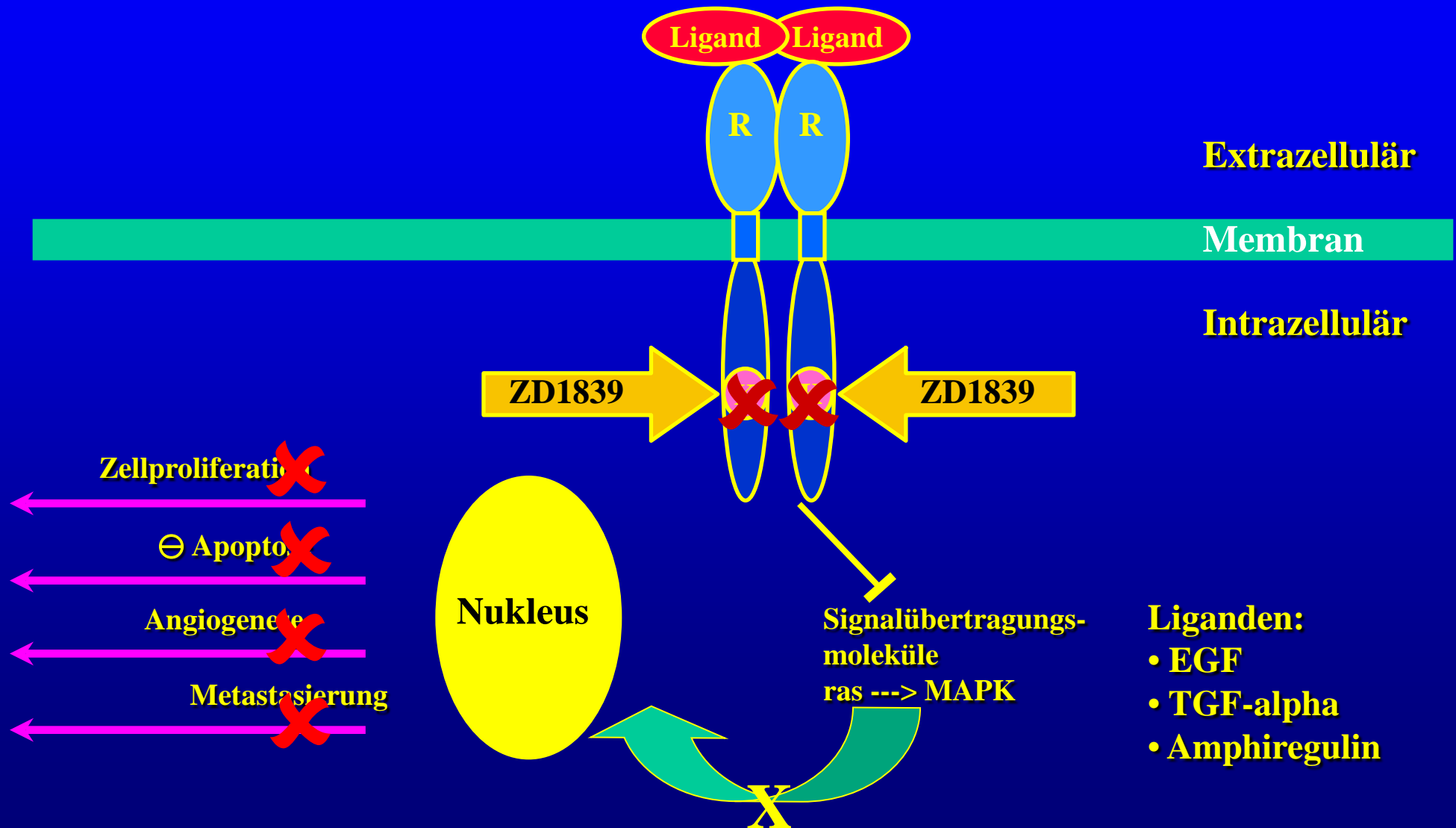
Neue Therapieentwicklungen beim Mammakarzinom

Epidermal Growth Factor Rezeptor (EGF-R) als Therapieansatz

Liganden u.a. EGF, TGF α , Amphiregulin

- ➔ Aktivierung durch Tyrosinkinase Auto-Phosphorylierung der Tyrosinanteile des EGF-R
- ➔ EGF-R Aktivierung bedingt Signaltransduktion, welche Tumorzell-Proliferation fördert und Überleben beeinflusst
- ➔ EGF-R wird von Mamma-Ca, NSCLC und anderen soliden Tumoren exprimiert und überexprimiert
- ➔ EGF-R wird auch im normalen Epithelialgewebe exprimiert

ZD1839 (IRESSA) - Wirkmechanismus



IRESSA™ Phase I Studie (005)

Falldokumentation

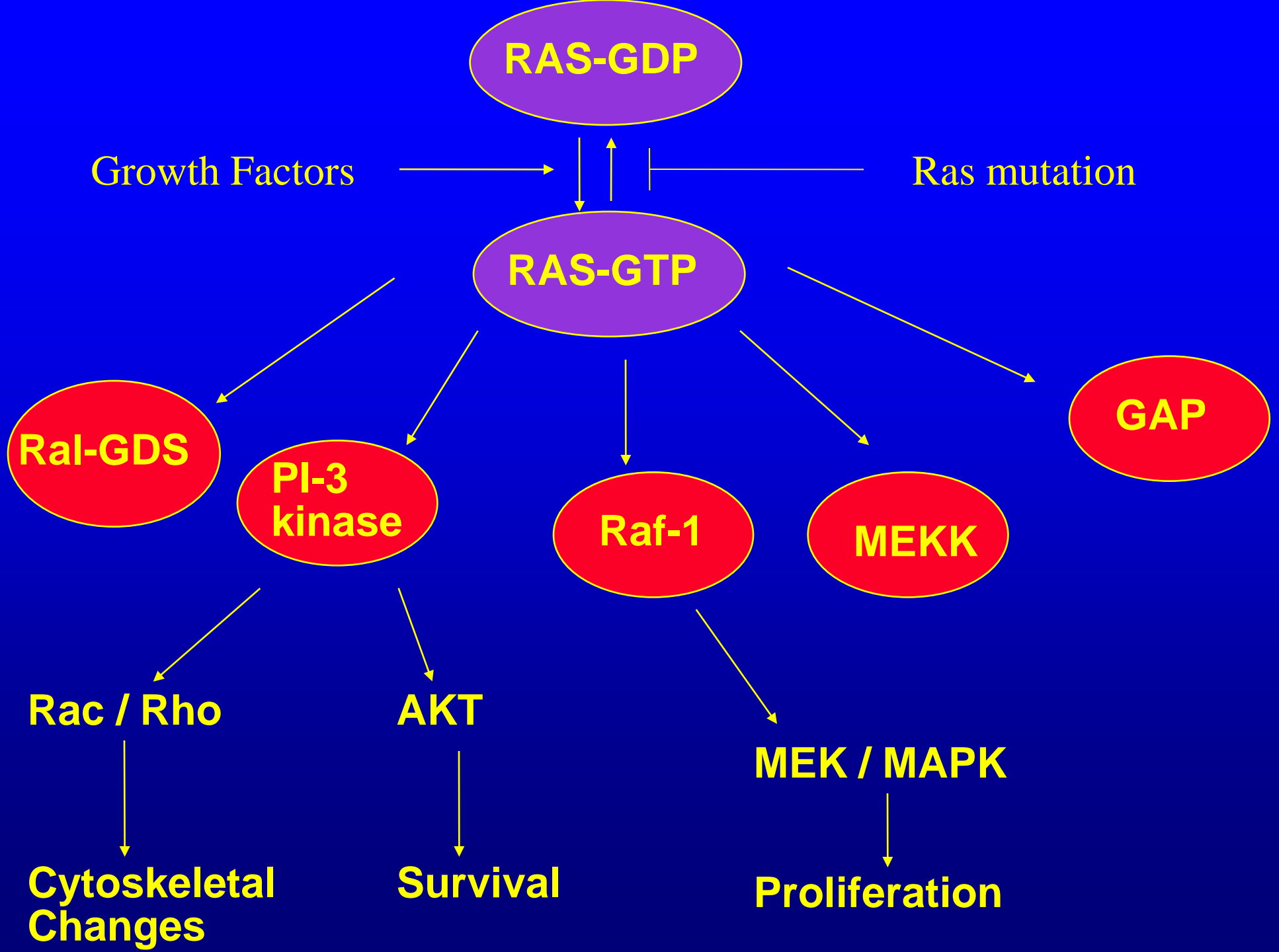
45-jähriger- Patient mit refraktärem NSCLC therapiert mit Iressa 525 mg, p.o. täglich über 14 Tage im Monat

vor Therapiebeginn

nach 2 Monaten

nach 3 Monaten





Neue Therapieentwicklungen beim Mammakarzinom

Synergistische Effekte mit Paclitaxel in vitro beschrieben

Phase-1-Studie beim Mammakarzinom:

Paclitaxel 80 mg/m² wöchentlich + 2x 125 mg SCH 66336

Neue Therapieentwicklungen beim Mammakarzinom

Bis jetzt sind 8 Patientinnen behandelt.

Alle sind vorbehandelt mit Anthrazyklinen und Taxanen.

4 Patientinnen sind chemorefraktär, 1 Patientin (3+) refraktär
Auf Herceptin®.

CR 1x, PR 3x, PD 2x, mind. SD 2x

Neue Therapieentwicklungen beim Mammakarzinom

Weitere Projekte

- Trail
- Cox-2-Inhibitoren
- PTEN
- MAPK-Inhibitoren
- Antisense-Therapie

Neue Therapieentwicklungen beim Mammakarzinom

Schlussbetrachtung

- **Mit den zur Verfügung stehenden wirksamsten Zytostatika ist ein Maximum an Effizienz erreicht**
- **Reduktion von Nebenwirkungen muss neben der Effizienz, primäres Zielkriterium der Therapieoptimierung sein**
- **Neben den klassischen drei Säulen der Tumortherapie entwickelt sich eine Therapiesäule, welche versucht zellbiologische Schlüsselpositionen therapeutisch zu nutzen**
- **Ergänzend zur Chemo- und Strahlentherapie kann sie möglicherweise deren Ergebnisse verbessern**
- **Diese Therapiesäule wird besonders in der Erhaltungstherapie, nach Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie, ihren Platz finden**