



# NEUE ENDOKRINE THERAPIEANSÄTZE

Prof. Dr. med. O. Ortmann

# Adjuvante endokrine Therapie des Mammakarzinoms - heute -



## Postmenopausal

- Tamoxifen (Tam) 5 Jahre
- Tam 5 Jahre → Aromataseinhibitor
- Tam 2 – 3 Jahre → AI 2 – 3 Jahre (tot. 5 Jahre)
- AI 5 Jahre

## Praemenopause

- Tam 5 Jahre
- GnRH-Analoga (GnRHa) 2 – 3 Jahre
- GnRHa + Tam

# Adjuvante endokrine Therapie des Mammakarzinoms - Zukunft -

---



## Postmenopause

- Dauer der Therapie
- upfront- vs. Sequenz-Therapie mit AI
- AI vs. AI  
(MA 27, FACE)

## Praemenopause

- Tam  $\pm$  OFS
- AI  $\pm$  OFS vs. Tam + OFS  
(ABCSG 12, SOFT, TEXT)

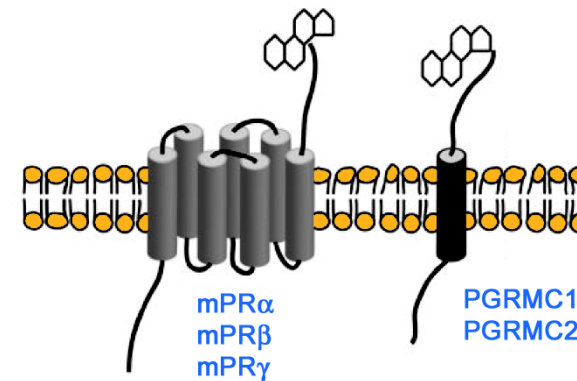
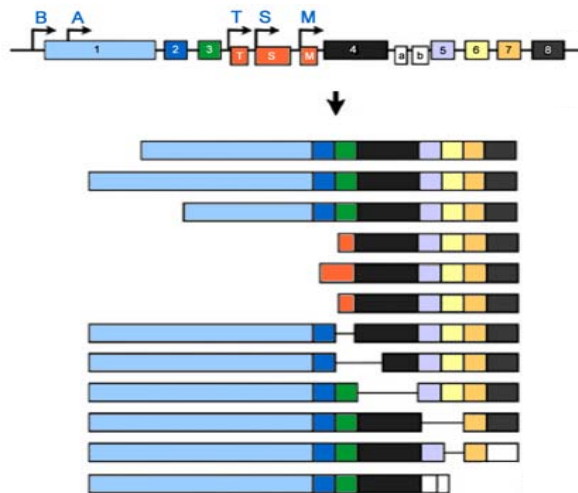
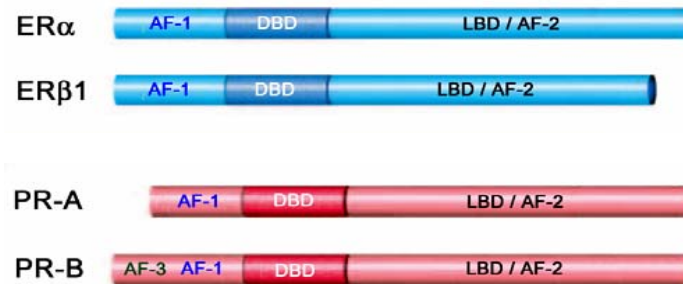
# Endokrine Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

---

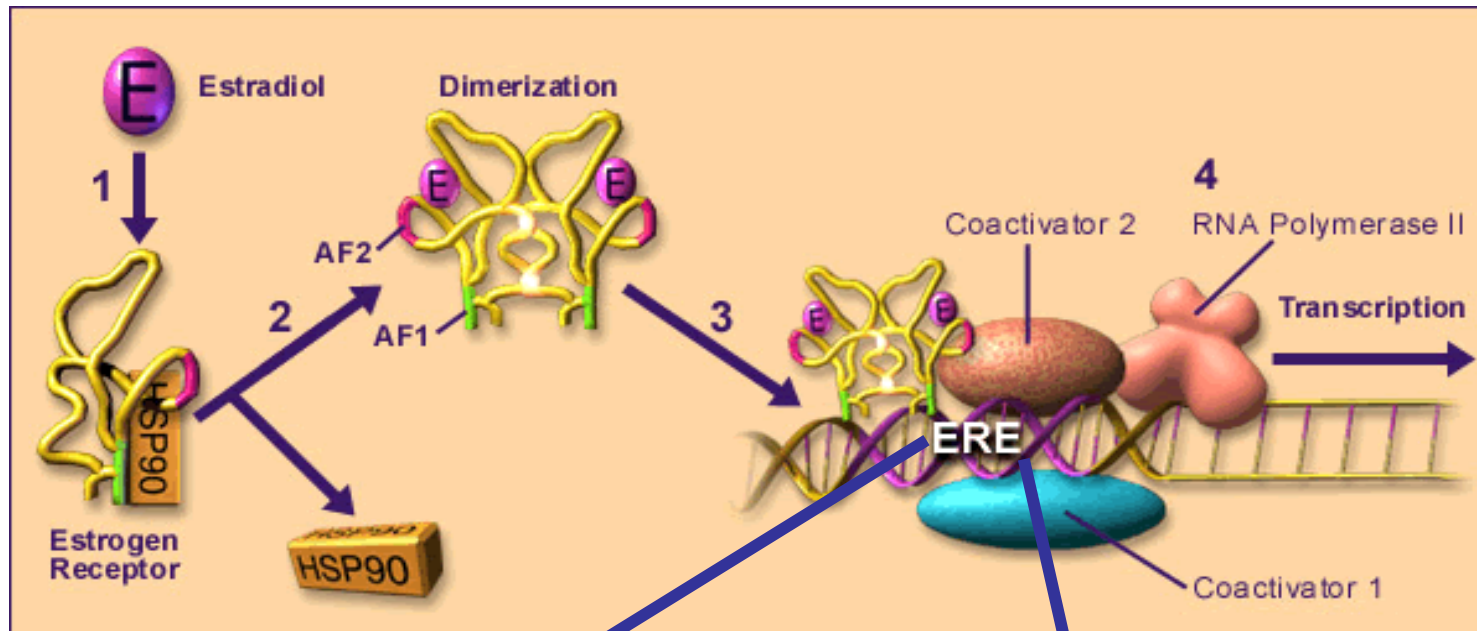


- Aromataseinhibitor (AI)
- Tamoxifen (Tam)
- Fulvestrant
- Gestagene (Megestrolacetat, Medroxyprogesteronacetat)

# Steroidhormonrezeptoren



# Molekularer Mechanismus der ER- / PR- Wirkung

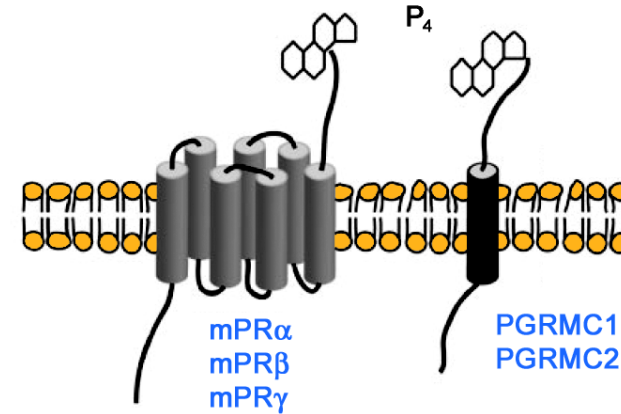
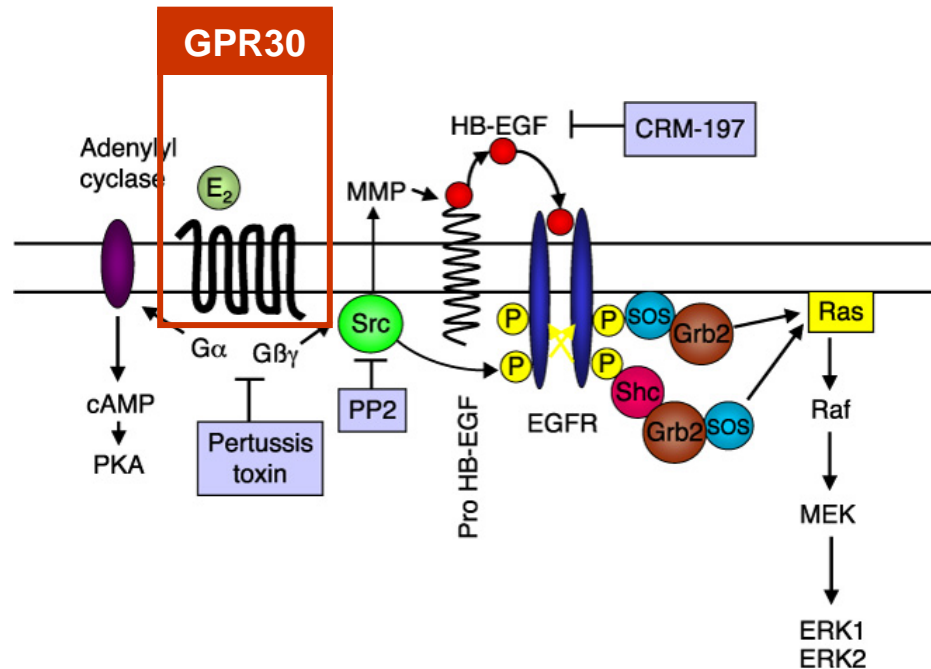


**AGGTCANNNTGACCT**  
**TCCAGTNNNACTGGA**

ERE

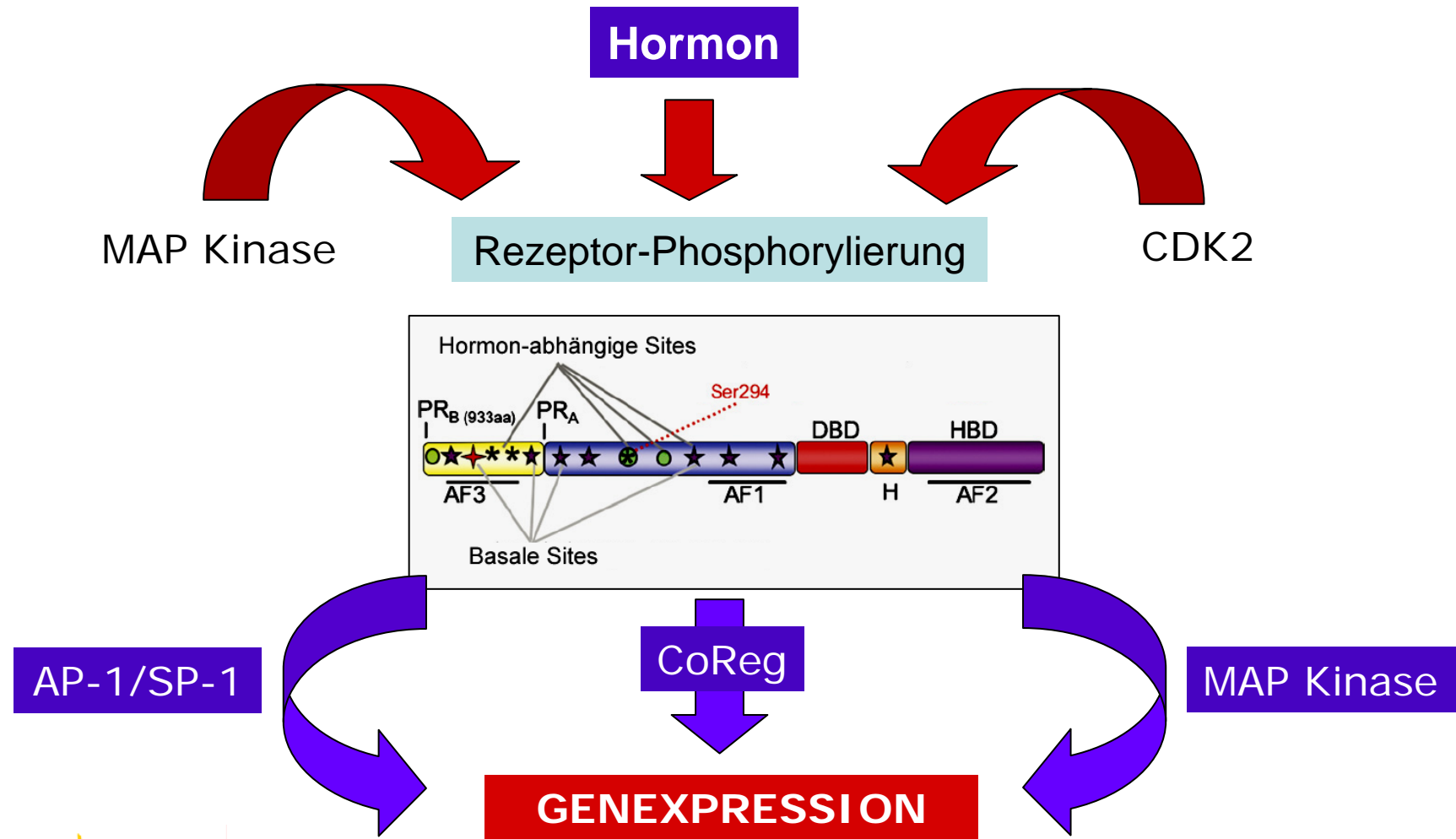


# Steroidhormon-Membranrezeptoren



→ Neue Targets für die endokrine Therapie ?

# Molekularer Mechanismus der ER- / PR- Wirkung

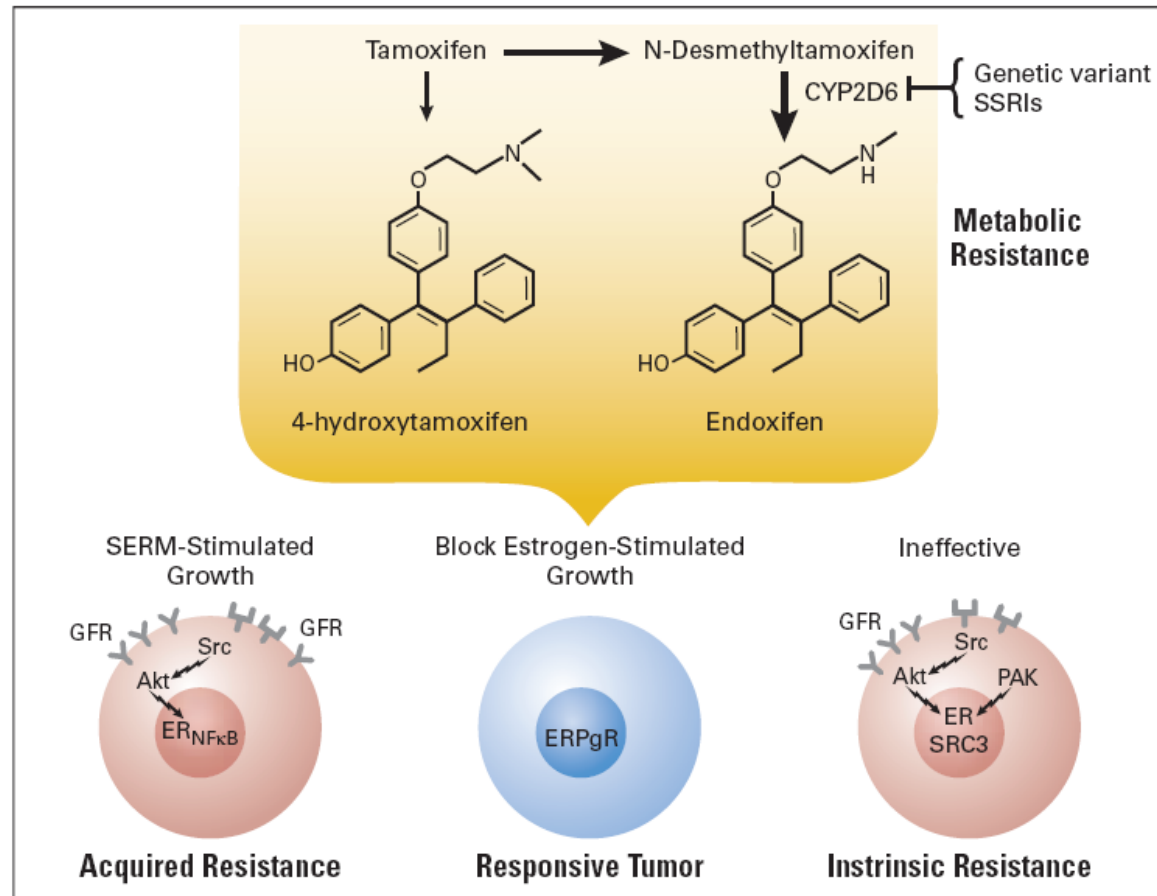




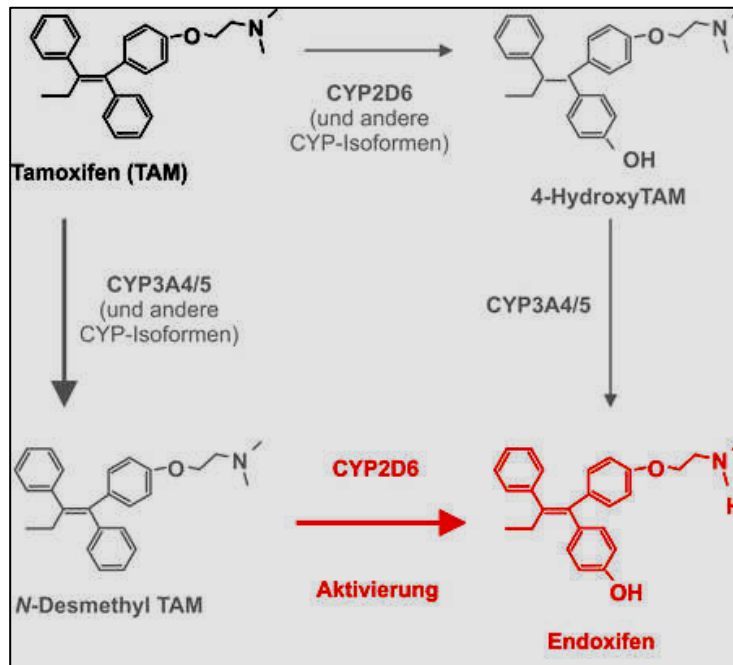
# Mechanismen der Resistenz



- ER-Mutationen
- Expression varianter ER-Formen



# CYP2D6 Polymorphismen und Tamoxifen



**Polymorphismen (SNPs) im CYP2D6 Gens variieren die Funktionalität des CYP2D6 Proteins**

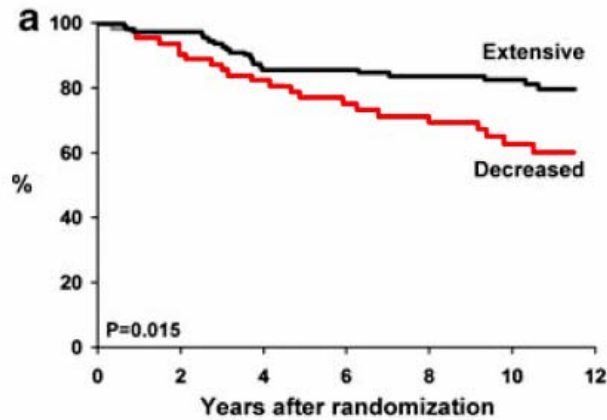
Allele Type	CYP2D6 Allele
<b>Normal (Extensive Metabolizers)</b>	*1
	*2
	*9
<b>Red. Funktion (Intermediate Metabolizers)</b>	*10
	*17
	*41
	*3
<b>Nicht-Funktionell (Poor Metabolizers)</b>	*4
	*5
	*6
	*8
	*1x2
	*2x2
<b>Duplikation (Ultra Rapid Metabolizers)</b>	*4x2

**7-10 %**

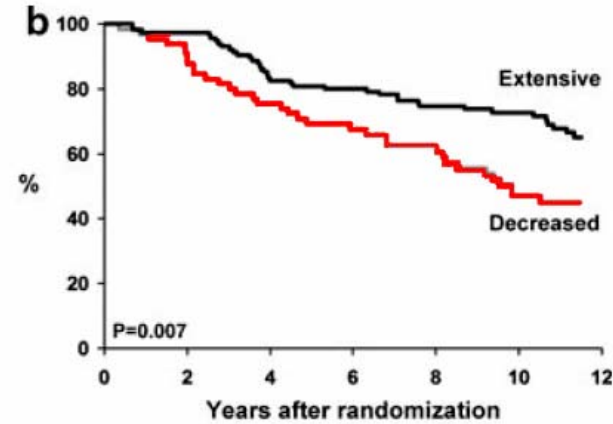
# CYP2D6 Polymorphismen und Tamoxifen (2)



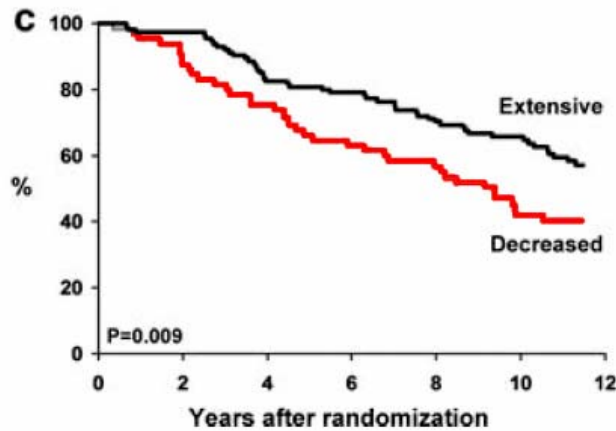
*Time to recurrence*



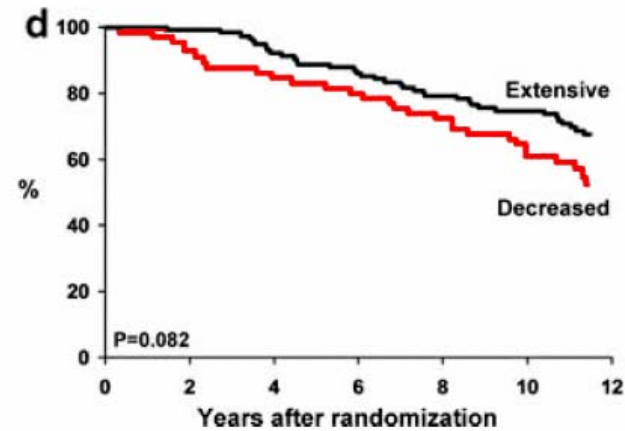
*Relapse-free survival*



*Disease-free survival*

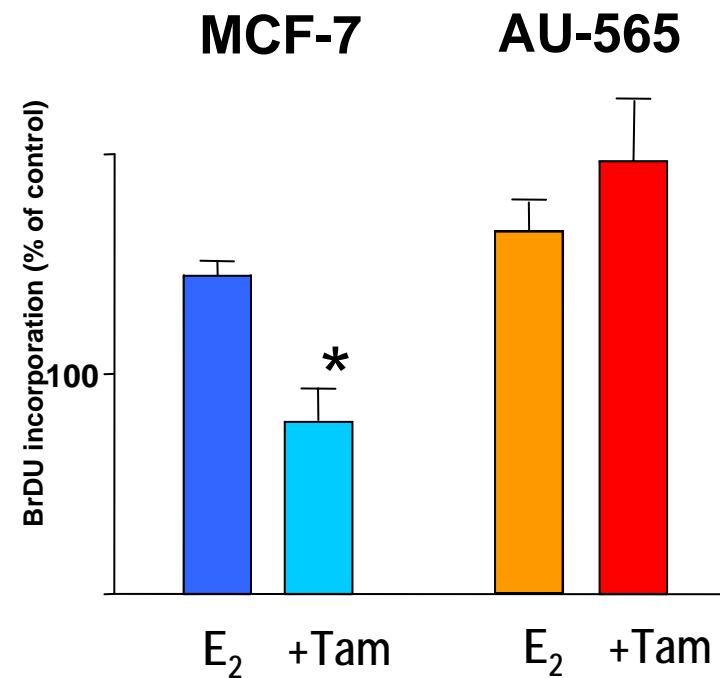
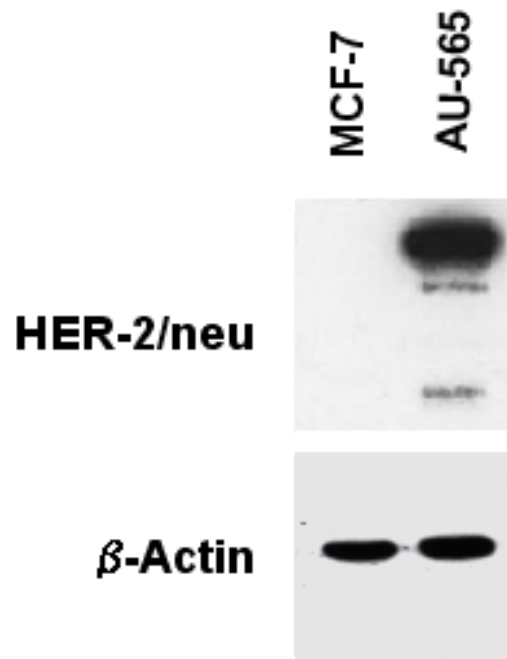


*Overall survival*



Goetz et al. 2007

# Intrinsische Resistenz gegen Tamoxifen: HER2



# Aromataseinhibitor Resistenz



## Estrogen-Hypersensitivität

- Hochregulation von Membran-ER, MAP Kinase-Aktivierung  
    ➔ Phosphorylierung von ER
- Verstärkte ER $\alpha$ -Expression und verstärkte Interaktion mit RTK-Signalwegen

E2-unabhängige Aktivierung von ER $\alpha$  (Masri et al. 2008)

HER2 Überexpression verstärkt die ER $\alpha$  Aktivität durch erhöhte AIB1-Bindung (Shin et al. 2006)

# Interaktion von ER und RTKs

## - klinische Studien -



- Anastrozol vs. Anastrozol + Trastuzumab (TAnDEM)
- Anastrozol vs. Anastrozol + Gefitinib (EGFR)
- Letrozol vs. Letrozol + Lapatinib (ErBI+2)
- Exemestan vs. Exemestan + IGF-IR Antikörper  
CP-751,871
- RAD001 (mTOR Inhibitor) vs. Letrozol + RAD001

# Simultane Blockade unabhängiger ER- bzw. RTK-Signalwege

---



**Exemestan vs. Exemestan + Sunitinib**

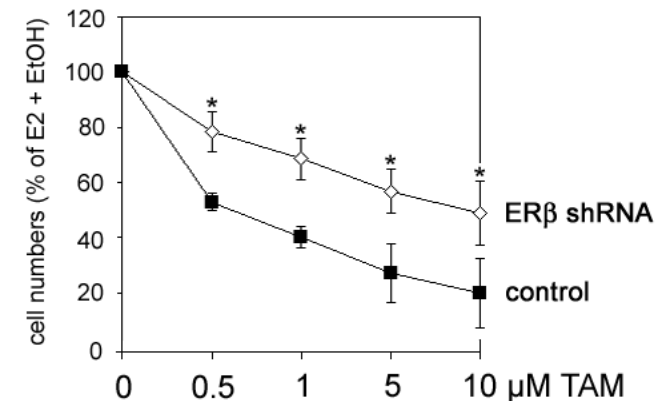
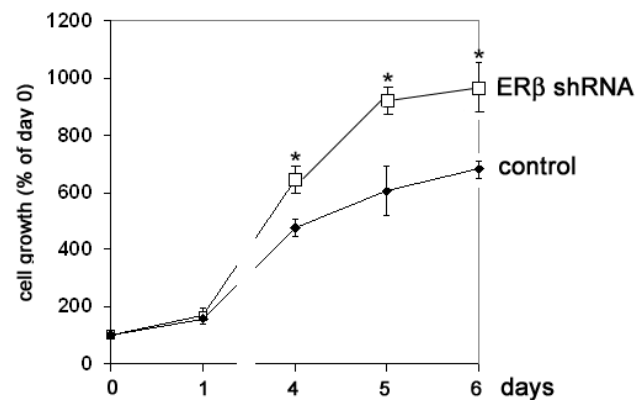
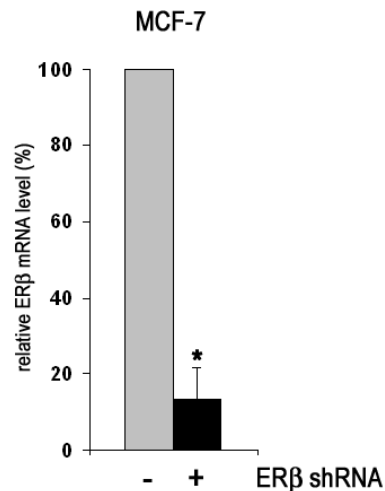
**Letrozol + Bevacizunib bei Progression  
unter endokriner Therapie**

# Tamoxifen-Resistenz: Rolle von ER $\beta$



Die Mehrzahl klinischer Studien beschreiben ER $\beta$  als **positiven** prädiktiven Faktor des Erfolgs einer Tamoxifen-Therapie (Hopp et al. 2004, Honma et al. 2008...), aber es besteht noch kein Consensus.

## Knockdown von ER $\beta$ in MCF-7 Mammakarzinomzellen:

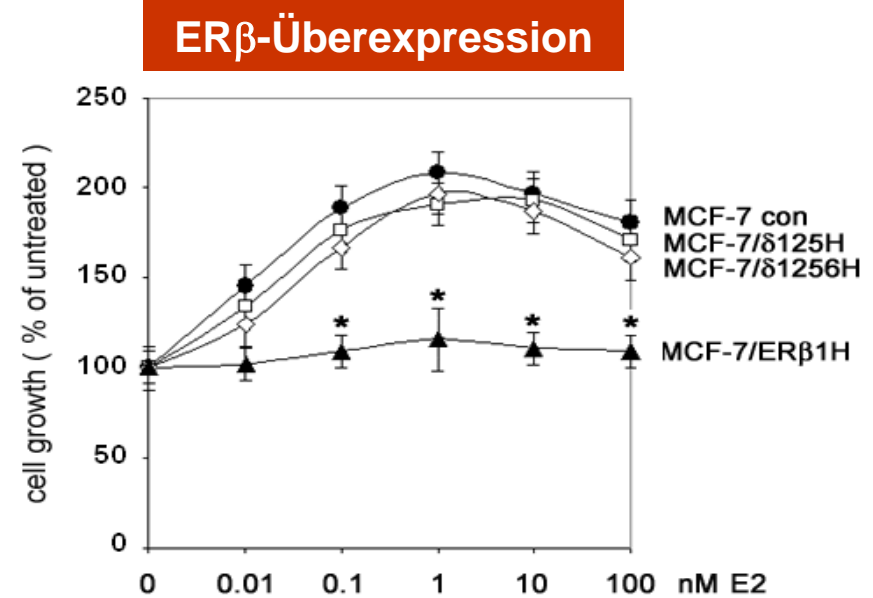
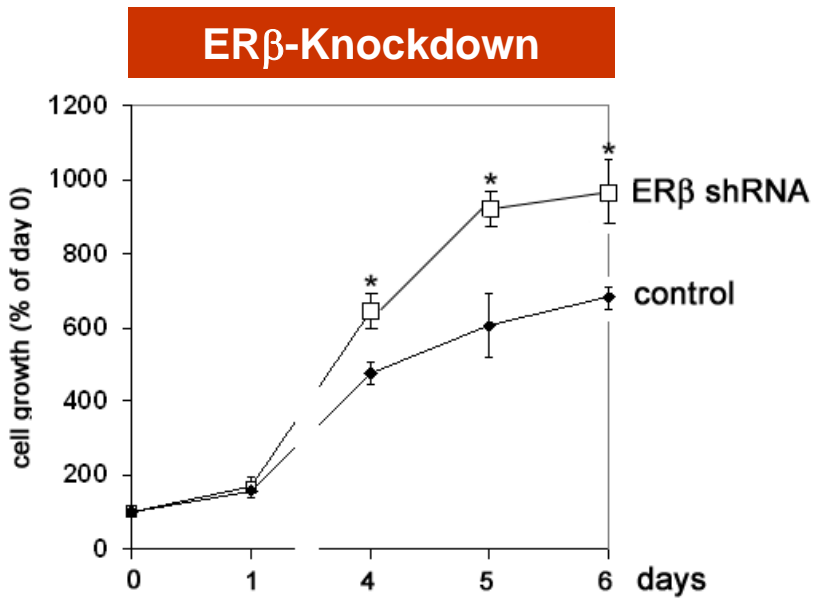




# ER $\beta$ als Therapie-Target



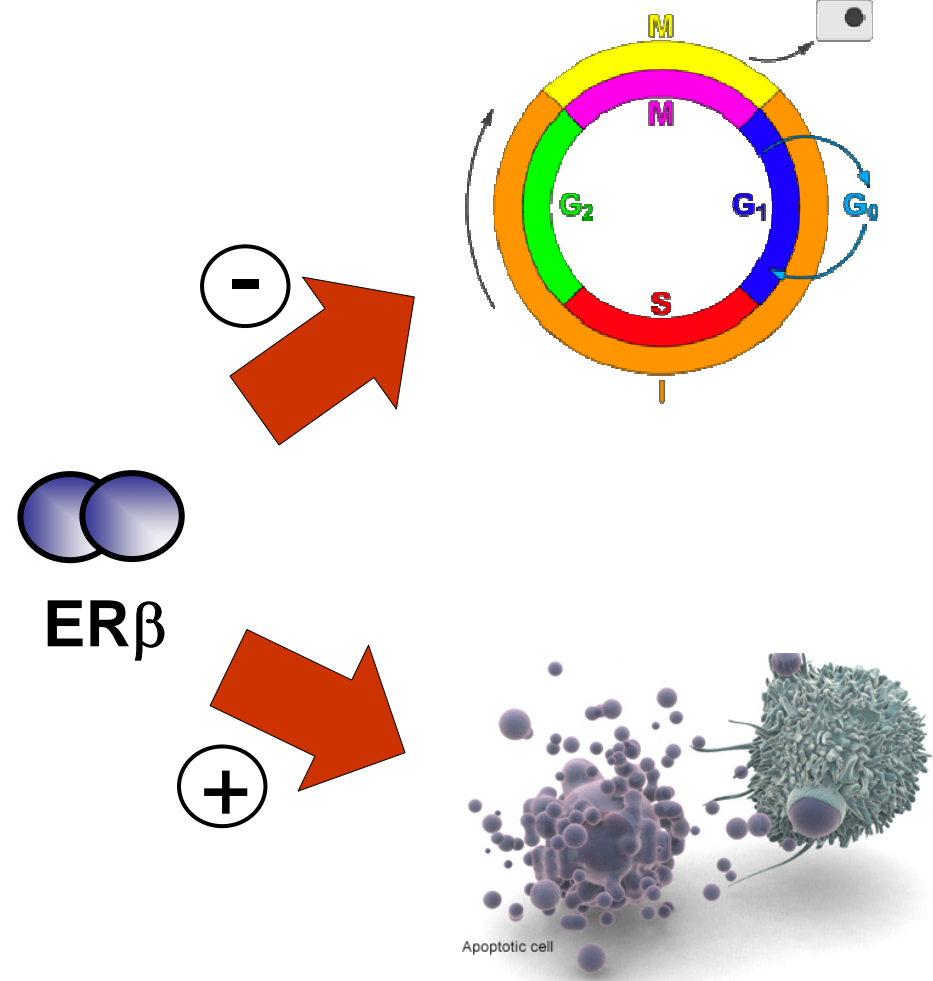
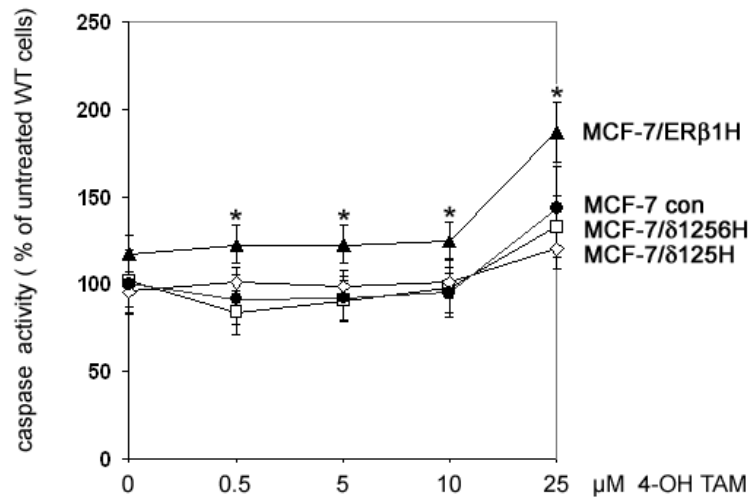
Coexpression ER $\alpha$ + / ER $\beta$ + in 55 % aller Mammakarzinome, singuläre Expression je etwa 15%



# ER $\beta$ als Therapie-Target



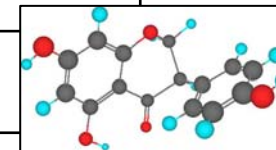
**ER $\beta$ -Überexpression  
verstärkt die  
Apoptoserate**



# ER $\beta$ -Agonisten: Phytoöstrogene



	Wirkung auf Mamma-CA Zellen
ER $\beta$ Überexpression	antiproliferativ apoptotisch
Genistein	antiproliferativ
Biochanin A	antiproliferativ
Apigenin	antiproliferativ
Daidzein	antiproliferativ



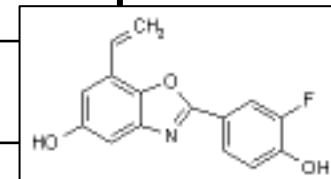
Die Wirkung ist jedoch abhängig von einer hohen ER $\beta$ /ER $\alpha$  Ratio und wird deutlich erst bei sehr hohen Konzentrationen (> 20  $\mu$ M).

→ Entwicklung neuer Derivate mit noch höherer Wirksamkeit ist erforderlich

# Neue synthetische ER $\beta$ -Agonisten



	Wirkung auf Mamma-CA Zellen	Sonstige Wirkungen
<b>ERB-041</b>	?	anti-inflammatorisch, Regression Endometriose
<b>WAY-202196</b>	?	anti-inflammatorisch
<b>8<math>\beta</math>-VE2</b>	?	Kardiovaskuläre Effekte: Red. von Hypertrophie und Hypertension



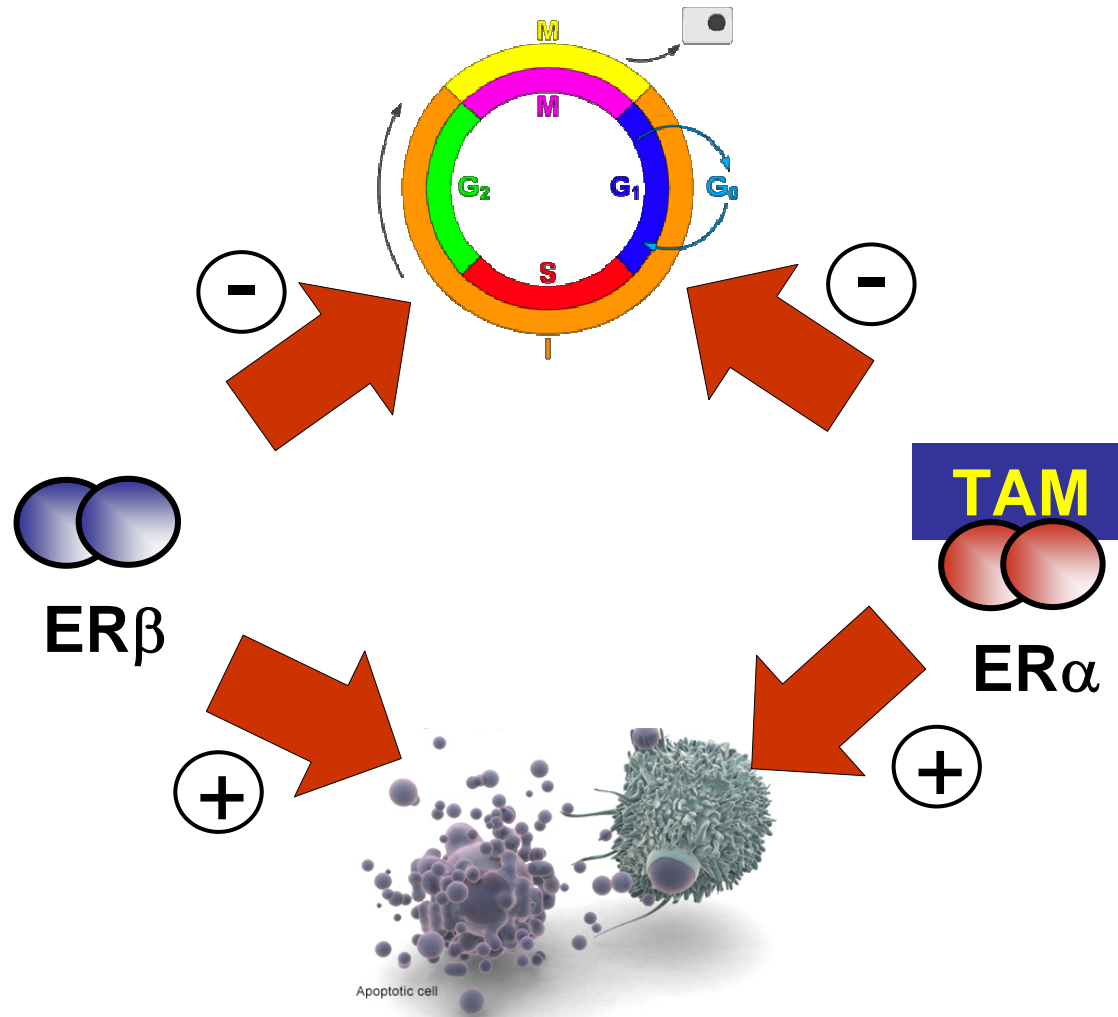
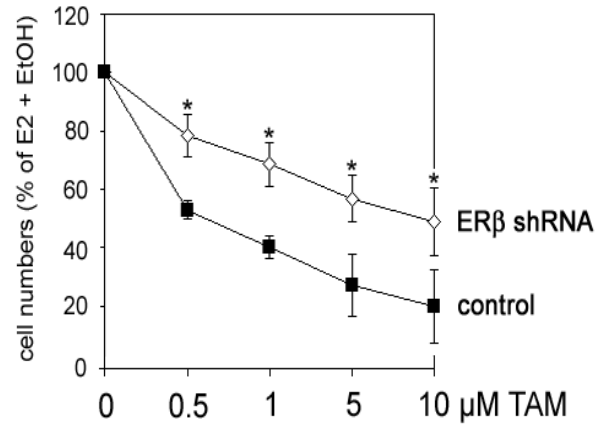
Derzeit gibt es noch keine Studie zur Wirksamkeit von synthetischen ER $\beta$ -Agonisten beim Mammakarzinom

→ hingegen laufen verschiedene Studien im Zusammenhang mit Endometriose, rheumatoider Arthritis und kardiovaskulären Fragestellungen

# ERβ und Tamoxifen-Wirkung

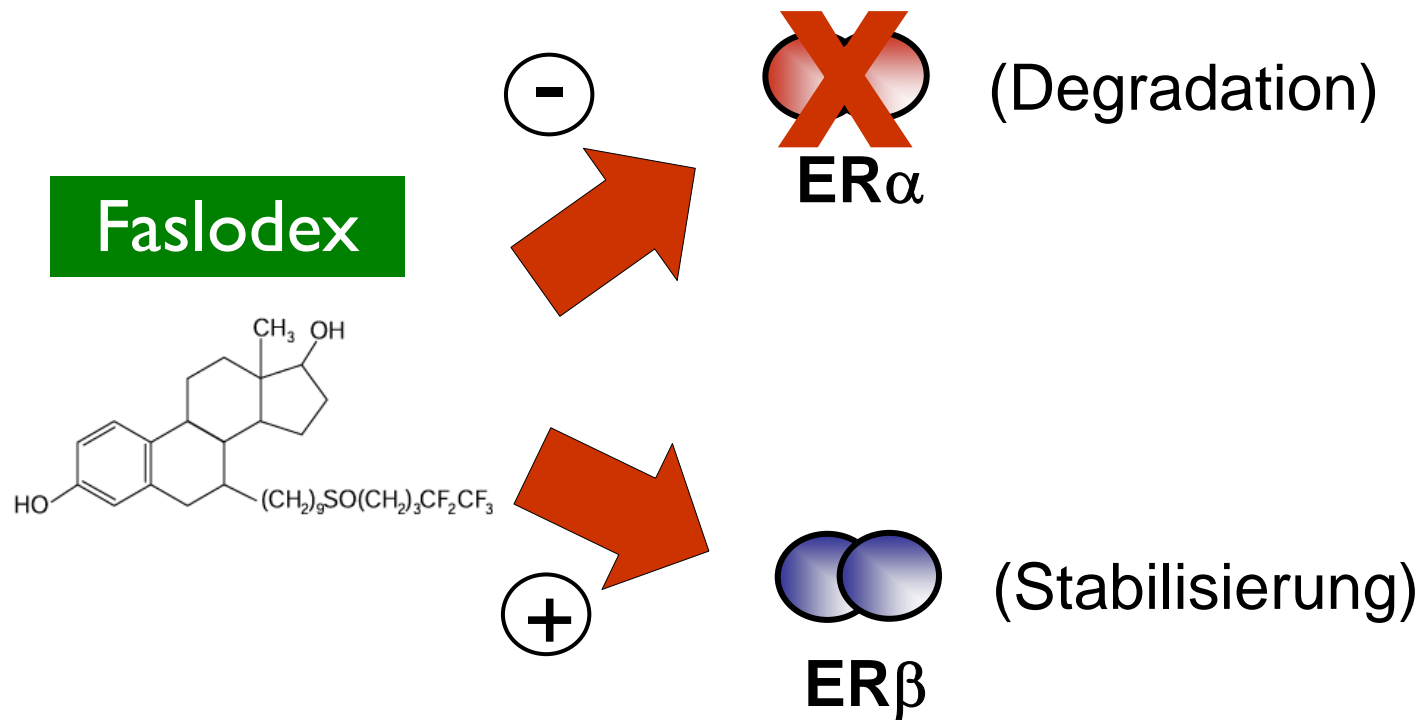


## ERβ-Knockdown



→ Kombination  
ERβ-Agonist + TAM ?

# Faslodex verändert die ER $\beta$ / ER $\alpha$ Ratio

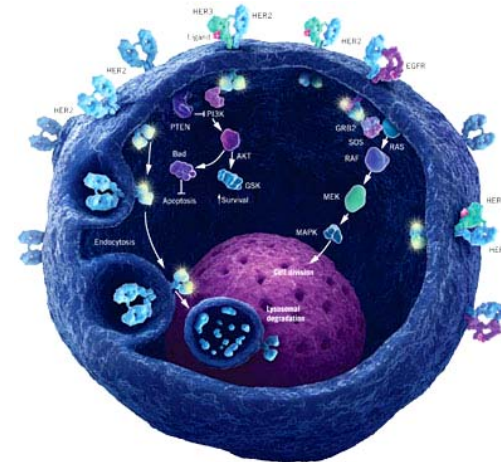


# Sekundäre Tamoxifen-Resistenz



Die Langzeitbehandlung mit Tamoxifen kann resultieren in:

- der Überexpression von HER1/2
- der Ausprägung *antagonistischer* Effekte von E2
- der Ausprägung *agonistischer* Effekten von TAM



# Sekundäre Tamoxifen-Resistenz (2)



## I. Endokrine Therapie (TAM/AI)



**Zelluläres Östrogensystem verändert sich: TAM bewirkt Proliferation, Östrogene bewirken Apoptose**

## 2. Endokrine Therapie (E2 low dose)

**Veränderte Zellen gehen in die Apoptose**



## 3. Endokrine Therapie (TAM/AI)



# Komplette Estrogenblockade - klinische Studien -

---



## Letrozol vs. Atamestan + Toremifen



keine Effekte der kompletten  
Estrogenblockade (Goss, JCO 2007)

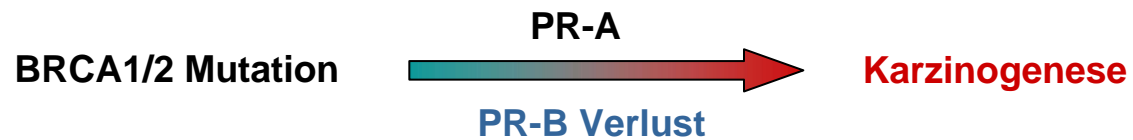
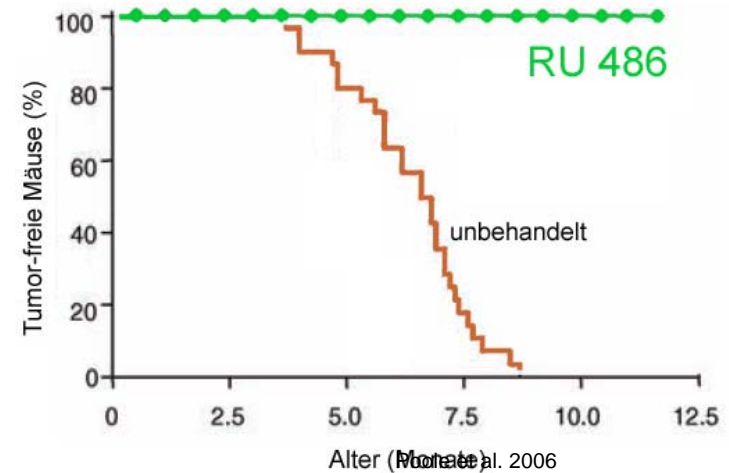
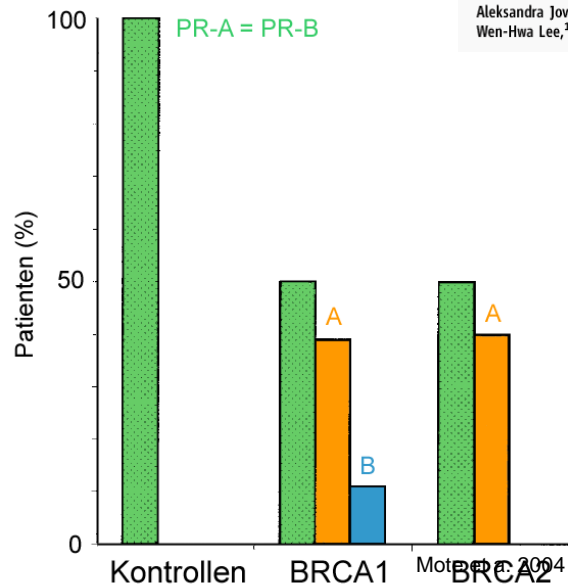
## Anastrozol vs. Anastrozol + Fulvestrant

# PR und BRCA1/2



**Science**  
**Prevention of *Brca1*-Mediated Mammary Tumorigenesis in Mice by a Progesterone Antagonist**

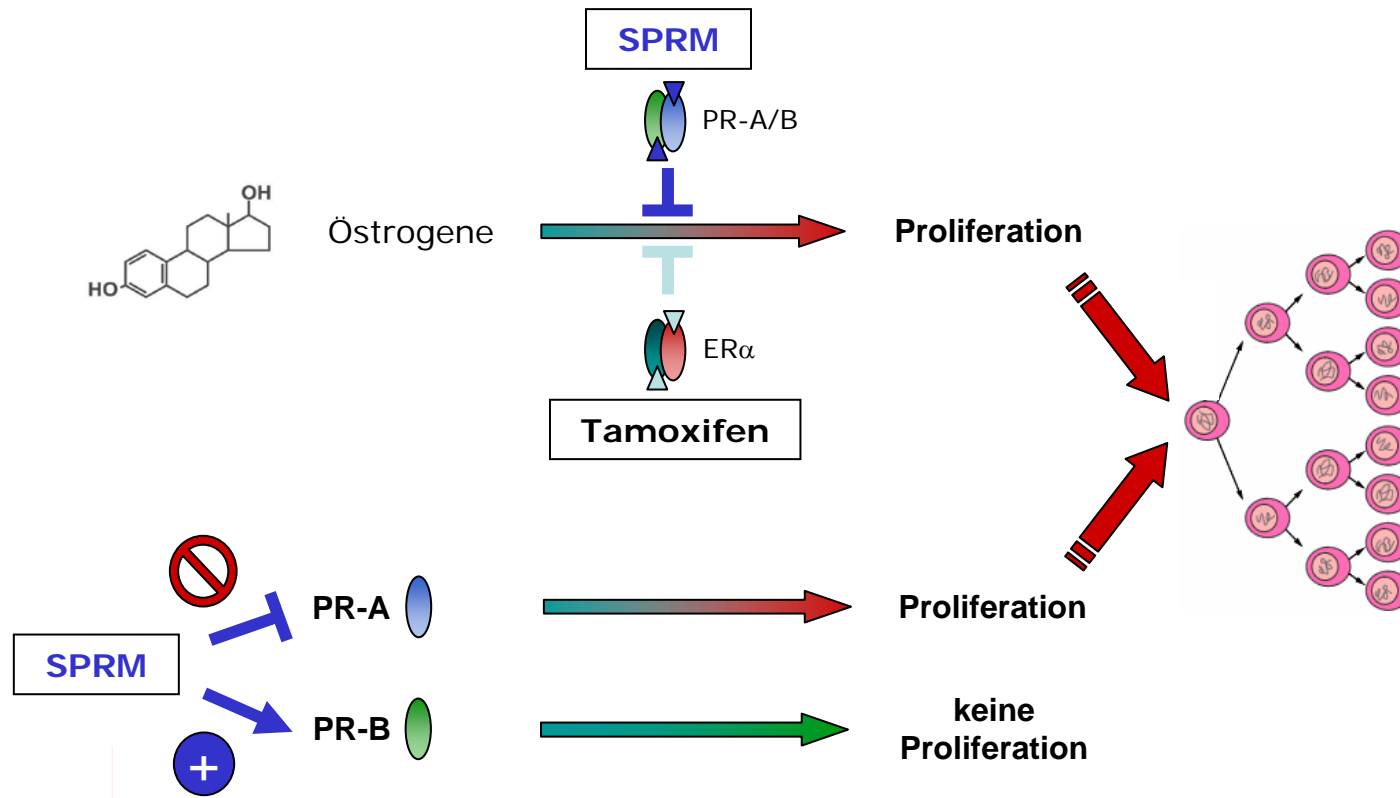
Aleksandra Jovanovic Poole,<sup>1,2\*</sup> Ying Li,<sup>1,2\*</sup> Yoon Kim,<sup>1,2</sup> Suh-Chin J. Lin,<sup>1,2†</sup>  
 Wen-Hwa Lee,<sup>1</sup> Eva Y.-H. P. Lee<sup>1,2†</sup>



# PR als Therapie-Target



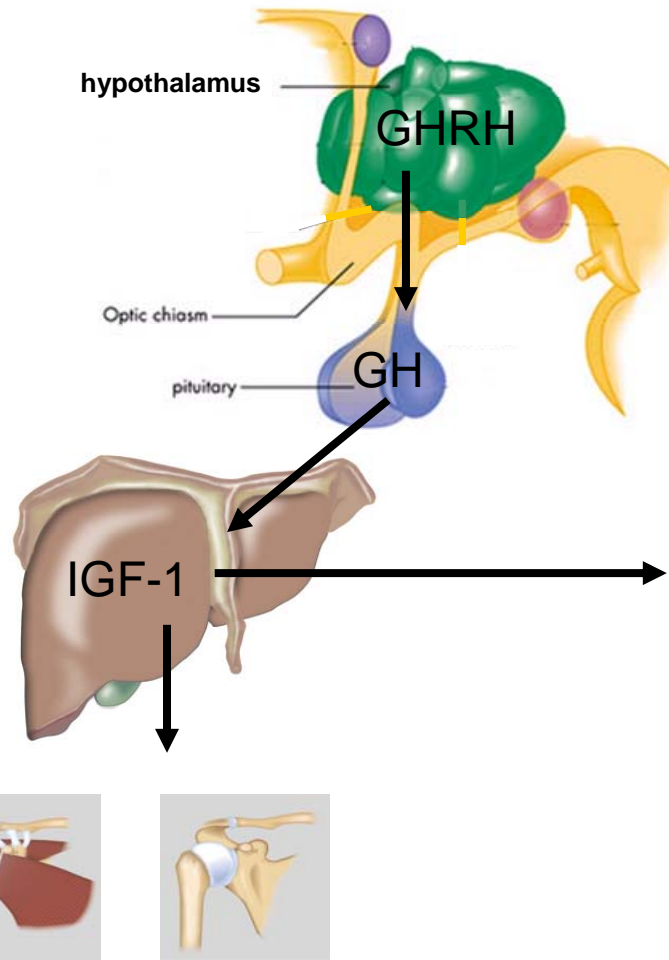
## SPRMs – Selektive Progesteron Rezeptor Modulatoren (RU486)



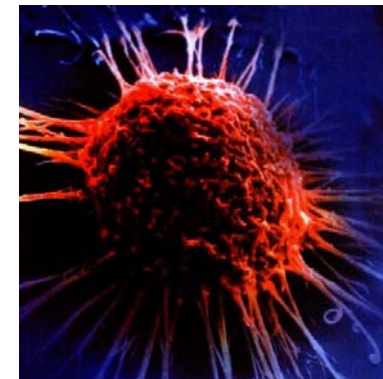


# Peptidhormonanaloga in der Therapie des Mammakarzinoms

# Systemische Wirkung von GHRH



Tumorzelle



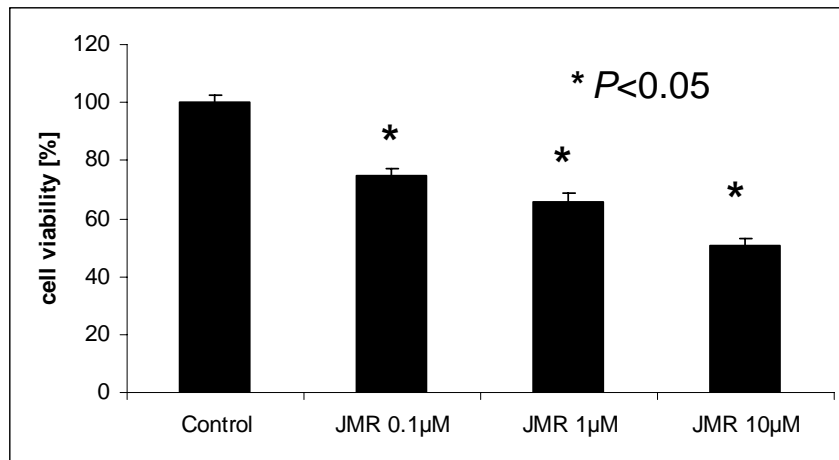
Muskel, Knochen, Fett-, Bindegewebe

# GHRH-Antagonist in vitro

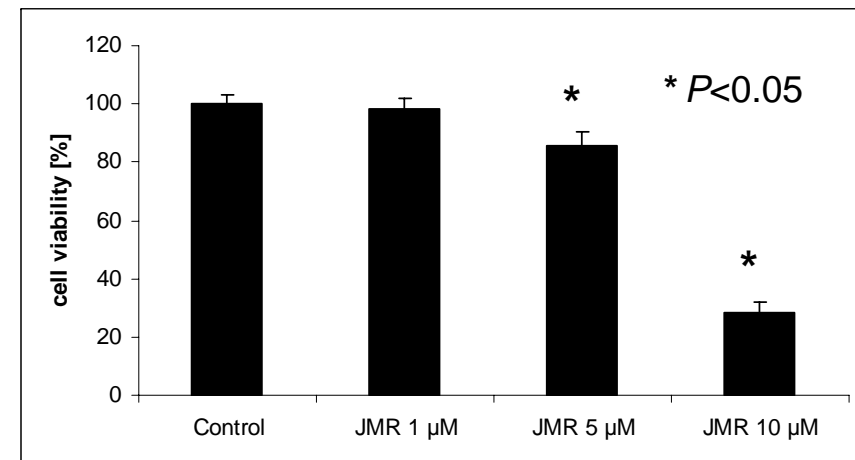


In vitro Proliferationsexperimente mit zwei Steroidhormonrezeptor-negativen Mammakarzinomzelllinien

## MDA-MB-231



## HCC 1806



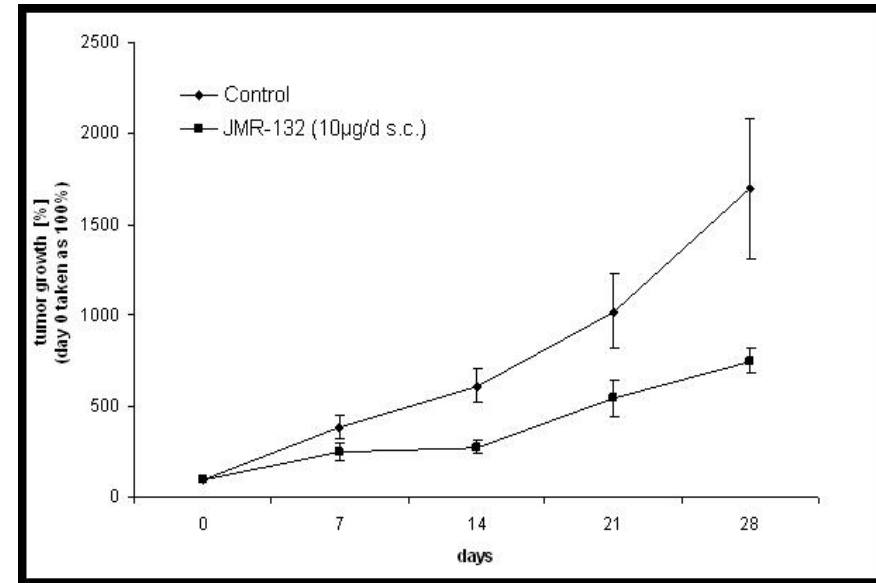
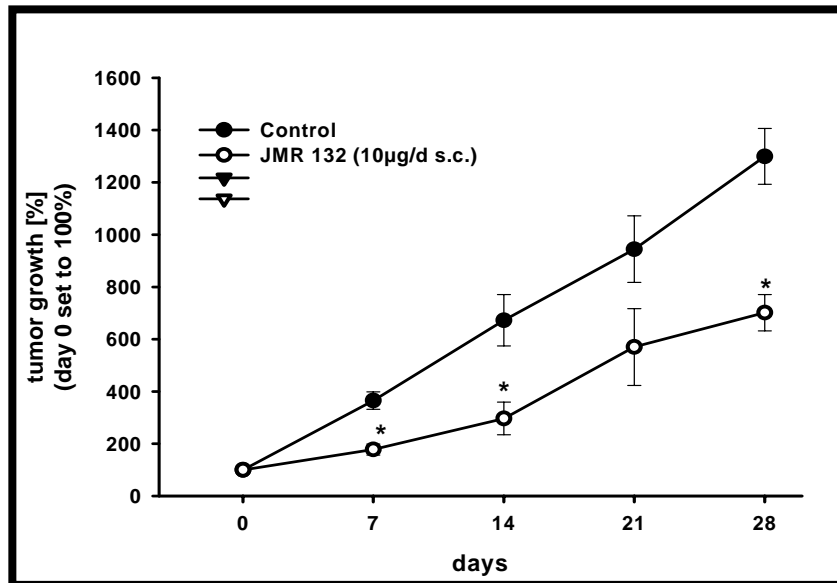
# GHRH-Antagonist in vivo



In vivo Experimente mit zwei Steroidhormonrezeptor-negativen xenotransplantierten Mammakarzinomzelllinien

MDA-MB-231

HCC 1806



# Neue endokrine Therapieansätze

## - Zusammenfassung -

---



- Umgehung primärer und sekundärer Resistenzmechanismen
- Pharmakogenomische Untersuchung der Patientinnen z. B. CYP2D6
- Kombinatorische Therapie z. B. AI o. SERMs mit RTK-Inhibitoren
  
- ERβ als Target für die endokrine Therapie
- PR als Target für die endokrine Therapie
  
- Identifikation neuer Targets z. B. Peptidhormonrezeptoren