

Die adjuvante medikamentöse Therapie des Mammakarzinoms

Ralph J. Lellé

Dieses Manuskript ist als **dynamisches Dokument** zu verstehen, welches regelmäßig und kurzfristig ergänzt oder verändert wird, wenn neue Daten zur adjuvanten Therapie vorliegen.

Bitte Korrekturen und Vorschläge an info@lellenet.de.

Stand: 18.03.07

Aktuelle Ergänzungen:

- Sankt Gallen Konsensuskonferenz vom 17.03.07

Inhalt

Einleitung	3
Informationsquellen	4
Tamoxifen	5
Aromataseinhibitoren	6
Anastrozol	7
Letrozol	9
Exemestan	11
Nebenwirkungen der Aromatase-inhibitoren	12
Überlegungen zum praktischen Einsatz der Aromataseinhibitoren	14
GnRH-Analoga	16
Anthrazyklin-haltige Chemotherapie	18
Paclitaxel	18
Docetaxel	19
Vergleich von Paclitaxel und Docetaxel	20
Trastuzumab (Herceptin®)	21
Reihenfolge adjuvanter Therapiemaßnahmen	25
Computergestützte Entscheidungshilfe	26
Die konkrete Therapieentscheidung: Sankt Galler Empfehlungen von 2007	27
Entscheidungsfindung in besonderen Fällen	33
Adjuvante Therapie der jungen Patientin	33
Adjuvante Therapie der älteren Patientin	34
Adjuvante Therapie der Patientin mit HER2-positivem Tumor	35
Zukünftige Entwicklungen	36
Literatur	37
Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	48

Einleitung

Unter einer adjuvanten Therapie versteht man eine Behandlung bei Patientinnen, bei denen der Primärtumor sowie eventuell vorhandene axilläre Lymphknotenmetastasen vollständig entfernt wurden und nachweislich keine Fernmetastasen vorliegen. Die Idee der adjuvanten Therapie bei dieser Gruppe von Patientinnen, die bereits durch die alleinige Operation geheilt sein könnten, ist die Abtötung bzw. die Wachstumshemmung eventuell dennoch vorhandener Tumorzellen in der Hoffnung, daß es später nicht zu einem Rezidiv und vor allem nicht zu einer Fernmetastasierung kommt.

Für diese adjuvanten Therapien werden die gleichen Medikamente und Verfahren eingesetzt wie bei Behandlung einer metastasierenden Erkrankung. Es sind dies vor allem Substanzen auf hormoneller Basis, insbesondere Tamoxifen und – bei postmenopausalen Patientinnen - die Gruppe der Aromatasehemmstoffe, desweiteren kommen zytostatische Behandlungskonzepte und neuerdings der monoklonale Antikörper Trastuzumab (Herceptin®) zum Einsatz. In Zukunft könnten auch Bisphosphonate wie zum Beispiel Clodronat eine Rolle bei der adjuvanten Therapie spielen, da diesen eine direkte proliferationshemmende Wirkung auf Tumorzellen zugeschrieben wird.

Nach mehr als dreißig Jahren Erkenntnisgewinn basierend auf prospektiv randomisierten Therapiestudien besteht kein Zweifel an dem hohen therapeutischen Wert der adjuvanten Therapie. Große Statistiken aus verschiedenen Ländern haben gezeigt, daß die Brustkrebsmortalität rückläufig ist, so zum Beispiel in den

USA. Es ist naheliegend, daß hierfür einerseits die Brustkrebsfrüherkennung mit Hilfe der Mammographie verantwortlich ist und andererseits die Effekte der adjuvanten Therapie. Berry et al. (Berry et al. 2005) analysierten den Zeitraum zwischen 1975 bis 2000 und entwickelten mehrere statistische Modelle. Alle diese Modellrechnungen kamen zu dem Schluß, daß sowohl das Screening als auch die adjuvante Therapie für den Rückgang der Brustkrebsmortalität verantwortlich sind, wahrscheinlich etwa zu gleichen Teilen.

Die sogenannte „Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group“ (EBCTCG) führt regelmäßige Metaanalysen zum adjuvanten Effekt von Chemotherapie und Tamoxifenbehandlung durch. Kürzlich wurden die 15-Jahresergebnisse mitgeteilt (EBCTCG 2005). Die Ergebnisse, die auf den Daten von circa 150.000 Patientinnen in 200 prospektiv randomisierten Studien basieren, unterstreichen eindrucksvoll den günstigen Effekt der adjuvanten Therapie.

Tabelle 1 faßt die Behandlungsergebnisse zusammen, aufgeschlüsselt nach zwei Altersgruppen. Leider galt für alle frühen adjuvanten Therapiestudien ein Alter über 70 Jahre als Ausschlußkriterium, so daß die Datenlage für ältere Patientinnen unklar ist. Bei der rapide gestiegenen Lebenserwartung und der verbesserten Gesundheit älterer Patientinnen geht man jedoch inzwischen davon aus, daß auch Frauen über 70 Jahre von einer adjuvanten Therapie profitieren und die auftretenden Nebenwirkungen in der Regel zumutbar sind. Tabelle 1 gibt das relative Mortalitätsrisiko wieder. Die höchste Risikoreduktion von 57 % wird offenbar bei Patientinnen erreicht, die jünger als fünfzig Jahre sind und sowohl

mit einer Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie als auch mit Tamoxifen behandelt wurden. Die Risikoreduktion durch Tamoxifen – in beiden Altersgruppen von 31 % - hält offenbar noch nach fünfzehn Jahren an, obwohl nur fünf Jahre lang mit Tamoxifen behandelt wurde. Insgesamt ist die Verbesserung der Überlebensrate nach fünfzehn Jahren doppelt so hoch wie fünf Jahre nach Diagnosestellung.

Naturgemäß gilt für die adjuvante Therapie im Gegensatz zum neoadjuvanten Behandlungskonzept und der Behandlung bei einer Metastasierung, daß sich der Therapieerfolg im Einzelfall nicht überprüfen läßt. Es steht fest, daß eine adjuvante Behandlung umso aussichtsreicher ist je fortgeschrittener die primäre Tumorerkrankung war. Während also eine Patientin mit einem kleinen, hoch differenzierten und lymphknotennegativen Tumor kaum von einer zusätzlichen Chemo- oder Hormontherapie profitieren dürfte, ist es statistisch gesehen sehr viel wahrscheinlicher, daß eine solche adjuvante Therapie bei massiver axillärer Lymphknotenmetastasierung, großem Tumor und schlechtem Differenzierungsgrad ein Wiederauftreten der Erkrankung verhindern kann.

Die meisten Patientinnen sind ohne weiteres bereit, sich einer belastenden zusätzlichen Therapie zu unterziehen, auch wenn nur eine bescheidene Verbesserung der Prognose zu erwarten ist (Simes u. Coates 2001). Daher lastet eine hohe Verantwortung auf dem betreuenden Arzt, der im Einzelfall den möglichen Nutzen einer adjuvanten Therapie gegenüber den möglichen Nebenwirkungen abwägen muß.

Nachfolgende Darstellung wird zum Zeitpunkt der Veröffentlichung bereits teilweise veraltet sein. Es ist deshalb wichtig, die Quellen zu kennen, mit Hilfe derer sich der Leser selbständig auf dem Laufenden halten kann und somit nicht nur auf Informationen der pharmazeutischen Industrie angewiesen ist. Man sollte sich mehrfach jährlich auf den neusten Stand der Erkenntnisse bringen, da diese nicht selten unmittelbaren Einfluß auf tägliche Therapieentscheidungen haben werden.

Bei diesen Informationsquellen sollte man zwischen Veröffentlichungen unterschiedlicher Relevanz bzw. Evidenz differenzieren. Tabelle 2 gibt eine Übersicht. Neben den Originalarbeiten in englischsprachigen Zeitschriften und den immer mit gewisser Verzögerung erscheinenden Leitlinien der Fachgesellschaften sollten auch die Fachinformationen zu den einzelnen Medikamenten herangezogen werden, die detaillierte Auskunft über zugelassene Indikationen und das Nebenwirkungsprofil geben. Die Fachinformationen sind inzwischen für medizinisches Fachpersonal über die Webadresse www.fachinfo.de frei zugänglich¹.

Man kommt nicht umhin, auch Datenmaterial von Abstracts der großen onkologischen Kongresse heranzuziehen, da es zu lange dauert, bis die entsprechenden Publikationen in einer Fachzeitschrift erscheinen. Es hat sich eingebürgert, neueste Studienergebnisse zunächst auf Großveranstaltungen wie ASCO, San Antonio Breast Cancer Symposium oder auf dem Sankt Gallener Kongreß vorzustellen. Inzwischen werden zunehmend auch Powerpoint-Präsentationen oder ganze Vorträge

Informationsquellen

¹ Voraussetzung ist ein Paßwort, welches über www.doccheck.de beantragt werden kann.

audiovisuell im Internet zur Verfügung gestellt.

Problematisch sind Veröffentlichungen der pharmazeutischen Industrie, insbesondere wenn sie nicht zur Information des Fachpersonals gedacht sind sondern zum Beispiel für Investoren (Pressemitteilungen). Der Erfolgsdruck dieser weltweit agierenden Firmen darf nicht unterschätzt werden. Hier besteht immer die Gefahr einer einseitigen Berichterstattung. Das soll nicht bedeuten, daß das von seiten der Industrie zur Verfügung gestellte Informationsmaterial sowie entsprechende Fortbildungsveranstaltungen ignoriert werden sollten. Eine kritische Distanz muß jedoch bewahrt werden.

Eine weitere wertvolle Informationsquelle sind die seit zwei Jahrzehnten erscheinenden blauen Tumormanuale des Tumorzentrums München, die sich jedesmal ausführlich und aktuell mit der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms auseinandersetzen. Die aktuelle zehnte Ausgabe stammt von Juli 2005 und ist inzwischen auch „online“ verfügbar (Tabelle 2).

Das Euregio Brustzentrum in Eschweiler (Prof. Dr. Roland Fuchs) hat ebenfalls ein Manual erarbeitet, welches sehr gut auf die praktische Anwendung zugeschnitten ist².

Im Folgenden werden einzelne Substanzen und Substanzgruppen besprochen und schließlich im Sinne der Sankt Galler Empfehlungen von 2005 zusammengefaßt.

Tamoxifen

Tamoxifen gilt als Antiöstrogen, obwohl bekannt ist, daß es in bestimmten Zielorganen wie zum Beispiel der Uterusschleimhaut auch eine östrogenstimulierende Wirkung ausüben kann. Der komplexe Wirkungsmechanismus ist bis heute nicht vollständig aufgeklärt. Fest steht, daß Tamoxifen bei östrogenrezeptorpositiven Patientinnen zu einer massiven Reduktion des Mortalitätsrisikos um 31 % führt, unabhängig vom Menopausenstatus (EBCTCG 2005). Tamoxifen ist demnach noch immer der Goldstandard der adjuvanten endokrinen Therapie, an dem sich die neuen Medikamente wie die Aromataseinhibitoren zu messen haben.

Tamoxifen ist bei allen Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom indiziert, wobei man auch bei geringer Östrogenrezeptorpositivität oder einer alleinigen Progesteronrezeptorpositivität von einer Hormonsensitivität ausgeht. Nur bei sehr günstigen Tumorstadien (zum Beispiel Alter > 35 Jahre, T1, G1, N0, HER2 negativ, keine Hämangiosis oder Lymphangiosis carcinomatosa) sollte man von einer Tamoxifenbehandlung absehen mit Rücksicht auf potentielle Nebenwirkungen, insbesondere mögliche thromboembolische Komplikationen.

Es besteht inzwischen kein Zweifel mehr, daß eine Behandlungsdauer von fünf Jahren in einer Dosierung von 20 mg täglich per os ausreicht. Eine kürzere Behandlungsdauer über ein oder zwei Jahre erwies sich auch in der Metaanalyse (EBCTCG 2005) als signifikant schlechter. Dagegen konnten Fisher et al. (Fisher et al. 2001) zeigen,

² www.nora-verlag.de

daß eine Behandlungsdauer über fünf Jahre hinaus keinen Vorteil hat.

Weitere Indikationen zur adjuvanten Gabe von Tamoxifen werden durch eine Studie von Fischer et al. (2001) nahegelegt. Offenbar kann durch Tamoxifen bei Patientinnen mit ductalem Carcinoma in situ die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines invasiven Karzinomrezidivs verringert werden. Darüberhinaus ist Tamoxifen denkbar als Mittel zur Prophylaxe bei Hochrisikopatientinnen, zum Beispiel bei BRCA-Mutationsträgerinnen (King et al. 2001).

Aromataseinhibitoren

Erst seit kurzem stehen ausreichend Daten zur Verfügung, um Aromataseinhibitoren auch adjuvant einzusetzen (Swain 2005).

Bei den heute üblicherweise angewandten oralen Aromatasehemmern handelt es sich um die dritte Generation dieser Präparategruppe. Auf dem Markt sind die drei Substanzen Anastrozol, Letrozol und Exemestan vertreten (Tabelle 3). Die Aromatasehemmer der ersten bzw. der zweiten Generation, Aminoglutethimid (Orimeten[®]) und Formestan (Lentaron[®]) spielen klinisch nur noch eine untergeordnete Rolle aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsspektrums. Die in diesen sowie in den folgenden Absätzen beschriebenen Untersuchungen und Wirkungen von Aromataseinhibitoren beziehen sich daher nur auf die Stoffklasse der dritten Generation.

Aufgrund des Wirkungsmechanismus der Aromatasehemmstoffe, die die Konversion von Androstendion und Testosteron in Östradiol im peripheren Gewebe unterbinden, können nur Patientinnen in der Postmenopause

behandelt werden. Bei Patientinnen mit intakter Ovarfunktion käme es nur zu einem geringfügigen Abfall des Östradiolspiegels, der durch den negativen Rückkoppelungsmechanismus und die FSH-Ausschüttung über die Hypophyse sofort wieder ausgeglichen würde. Wird deshalb eine Behandlung mit Aromataseinhibitoren in Betracht gezogen, dann sollte im Zweifelsfalle eine Hormonbestimmung (Östradiol, FSH) durchgeführt werden, um den postmenopausalen Status zu verifizieren.

Es gibt Hinweise darauf, daß sogar die vaginale Lokalbehandlung mit einer östrogenhaltigen Salbe zum Beispiel bei atrophischer Kolpitis zu einem Östrogenspiegel führt, der die Wirksamkeit eines Aromataseinhibitors beeinträchtigen könnte (Kendall et al. 2005).

Wird bei einer Patientin in der Perimenopause zunächst eine adjuvante, insbesondere eine Anthrazyklin-haltige Chemotherapie über sechs Zyklen durchgeführt, so wird häufig die Ovarialfunktion so stark beeinträchtigt, daß nach Abschluß der Chemotherapie mit einem Aromataseinhibitor behandelt werden kann.

Keinesfalls ist zurzeit schon die Annahme zulässig, daß durch Ausschaltung der Ovarialfunktion zum Beispiel mittels GnRH-Analoga oder Ovariectomie dieselben günstigen Therapieeffekte durch Aromatasehemmung erzielt werden können wie bei Patientinnen in der Postmenopause. Im Falle von Exemestan wird derzeit im Rahmen von drei prospektiv randomisierten Studien überprüft, ob die Kombination „Ausschaltung der Ovarialfunktion + Aromataseinhibitor“ wirksamer ist als eine Standardtherapie mit Tamoxifen (Tabelle 4).

Nachfolgend wird auf die einzelnen Aromataseinhibitoren bezüglich ihres adjuvanten Einsatzes detailliert eingegangen. Zwar handelt es sich um sehr ähnliche Substanzen. Dennoch muß für jedes einzelne Medikament der Wirkungsnachweis in Form prospektiv randomisierter Therapiestudien erbracht werden. Diese Studien haben naturgemäß immer im Vergleich mit der bisherigen Standardtherapie mit Tamoxifen zu erfolgen.

Studien zum direkten Vergleich verschiedener Aromataseinhibitoren existieren für die adjuvante Situation nicht. Zurzeit führt jedoch die kanadische Krebsgesellschaft eine Vergleichsstudie zwischen Anastrozol und Exemestan durch³. Bei Metastasierung wurden Anastrozol und Letrozol miteinander verglichen (Rose et al. 2003). Hierbei war die Gesamtansprechrate für Letrozol signifikant höher als für Anastrozol (19,1 % versus 12,3 %), während sich im Nebenwirkungsprofil keine Unterschiede zeigten. Insgesamt bewirkte Letrozol eine stärkere Aromatasehemmung als Anastrozol.

Die zu den einzelnen Aromatasehemmern durchgeführten prospektiv randomisierten Studien lassen sich in drei Kategorien einteilen (Abbildung 1). Zum einen werden Aromataseinhibitoren über fünf Jahre gegeben (A). Zum anderen wird nach zwei oder drei Jahren Tamoxifen auf den Aromataseinhibitor umgestellt bei einer Behandlungsdauer von insgesamt fünf Jahren (B). Unter dem Begriff der erweiterten Adjuvanz wird das Konzept C verstanden. Hier nehmen Patientinnen nach fünfjähriger Tamoxifen-Behandlung einen Aromatasehemmer ein. Alle Therapiekonzepte werden mit

dem Standardarm Tamoxifen über fünf Jahre verglichen.

Anastrozol

Anastrozol ist der in seiner adjuvanten Wirksamkeit am besten dokumentierte Aromataseinhibitor mit der längsten Nachbeobachtungszeit von zuletzt 68 Monaten beim Direktvergleich von Tamoxifen und Anastrozol (Howell et al. 2005⁴) und wurde als erster Aromataseinhibitor in Deutschland als Alternative zu Tamoxifen zugelassen (Tabelle 8).

Im Rahmen der ATAC-Studie („Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination“) wurde nicht nur Anastrozol mit Tamoxifen verglichen. Auch die gleichzeitige Gabe von Anastrozol wurde getestet (Howell et al. 2005). Während sich die Kombination von Tamoxifen und Anastrozol bereits in den ersten Auswertungen als untauglich erwies, zeigte eine Therapie mit Anastrozol über fünf Jahre im Vergleich zur Standardbehandlung mit Tamoxifen eine Herabsetzung des relativen Rezidivrisikos von 0,74 (95 % Konfidenzintervall zwischen 0,64 und 0,87), wenn man die Rezidivwahrscheinlichkeit unter Tamoxifen mit 1,0 ansetzt. Darüberhinaus fanden sich eine Reduktion der Fernmetastasen im Anastrozol-Kollektiv sowie seltener kontralaterale Mammakarzinome. Das Gesamtüberleben unterschied sich jedoch nicht signifikant. In der Subgruppenanalyse profitierten insbesondere Patientinnen mit der Rezeptorkonstellation ER+/PR- (im Gegensatz zu den Studienergebnissen bei Letrozol-Behandlung: siehe unten),

³ MA27-Studie des NCIC („National Cancer Instituts of Canada“), siehe <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/CAN-NCIC-MA27>

⁴ Online-Publikation unter <http://image.thelancet.com/extras/04let11120web.pdf>

negativem Lymphknotenstatus und Patientinnen, die keine zusätzliche adjuvante Chemotherapie erhalten hatten.

Bemerkenswert ist auch die signifikante Reduktion des Auftretens kontralateraler Mammakarzinome im Anastrozol-Arm (35 versus 59 Fälle).

Zwei weitere Studien, die dem Konzept B in Abbildung 1 entsprechen, wurden mit Anastrozol durchgeführt. In der ITA-Studie („Italian Tamoxifen Anastrozol“) erhielten die Patientinnen nach zwei Jahren Tamoxifen-Behandlung für weitere drei Jahre Anastrozol (Boccardo et al. 2005). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 52 Monaten war das progressionsfreie Überleben in der Anastrozol-Gruppe signifikant höher als bei den mit Tamoxifen behandelten Patientinnen. In der Tamoxifengruppe wurden darüberhinaus sechs Endometriumkarzinome beobachtet, in der Anastrozol-Gruppe dagegen nur ein solches Karzinom.

In der deutschen ARNO-Studie („Arimidex Nolvadex“), die zusammen mit der ganz ähnlich konzipierten ABCSG 8-Studie („Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group“) ausgewertet worden war (Jakesz, Jonat et al. 2005), wurde ebenfalls nach zwei Jahren Tamoxifen mit Anastrozol weiterbehandelt. Bei 3224 Patientinnen und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 28 Monaten fanden sich 110 „Ereignisse“ (lokales Rezidiv, Fernmetastasen, Tod) in der Tamoxifen-Gruppe und 67 „Ereignisse“ bei den mit Anastrozol behandelten Patientinnen entsprechend einer statistisch signifikanten Reduktion des relativen Risikos durch Anastrozol auf 0,60 (95 % Konfidenzintervall zwischen 0,44 % und 0,81 %). In der Anastrozol-Gruppe fanden sich signifikant häufiger Frakturen aber auch signifikant seltener Thrombosen.

Inzwischen liegt auch eine Veröffentlichung der aktuellen ABCSG 8 Daten zumindest in Abstract-Form vor mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 30 Monaten (Jakesz, Gnant et al. 2005). Das relative Risiko des „Event-free survival“ beträgt 0,68 (95 % Konfidenzintervall zwischen 0,49 % und 0,91 %).

Eine Metaanalyse aller drei Studien (ITA, ARNO, ABCSG 8) zeigt eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens für die Tamoxifen-Anastrozol-Sequenz gegenüber der alleinigen Tamoxifen-Einnahme (Jonat et al. 2006). Problematisch ist hierbei die Vergleichbarkeit der einzelnen Studien. In der ARNO-Studie erfolgte zum Beispiel die Randomisierung zwischen Tamoxifen und Anastrozol erst nach zwei Jahren. Demnach waren alle Patientinnen mit Frührezidiven in den ersten beiden Jahren von einer Studienteilnahme ausgeschlossen.

Die Daten der ARNO-Studie wurden zuletzt 2006 aktualisiert (Kaufmann et al. 2006). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 30,1 Monaten fand sich in der Anastrozol-Gruppe nicht nur eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (von 88,6 % auf 92,2 %) sondern auch des Gesamtüberlebens (von 94,3 % auf 97,0 %).

Auch das Therapiekonzept C (erweiterte Adjuvanz) wird zurzeit mit Anastrozol getestet (Jakesz, Samonigg et al. 2005). Patientinnen aus einer Studie mit Tamoxifen ± Aminoglutethimid⁵ über fünf Jahre wurden anschließend zu einer Behandlung mit Anastrozol über drei Jahre randomisiert und mit einem nicht weiterbehandelten Kontrollkollektiv

⁵ Aminoglutethimid in Kombination mit Tamoxifen hatte keinen zusätzlichen Vorteil gezeigt.

verglichen. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren hatten in der Kontrollgruppe signifikant mehr Patientinnen ein Rezidiv als bei fortgesetzter Behandlung mit Anastrozol (56 versus 30 Ereignisse). Es fand sich jedoch bisher kein signifikanter Überlebensvorteil. Das kann damit zusammenhängen, daß die meisten der Studienpatientinnen ein günstiges Ausgangsstadium hatten. 578 von 856 Patientinnen (67,5 %) hatten keine axilläre Lymphknotenmetastasen und nur bei siebzehn Patientinnen (2,0 %) fanden sich mehr als drei positive axilläre Lymphknoten.

Auf den ganz entscheidenden Punkt der besseren Verträglichkeit und des geänderten Nebenwirkungsprofils durch die Aromataseinhibitoren wird im Folgenden noch ausführlich eingegangen.

Letrozol

Im Rahmen der BIG1-98-Studie („Breast International Group“) wird die adjuvante Gabe von Letrozol über fünf Jahre mit der üblichen Tamoxifen-Behandlung verglichen (Konzept A; Abbildung 1). Darüberhinaus wird eine Umstellung von Tamoxifen auf Letrozol – nach zwei Jahren – sowie von Letrozol auf Tamoxifen geprüft (Konzept B). Bisher liegt eine Zwischenauswertung zum direkten Vergleich von Letrozol und Tamoxifen vor. Bei der ersten Auswertung mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 25,8 Monaten (Thurlimann et al. 2005) glichen die Ergebnisse zu Letrozol denjenigen von Anastrozol. Ebenso wie in der ATAC-Studie wurde eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens nachgewiesen. Auch in der Letrozol-Studie beobachtete man bisher keinen statistisch signifikanten Einfluß

auf das Gesamtüberleben. Der direkte Vergleich mit den frühen Resultaten der ATAC Studie aus dem Jahre 2002 mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von damals 33 Monaten zeigte ein relatives Risiko bezüglich des krankheitsfreien Überlebens von 0,78 gegenüber 0,79 bei der Letrozol-Studie (relatives Risiko in der Tamoxifen-Gruppe mit 1,0 angesetzt). Bei Anastrozol hatte sich dieser Wert nach median 68 Monaten auf 0,83 verbessert. Eine ähnliche Entwicklung wäre auch für die Letrozol-Daten zu erwarten. Auch hier spekuliert man, daß die fehlende Verbesserung des Gesamtüberlebens auf die relativ günstige Ausgangsprognose der Studienpatientinnen zurückzuführen sei, so daß bei der kurzen Nachbeobachtungszeit noch keine genügende Anzahl schwerwiegender Ereignisse aufgetreten ist. Man vermutet, daß ein signifikanter Rückgang der Mortalität erst nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von circa sieben Jahren deutlich wird.

Bei der Subgruppenanalyse profitierten insbesondere Patientinnen mit axillären Lymphknotenmetastasen und Patientinnen, die zusätzlich eine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten. Im Gegensatz zu Anastrozol profitieren nicht nur Patientinnen der Rezeptorkonstellation ER+/PR- sondern auch der Konstellation ER+/PR+ (Viale et al. 2005⁶). Die Konstellation ER-/PR+ trat nur bei sehr wenigen Patientinnen der BIG 1-98 Studie auf (0,3 %), so daß eine Auswertung nicht möglich war.

Bei der zitierten Untersuchung von Viale et al. (2005) fand sich auch kein Hinweis für eine „Tamoxifenresistenz“ bei Patientinnen mit negativem Progesteronrezeptor, wobei weiterhin unklar bleibt, ob

⁶ Die vollständige Powerpoint-Präsentation von Viale et al. ist über die Firma Novartis erhältlich.

östrogenrezeptorpositive Tumore, die gleichzeitig HER2-positiv sind, nicht doch gegen endokrine Therapiemaßnahmen resistent sind.

Inzwischen sind die Ergebnisse bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 51 Monaten publiziert (Coates et al. 2007). Während immer noch keine Verbesserung des Gesamtüberlebens nachweisbar ist, ist das krankheitsfreie Überleben in der Letrozol-Gruppe um 18 % besser. Dies entspricht absolut betrachtet einer Verbesserung um 2,9 % (84,0 % versus 81,1 %).

Bereits die erste Zwischenauswertung der Daten der BIG 1-98 Studie hatte zur Zulassung von Letrozol in der primären adjuvanten Situation geführt.

Letrozol wurde im Sinne der erweiterten Adjuvanz (Konzept C; Abbildung 1) getestet (MA.17-Studie). Postmenopausale Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom erhielten nach fünf Jahren Tamoxifen-Behandlung Letrozol. Im Vergleichskollektiv wurde die endokrine Therapie nicht fortgesetzt. Bei Patientinnen ohne axilläre Lymphknotenmetastasen hat bekanntlich eine Tamoxifen-Einnahme von mehr als fünf Jahren keinen zusätzlichen therapeutischen Nutzen (Fisher et al. 2001). Die Letrozol-Behandlung führte in dieser von Goss et al. (Goss et al. 2003) veröffentlichten Studie zu einer signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (93 % versus 87 %) bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2,4 Jahren. Die Studie wurde aufgrund des günstigen Letrozol-Effekts vorzeitig beendet, und den Patientinnen aus der Placebogruppe eine Behandlung mit Letrozol angeboten.

Inzwischen ist Letrozol für diese Indikation in Deutschland offiziell zugelassen (Tabelle 8). Durch den

Abbruch der Studie ist zunächst unklar, für welchen Zeitraum Letrozol gegeben werden sollte. Ingle u. Goss (Ingle u. Goss 2005⁷) haben jedoch inzwischen die Daten zur Einnahmedauer von Letrozol in der MA.17-Studie ausgewertet. Es zeigt sich eine signifikante Abnahme des relativen Risikos bezüglich des krankheitsfreien Überlebens durch die Letrozol-Einnahme. Während das Gesamtüberleben auch hier keine signifikante Verbesserung erfährt, zeigt eine Subgruppenanalyse, daß dies mit dem Lymphknotenstatus zusammenhängt: Patientinnen mit axillären Lymphknotenmetastasen profitieren bezüglich des Gesamtüberlebens mehr als nodalnegative Patientinnen.

Demnach ist der Therapieeffekt umso stärker, je länger Letrozol eingenommen wurde, zumindest auf den untersuchten Vierjahreszeitraum bezogen. In einer Folgestudie (MA.17R) werden nun solche Patientinnen erneut randomisiert, die bereits fünf Jahre lang Letrozol erhalten haben und im Therapiearm für weitere fünf Jahre behandelt werden sollen.

Die Patientinnen aus der Letrozol-Studie zur erweiterten adjuvanten Behandlung wurden inzwischen weiter beobachtet. Goss et al. präsentierten auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium im Dezember 2005 eine weitere Zwischenauswertung nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von inzwischen 54 Monaten (Goss et al. 2005⁸). Hierbei wurden Patientinnen aus der Placebogruppe, die sich nach der Entblindung der Studie für die Einnahme von Letrozol entschieden hatten, verglichen mit solchen Patientinnen, die Letrozol nicht einnehmen wollten.

⁷ freier Volltext unter

<http://content.nejm.org/cgi/reprint/353/16/1659.pdf>

⁸ Die vollständige Powerpoint-Präsentation von Goss et al. ist über die Firma Novartis erhältlich.

Erwartungsgemäß weisen diese beiden nicht randomisierten Kollektive nicht dieselben Eigenschaften auf. Patientinnen, die sich für Letrozol entschieden hatten, waren in der Regel jünger, hatten ein ungünstigeres Tumorstadium, und es war häufiger eine adjuvante Chemotherapie vorausgegangen. Im Vergleich zu dem nicht mit Letrozol behandelten Kollektiv hatten diese Patientinnen jedoch ein signifikant längeres krankheitsfreies Überleben, signifikant seltener Fernmetastasen und sogar eine signifikant bessere Überlebensrate. Darüberhinaus war die Rate an kontralateralen Karzinomen signifikant herabgesetzt. In der Letrozol-Gruppe trat signifikant häufiger eine Osteoporose auf. Tendenziell wurden auch häufiger Frakturen beobachtet. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Kardiale Ereignisse traten bei den mit Letrozol behandelten Patientinnen nicht häufiger auf als bei den unbehandelten Patientinnen.

Muss et al. (Muss et al. 2006) werteten im Rahmen der MA17-Studie (Letrozol oder Plazebo nach fünf Jahren Tamoxifen-Behandlung) verschiedene Altersgruppen aus und kamen zu dem Schluß, daß auch Patientinnen, die siebzig Jahre oder älter sind, von der erweiteren Letrozol-Behandlung profitieren.

Wenn man bedenkt, daß die Letrozol-Einnahme in der ursprünglichen Plazebogruppe im Median erst 30 Monate nach Abschluß der fünfjährigen Tamoxifen-Behandlung erfolgt war, so stellt sich die Frage, ob Patientinnen mit hohem Risiko nicht auch nach einem längeren Intervall zur Tamoxifen-Behandlung von einer Wiederaufnahme der endokrinen Therapie mit Letrozol profitieren würden. Der Zulassungsstatus von Letrozol in Deutschland ließe dies zweifellos zu (Tabelle 8).

Exemestan

Exemestan unterscheidet sich von Anastrozol und Letrozol einerseits durch die Tatsache, daß es eine steroidale chemische Struktur besitzt. Andererseits führt Exemestan zu einer irreversiblen Aromatasehemmung. Die IES 031 Studie („*Intergroup Exemestane Study*“) von Coombes et al, welche im März 2004 im „*New England Journal of Medicine*“ publiziert wurde (Coombes et al. 2004), zeigt ebenso wie die Studien mit Anastrozol und Letrozol eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (91,5 % versus 86,8 % bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 30,6 Monaten) gegenüber Tamoxifen. Hierbei wurde nach zwei bzw. drei Jahren Tamoxifen entweder für insgesamt fünf Jahre mit Tamoxifen weiterbehandelt oder für zwei bzw. drei Jahre mit Exemestan behandelt mit einer endokrinen Therapiedauer von insgesamt jeweils fünf Jahren (Konzept B, Abbildung 1). Anlässlich des San Antonio Breast Cancer Symposiums im Dezember 2004 wurden die Ergebnisse nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 42 Monaten mitgeteilt (Coombes et al. 2004)⁹. Auch hier wurde keine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens nachgewiesen, obwohl dieses „Gerücht“ immer wieder hartnäckig über medizinische Medien verbreitet wurde. Der p-Wert für das Gesamtüberleben hatte sich zwar gegenüber der ersten Auswertung von $p=0,41$ auf $p=0,08$ verringert, aber ebenso wie bei den Anastrozol- und Letrozol-Studien wurde das Signifikantniveau von $p=0,05$ nicht erreicht.

⁹ Das hier zitierte Abstract verweist lediglich auf die zu erwartenden Daten. Unter <http://209.196.53.174/2004/> ist jedoch der vollständige Vortrag als Video abrufbar.

Erst die aktuelle Auswertung der IES 031 Studie mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 55,7 Monaten (Coombes et al. 2007) zeigt erstmals eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens, allerdings nur, wenn 122 Patientinnen, deren Tumore sich durch eine nachträglich durchgeführte Analyse als eindeutig östrogenrezeptornegativ herausgestellt hatten, von der Auswertung ausgeschlossen werden. Hierbei sollte jedoch nicht übersehen werden, daß sich die beiden Therapiearme nur minimal unterscheiden, sowohl was das krankheitsfreie Überleben (modifiziertes Kollektiv – siehe oben: 3,5 % Unterschied nach 2,5 Jahren) als auch das Gesamtüberleben betrifft (modifiziertes Kollektiv: 0,72 % Unterschied nach 2,5 Jahren). Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang einmal mehr die Verzerrung, die diese statistischen Parameter erfahren, wenn man anstelle der absoluten Zahlen nur die relativen Werte angibt: 25 % Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens und 17 % Verbesserung des Gesamtüberlebens.

Bei der Subgruppenanalyse profitierten alle Patientinnen von der Umstellung auf Exemestan.

Inzwischen wurde Exemestan für die adjuvante Behandlung nach zwei oder drei Jahren Tamoxifen-Behandlung in Deutschland offiziell zugelassen (Tabelle 8).

Auch Exemestan wird zurzeit zur erweiterten adjuvanten Therapie unter Studienbedingungen eingesetzt. Im Rahmen des NSABP B-33 Protokolls war beabsichtigt, daß Patientinnen nach fünf Jahren Tamoxifenbehandlung für zwei weitere Jahre mit Exemestan oder einem Placebo behandelt werden. Nachdem jedoch die MA17-Studie (Weiterbehandlung mit Letrozol nach

fünf Jahren Tamoxifen) aufgrund der günstigen Ergebnisse im Letrozol-Arm entblindet werden mußte, mußte die Studie mit Exemestan ebenfalls abgebrochen und den mit Placebo behandelten Patientinnen ebenfalls Exemestan angeboten werden. Trotz des vorzeitigen Abschlusses der Studie zeigt sich nun nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von dreißig Monaten eine grenzwertige Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens und eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens bei Exemestan-Behandlung (Mamounas et al. 2006).

Nebenwirkungen der Aromataseinhibitoren

Wenn die drei Aromatasehemmer in der adjuvanten Situation nun über einen Zeitraum von bis zu fünf Jahren verabreicht werden sollen, verdienen die potentiellen Nebenwirkungen besondere Aufmerksamkeit (Tabelle 5). Das Nebenwirkungsprofil der drei Aromataseinhibitoren ist untereinander sehr ähnlich. Während Gelenkschmerzen (Arthralgien) und Osteoporose-bedingte Knochenfrakturen signifikant häufiger unter der Aromatasehemmung auftreten, sind Hitzewallungen, vaginaler Fluor oder Blutungen, ischämische zerebrovaskuläre Ereignisse, venöse Thromboembolien und Endometriumkarzinome häufiger bei den mit Tamoxifen behandelten Patientinnen.

Insgesamt betrachtet ist das Nebenwirkungsprofil der Aromataseinhibitoren nicht ungünstiger als das von Tamoxifen. Bei der am besten dokumentierten Substanz Anastrozol führten Cella u. Fallowfield (Cella u. Fallowfield 2005) standardisierte Befragungen mit Hilfe des Fragebogens FACT-B („Functional

Assessment of Cancer Therapy – Breast“) bei den im Rahmen der ATAC-Studie behandelten Patientinnen durch. Es zeigte sich, daß sowohl Tamoxifen als auch Anastrozol gut toleriert wurden. Nach drei Monaten wurde in beiden Gruppen eine gewisse Einschränkung des Befindens durch die Zunahme endokrin bedingter Symptome beobachtet. Danach kam es zu einer Stabilisierung des subjektiven Zustands, ohne daß ein signifikanter Unterschied zwischen Tamoxifen und Anastrozol festgestellt werden konnte.

Duffy u. Distler (Duffy u. Distler 2005) stellten fest, daß bei Aromatasehemmer-Behandlung im Rahmen der ATAC-Studie signifikant seltener gynäkologische Eingriffe notwendig waren als bei Tamoxifen-Therapie (zum Beispiel nur 31 versus 119 Hysterektomien).

Die Daten dieses Subprotokolls der ATAC-Studie wurde kürzlich mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von sechs Jahren aktualisiert (Duffy 2006). Die meisten pathologischen Befunde des Endometriums traten innerhalb des ersten Jahres auf. Während sich die Endometriumsdicke unter Anastrozol-Behandlung nicht veränderte, nahm sie unter Tamoxifen von einem Ausgangswert von 3,0 mm auf 5,0 mm nach fünf Jahren zu.

Cuzick u. Wale (Cuzick u. Wale 2006) stellten anlässlich des San Antonio Breast Cancer Symposiums 2006 eine detaillierte Analyse der venösen thromboembolischen Ereignisse vor, die im Rahmen der ATAC Studie, also des Vergleichs von Tamoxifen und Anastrozol, auftraten bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von mittlerweile 68 Monaten. In allen Subgruppen zeigte sich für die mit Anastrozol behandelten Patientinnen eine signifikante Verringerung dieser Komplikationen um

insgesamt 39 %. Das Komplikationsrisiko war vor allem zu Beginn der Therapie hoch, blieb jedoch über den gesamten Fünfjahreszeitraum hinweg erhöht.

Inzwischen liegt die mediane Nachbeobachtungszeit für die „safety analysis“ der ATAC-Studie bei 68 Monaten (Buzdar et al. 2006). Sowohl die Nebenwirkungsrate insgesamt als auch die Rate schwerwiegender Komplikationen war bei den mit Anastrozol behandelten Patientinnen signifikant geringer als bei Tamoxifen-behandelten Frauen (61 % versus 68 % bzw. 5 % versus 9 %).

Während bei vorausgegangenen thromboembolischen Problemen ein Aromataseinhibitor ohnehin eine gute Alternative zu Tamoxifen darstellt, vorausgesetzt die Patientin befindet sich in der Postmenopause, so stellt die Osteoporose-bedingte Frakturrate das größte Problem bei langfristiger Behandlung mit einem Aromataseinhibitor dar. Bei Tamoxifen tritt dieses Problem nicht so sehr in den Vordergrund, da aufgrund sowohl antiöstrogener als auch östrogenagonistischer Eigenschaften durch letztere einem Knochenabbau entgegengewirkt wird.

Im Falle von Exemestan wird diskutiert, daß es neben dem erhöhten Knochenabbau auch zu einer Zunahme der Knochenneubildung kommt bedingt durch die androgenen Eigenschaften der Exemestan-Metaboliten. Goss et al. (Goss et al. 2004) konnte im Tierexperiment mit ovariectomierten Ratten zeigen, daß im Vergleich zu einer mit Letrozol behandelten Gruppe sowie einer unbehandelten Kontrollgruppe der Knochenabbau durch Exemestan eher verhindert wird.

Auf jeden Fall scheint sich die Knochendichte nach Absetzen von Exemestan wieder zu normalisieren bzw. zu stabilisieren (Lonning et al. 2005). In der IES 031 Studie von Coombes et al. (Coombes et al. 2004) fand sich jedenfalls keine signifikant erhöhte Frakturrate (siehe Tabelle 5), obwohl eine signifikant erhöhte Osteoporosefrequenz angegeben wird.

Grundsätzlich wäre eine Bisphosphonatbehandlung zu überlegen, entweder zur Prophylaxe oder zur Therapie einer durch Aromataseinhibitoren bedingten Osteoporose. Brufsky et al. (Brufsky et al. 2006, Brufsky et al. 2007) untersuchten den Effekt von Zoledronat auf den Letrozol-bedingten Knochenverlust bei postmenopausalen Patientinnen. Die Studienteilnehmerinnen erhielten das Bisphosphonat entweder regelmäßig alle sechs Monate oder erst dann, wenn der T-Score um weniger als -2 gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen war oder aber eine nicht traumatisch bedingt Fraktur auftrat. Die Frakturrate war in etwa gleich und betrug 2,2 % bzw. 2,1 %. Nach zwölf Monaten mußten 11 % der Patientinnen, welche nicht von Anfang an Zoledronat erhalten hatten, behandelt werden. Welche Vorgehensweise vorteilhafter ist, läßt sich aus der kurzen Nachbeobachtungszeit von median knapp über einem Jahr noch nicht ableiten.

Gnant et al. (Gnant et al. 2007) konnten im Rahmen ihrer prospektiven randomisierten Studie den protektiven Effekt von Zoledronat (4 mg IV alle 6 Monate) bei prämenopausalen Patientinnen nachweisen, die eine endokrine Therapie erhielten, und zwar Tamoxifen/Goserelin sowie Anastrozol/Goserelin.

Da Aromatasehemmer in den nächsten Jahren regelmäßig bei gesunden Frauen eingesetzt werden, ist es möglich, daß auch seltene aber schwerwiegende Komplikationen häufiger gesehen werden. So wurde kürzlich über eine durch Letrozol ausgelöste toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) berichtet (Chia et al. 2006).

Überlegungen zum praktischen Einsatz der Aromataseinhibitoren

Das entscheidende Kriterium für Fortschritte in der adjuvanten Therapie ist neben einer Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens eine Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber einer Standardtherapie. Bei allen drei Aromatasehemmern wurde jedoch bisher keine signifikante Verbesserung der Überlebensraten nachgewiesen mit Ausnahme einer Subgruppenanalyse nodalpositiver Tumore bei Letrozol-Behandlung im Sinne der erweiterten adjuvanten Therapie bzw. bei Letrozol-Weiterbehandlung in der entblindeten Placebogruppe (siehe oben). Dies mag alles nur Ausdruck der noch zu kurzen Nachbeobachtungszeiten sein. Dennoch ist bei der Interpretation der Daten Vorsicht angebracht. Der Effekt einer Aromatasehemmung auf die Überlebensrate läßt sich bisher nur durch statistische Modelle prognostizieren. Im Falle von Anastrozol kann man von einer Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber Tamoxifen – nach jeweils fünfjähriger Behandlung – von 2,8 % ausgehen (Verma u. Rocchi 2005).

Aufgrund der signifikant geringeren Rezidivrate und des günstigen Nebenwirkungsprofils lassen die Aromatasehemmer jedoch bereits jetzt als Medikamente der ersten Wahl bei postmenopausalen Patientinnen

erscheinen, wie dies auch bereits 2004 von der „American Society of Clinical Oncology“ (ASCO) empfohlen wurde (Winer et al. 2005¹⁰). Auch sollte man großzügig die Indikation für eine Umstellung von Tamoxifen auf einen Aromatasehemmer stellen, wenn eine Hochrisikosituation vorliegt und die Patientin möglicherweise von der verbesserten Kontrolle der Rezidivwahrscheinlichkeit profitiert. Falls Nebenwirkungen auftreten, die möglicherweise auf Tamoxifen zurückzuführen sind, sollte ebenfalls sofort auf einen Aromataseinhibitor umgestellt werden. Patientinnen, die durch thromboembolische Ereignisse vorbelastet sind, sollten von vorne herein kein Tamoxifen erhalten.

Allen Patientinnen mit hohem Risikoprofil, z.B. bei mehr als drei befallenen Lymphknoten, sollte im Anschluß an die fünfjährige Tamoxifen-Behandlung Letrozol im Sinne der erweiterten Adjuvanz angeboten werden.

In der zitierten Veröffentlichung der ASCO und insbesondere bei der Sankt Gallener Konsensuskonferenz von 2005 wurde bedauerlicherweise nicht differenziert, welcher der drei Aromatasehemmer im Einzelfall anzuwenden ist. Die Auswahl des geeigneten Medikaments muß sich vornehmlich am Zulassungsstatus orientieren (Tabelle 8). Demnach sind Anastrozol und Letrozol Medikamente der ersten Wahl für eine primäre fünfjährige adjuvante Behandlung, während bei einer Umstellung nach zwei oder drei Jahren Tamoxifen-Therapie Anastrozol oder Exemestan eingesetzt werden sollten. Für die erweiterte Adjuvanz kommt zurzeit nur Letrozol in Frage.

Gegenwärtig werden die drei Aromatasehemmer im Rahmen mehrerer Studien direkt verglichen, sowohl was ihre Wirksamkeit betrifft als auch bezüglich ihrer Nebenwirkungen.

Ein direkter Vergleich zur adjuvanten Wirksamkeit bzw. zum Nebenwirkungsprofil wurde von der Firma Novartis initiiert: Im Rahmen der F.A.C.E.-Studie (Femara versus Anastrozole Clinical Evaluation) sollen postmenopausale Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom sowie axillärer Metastasierung untersucht werden (De Boer et al. 2006).

Dixon et al. (Dixon et al. 2006) führten bei 185 Patientinnen einen Vergleich der Lebensqualität unter Anastrozol und Letrozol durch. Hierfür erhielten die Patientinnen zwölf Wochen lang Letrozol und anschließend für zwölf weitere Wochen Anastrozol oder umgekehrt. Die meisten Patientinnen bevorzugten hierbei eine der beiden Substanzen, ohne daß sich allerdings ein Trend zu Anastrozol oder Letrozol abzeichnete. Die begleiteten Laboruntersuchungen zeigten, daß Östradiol- und Östronsulfatspiegel durch Letrozol signifikant stärker gesenkt als durch Anastrozol gesenkt wurden.

Takei et al. (Takei et al. 2006) untersuchten im Rahmen des Subprotokolls N-SAS BC 04 die Lebensqualität der Patientinnen („*health-related quality of life*“) unter den drei Aromatasehemmern Anastrozol, Letrozol und Exemestan. Hierbei fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

Im Rahmen der LEAP-Studie (Letrozol Exemestan Anastrozol Pharmacodynamic Trial) wurden die Effekte der drei Aromataseinhibitoren auf Knochenbildung, Resorptionsmarker und den Lipidstoffwechsel an gesunden

¹⁰ Online-Publikation unter <http://www.jco.org/cgi/reprint/23/3/619>

Freiwilligen untersucht. Hierbei zeigten sich durchaus quantitative Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen (McCloskey et al. 2006).

Die MA-27 Studie aus Kanada (www.ctsu.org) vergleicht Exemestan und Anastrozol. Im Rahmen eines Subprotokolls soll die Frage geklärt werden, ob der steroidale Aromataseinhibitor Exemestan weniger häufiger zu einer Osteoporose und damit zu Spontanfrakturen führt.

Es ist fragwürdig, zunächst eine adjuvante Tamoxifenbehandlung zu beginnen in der Absicht, nach zwei oder drei Jahren auf einen Aromatasehemmer umzustellen. Da die meisten Rezidive des Mammakarzinoms in den ersten beiden Jahren nach Diagnosestellung auftreten, wäre die sofortige Gabe von Anastrozol vorzuziehen. Houghton (Houghton 2005) legte dar, daß bereits in den ersten 2,5 Jahren durch Anastrozol signifikant mehr Rezidive verhindert und thromboembolische Komplikationen vermieden werden könnten. Cuzick u. Howell (Cuzick u. Howell 2005) stellten mit Hilfe von statistischen Modellen fest, daß eine Umstellung auf einen Aromatasehemmer zu einem späteren Zeitpunkt weniger effektiv ist als die primäre Behandlung.

Auch die oben zitierte Auswertung der Nebenwirkungen der ATAC-Studie (Buzdar et al. 2006) bei einer relativ langen medianen Nachbeobachtungszeit von 68 Monaten spricht für den unmittelbaren Einsatz eines Aromatasehemmers, da die meisten ungünstigen Ereignisse in den ersten ein bis zwei Jahren auftreten. Unter ungünstigen Ereignissen werden hierbei sowohl Rezidive als auch schwerwiegende Nebenwirkungen verstanden.

Da die Osteoporose eines der größten Probleme bei der langfristigen Aromatasehemmung darstellt, sind vorbeugende Maßnahmen zu sinnvoll. Rossmanith¹¹ empfiehlt in Absprache mit der Österreichischen Gesellschaft für Osteologie eine Knochendichtemessung vor Beginn der Therapie und danach jährlich. Bei eine T-Score von unter -1,5 SD sollten die Patientinnen prophylaktisch mit Calcium (mindestens ein Gramm pro Tag) sowie Vitamin D (800 I.E. pro Tag) behandelt werden. Bei Patientinnen mit einem T-Score von < -2,5 SD sollte zusätzlich ein Bisphosphonat gegeben werden, wie zum Beispiel Zoledronat (Zometa[®]) in einer Dosierung von 4 mg intravenös alle 6 Monate. Allerdings ist weder Zoledronat noch andere auf dem Markt befindliche Bisphosphonate bisher für eine solche prophylaktische Indikation zugelassen. Jedenfalls konnten Brufsky et al. (Brufsky et al. 2005) zeigen, daß bei 602 Patientinnen, die zwischen einer routinemäßigen Zoledronat-Applikation (4 mg IV alle 6 Monate) und einer interventionellen Gabe (zum Beispiel bei Fraktur) randomisiert wurden, der Letrozol-bedingte Knochenabbau verhindert wurde.

GnRH-Analoga

Wenn es um die adjuvante antihormonelle Behandlung von prämenopausalen Patientinnen mit hormonsensitivem Mammakarzinom geht, müßte man ganz allgemein von Ovarausschaltung sprechen. Allerdings zeigt die praktische Erfahrung, daß die häufigste Form der Ovarausschaltung tatsächlich die Gabe eines GnRH-Analogons ist. Denn die beidseitige Ovariectomie, auch wenn sie

¹¹ Chefarzt der Frauenklinik der Ev. Diakonissenanstalt in Karlsruhe: persönliche Mitteilung 3/2006

laparoskopisch durchgeführt wird, und erst recht die Bestrahlung der Ovarien werden von den Patientinnen in der Regel nicht akzeptiert. Wenn allerdings bei einer prämenopausalen Patientin ein operativer Eingriff zum Beispiel zur Abklärung einer Ovarialzyste oder zur Hysterektomie erfolgt, sollte man zusammen mit der Patientin über eine beidseitige Ovariectomie nachdenken.

Daß die Ovarausschaltung bei prämenopausalen Patientinnen mit östrogenrezeptorpositivem Mammakarzinom einen günstigen adjuvanten Effekt hat, wird in der Metaanalyse der EBCTCG (EBCTCG 2005) eindeutig belegt. Bei der fünfzehnjährigen Nachbeobachtungszeit wird das rezidivfreie Überleben von 47,3 % auf 51,6 % verbessert und das Gesamtüberleben von 40,3 % auf 43,5 %.

Bei der adjuvanten endokrinen Therapie prämenopausaler Patientinnen mit mittlerem Risiko sind noch zahlreiche Fragen offen, und viele Entscheidungen werden in das Ermessen des Arztes gestellt sein. Dennoch lassen sich einige Grundsätze feststellen.

In der ZEBRA Studie („Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study“) von Jonat et al. (Jonat et al. 2002) wurde eine adjuvante Behandlung nodalpositiver Patientinnen mit CMF mit der alleinigen Gabe des GnRH-Analogons Goserelin (Zoladex[®]) verglichen. Es zeigte sich, daß beide Therapien gleichwertig waren. Die endokrine Behandlung mit Goserelin war erwartungsgemäß besser verträglich.

Bei der TABLE Studie („Takeda Adjuvant Breast Cancer Study with Leuprorelinacetate“) von Untch et al. (Untch et al. 2003) wurde die CMF-Chemotherapie über sechs Zyklen mit einer zweijährigen Behandlung mit Leuprorelin (Trenantone[®]) verglichen.

Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens bei günstigerem Nebenwirkungsprofil des GnRH-Analogons.

Kombiniert man das GnRH-Analogon mit Tamoxifen und vergleicht diese Therapie mit der CMF-Chemotherapie, so erhält man sogar günstigere Behandlungsergebnisse im endokrinen Therapiearm. Dies wurde von Jakesz et al. (Jakesz et al. 2002) im Rahmen der ABCSG V Studie nachgewiesen.

Bei einer Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie mit Adriamycin, Cyclophosphamid und 5-Fluorouracil prämenopausaler Patientinnen ergab die nachfolgende Gabe von Goserelin keine Verbesserung der Behandlungsergebnisse. Erst wenn die Patientinnen zusätzlich Tamoxifen erhielten, wurde das krankheitsfreie Überleben signifikant verlängert, nicht jedoch das Gesamtüberleben (Davidson et al. 2005). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug in dieser Studie immerhin 9,6 Jahre.

Möglicherweise entfaltet die Chemotherapie bei prämenopausalen Patientinnen mit hormonsensitivem Mammakarzinom ihre Wirkung vorwiegend oder ausschließlich durch eine Ausschaltung der Ovarialfunktion, und die nebenwirkungsärmere endokrine Therapie hätte denselben Therapieeffekt. Bei relativ jungen Frauen, vor allem bei einem Alter unter 35 Jahre, sollte die Sequenz - Chemotherapie (Anthrazykline, evtl. + Taxan) gefolgt von GnRH Behandlung über zwei Jahre und Tamoxifen-Behandlung über fünf Jahre - in Betracht gezogen werden.

Was die Auswahl des GnRH-Analogons betrifft, sollte Leuprorelin als Dreimonatsspritze (Trenantone[®]) der Vorzug gegeben werden. Gegenüber

einer Goserelin-Behandlung sind einerseits weniger Injektionen notwendig. Andererseits ist es von Vorteil, daß die Substanz als Suspension vorliegt und mit einem wesentlich geringeren Nadeldurchmesser injiziert werden kann.

Cuzick (Cuzick 2006) präsentierte anlässlich des San Antonio Breast Cancer Symposiums im Jahre 2006 eine Metaanalyse aller Studien zum adjuvanten Einsatz von LHRH-Agonisten bei prämenopausalen Patientinnen. Insgesamt wurden 6437 östrogenrezeptorpositive Patientinnen aus dreizehn Studien einbezogen. Es zeigte sich, daß durch die Gabe eines LHRH-Agonisten (+/- Tamoxifen) bei chemotherapeutisch behandelten Patientinnen eine signifikante Reduzierung der Rezidivrate erreicht werden konnte. Allerdings war der Einfluß auf das Überleben weniger deutlich ausgeprägt und war nicht statistisch signifikant. Im direkten Vergleich mit einer zytostatischen Behandlung (+ Tamoxifen in beiden Therapiearmen) waren LHRH-Agonisten gleich effektiv, sowohl was das krankheitsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben betrifft.

Anthrazyklin-haltige Chemotherapie

Die erste adjuvante Chemotherapie war das von Bonadonna intensiv studierte CMF-Schema (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil). In der Folge mußten sich die adjuvanten Therapien an diesem Standard messen. Inzwischen geht man davon aus, daß eine Kombinationschemotherapie, die entweder Adriamycin (= Doxorubicin) oder Epirubicin enthält, also sogenannte Anthrazykline, wirkungsvoller ist als CMF. Wenn man einmal von den Taxankombinationen (siehe unten)

absieht, sind sechs Zyklen einer Kombination mit 5-Fluorouracil, also das FAC- oder FEC-Schema am effektivsten. Die Zyklen werden alle drei Wochen gegeben. Die Adriamycin-Dosis sollte hierbei 60 mg/m^2 und die Epirubicin-Dosis 90 mg/m^2 betragen, da die Dosisdichte für die Wirksamkeit der Chemotherapie eine wichtige Rolle spielt. Der bereits mehrfach zitierte EBCTCG-Bericht (EBCTCG 2005) illustriert die eindrucksvolle Verbesserung der Prognose durch eine Anthrazyklin-haltige Chemotherapie nach fünfzehn Jahren Nachbeobachtung.

In Tabelle 7 sind einige Therapieschemata aufgeführt, und es werden Hinweise für die Indikationsstellung gegeben. Das klassische CMF-Schema spielt durchaus noch eine Rolle, sollte aber auf ältere Patientinnen mit kardialer Vorbelastung beschränkt bleiben, wenn Anthrazykline kontraindiziert sind. Im Einzelnen muß entschieden werden, ob man sich nicht auf eine viermalige Gabe von AC oder EC beschränkt. Diese nur circa zwölf Wochen dauernde Therapie dürfte der CMF-Behandlung, die fast ein halbes Jahr in Anspruch nimmt, gleichwertig sein.

Durch die Kombination von AC/EC mit CMF wird eine Verlängerung der Therapiedauer angestrebt bei jedoch besserer Verträglichkeit im Vergleich zu sechs Zyklen FAC/FEC. Andererseits scheint AC/EC + CMF dem reinen CMF-Schema überlegen zu sein (Poole et al. 2003).

Taxane

Paclitaxel

(Taxol[®], Paclitaxel-GRY[®], Paclitaxel Mayne[®], Paclitaxel-ratiopharm[®], NeoTaxan[®], Ribotax[®], Taxomedac[®])

Henderson et al. (Henderson et al. 2003) randomisierten 3121 Patientinnen mit nodalpositivem Mammakarzinom zwischen einer Chemotherapie mit Adriamycin und Cyclophosphamid (AC) über vier Zyklen und einem Schema, welches nach vier Zyklen AC von vier Zyklen Paclitaxel mit einer Dosis von 175 mg/m^2 gefolgt wurde. Außerdem wurde die Adriamycin-Dosis zwischen 60 mg/m^2 , 75 mg/m^2 und 90 mg/m^2 variiert. Während sich die Dosisescalation des Doxorubicins nicht auswirkte, fanden sich signifikant bessere Behandlungsergebnisse durch die zusätzliche Gabe von Paclitaxel. Nach fünf Jahren betrug das krankheitsfreie Überleben 70 % in der mit Paclitaxel behandelten Gruppe und 65 % bei den ausschließlich mit AC behandelten Patientinnen. Die Fünfjahresüberlebensrate wurde von 77 % auf 80 % verbessert.

Die Veröffentlichung der ersten Interimsanalyse in Abstractform führte in den USA rasch zu einer adjuvanten Zulassung. In Deutschland wurde die Zulassung erst im Sommer 2005 erteilt. Die Daten von Henderson et al. (Henderson et al. 2003) sind durchaus kritikwürdig. Henderson schreibt wörtlich: *„These two studies taken together still do not rule out the possibility that eight cycles of CA [Cyclophosphamid und Adriamycin] might be as effective as the sequence described here.“* Nichtsdestotrotz wäre die Paclitaxel-Kombination einer AC-Behandlung über acht Zyklen vorzuziehen aufgrund der besseren Verträglichkeit. Man hätte sich nachträglich ein Studienkonzept gewünscht, in dem der Chemotherapiestandard FAC mit dem Paclitaxel-Schema verglichen wird (siehe unten). Hinzu kommt, daß in der Subgruppenanalyse nur eine minimale Verbesserung der Prognose bei solchen Patientinnen erreicht wurde, die

hormonsensitive Tumore hatten und mit Tamoxifen weiterbehandelt worden waren.

Burnell et al. (Burnell et al. 2006) verglichen in einer dreiarmligen Studie das beschriebene „Henderson-Schema“ (4 Zyklen AC gefolgt von 4 Zyklen Paclitaxel) mit dem in Kanada (und Deutschland) üblichen FEC-Schema sowie einem dosisintensivierten EC-Schema gefolgt von vier Zyklen Paclitaxel. Es zeigte sich, daß beide Schemata der Kombination 4 x AC gefolgt von 4 x Paclitaxel überlegen waren bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 30,4 Monaten.

Möbus et al. (Moebus et al. 2006) integrierten Paclitaxel in ein dosisdichtes Applikationsschema zusammen mit Epirubicin und Cyclophosphamid (ETC). Inzwischen liegen die Daten für eine mediane Nachbeobachtungszeit von 62 Monaten vor. Hierbei handelte es sich um Patientinnen mit mindestens vier axillären Lymphknotenmetastasen. Das rezidivfreie Überleben nach fünf Jahren betrug im ETC-Arm 70 % im Vergleich zu 62 % im Standardarm (4 x EC, gefolgt von 4 x Paclitaxel, konventionelle Dosierung).

Eine neue Zubereitungsform von Paclitaxel, welches an Albumin-Nanopartikel gebunden ist und dadurch ein günstigeres Lösungsverhalten aufweist als das herkömmliche auf Kastoröl-basierte Paclitaxel, kann höher dosiert werden (260 mg/m^2 alle 3 Wochen), während die Kortison-Prämedikation entfällt. Bisher liegen jedoch nur Erfahrungen bei metastasierter Erkrankung vor (Gradishar et al. 2005). Abraxane[®] ist bisher nur in den USA zugelassen.

Docetaxel

(Taxotere®)

Im Gegensatz zu Paclitaxel wurde Docetaxel in Deutschland bereits Anfang 2005 für die adjuvante Therapie zugelassen. Grundlage hierfür war eine Untersuchung, die nicht die Schwächen der oben zitierten Henderson-Studie (Henderson et al. 2003) hatte. Martin et al. (Martin et al. 2005) randomisierten 1491 Patientinnen mit axillärer Lymphknotenmetastasierung. 38 % der Patientinnen hatten mehr als drei Lymphknotenmetastasen. Sechs Zyklen TAC (Docetaxel 75 mg/m², Adriamycin 50 mg/m², Cyclophosphamid 500 mg/m²) wurden mit sechs Zyklen FAC (5-Fluorouracil 500 mg/m², Adriamycin 50 mg/m², Cyclophosphamid 500 mg/m²) verglichen, also dem bisherigen Standardarm der adjuvanten Chemotherapie. Die Behandlung erfolgte jeweils im Abstand von drei Wochen. Nach 55 Monaten lag das krankheitsfreie Überleben im TAC-Arm bei 75 % gegenüber 68 % im FAC-Arm. Der Vorteil für TAC-behandelte Patientinnen war auch bei der Subgruppenanalyse nachweisbar. Am meisten profitierten Patientinnen mit einem bis drei befallenen Lymphknoten. Erwartungsgemäß war die Rate an schweren Neutropenien (Grad 3 und 4) im TAC Arm mit 66 % im Vergleich zu 49 % im Kontrollarm signifikant höher (febrile Neutropenien 25 % versus 3 %). Bei TAC-Chemotherapie ist daher eine prophylaktische Gabe von GCSF und einem Antibiotikum (z.B. Ciprofloxacin) zu notwendig (siehe Fachinformation zu Docetaxel).

Ob der adjuvante Einsatz von Docetaxel auch bei Patientinnen ohne axilläre Lymphknotenmetastasen sinnvoll ist, wird derzeit noch in Studien geprüft. Interessant ist in diesem Zusammenhang die Studie von Jones et al. (Jones et al. 2006), bei der auf ein Anthrazyklin ganz verzichtet wurde. Hierbei wurden vier

Kurse AC (60/600) mit vier Kursen Docetaxel und Cyclophosphamid (75/600) verglichen. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren war das krankheitsfreie Überleben im Docetaxel-Arm signifikant besser (85 % versus 80 %). Das Gesamtüberleben war allerdings nicht signifikant beeinflusst (90 % versus 87 %). Ein solches „TC-Schema“, welches nicht die Gefahr schwergradiger kardialer Probleme birgt, wäre auch für zukünftige Studien in Kombination mit Trastuzumab interessant.

Vergleich von Paclitaxel und Docetaxel

Anlässlich des San Antonio Breast Cancer Symposiums 2005 wurde eine Zwischenauswertung des North American Intergroup Trials E1199 vorgestellt (Sparano et al. 2005¹²). Alle Patientinnen erhielten vier Zyklen einer Chemotherapie mit Adriamycin und Cyclophosphamid. Anschließend wurde randomisiert zwischen Paclitaxel alle 3 Wochen (175 mg/m² für 4 Zyklen) bzw. wöchentlich (80 mg/m² für 12 Zyklen) und Docetaxel alle 3 Wochen (100 mg/m² für 4 Zyklen) bzw. wiederum wöchentlich (35 mg/m² für 12 Zyklen). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 46,5 Monaten fanden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens, weder was die Wahl des Taxans noch was das Dosierungsschema betraf. Tendenziell schien die wöchentliche Paclitaxel-Gabe wirksamer zu sein als die dreiwöchentliche Dosierung. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant (p=0,06).

¹² Video und Audio-Webcast unter <http://65.110.82.117/sabcs/index.html>

Trastuzumab (Herceptin®)

Eine faszinierende und zukunftsweisende Entwicklung auf dem Gebiet der Behandlung des Mammakarzinoms ist zweifellos die Entwicklung des humanisierten monoklonalen Antikörpers Trastuzumab. Der Antikörper ist gegen die extrazelluläre Domäne des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors-2 („*Human Epidermal Growth Factor Receptor*“, HER-2) gerichtet. Circa 20 % bis 25 % aller Mammakarzinome überexprimieren diesen Faktor. Einerseits stellt die Amplifikation¹³ oder Überexpression von HER-2 einen ungünstigen Prognosefaktor dar, welcher nach den Sankt Gallener Empfehlungen von 2005 auch für die adjuvante Therapieentscheidung herangezogen werden sollte. Andererseits hat der monoklonale Antikörper Trastuzumab einen antiproliferativen Effekt. Hierfür ist ein durch „Natural Killer Cells“ vermittelter zytotoxischer Effekt verantwortlich, welcher sich bei neoadjuvant behandelten Patientinnen in vivo nachweisen läßt (Arnould et al. 2006). Da Taxane und hier vor allem Docetaxel die NK-Zellaktivität steigern, führt die Kombination mit Trastuzumab zu einem synergistischen Effekt.

Im August 2000 wurde Trastuzumab in Deutschland zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms zugelassen. Es lag nahe, den Antikörper auch adjuvant einzusetzen. Insgesamt wurden hierfür fünf Studien initiiert. Als Auswahlkriterium diente der immunhistochemische Nachweis der

HER2-Überexpression mit immunhistochemischen Methoden (Färbeintensität 3+) oder eine positive Fluoreszenz in situ Hybridisierung (in der BCIRG006 Studie). Die Aussagekraft der adjuvanten Trastuzumab-Studien steht und fällt mit der Qualität dieser Bestimmungen, die in speziellen Referenzlabors durchgeführt wurden. Bei allen fünf adjuvanten Trastuzumab-Studien liegen Zwischenauswertungen vor. Teile der NSABP-B31 und der NCCTG N9831 wurden zu diesem Zweck zusammengefaßt und gemeinsam ausgewertet (Romond et al. 2005¹⁴). Darüberhinaus gibt es zwei Zwischenauswertungen der HERA Studie (Piccart-Gebhart et al. 2005 und Smith et al. 2006¹⁵), welche beide die Behandlung für die Dauer eines Jahres betreffen. Ergebnisse der BCIRG006-Studie (Slamon et al. 2005¹⁶) wurden auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium im Dezember 2005 vorgestellt und liegen in Abstract-Form bzw. als „webcast“ vor. Die BCIRG 006 Studie wurde anlässlich des Symposiums im Dezember 2006 aktualisiert (Slamon et al. 2006). Die mediane Nachbeobachtungszeit beträgt mittlerweile 36 Monate.

Hortobagyi (Hortobagyi 2005) schreibt in dem Editorial des *New England Journal of Medicine*, in dem die

¹³ Das HER-2 Gen ist auf dem kurzen Arm des Chromosoms 17 lokalisiert. Eine Mutation, die dazu führt, daß zahlreiche Genkopien vorhanden sind und damit indirekt zu einer Überexpression von HER-2 führt, wird als Amplifikation bezeichnet. Diese Amplifikation kann mit Hilfe der Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) nachgewiesen werden.

¹⁴ freier Volltext unter <http://content.nejm.org/cgi/reprint/353/16/1673.pdf>; siehe auch die kritische Diskussion der im „New England Journal of Medicine“ erschienen Artikel (Gilbert SG, et al:

Trastuzumab in breast cancer (correspondence) N Engl J Med 354: 640-644 (2006))

¹⁵ Mit dem Titel „*Trastuzumab following adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (HERA-trial): disease-free and overall survival after 2 year median follow-up*“ während der ASCO-Tagung 2006 im Rahmen einer „*Scientific Special Session*“ vorgestellt. Die zugehörigen Powerpoint-Folien sind von der Firma Roche verfügbar.

¹⁶ Video und Audio-Webcast unter <http://65.110.82.117/sabcs/index.html>

Zwischenauswertungen von NSABP-B31/NCCTG N9831 sowie der HERA-Studie erschienen sind, wörtlich: *“The results are simply stunning.”* Die absolute Reduktion der Rezidivwahrscheinlichkeit liegt in der Größenordnung von 6,3 % nach drei Jahren (HERA-Studie) und 18 % nach vier Jahren (NSABP-B31/NCCTG N9831). Eine solche dramatische Risikoreduktion in der adjuvanten Situation wurde bisher nur bei Patientinnen mit hormonsensitiven Tumoren erreicht, die über fünf Jahre mit Tamoxifen behandelt worden waren.

Tabelle 6 faßt die Merkmale und Ergebnisse der fünf adjuvanten Trastuzumab-Studien zusammen. Während für NSABP-B31 nur Patientinnen mit nodalpositivem Mammakarzinom rekrutiert wurden, wurden für die NCCTG N9831 Studie nachträglich auch Patientinnen ohne Lymphknotenmetastasen zugelassen, wenn ein hohes Risikoprofil vorlag. N0-Patientinnen machten jedoch nur 5,7 % des Kollektivs aus. Dagegen hatten in der HERA Studie circa ein Drittel der Patientinnen keine Lymphknotenmetastasen. Auch die BCIRG006-Studie und die FinHer-Studie (Joensuu et al. 2006) rekrutierten Patientinnen mit N0-Status.

Die adjuvante Chemotherapie bestand in der NSABP-B31/NCCTG N9831 Auswertung in einer Kombination von Anthrazyklinen und Paclitaxel angelehnt an das Henderson-Schema (Henderson et al. 2003), wobei die Trastuzumab-Gabe zeitgleich mit der Paclitaxel-Chemotherapie erfolgte. In der HERA Studie wurde die Chemotherapie nicht vorgeschrieben. Es wurde lediglich gefordert, daß überhaupt eine Chemotherapie gegeben wurde und hiervon mindestens vier Zyklen. Die Randomisierung fand erst nach Abschluß der Chemotherapie statt. In der

BCIRG006 Studie wurde Docetaxel anstelle von Paclitaxel gegeben.

Trastuzumab wurde bei den fünf Studien in einer wöchentlichen Dosis von 2 mg/kg gegeben oder aber in einer Dosis von 6 mg/kg alle drei Wochen. Beide Dosierungen hatten sich in der metastasierten Situation als gleich effektiv erwiesen. Die Therapiedauer betrug ein Jahr bei drei dieser Studien. Die bisherigen Zwischenauswertungen der HERA Studie beziehen sich ebenfalls auf die einjährige Therapiedauer.

Selbst nach der kurzen Nachbeobachtungszeit von zwei bzw. einem Jahr zeigt sich in beiden bisher in Artikelform publizierten Zwischenauswertungen eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens, des Anteils der Patientinnen, die keine Fernmetastasen entwickelten sowie – im Falle der gemeinsamen Auswertung NSABP-B31/NCCTG N9831 – eine Verbesserung der Überlebensrate. In der Subgruppenanalyse wurde deutlich, daß der therapeutische Nutzen unabhängig war vom Alter der Patientinnen, der Tumorgröße, der Zahl positiver Lymphknoten¹⁷ sowie vom Östrogenrezeptorstatus. Dies hat sich auch in der aktuellen Auswertung von Smith et al. (siehe oben) für die HERA-Studie sowie von Slamon et al. (Slamon et al. 2006) für die BCIRG 006 Studie bestätigt.

Bei allen adjuvanten Trastuzumab-Studien wurde besonderer Wert auf die Dokumentation der Nebenwirkungen gelegt. Im Falle von Trastuzumab gilt eventuellen kardialen Problemen besondere Aufmerksamkeit, zumal bei

¹⁷ Allerdings kann zur Gruppe der nodalnegativen Patientinnen noch keine Aussage gemacht werden. Hier handelte es sich lediglich um 191 Patientinnen, und nur bei drei Patientinnen war ein „Ereignis“ eingetreten.

NSABP-B31/NCCTG N9831 jeweils eine Chemotherapie mit Adriamycin vorausgegangen war und auch bei der HERA Studie die überwiegende Zahl der Patientinnen mit Anthrazyklinen vorbehandelt war. In der Tat fanden sich in allen Studien signifikant häufiger Kardiomyopathien des Schweregrads 3 und 4 unter Trastuzumab-Behandlung. Lediglich in der BCIRG006-Untersuchung war die kardiale Komplikationsrate im Therapiearm Carboplatin/Docetaxel/Trastuzumab nicht erhöht. Die höchste Rate an Kardiomyopathien bei Trastuzumab-Behandlung war in der BCIRG006 Studie zu verzeichnen, wenn Anthrazykline und Trastuzumab sequentiell verabreicht wurden. Jedoch liegt das Risiko schwerwiegender kardialer Komplikationen immer noch deutlich unterhalb der 4 %-Marke, was als oberste Grenze einer akzeptablen Rate an Kardiomyopathien durch Trastuzumab angesehen wird, wenn man den potentiellen Nutzen der Therapie berücksichtigt bei einem Kollektiv von Patientinnen, die durch die HER2 Überexpression ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko haben (Hortobagyi 2005).

Dies gilt auch für den Fall, daß man sich für ein dosisdichtes Anthrazyklin-Schema entscheidet. Dang et al. (Dang et al. 2006) untersuchten bei 70 Patientinnen die kardialen Auswirkungen einer dosisdichten Anthrazyklin-haltigen Dosierung (AC alle zwei Wochen) gefolgt von vier Zyklen Paclitaxel in Kombination mit Trastuzumab (alle drei Wochen für die Dauer eines Jahres). Bei einer Nachbeobachtungszeit von dreizehn Monaten trat lediglich bei einer Patientin eine Herzinsuffizienz auf, was jedoch problemlos medikamentös beherrscht werden konnte.

Es erscheint so zu sein, daß Trastuzumab-bedingte Kardiomyopathien im

Behandlungszeitraum auftreten und eine hohe Rückbildungstendenz haben. Bevor jedoch noch keine Daten aus einem längeren Beobachtungszeitraum vorliegen, sind solche Überlegungen spekulativ, und Patientinnen mit einer kardialen Erkrankung, auch wenn diese asymptomatisch ist, sollten zur Zeit nicht adjuvant mit Trastuzumab behandelt werden (Hayes u. Picard 2006).

Andere Nebenwirkungen treten vor dem Problem der kardialen Toxizität in den Hintergrund. Romond et al. (Romond et al. 2005) berichten allerdings über zwei Patientinnen mit einer interstitiellen Pneumonie und tödlichem Verlauf.

Im Rahmen der BCIRG006 Studie wurde ein Teil der Patientinnen in einen Carboplatin/Docetaxel/Trastuzumab-Arm randomisiert, um das Problem der kardialen Toxizität durch Anthrazykline zu umgehen. In den beiden bisher vorliegenden Interimanalysen (Slamon et al. 2005 and Slamon et al. 2006) fand sich jedenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Trastuzumab-Armen, wenn die Patientinnen anstelle von Adriamycin und Cyclophosphamid gefolgt von Docetaxel von vornherein mit Trastuzumab parallel zu einer zytostatischen Therapie mit Docetaxel und Carboplatin behandelt wurden.

Bei der Konzipierung der FinHer-Studie (Joensuu et al. 2006) ging man davon aus, daß ein synergistischer Effekt zwischen Docetaxel und Trastuzumab bzw. Vinorelbin und Trastuzumab besteht. Trastuzumab wurde deshalb ausschließlich parallel zu diesen Zytostatika gegeben, also auch nur für die Dauer von neun Wochen. Anschließend erhielten die Patientinnen noch drei Zyklen einer FEC-Chemotherapie. Hierbei war Docetaxel wirksamer als Vinorelbin bezüglich des rezidivfreien Überlebens 91 % versus 86

%). Trotz der im Vergleich zu den anderen adjuvanten Trastuzumab-Studien relativ niedrigen Fallzahl und der kurzen Beobachtungszeit konnte auch hier eine deutliche Verbesserung des rezidivfreien Überlebens nachgewiesen werden. In der mit Trastuzumab behandelten Gruppe wurden signifikant seltener Metastasen beobachtet. Was eine Verbesserung des Gesamtüberlebens betrifft, wurde das Signifikanzniveau allerdings noch nicht erreicht.

Es gibt weitere Anhaltspunkte dafür, daß auch eine kurzdauernde Trastuzumab-Behandlung effektiv ist. Sledge et al. (Sledge et al. 2006) untersuchten im Rahmen einer Pilotstudie (E2198) die kardialen Nebenwirkungen von Paclitaxel in Kombination mit Trastuzumab vor einer Behandlung mit Adriamycin und Cyclophosphamid bei insgesamt 234 HER2-positiven Patientinnen. Hierzu wurde randomisiert zwischen der Gabe von Paclitaxel 175 mg/m² alle drei Wochen für vier Zyklen sowie wöchentlicher Trastuzumab-Infusionen (entsprechend einer 12-wöchigen Therapie mit Trastuzumab) gefolgt von Adriamycin und Cyclophosphamid alle drei Wochen für vier Zyklen. Im zweiten Therapiearm erhielten die Patientinnen Trastuzumab erst nach Abschluß der Chemotherapie und dann für die Dauer von 52 Wochen. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 64 Wochen. Kardiale Nebenwirkungen traten innerhalb des ersten Jahres auf (4 von 7). Nach Ablauf von drei Jahren wurden keine Nebenwirkungen mehr beobachtet. Interessanterweise unterschied sich die Fünfjahresüberlebensrate von 88 % (12 Wochen Trastuzumab) versus 83 % (52 Wochen Trastuzumab) nicht signifikant.

Es ist jedoch sicherlich noch zu früh, um von der derzeit empfohlenen Behandlungsdauer von einem Jahr abzuweichen (siehe unten).

Patientinnen, die im Rahmen der HERA Studie behandelt wurden, litten offenbar seltener unter einer Kardiomyopathie als Patientinnen in den anderen Studien. Dies ist möglicherweise auf die Tatsache zurückzuführen, daß Trastuzumab in der HERA Studie sequentiell verabreicht wurde, während bei NSABP-B31/NCCTG N9831 simultan mit Paclitaxel therapiert wurde. Andererseits wäre denkbar, daß ein synergistischer Effekt zwischen Trastuzumab und Paclitaxel besteht und die Ergebnisse der simultanen Trastuzumab-Gabe langfristig besser sind.

Aufgrund der günstigen Ergebnisse der Zwischenauswertung der adjuvanten Trastuzumab-Studien NSABP-B31/NCCTG N9831 sowie HERA wurde allen Patientinnen im Kontrollarm, deren Chemotherapie noch nicht länger als sechs Monate zurücklag und die eine adäquate kardiale Funktion hatten, eine Behandlung mit Trastuzumab für die Dauer eines Jahres angeboten.

Seit Juni 2006 ist Trastuzumab nun auch offiziell für den adjuvanten Einsatz zugelassen (Tabelle 8). Voraussetzung für die adjuvante Trastuzumab-Gabe ist neben der HER2-Positivität der primäre Einsatz einer Chemotherapie. Auch N0-Patientinnen dürfen behandelt werden. Eine Altersbeschränkung gibt es nicht.

Die Behandlungsdauer sollte ein Jahr betragen. Das Behandlungsintervall beträgt in der Regel drei Wochen (Beginn mit 8 mg/kg Körpergewicht, dann 6 mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen). Man darf sich jedoch auch an dem Dosierungsschema der NCCTG N9831 Studie orientieren. Hier wurde Trastuzumab nach vier Zyklen AC wöchentlich verabreicht parallel zur ebenfalls wöchentlichen Paclitaxel-Gabe.

Es gibt jedoch auch kritische Stimmen, die sich auf die relativ kurzen

Nachbeobachtungszeiten der Studien beziehen. Die Erfahrung aus anderen Studien hat gezeigt, daß frühe Ergebnisse nicht notwendigerweise Rückschlüsse auf Langzeitergebnisse zulassen. Neyt et al. (Neyt et al. 2005) führten eine Kosten-Nutzen-Analyse basierend auf dem Konzept der BCIRG006 Studie durch. Auch unter Berücksichtigung des relativ teureren Medikaments Docetaxel würden 75 % bis 79 % der Kosten auf Trastuzumab entfallen. Alles wird davon abhängen, wie effektiv sich Trastuzumab langfristig erweist und/oder ob von der Herstellerfirma Preisnachlässe gewährt werden.

Demnach wird man immer individuell und gemeinsam mit der betroffenen Patientin entscheiden müssen und nach genauester Aufklärung über die fehlende Langzeiterfahrungen, sowohl was den Nutzen der Therapie als auch deren kardiale Auswirkungen betrifft.

Reihenfolge adjuvanter Therapiemaßnahmen

Die Kombination bestimmter adjuvanter Therapiemaßnahmen verbietet sich aufgrund der gesteigerten Nebenwirkungsraten. So ist es nicht sinnvoll, während einer Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie eine Bestrahlung durchzuführen, die während einer CMF-Therapie dagegen durchaus toleriert wird.

Es ist denkbar und durch in vitro Studien seit langem nachgewiesen, daß sich einzelne Therapiemaßnahmen ungünstig beeinflussen können. Durch die endokrine Behandlung werden die Tumorzellen möglicherweise in einen Ruhezustand überführt, so daß sie von einer simultanen Chemotherapie weniger gut angreifbar sind. In der Tat konnten Albain et al. (Albain et al. 2002) im

Rahmen des amerikanischen Intergroup Trial 0100 einen ungünstigen Effekt feststellen, wenn Tamoxifen und Anthrazyklin-Chemotherapie gleichzeitig verabreicht wurden. Zu den sequentiell behandelten Patientinnen zeigte sich langfristig eine signifikante Verminderung des krankheitsfreien Überlebens. Aufgrund dieser Daten sollte man deshalb die Tamoxifen-Behandlung erst nach Abschluß der Anthrazyklin-Chemotherapie beginnen. Es ist naheliegend und sicherlich nicht von Nachteil, jegliche adjuvante endokrine Therapie erst nach Abschluß der jeweiligen Chemotherapie zu beginnen, auch wenn es sich zum Beispiel um CMF handelt.

Dagegen scheint die gleichzeitige Gabe von Tamoxifen während der Strahlenbehandlung keinen ungünstigen Einfluß auf die lokale oder systemische Rezidivrate zu haben. Pierce et al. (Pierce et al. 2005) werteten hierzu Daten des Intergroup Trials 0102 aus. Hier wurde bei einem Teil der Patientinnen die Bestrahlung vor Chemotherapie (nach dem FAC-Schema) und Tamoxifen durchgeführt. Diese Gruppe wurde mit den Patientinnen verglichen, die zuerst die Chemotherapie erhielten und anschließend die Bestrahlung und gleichzeitig Tamoxifen. Die Zehnjahresüberlebensraten bzw. das rezidivfreie Überleben unterschieden sich nicht signifikant.

Da durch die Chemotherapie eventuell noch vorhandene Tumorzellen im Körper abgetötet werden sollen, während die Strahlenbehandlung zunächst nur eine lokale Wirkung entfaltet und darüberhinaus ein verzögerter Beginn der Strahlentherapie nicht nachteilig zu sein scheint (Benchalal et al. 2005), führt man üblicherweise zunächst die Chemotherapie und dann die Bestrahlung durch.

Die bisher vorliegenden Daten zum adjuvanten Einsatz von Trastuzumab lassen noch keine Deutung zu, ob eine sequentielle oder gleichzeitige Gabe des Trastuzumabs sinnvoll ist. Die Ergebnisse der NCCTG N9831 Studie legen zumindest nahe, daß die gleichzeitige Gabe von Paclitaxel und Trastuzumab über einen synergistischen Effekt günstiger sein könnte (Romond et al. 2005).

Abbildung 2 faßt die Sequenz adjuvanter Therapiemaßnahmen schematisch zusammen.

Computergestützte Entscheidungshilfe

Im Jahre 2001 stellten Ravdin et al. ein statistisches Programm vor, mit Hilfe dessen krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben berechnet werden konnte nach Eingabe der individuellen Prognoseparameter (Ravdin et al. 2001). Inzwischen wurde das Programm mehrfach überarbeitet und ergänzt und liegt aktuell seit dem 28.12.05 in Version 8.0 vor. Als Grundlage der Berechnungen dient zum einen das vom amerikanischen „National Cancer Institute“ betriebene Krebsregister SEER¹⁸ („Surveillance Epidemiology and End Results“), welche circa 26 % der Bevölkerung erfaßt und zum anderen die bereits mehrfach zitierte Metaanalyse der EBCTCG (EBCTCG 2005).

Olivotto et al. (Olivotto et al. 2005) nahmen eine Validierung an einem unabhängigen Kollektiv vor und stellten die Zuverlässigkeit des Programms unter Beweis. Lediglich bei Patientinnen, die sind jünger als 35 Jahre oder bei Vorliegen zusätzlicher ungünstiger Prognosekriterien wie Lymphangiosis oder Hämangiosis carcinomatosa

tendierte das Programm zu einer Überbewertung der Überlebensdaten.

Die Berechnungen können online über die Webadresse www.adjuvantonline.org erfolgen. Das Programm ist auch als Entscheidungshilfe für die Patientin gedacht. Leider ist bisher keine deutschsprachige Version verfügbar.

In Abbildung 3 und 4 sind zwei kontrastierende Beispiele mit sehr niedrigem bzw. sehr hohem Rezidivrisiko aufgeführt.

Bei dem Beispiel einer Patientin mit niedrigem Risiko (pT1a/b pN0 M0, G1, ER+) beträgt die Zehnjahresüberlebensrate 93,4 %. Nur 1,0 % der Patientinnen würden am Mammakarzinom sterben, 5,6 % aufgrund einer anderen Ursache. Der Nutzen einer adjuvanten Therapie ist bei der ohnehin sehr guten Prognose minimal: Durch Tamoxifen wird das Gesamtüberleben um 0,3 % verbessert, durch die CMF-Chemotherapie um 0,1 % und durch beide Therapiemaßnahmen um 0,4 %. Bei dieser Konstellation ist demnach weder eine Chemotherapie noch eine Tamoxifen-Behandlung indiziert.

In Abbildung 4 wurde das Beispiel einer 35-jährigen Patientin gewählt mit ungünstigen Tumorparametern (pT2 pN2a M0, G3, ER-). Ohne Therapie beträgt die Zehnjahresüberlebensrate nur 33,6 %. Eine endokrine Therapie bringt bei negativem Rezeptorstatus erwartungsgemäß keinen Vorteil. Durch die Anthrazyklin-haltige Chemotherapie wird die Überlebensrate deutlich verbessert, wenn diese auch mit 52,8 % noch ungenügend ist. Die Therapie der Wahl wäre hier eine Behandlung nach dem FAC- oder FEC-Schema – besser noch unter Einschluß eines Taxans (TAC-Schema) Daran anschließend würde man eine Bestrahlung der

¹⁸ www.seer.cancer.gov

Restbrust bzw. – im Falle einer Mastektomie - der Thoraxwand durchführen unter Einbeziehung der Lymphabflußgebiete aufgrund der zahlreichen axillären Lymphknotenmetastasen. Eine endokrine Therapie (GnRH-Analagon, Tamoxifen) ist bei komplett negativem Hormonrezeptorstatus nicht sinnvoll. Allenfalls käme die Behandlung mit einem GnRH-Analagon während der Chemotherapie in Betracht mit dem Ziel, die Ovulation zu unterdrücken und so einen gewissen Schutz der Ovarien zu bewirken (Blumenfeld 2001).

Mit Hilfe dieses Programms ist noch keine Risikoberechnung für die adjuvante Trastuzumab-Behandlung möglich, da die bisherigen Studienergebnisse keine ausreichende statistische Grundlage bilden können. Dennoch haben die Autoren von adjuvantonline eine spekulative Rechnung aufgestellt und Zehnjahresüberlebensraten für unterschiedliche Stadien (Tabelle 9) ermittelt. Nach diesen Berechnungen wäre eine Trastuzumab-Behandlung bei kleinen Tumoren unter zwei Zentimeter Durchmesser ohne axillären Lymphknotenbefall von fraglichem Wert. Das Risiko einer Kardiomyopathie läge in diesem Beispiel bei 5 %. Diese würde sich bei zwei Drittel der Patientinnen innerhalb eines halben Jahres zurückbilden. Doch es sei nochmals betont, daß diese Berechnung einen stark spekulativen Charakter hat. Die langfristigen Effekte der Trastuzumab-Behandlung sind unbekannt, sowohl was den therapeutischen Nutzen als auch die Komplikationen betreffen.

Die konkrete Therapieentscheidung: Sankt Gallener Empfehlungen von 2007

Aufgrund der großen Zahl an Daten und Einzelinformationen einerseits und aufgrund des Fehlens einer unmittelbaren Erfolgskontrolle ist die Auswahl einer adjuvanten Therapie eine komplexe Angelegenheit, welche am besten von mehreren Ärzten getroffen wird. Das ideale Forum hierfür ist eine interdisziplinär mit Gynäkologen, internistischen Onkologen, Strahlentherapeuten und Pathologen besetzte Tumorkonferenz. Ohne die persönliche Kenntnis der Wünsche und Lebensumstände einer Patientin ist natürlich keine eigentliche Therapieentscheidung möglich sondern lediglich eine Therapieempfehlung, die als Leitlinie und Gesprächsgrundlage zwischen dem behandelnden Arzt und der betroffenen Patientin dient.

Idealerweise führt die Therapieempfehlung der Tumorkonferenz zur Teilnahme an einer Phase III Studie. Falls dies nicht möglich ist, können die Sankt Gallener Empfehlungen als Entscheidungsgrundlage dienen.

Die alle zwei Jahre stattfindende Konferenz in Sankt Gallen in der Schweiz versucht im Rahmen einer öffentlichen Konsensuskonferenz praktische Empfehlungen aufgrund des aktuellen Stands der Studienergebnisse zu machen. Behandlungsschemata betrifft, sei auf die vorangehenden Tabellen verwiesen.

Nachfolgend ein Bericht von der letzten Konferenz im März 2007: In diesem Jahr konnte die Sankt Gallener Konferenz zur Primärbehandlung des Mammakarzinoms ihr zehntes Jubiläum feiern mit circa 4000 Teilnehmern aus mehr als achtzig Ländern. Das erste Sankt Gallener Treffen fand 1978 mit gerade einmal 79 Teilnehmern statt und war von Herrn Professor Senn (Abbildung 1) einberufen worden zur

Diskussion der ersten Studienergebnisse zur adjuvanten Therapie. Das heute allgemein akzeptierte Konzept der adjuvanten Behandlung war damals stark umstritten und wie Senn sagt „...hatte man uns doch in den Anfangsjahren aus Kreisen der Chirurgie und medizinischen Onkologie den baldigen Untergang dieser unnötigen, ja sogar unethischen medikamentösen Zusatzbehandlungen beim operablen Brustkrebs prophezeit.“

Daß sich die Sankt Gallener Konferenz zusammen mit dem jährlich stattfindenden „San Antonio Breast Cancer Symposium“ (www.sabcs.org) und den Jahrestagungen der Amerikanischen Gesellschaft für Onkologie (www.asco.org) zu einer der ganz großen und international beachteten Veranstaltungen entwickelt hat, ist der starken klinischen sowie praxisbezogenen Ausrichtung zu verdanken.

1988 wurde das erste sogenannte Konsensustreffen durchgeführt. Am letzten Tag der Konferenz ist das Auditorium voll besetzt und ein Expertenforum macht den Versuch, aufgrund der vorgetragenen aktuellen Forschungsergebnisse konkrete Konsequenzen für die Patientenbetreuung zu ziehen.

Keine Leitlinien sondern Expertenmeinungen

Wie auch diesmal von Aaron Goldhirsch, der zusammen mit William Wood von der Emory-Universität in Atlanta das Konsensustreffen leitete, betont wurde, handelt es sich keineswegs um die Aufstellung von neuen Leitlinien, sondern vielmehr um Expertenmeinungen zu alltäglichen klinischen Situationen, welche sich oft noch in den Grauzonen der medizinischen Erkenntnis bewegen.

Die letzten Sankt Gallener Empfehlungen aus dem Jahre 2005

wurden im gleichen Jahr von Goldhirsch (Goldhirsch et al. 2005) veröffentlicht, mußten aber im Oktober 2006 aufgrund aktueller Daten ergänzt werden (Goldhirsch et al. 2006). Die Publikation der Sankt Gallener Konsensusempfehlungen von 2007 wird im Laufe dieses Jahres in der Zeitschrift „The Breast“ erscheinen. Seit 2001 veröffentlicht der Omnimedverlag in seiner Zeitschrift „gyn Praktische Gynäkologie“ eine Zusammenfassung der Konsensusdebatte, welche jeweils unmittelbar im Anschluß an den Kongreß erscheint. Besonderen Wert wird hierbei auf die Unabhängigkeit von der pharmazeutischen Industrie gelegt.

Eine noch ausführlichere und regelmäßig aktualisierte Dokumentation der adjuvanten medikamentösen Therapie des Mammakarzinoms ist über den digitalen Server der Universität Münster abrufbar¹⁹.

Tabelle 1 gibt die Zusammensetzung des diesjährigen Expertengremiums wieder. Deutschland war durch Kaufmann aus Frankfurt und Possinger aus München vertreten. Im Rahmen der knapp vierstündigen Konsensuskonferenz wurde über 150 Fragen zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms abgestimmt²⁰.

Biologische Faktoren statt klassischer Prognosekriterien

Im Jahre 2005 wurden erstmals molekularbiologische Faktoren in Form des Hormonrezeptorstatus als primäres Auswahlkriterium für die adjuvante Therapie gewählt, während die

¹⁹ Lellé, Ralph J.. Die adjuvante medikamentöse Therapie des Mammakarzinoms. URN: [urn:nbn:de:hbz:6-51649300347](http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:hbz:6-51649300347). URL: <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:hbz:6-51649300347>.

²⁰ Eine vollständige Zusammenstellung der Konsensus-Abstimmungen ist unter www.lellenet.de abrufbar (Paßwort und Benutzername lauten „medizin“).

klassischen Prognosekriterien wie zum Beispiel Tumorgroße, axillärer Lymphknotenstatus oder histologischer Differenzierungsgrad erst in zweiter Linie herangezogen werden. Bezüglich des endokrinen Status wurde eine Einteilung in drei Gruppen vorgenommen: hormonsensibel, nicht hormonsensibel und fraglich hormonsensibel (Tabelle 2).

Die Einbeziehung molekularbiologischer Eigenschaften hat sich 2007 fortgesetzt, nachdem dem HER2-Status inzwischen eine ganz wesentliche Bedeutung zukommt: Aufgrund der Zwischenauswertungen der adjuvanten Trastuzumab-Studien sollten Patientinnen mit HER2 Überexpression, die in die mittlere bis hohe Risikokategorie eingeordnet werden, mit Trastuzumab (Herceptin[®]) behandelt werden.

Darüberhinaus gibt der HER2-Status eine Entscheidungshilfe bei der Auswahl der Chemotherapie. Pritchard et al. (Pritchard et al. 2006) konnten zeigen, daß eine Anthrazyklin-haltige Chemotherapie bei HER2-Überexpression zu einer Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens führt, während bei HER2-negativen Patientinnen, die mit CEF (Cyclophosphamid, Epirubicin, 5-Fluorouracil) an Stelle von CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil) behandelt werden, die Prognose nicht verbessert wird.

Ein besonderes Problem stellt in diesem Zusammenhang die Gruppe der sogenannten „triple negativen“ Tumore dar. Diese sind sowohl für Östrogen- und Progesteronrezeptoren als auch HER2 negativ und machen circa 15 % der Mammakarzinome aus (Cleator et al. 2007). Solche Tumore stellen eine besondere Herausforderung für die „target-orientierte“ Forschung und Therapie dar.

Risikogruppen bestätigt

Die im Jahre 2005 vorgenommene Einteilung in die drei Gruppen „niedriges, mittleres und hohes Risiko“ und die hierfür verwendeten Kriterien wurde von den Mitgliedern der Konsensuskonferenz einstimmig akzeptiert und fortgeschrieben. Die Empfehlungen zum Einsatz endokriner Therapien bzw. von Chemotherapien entspricht demnach im Großen und Ganzen den im Jahre 2005 aufgestellten Kriterien, welche durch die Indikation zur adjuvanten Trastuzumab-Behandlung ergänzt worden waren (Goldhirsch et al. 2006; Tabelle 3).

Auswahl der endokrinen Therapie

Tamoxifen und/oder ein GnRH-Analagon bleiben der Standard bei prämenopausalen Patientinnen (Tabelle 4). Die Behandlung mit einem Aromataseinhibitor kommt nur ausnahmsweise in Betracht, wenn eine Unverträglichkeit gegen Tamoxifen besteht.

Bei postmenopausalen Patientinnen sollte dagegen ein Aromataseinhibitor in die endokrine Behandlung integriert werden, entweder primär für die Dauer von fünf Jahren oder nach zwei bis drei Jahren Tamoxifen-Behandlung („switch“). Hinzu kommt die Möglichkeit, die endokrine Therapie bei Patientinnen mit hohem Risiko durch Gabe eines Aromataseinhibitors über die bisher üblichen fünf Jahre hinaus fortzusetzen. Leider wurde bei der Diskussion der Aromataseinhibitoren nicht zwischen den drei verfügbaren Medikamenten und den unterschiedlichen Studienergebnissen differenziert. Tabelle 5 gibt eine gewisse Orientierung anhand des derzeitigen Zulassungsstatus.

Auswahl der Chemotherapie

Mitch Dorsett vom Royald Marsden Hospital in London hatte im Vorfeld des Konsensustreffens eine Internet-basierte Befragung von Brustkrebspezialisten durchgeführt, um die wichtigsten Themen der translationalen Forschung zu identifizieren. Am häufigsten wurde der Wunsch nach einer Erforschung molekularer Strukturen laut, um auf diese Weise Patientinnen identifizieren zu können, die keiner Chemotherapie bedürfen. Zweitwichtigstes Thema wäre die Etablierung bestimmter Eigenschaften von Tumorzellen, welche die Auswahl spezifischer Behandlungsschemata ermöglichen (sequentielle versus kombinierte Behandlung, Therapiedauer, Auswahl von Anthrazyklinen und Taxanen etc). Ganz offensichtlich besteht auf beiden Gebieten noch großer Forschungsbedarf (siehe auch Tabelle 6).

„Targeted Therapy“ – Trastuzumab

Mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Trastuzumab (Herceptin[®]), der gegen die extrazelluläre Domäne des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors-2 gerichtet ist, wurde erstmals das Prinzip der „targeted therapy“ in die adjuvante Behandlung des Mammakarzinoms eingeführt. Lapatinib (Tykerb[®]), ein weiterer Vertreter dieser Substanzgruppe, wird in Kürze zur Therapie des metastasierten Mammakarzinoms zugelassen werden (in Kombination mit Capecitabine) und wurde von einem Teil des Expertengremiums bereits jetzt für die adjuvante Behandlung in Betracht gezogen, falls eine Unverträglichkeit gegen Trastuzumab auftritt.

Prognoseeinschätzung

Anstelle einzelner Prognosefaktoren wurden drei Hilfsmittel zur Prognoseeinschätzung diskutiert: das Computerprogramm „Adjuvant!“ sowie die beiden Genexpressionassays MammaPrint[®] und Oncotype DX[®].

Im Jahre 2001 stellten Ravdin et al. das statistische Programm „Adjuvant!“ vor, mit Hilfe dessen krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben berechnet werden kann nach Eingabe der individuellen klinischen Prognoseparameter (Ravdin et al. 2001; www.adjuvantonline.com). Olivotto et al. (Olivotto et al. 2005) nahmen eine Validierung an einem unabhängigen Kollektiv vor und stellten die Zuverlässigkeit des Programms unter Beweis. Lediglich bei Patientinnen, die sind jünger als 35 Jahre oder bei Vorliegen zusätzlicher ungünstiger Prognosekriterien wie Lymphangiosis oder Hämangiosis carcinomatosa tendiert das Programm zu einer Überbewertung der Überlebensdaten.

An einem gut dokumentierten Kollektiv von 307 Patientinnen, welche keine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13,6 Jahren, konnte gezeigt werden, daß das Genexpressionsassay MammaPrint[®] der holländischen Firma Agendia (www.agendia.com), welches siebzig Gene analysiert, die prognostische Aussage des klinisch/pathologischen Klassifikationssystems übertrifft (Buyse et al. 2006). Diese Daten haben im Februar 2007 zu einer Zulassung des Testsystems durch die amerikanische „Food and Drug Administration“ (FDA) geführt.

Zurzeit wird die MINDACT-Studie durchgeführt („Microarray In Node-negative Disease May Avoid Chemotherapy“)²¹. Falls die Aussagen

21

http://www.breastinternationalgroup.org/downloads/latestnews/27_07_05/MINDACT_trial_overview.pdf

des „Adjuvant!“-Programms und der Genexpressionanalyse diskordant sind, wird durch Randomisierung entweder „Adjuvant!“ oder MammaPrint® zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie herangezogen. Ziel ist es, bei etwa 10 bis 15 % der Patientinnen ohne axilläre Lymphknotenmetastasen eine adjuvante Chemotherapie zu vermeiden, ohne die Langzeitergebnisse zu kompromittieren. Das Genexpressionsassay Oncotype DX® (Habel et al. 2006) analysiert 21 Gene und ist in der Lage, eine Aussage zur Rezidivwahrscheinlichkeit bei Patientinnen mit lymphknotennegativen Tumoren zu machen. Das Testsystem hat gegenüber MammaPrint® den Vorteil, daß die Untersuchung am paraffinfixierten Material durchgeführt werden kann. Die FDA hatte bereits im Jahre 2005 eine Zulassung erteilt. Ein Drittel der Mitglieder der Konsensuskonferenz würden Oncotype DX® zur Entscheidungsfindung heranziehen, wenn es um die Indikation zur Chemotherapie bei lymphknotennegativen Karzinomen geht, welche hormonsensibel und HER2-negativ sind.

Ausblick auf „Sankt Gallen 2009“

Ganz offenkundig wird ein Tagungsintervall von zwei Jahren in Zukunft nicht mehr ausreichen, um für den gesamten Zeitraum gültige Konsensempfehlungen formulieren zu können. Insbesondere die „targeted therapy“ macht rasche Fortschritte und weitere gut verträgliche Substanzen werden Einzug in die adjuvante Therapie halten. Hierzu gehört zum einen der in der metastasierten Situation bewährte Östrogenrezeptor-Blocker Fulvestrant (Faslodex®). Die „Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group“ (ABCSCG 21; siehe www.abscsg.at) führt hierzu eine Studie bei postmenopausalen Patientinnen mit Tumorzellnachweis im Knochenmark durch, welche mit

Fulvestrant ± Anastrozol behandelt werden.

Zum anderen sind adjuvante Studien mit dem dualen Tyrosinkinasehemmer Lapatinib (Tykerb®) in Vorbereitung, entweder ± Trastuzumab bei HER2 Überexpression im Anschluß an eine Anthrazyklin-Chemotherapie (ALTO = Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation Trial; Studie der „Breast International Group“) oder im Vergleich zu einem Placebo – ebenfalls nach erfolgter adjuvanter Chemotherapie und ohne vorherige Trastuzumab-Behandlung (TEACH = Tykerb Evaluation after Chemotherapy; Studie von GlaxoSmithKline <http://www.brustkrebsstudien.com/studien/studien105485.html>)

Abschließend sei nochmals der Appell von Senn, dem Pionier der studienbasierten Therapie des Mammakarzinoms aufgegriffen: „Nehmen Sie in Ihrem Umkreis durch Vermittlung eines interdisziplinären Tumorboards/Brustzentrums mit den Ihnen anvertrauten Patientinnen nach Möglichkeit an laufenden klinischen Studien zur Verbesserung der Primärbehandlung des Mammakarzinoms teil.“

Mit den nachfolgenden Beispielen soll die Anwendung der Tabellen veranschaulicht werden.

Frau J.R. ist 60 Jahre alt und war nie ernsthaft krank gewesen. Im Rahmen des Mammographiescreenings wird eine suspekte Mikroverkalkung in der rechten Brust im oberen äußeren Quadranten diagnostiziert und durch Stanzbiopsie angeklärt. Es findet sich ein invasiv ductales Mammakarzinom hoher Differenzierung. Die Segmentresektion zeigt einen sieben Millimeter großen Tumor. Die Resektionsränder sind tumorfrei. Eine Hämangiosis und Lymphangiosis carcinomatosa sind nicht vorhanden. Östrogen- und Progesteronrezeptoren sind hoch positiv mit jeweils 12 von 12 Punkten nach dem Remmele Score. HER2 ist nicht nachweisbar. 13 axilläre Lymphknoten sind tumorfrei. Die

Untersuchungen zur Ausbreitungsdiagnostik (Röntgenaufnahme des Thorax, Oberbauchsonographie, Skelettszintigraphie) sind unauffällig.

Die Tumorformel in diesem Fall lautet pT1b pN0 cM0, G1, H0, L0, ER+ (12/12), PR+ (12/12), HER2 negativ. Es handelt sich demnach um einen hormonsensitiven Tumor (Tabelle 10) mit einem niedrigen Rezidivrisiko (Tabelle 11). Mit Hilfe des Programms unter www.adjuvantonline.com beträgt die Wahrscheinlichkeit, daß Frau J. am Mammakarzinom stirbt lediglich ein Prozent (Abbildung 3). Bei dieser günstigen Ausgangslage bewirkt eine endokrine oder chemotherapeutische Behandlung nur eine minimale Verbesserung der Prognose von 0,3 (bei Tamoxifen) bzw. 0,1 %.

Auf jeden Fall ist eine Nachbestrahlung der rechten Brust sinnvoll. Da die Patientin postmenopausal ist, stehen folgende medikamentöse adjuvante Therapieoptionen zur Auswahl (Tabelle 12):

- Tamoxifen über fünf Jahre
- Anastrozol über fünf Jahre
- Tamoxifen über zwei oder drei Jahre gefolgt von Exemestan über zwei bzw. drei Jahre (Therapiedauer insgesamt fünf Jahre)
- keine Therapie

Ob man sich letzten Endes für eine endokrine Therapie entscheidet, hängt letztlich von der Bewertung der potentiellen Nebenwirkungen ab durch Arzt und Patientin ab (Tabelle 5).

Frau K.L. ist 33 Jahre alt. Sie tastet selbst einen circa zwei Zentimeter großen derben Knoten im Bereich der linken Mamille. Die Stanzbiopsie zeigt ein schlecht differenziertes invasiv ductales Karzinom. Die Resektion des Tumors ergibt einen Durchmesser von 28 Millimetern. An drei Seiten wird der Resektionsrand erreicht. Bei relativ kleiner Brust entscheidet man sich zu einer modifiziert radikalen Ablatio. Auch im Ablatiopräparat finden sich noch Anteile des invasiven Karzinoms. Der Tumor ist schlecht differenziert und weist eine ausgedehnte

Lymphangiosis carcinomatosa auf. Beide Hormonrezeptoren sind komplett negativ. HER2 ist positiv (DAKO Score 3+). Acht von elf axilläre Lymphknoten aus dem Level I und II sind befallen, zum Teil mit Kapseldurchbruch. Der größte Metastasendurchmesser beträgt fünfzehn Millimeter.

Die Tumorformel lautet hier pT2 pN2a cM0, G3, H0, L1, ER-, PR-, HER2 DAKO 3. Das Karzinom ist nicht hormonsensitiv (Tabelle 10). Das Rezidivrisiko ist hoch bei mehr als vier befallenen Achsellymphknoten und HER2-Überexpression (Tabelle 11). Außerdem ist die Patientin jünger als 35 Jahre. Ohne Therapie beträgt das Mortalitätsrisiko innerhalb von zehn Jahren 65,8 % (Tabelle 4) und würde durch eine Anthrazyklin-haltige Chemotherapie um 19,2 % verbessert. Eine endokrine Therapie (Tamoxifen) hätte bei negativem Hormonrezeptorstatus keinen Effekt. Laut Tabelle 17 sollte demnach eine Anthrazyklinhaltige Chemotherapie gewählt werden, eventuell in Kombination mit einem Taxan. In Frage käme zum Beispiel das TAC-Schema (Tabelle 7). Im Anschluß daran ist eine Bestrahlung der linken Thoraxwand und der axillären und supraclaviculären Lymphabflußgebiete zu empfehlen. Innerhalb von drei Monaten sollte dann die Behandlung mit Trastuzumab erfolgen mit einer initialen Dosis von 8 mg/kg Körpergewicht gefolgt von jeweils 6 mg/kg alle drei Wochen für die Dauer eines Jahres.

Bei den meisten Patientinnen wird die Therapieentscheidung nicht so klar sein wie in diesen beiden Beispielen. Bei der Kategorie „mittleres Risiko“ insbesondere bei prämenopausalen Patientinnen stehen zahlreiche Therapieoptionen zur Verfügung (Tabelle 13). Insbesondere die Entscheidung für oder gegen eine zusätzliche Chemotherapie bedarf einer sorgfältigen Abwägung und die

Berücksichtigung der Wünsche der Patientin, zum Beispiel bezüglich des Auftretens einer Alopezie im Falle einer Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie.

Entscheidungsfindung in besonderen Fällen

Junge Patientinnen mit Mammakarzinom (unter 35 Jahre) sowie ältere Patientinnen (über 70 Jahre) sind nur schwer in die Risiko- und Therapiekategorien einzuordnen, die im Rahmen der Sankt Gallener Konsensuskonferenzen formuliert worden. Vielmehr ist eine Reihe von Aspekten zu beachten, auf die in den folgenden Abschnitten näher eingegangen wird.

Ähnliches gilt für die Behandlung von Patientinnen mit HER2-positiven Tumoren, bei denen ein besonderes Rezidivrisiko besteht. Dies hat einerseits Konsequenzen für die Auswahl der endokrinen und zytostatischen Therapie. Andererseits sollte in jedem Einzelfall geprüft werden, ob eine adjuvante Trastuzumab-Behandlung sinnvoll ist, welche sich nach den bisherigen Zwischenauswertungen als unerwartet effektiv erwiesen hat.

Adjuvante Therapie der jungen Patientin

Brustkrebs tritt nur selten bei jungen Frauen auf. Weniger als 5 % sind jünger als 40 Jahre und weniger als 2 % jünger als 35 Jahre (Aebi 2005). In adjuvanten Studien zur Behandlung prämenopausaler Patientinnen sind weniger als 10 % der Studienteilnehmerinnen jünger als 35 Jahre.

Es ist offensichtlich, dass ein frühes Erkrankungsalter per se einen prognostischen Risikofaktor darstellt,

auch wenn die Ursachen hierfür bisher unklar sind (Pritchard 2007). So treten zum Beispiel häufiger Lokalrezidive auf, sowohl nach brusterhaltender Therapie als auch nach Ablatio. Aus diesem Grund sollte eine Bestrahlung der Thoraxwand nach Mastektomie in Betracht gezogen werden. Nach brusterhaltender Operation wird in der Regel ein zusätzlicher Boost mit 16 Gy im Bereich des Tumorbetts gegeben.

Wie oben ausgeführt führt die Unterdrückung der Ovarialfunktion zu einem ähnlich günstigen adjuvanten Effekt wie eine adjuvante Chemotherapie. Denn sehr wahrscheinlich wirkt eine Chemotherapie nur indirekt über die Ausschaltung der Ovarialfunktion. Hieraus folgt, dass eine Unterdrückung der Ovarialfunktion zum Beispiel mit Goserelin nach einer Chemotherapie, die zu einer dauerhaften Amenorrhoe geführt hat, keinen zusätzlichen Vorteil bringt.

Anders sieht es mit der adjuvanten Tamoxifen-Behandlung aus. Zwar führt die alleinige Gabe von Tamoxifen bei jungen Frauen sehr viel seltener zu einer Amenorrhoe als bei älteren Patientinnen. Dennoch ist der Einfluss von Tamoxifen auf das krankheitsfreie Überleben nicht altersabhängig. Colleoni et al zeigten in der kürzlich veröffentlichten Studie der IBCSG („*International Breast Cancer Study Group*“), dass Tamoxifen bei prämenopausalen Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom im Anschluss an eine adjuvante Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens führt (Colleoni et al. 2006).

Aromataseinhibitoren sind dagegen bei prämenopausalen Patientinnen wirkungslos aufgrund ihres Wirkungsmechanismus. Bei einem artifiziellen medikamentösen oder

chirurgischen Herbeiführen einer vorzeitigen Menopause könnten Aromataseinhibitoren durchaus wirksam sein. Hier verbietet sich allerdings der klinische Einsatz bis die Ergebnisse der entsprechenden IBCSG-Studien (Protokollnummer 24-02, 25-02 und 26-02) vorliegen.

Sehr junge Patientinnen mit Mammakarzinom stellen demnach eine besondere Herausforderung für den Therapeuten dar und Patientinnen, die jünger als 35 Jahre alt sind, müssen von vorneherein einem Hochrisikokollektiv zugeordnet werden. Sehr häufig wird man bei der Auswahl der Chemotherapie auf Taxan-haltige Therapieschemata zurückgreifen, insbesondere bei nicht hormonsensitiven Tumoren. Bei positiven Hormonrezeptoren spielt eine zusätzliche Tamoxifen-Behandlung eine wichtige Rolle.

Ein besonderes Problem stellt die Diagnose eines Mammakarzinoms während der Schwangerschaft dar. Eine adjuvante Chemotherapie während des zweiten und dritten Trimesters scheint ohne kurzfristige Schäden für das Kind möglich zu sein. Dies gilt zum Beispiel für eine FAC-Chemotherapie (Hahn et al. 2006). Über langfristige Auswirkungen auf das Kind liegen allerdings keine ausreichenden Daten vor. Ähnliches gilt für Tamoxifen Barthelmes u. Gateley (Barthelmes u. Gateley 2004) vertreten die Ansicht, daß Tamoxifen auch während der Schwangerschaft verabreicht werden kann, wenn die Patientin über die – weitgehend unbekannt – Risiken aufgeklärt wurde.

Nach Behandlung eines Mammakarzinoms mit kurativer Zielsetzung scheinen die Heilungsaussichten durch eine nachfolgende Schwangerschaft nicht negativ beeinflusst zu werden (Park et al. 2006).

Adjuvante Therapie der älteren Patientin

Mehr als 30 % aller Brustkrebskrankungen treten bei Frauen auf, die älter als 70 Jahre sind (Balducci et al. 2001). Es ist anzunehmen, dass dieser Anteil aufgrund der zunehmenden Lebenserwartung weiter steigen wird. Leider waren ältere Patientinnen (über 65 bzw. 70 Jahre) in vielen adjuvanten Therapiestudien, die die Grundlage für unsere gegenwärtigen Therapieentscheidungen bilden, unterrepräsentiert.

In ähnlicher Weise wie eine Brustkrebskrankung bei jungen Frauen als besonders aggressiv angesehen werden kann, haben Tumore bei älteren Patientinnen häufig eine bessere Prognose, wenn man die altersbedingte Komorbidität einmal ausklammert. So treten Lokalrezidive auch nach brusterhaltender Therapie deutlich seltener auf. Im Einzelfall kann der Verzicht auf eine Nachbestrahlung nach brusterhaltender Operation diskutiert werden, insbesondere dann, wenn der Primärtumor sehr klein war.

Balducci et al (Balducci et al. 2001) formulieren einige allgemeine Grundsätze für die Therapieplanung bei älteren Patientinnen: Wichtiger als das chronologische Alter ist das biologische Alter der Patientin, welches am besten mit Hilfe des CGA („*Comprehensive Geriatric Assessment*“) systematisch analysiert wird. Im so genannten Primärstadium des Alterungsprozesses (keine funktionellen Abhängigkeiten, keine Komorbidität, Zweijahresüberlebensrate zwischen 8 und 12 %) bestünden dann keine Beschränkungen, was die Indikation und Auswahl einer adjuvanten zytostatischen Therapie betrifft.

Bei der zytostatischen Behandlung älterer Patientinnen muss berücksichtigt werden, dass es leichter zu einer Knochenmarksdepression kommen kann und somit häufiger die Indikation zur vorbeugenden GCSF-Gabe gestellt werden sollte. Eine eventuell eingeschränkte glomeruläre Filtrationsrate der Niere oder negative Auswirkungen einer Chemotherapie-bedingten Anämie müssen ebenfalls berücksichtigt werden.

Bei hormonsensivem Tumor wird man leichter auf eine Chemotherapie verzichten können und stattdessen mit Tamoxifen oder einem der Aromataseinhibitor behandeln. Bei negativem Hormonrezeptorstatus und/oder HER2-positivem Tumor ist dagegen das Für und Wider einer Chemotherapie sehr genau abzuwägen, insbesondere was die Zumutbarkeit eines Anthrazyklins betrifft.

Adjuvante Therapie der Patientin mit HER2-positivem Tumor

Eine c-erbB2/HER2-Überexpression stellt per se einen ungünstigen Prognosefaktor dar. Entscheidet man sich für eine adjuvante zytostatische Therapie, ist der Nachweis einer Überexpression ein weiteres Argument für eine Anthrazyklin-haltige Chemotherapie anstelle einer CMF-Behandlung.

Bei schlecht differenzierten Tumoren mit niedrigem Hormonrezeptorgehalt (insbesondere bei negativem Progesteronrezeptor) und axillärem Lymphknotenbefall sollte anstelle von Tamoxifen einem Aromataseinhibitor der Vorzug gegeben werden.

Die oben dargestellten Studienergebnisse zum adjuvanten Einsatz von Trastuzumab sind eindrucksvoll. Jedoch sollten sicherlich nicht alle Patientinnen

mit HER2-Überexpression mit Trastuzumab behandelt werden. Bei negativem axillärem Lymphknotenstatus ist eine Trastuzumab-Behandlung auf jeden Fall von fragwürdigem Nutzen.

Eine Stellungnahme zur adjuvanten Trastuzumab-Behandlung durch die Arbeitsgemeinschaft für Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe liegt noch nicht vor. Die detaillierten Leitlinien des amerikanischen „National Comprehensive Cancer Networks“ (NCCN)²² sind bereits aktualisiert und haben die adjuvante Behandlung mit Trastuzumab in die Kategorie 1 aufgenommen. Das bedeutet, dass sich die Kommissionsmitglieder übereinstimmend und auf hohem Evidenzniveau für diesen neuen Behandlungsansatz ausgesprochen haben.

Die Behandlungsdauer sollte dann ein Jahr betragen, da dies besser dokumentiert ist als die neunwöchige Behandlung entsprechend der FinHer-Studie. Beantragt ist die Zulassung für die dreiwöchentliche Applikation in einer Dosis von 6 mg/kg Körpergewicht.

Bereits jetzt mehren sich kritische Stimmen. Die Erfahrung aus anderen Studien hat gezeigt, dass frühe Ergebnisse nicht notwendigerweise Rückschlüsse auf Langzeitergebnisse zulassen. Neyt et al führten eine Kosten-Nutzen-Analyse basierend auf dem Konzept der BCIRG006 Studie durch (Neyt et al. 2005). Auch unter Berücksichtigung des relativ teureren Medikaments Docetaxel würden 75 % bis 79 % der Kosten auf Trastuzumab entfallen. Alles wird davon abhängen, wie effektiv sich Trastuzumab langfristig erweist und/oder ob von der

²² Die vollständigen Leitlinien sind unter www.nccn.org abrufbar.

Herstellerfirma Preisnachlässe gewährt werden.

Erkrankung vorliegen (Miller et al. 2005, Traina et al. 2005).

Unabhängig von der derzeitigen Problematik, dass eine Kostenerstattung für die adjuvante Trastuzumab-Gabe im Einzelfall von der Krankenkasse zu genehmigen ist, was inzwischen schon zu zahlreichen Prozessen geführt hat, wird man immer individuell und gemeinsam mit der betroffenen Patientin entscheiden müssen und nach genauester Aufklärung über die fehlende Langzeiterfahrungen, sowohl was den Nutzen der Therapie als auch deren kardiale Auswirkungen betrifft.

Zukünftige Entwicklungen

Die Darstellung der adjuvanten medikamentösen Therapie macht deutlich, daß die Behandlungsempfehlungen ständig im Fluß sind und durch neue Medikamente wie Trastuzumab ergänzt werden. In naher Zukunft ist auch eine adjuvante Zulassung des Bisphosphonats Clodronat geplant.

Sämtliche Substanzen und Therapieschemata, die bei der adjuvanten Behandlung eingesetzt werden, wurden zunächst bei Patientinnen mit metastasierender Erkrankung angewandt. Es ist deshalb zu erwarten daß auch weitere endokrine Wirkstoffe wie zum Beispiel Fulvestrant (Faslodex[®]) adjuvant wirksam sind, falls sich das langfristige Nebenwirkungsprofil als akzeptabel erweist. Es ist zu hoffen, daß neben den klassischen Zytostatika weitere spezifisch wirkende Substanzen entwickelt werden, welche die adjuvante Behandlung noch effektiver und noch besser verträglich machen. Ein möglicher Ansatz sind hierbei Angiogenesehemmer wie zum Beispiel Bevacizumab, für das erste Ergebnisse einer kombinierten Behandlung bei metastasierender

Literatur

Aebi S:

Special issues related to the adjuvant therapy in very young women
Breast 14: 594-599 (2005)

Albain K, Green S, Ravdin P, al e:

Adjuvant chemohormonal therapy for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent: Initial results from Intergroup trial 0100
ASCO Abstract Nr. 143 (2002)

Arnould L, Gelly M, Penault-Llorca F, Benoit L, Bonnetain F, Migeon C, Cabaret V, Fermeaux V, Bertheau P, Garnier J, Jeannin JF, Coudert B:

Trastuzumab-based treatment of HER2-positive breast cancer: an antibody-dependent cellular cytotoxicity mechanism?

Br J Cancer 94: 259-267 (2006)

Balducci L, Extermann M, Carreca I:

Management of breast cancer in the older woman
Cancer Control 8: 431-441 (2001)

Barthelmes L, Gateley CA:

Tamoxifen and pregnancy
Breast 13: 446-451 (2004)

Benchalal M, Le Prise E, de Lafontan B, Berton-Rigaud D, Belkacemi Y, Romestaing P, Peignaux K, Courdi A, Monnier A, Montcuquet P, Goudier MJ, Marchal C, Chollet P, Abadie-Lacourtoisie S, Datchary J, Veyret C, Kerbrat P:

Influence of the time between surgery and radiotherapy on local recurrence in patients with lymph node-positive, early-stage, invasive breast carcinoma undergoing breast-conserving surgery: results of the French Adjuvant Study Group

Cancer 104: 240-250 (2005)

Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, Mandelblatt JS, Yakovlev AY, Habbema JD, Feuer EJ:

Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer
N Engl J Med 353: 1784-1792 (2005)

Blumenfeld Z:

Ovarian rescue/protection from chemotherapeutic agents
J Soc Gynecol Investig 8: S60-64 (2001)

Boccardo FM, Rubagotti A, Puntoni M, et al:

Switching to anastrozole (ANA) vs continued tamoxifen (TAM) treatment of early breast cancer (EBC). Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial

ASCO Abstract Nr. 526 (2005)

Brufsky A, Bundred N, Coleman R, Lambert-Falls R, Mena R, Dong M, Schenk N, Lacerna L, Perez E:

An integrated analysis of zoledronic acid (ZA) for prevention of aromatase inhibitor associated bone loss (AIBL) in postmenopausal women (PMW) with early breast cancer (BCa) receiving adjuvant letrozole (LET)

San Antonio Breast Cancer Symposium Abstract Nr. 107 (2006)

Brufsky A, Harker W, Beck J, et al:

Zoledronic acid (ZA) effectively inhibits cancer treatment-induced bone loss (CTIBL) in postmenopausal women (PMW) with early breast cancer (BCa) receiving adjuvant Letrozole (Let): 12 mos BMD results of the Z-FAST trial

ASCO Abstract Nr. 533 (2005)

Brufsky A, Harker WG, Beck JT, Carroll R, Tan-Chiu E, Seidler C, Hohneker J, Lacerna L, Petrone S, Perez EA:

Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer

J Clin Oncol 25: 829-836 (2007)

Burnell M, Levine M, Chapman JA, Bramwell V, Gelmon K, Walley B, Whelan T, Albain K, Perez E, Rugo H, Ding Z, O'Brien P, Shepherd L, Pritchard K:

A randomized trial of CEF versus dose dense EC followed by paclitaxel versus AC followed by paclitaxel in women with node positive or high risk node negative breast cancer, NCIC CTG MA.21: Results of an interim analysis

San Antonio Breast Cancer Symposium Abstract Nr. 53 (2006)

Buzdar A, Howell A, Cuzick J, Wale C, Distler W, Hochtin-Boes G, Houghton J, Locker GY, Nabholz JM:

Comprehensive side-effect profile of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: long-term safety analysis of the ATAC trial

Lancet Oncol 7: 633-643 (2006)

Cella D, Fallowfield L:

Five-year quality of life (QOL) follow-up of adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women in the Arimidex (A), Tamoxifen (T), Alone or in Combination (ATAC) Trial

ASCO Abstract Nr. 577 (2005)

Chia WK, Lim YL, Greaves MW, Ang P:

Toxic epidermal necrolysis in patient with breast cancer receiving letrozole

Lancet Oncol 7: 184-185 (2006)

Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Paridaens R, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Colleoni M, Lang I, Del Mastro L, Smith I, Chirgwin J, Nogaret JM, Pienkowski T, Wardley A, Jakobsen EH, Price KN, Goldhirsch A:

Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98

J Clin Oncol 25: 486-492 (2007)

Colleoni M, Gelber S, Goldhirsch A, Aebi S, Castiglione-Gertsch M, Price KN, Coates AS, Gelber RD:

Tamoxifen after adjuvant chemotherapy for premenopausal women with lymph node-positive breast cancer: International Breast Cancer Study Group Trial 13-93
J Clin Oncol 24: 1332-1341 (2006)

Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, Jones SE, Alvarez I, Bertelli G, Ortmann O, Coates AS, Bajetta E, Dodwell D, Coleman RE, Fallowfield LJ, Mickiewicz E, Andersen J, Lonning PE, Cocconi G, Stewart A, Stuart N, Snowdon CF, Carpentieri M, Massimini G, Bliss JM:

A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer
N Engl J Med 350: 1081-1092 (2004)

Coombes RC, Hall E, Snowdon CF, Bliss JM:

The Intergroup Exemestane Study: a randomized trial in postmenopausal patients with early breast cancer who remain disease-free after two to three years of tamoxifen-updated survival analysis

San Antonio Breast Cancer Symposium Abstract Nr. 3 (2004)

Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, Paridaens R, Coleman RE, Jones SE, Jassem J, Van de Velde CJ, Delozier T, Alvarez I, Del Mastro L, Ortmann O, Diedrich K, Coates AS, Bajetta E, Holmberg SB, Dodwell D, Mickiewicz E, Andersen J, Lonning PE, Cocconi G, Forbes J, Castiglione M, Stuart N, Stewart A, Fallowfield LJ, Bertelli G, Hall E, Bogle RG, Carpentieri M, Colajori E, Subar M, Ireland E, Bliss JM:

Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial
Lancet 369: 559-570 (2007)

Cuzick J:

The impact of LHRH agonists on breast cancer recurrence and mortality: an overview of the randomized trials

San Antonio Breast Cancer Symposium Abstract Nr. 15 (2006)

Cuzick J, Howell A:

Optimal timing of the use of an aromatase inhibitor in the adjuvant treatment of postmenopausal hormone receptor-positive breast cancer

ASCO Abstract Nr. 658 (2005)

Cuzick J, Wale C:

A detailed analysis of the benefits of anastrozole over tamoxifen for venous thromboembolic events (VTEs) after 5 years treatment

San Antonio Breast Cancer Symposium Abstract Nr. 104 (2006)

Dang C, Smith K, Fornier M, Sugarman S, et al:

Mature cardiac safety results of dose-dense (DD) doxorubicin and cyclophosphamide (AC) followed by paclitaxel (T) with trastuzumab (H) in HER2/neu overexpressed/amplified breast cancer (BCA)

San Antonio Breast Cancer Symposium Abstract Nr. 2101 (2006)

Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, Osborne CK, Martino S, White DR, Abeloff MD: Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188) *J Clin Oncol* 23: 5973-5982 (2005)

De Boer R, Burris H, Monnier A, Mouridsen H, O'Shaughnessy J, McIntyre K, Pritchard K, Smith I, Yardley D: The Head to Head trial: Letrozole vs anastrozole as adjuvant treatment of postmenopausal patients with node positive breast cancer *J Clin Oncol* 24: 10672 (2006)

Dixon JM, Renshaw L, Young O, Murray J, Macaskill EJ, McHugh M, Dixon OM, Folkard E, McCaig F, Cameron D, Dowsett M, Langridge C, A'Hern R, Fallowfield LJ: Anastrozole and letrozole an investigation and comparison of quality of life, tolerability and morbidity *San Antonio Breast Cancer Symposium Abstract Nr. 105* (2006)

Duffy S: Anastrozole is associated with a lower risk of endometrial abnormalities than tamoxifen: first report of the ATAC trial endometrial sub-protocol at 6 years follow-up *San Antonio Breast Cancer Symposium Abstract Nr. 4055* (2006)

Duffy SR, Distler: Gynecologic interventions during adjuvant therapy with anastrozole or tamoxifen: results from the ATAC trial *San Antonio Breast Cancer Symposium Abstract Nr. 2056* (2005)

EBCTCG: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials *Lancet* 365: 1687-1717 (2005)

Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N: Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial *J Natl Cancer Inst* 93: 684-690 (2001)

Gilbert SG, et al: Trastuzumab in breast cancer (correspondence) *N Engl J Med* 354: 640-644 (2006)

Gnant MF, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, Grampp S, Kaessmann H, Schmid M, Menzel C, Piswanger-Soelkner JC, Galid A, Mittlboeck M, Hausmaninger H, Jakesz R: Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group *J Clin Oncol* 25: 820-828 (2007)

Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ:

Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005

Ann Oncol 16: 1569-1583 (2005)

Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, Castiglione M, Tu D, Shepherd LE, Pritchard KI, Livingston RB, Davidson NE, Norton L, Perez EA, Abrams JS, Therasse P, Palmer MJ, Pater JL:

A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer

N Engl J Med 349: 1793-1802 (2003)

Goss PE, Ingle JN, Palmer MJ, Shepherd LE:

Updated analysis of NCIC CTG MA.17 (letrozole vs. placebo to letrozole vs placebo) post unblinding

San Antonio Breast Cancer Symposium Abstract Nr. 16 (2005)

Goss PE, Qi S, Cheung AM, Hu H, Mendes M, Pritzker KP:

Effects of the steroidal aromatase inhibitor exemestane and the nonsteroidal aromatase inhibitor letrozole on bone and lipid metabolism in ovariectomized rats

Clin Cancer Res 10: 5717-5723 (2004)

Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, Hawkins M, O'Shaughnessy J:

Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer

J Clin Oncol 23: 7794-7803 (2005)

Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, Kuerer H, Middleton L, Ramirez M, Yang W, Perkins G, Hortobagyi GN, Theriault RL:

Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero

Cancer 107: 1219-1226 (2006)

Hayes DF, Picard MH:

Heart of darkness: the downside of trastuzumab

J Clin Oncol 24: 4056-4058 (2006)

Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirincione CT, Goldstein LJ, Martino S, Ingle JN, Cooper MR, Hayes DF, Tkaczuk KH, Fleming G, Holland JF, Duggan DB, Carpenter JT, Frei E, 3rd, Schilsky RL, Wood WC, Muss HB, Norton L:

Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer

J Clin Oncol 21: 976-983 (2003)

Hortobagyi GN:

Trastuzumab in the treatment of breast cancer

N Engl J Med 353: 1734-1736 (2005)

Houghton J:

Using anastrozole as initial adjuvant treatment prevents early recurrences and reduces adverse events: Updated data from the ATAC ('Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination) trial
ASCO Abstract Nr. 582 (2005)

Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, Hocht-Boes G, Houghton J, Locker GY, Tobias JS:
Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer
Lancet 365: 60-62 (2005)

Ingle JN, Goss PE:
Analysis of duration of letrozole extended adjuvant therapy as measured by hazard ratios of disease recurrence over time for patients on NCIC CTG MA.17
San Antonio Breast Cancer Symposium Abstract Nr. 17 (2005)

Jakesz R, Gnant M, Greil R, et al:
The benefits of sequencing adjuvant tamoxifen and anastrozole in postmenopausal women with hormone-responsive early breast cancer: 5 year-analysis of ABCSG Trial 8
San Antonio Breast Cancer Symposium Abstract Nr. 13 (2005)

Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, Gnant M, Menzel C, Bauernhofer T, Seifert M, Haider K, Mlineritsch B, Steindorfer P, Kwasny W, Fridrik M, Steger G, Wette V, Samonigg H:
Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer--Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5
J Clin Oncol 20: 4621-4627 (2002)

Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C, Hilfrich J, Kwasny W, Menzel C, Samonigg H, Seifert M, Gademann G, Kaufmann M, Wolfgang J:
Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial
Lancet 366: 455-462 (2005)

Jakesz R, Samonigg H, Greil R, et al:
Extended adjuvant treatment with anastrozole: Results from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a (ABCSG-6a)
ASCO Abstract Nr. 527 (2005)

Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, Utriainen T, Kokko R, Hemminki A, Tarkkanen M, Turpeenniemi-Hujanen T, Jyrkkio S, Flander M, Helle L, Ingalsuo S, Johansson K, Jaaskelainen AS, Pajunen M, Rauhala M, Kaleva-Kerola J, Salminen T, Leinonen M, Elomaa I, Isola J:
Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer
N Engl J Med 354: 809-820 (2006)

Jonat W, Gnant M, Boccardo F, Kaufmann M, Rubagotti A, Zuna I, Greenwood M, Jakesz R:
Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis

Lancet Oncol 7: 991-996 (2006)

Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W, Blamey R, Cuzick J, Namer M, Fogelman I, de Haes JC, de Matteis A, Stewart A, Eiermann W, Szkolczai I, Palmer M, Schumacher M, Geberth M, Lisboa B:

Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study

J Clin Oncol 20: 4628-4635 (2002)

Jones SE, Savin MA, Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Blum JL, Vukelja S, McIntyre KJ, Pippin JE, Bordelon JH, Kirby R, Sandbach J, Hyman WJ, Khandelwal P, Negron AG, Richards DA, Anthony SP, Mennel RG, Boehm KA, Meyer WG, Asmar L:

Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer

J Clin Oncol 24: 5381-5387 (2006)

Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J, Eidtmann H, Gademann G, Zuna I, Von Minckwitz G: Survival benefit of switching to anastrozole after 2 years' treatment with tamoxifen versus continued tamoxifen therapy: The ARNO 95 study

J Clin Oncol 24: 547 (2006)

Kendall AH, Dowsett M, Folkard EJ, et al:

Vaginal estrogens appear to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors

San Antonio Breast Cancer Symposium Abstract Nr. 6044 (2005)

King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K, Tait J, Ford L, Dunn BK, Costantino J, Wickerham L, Wolmark N, Fisher B:

Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial

JAMA 286: 2251-2256 (2001)

Lonning PE, Geisler J, Krag LE, et al:

Changes in bone metabolism after 2 years' treatment with exemestane (E) in postmenopausal women with early breast cancer (EBC) at low risk: Follow-up (FU) results of a randomized placebo-controlled study

ASCO Abstract Nr. 531 (2005)

Mamounas E, Jeong J-H, Wickerham L, Smith R, Geyer C, Ganz P, Land S, Hutchins L, Eisen A, Ingle J, Costantino J, Wolmark N:

Benefit from exemestane (EXE) as extended adjuvant therapy after 5 years of tamoxifen (TAM): intent-to-treat analysis of NSABP B-33

San Antonio Breast Cancer Symposium Abstract Nr. 49 (2006)

Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C, Tomiak E, Al-Tweigeri T, Chap L, Juhos E, Guevin R, Howell A, Fornander T, Hainsworth J, Coleman R, Vinholes J, Modiano M, Pinter T, Tang SC, Colwell B, Prady C, Provencher L, Walde D,

Rodriguez-Lescure A, Hugh J, Loret C, Rupin M, Blitz S, Jacobs P, Murawsky M, Riva A, Vogel C:

Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer

N Engl J Med 352: 2302-2313 (2005)

McCloskey E, Hannon R, Lakner G, Clack G, Miyamoto A, Finkelman R, Eastell R:

Complete data from the letrozole (L), exemestane (E), and anastrozole (A) pharmacodynamic (PD) LEAP trial: direct comparison of safety parameters between aromatase inhibitors (AIs) in healthy postmenopausal women

San Antonio Breast Cancer Symposium Abstract Nr. 2092 (2006)

Miller KD, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh MA, Perez EA, Shenkier TN, Davidson NE:

A randomized phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel plus bevacizumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2100)

San Antonio Breast Cancer Symposium Abstract Nr. 3 (2005)

Moebus VJ, Lueck HJ, Thomssen C, Kuhn W, Kurbacher C, Nitz U, Kreienberg R, Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, Huober J, du Bois A:

Dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin (E), paclitaxel (T) and cyclophosphamide (C) (ETC) in comparison to conventional dosed chemotherapy in high-risk breast cancer patients (4+ LN). Mature results of an AGO-trial

San Antonio Breast Cancer Symposium Abstract Nr. 43 (2006)

Muss HB, Tu D, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Pater JL, Whelan T, Palmer MJ, Piccart MJ, Shepherd LE, Pritchard KI, He Z, Goss PE:

The benefits of letrozole in postmenopausal women with early stage breast cancer who have had five years of tamoxifen are independent of age

San Antonio Breast Cancer Symposium Abstract Nr. 102 (2006)

Neyt M, Albrecht J, Cocquyt V:

An economic evaluation of Herceptin(R) in adjuvant setting: the Breast Cancer International Research Group 006 trial

Ann Oncol (2005)

Olivotto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, Speers CH, Coldman AJ, Norris BD, Davis GJ, Chia SK, Gelmon KA:

Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer

J Clin Oncol 23: 2716-2725 (2005)

Park M, Davidson R, Fox K:

Preservation of fertility and the impact of subsequent pregnancy in patients with premenopausal breast cancer

Semin Oncol 33: 664-671 (2006)

Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Lang I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C,

Suter TM, Ruschoff J, Suto T, Greatorex V, Ward C, Straehle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD:

Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer

N Engl J Med 353: 1659-1672 (2005)

Pierce LJ, Hutchins LF, Green SR, Lew DL, Gralow JR, Livingston RB, Osborne CK, Albain KS:

Sequencing of tamoxifen and radiotherapy after breast-conserving surgery in early-stage breast cancer

J Clin Oncol 23: 24-29 (2005)

Poole CJ, Earl HM, Dunn JA, et al:

NEAT (National Epirubicin Adjuvant Trial) and SCTBG BR9601 (Scottish Cancer Trials Breast Group) phase III adjuvant breast trials show a significant relapse-free and overall survival advantage for sequential ECMF

ASCO Abstract Nr. 13 (2003)

Pritchard K:

Adjuvant treatment of the very young woman

The Breast 16 S10 (2007)

Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, Mercer MB, Hewlett J, Gerson N, Parker HL:

Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer

J Clin Oncol 19: 980-991 (2001)

Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Jr., Davidson NE, Tan-Chiu E, Martino S, Paik S, Kaufman PA, Swain SM, Pisansky TM, Fehrenbacher L, Kutteh LA, Vogel VG, Visscher DW, Yothers G, Jenkins RB, Brown AM, Dakhil SR, Mamounas EP, Lingle WL, Klein PM, Ingle JN, Wolmark N:

Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer

N Engl J Med 353: 1673-1684 (2005)

Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A, Davidson N, Gershanovich M, Thomas R, Johnson S, Caicedo JJ, Gervasio H, Manikhas G, Ben Ayed F, Burdette-Radoux S, Chaudri-Ross HA, Lang R:

An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer.

comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole

Eur J Cancer 39: 2318-2327 (2003)

Simes RJ, Coates AS:

Patient preferences for adjuvant chemotherapy of early breast cancer: how much benefit is needed?

J Natl Cancer Inst Monogr 146-152 (2001)

Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al:

Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study

San Antonio Breast Cancer Symposium Abstract Nr. 1 (2005)

Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, et al:
BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2neu positive early breast cancer patients
San Antonio Breast Cancer Symposium Abstract Nr. 52 (2006)

Sledge GW, O'Neill A, Thor A, Kahanic SP, Zander PJ, Davidson N:
Adjuvant trastuzumab: long-term results of E2198
San Antonio Breast Cancer Symposium Abstract Nr. 2075 (2006)

Sparano JA, Wang M, Martino S, et al:
Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in patients with axillary node-positive or high-risk node-negative breast cancer: results of North American Breast Cancer Intergroup Trial E1199
San Antonio Breast Cancer Symposium Abstract Nr. 48 (2005)

Swain SM:
Aromatase inhibitors--a triumph of translational oncology
N Engl J Med 353: 2807-2809 (2005)

Takei H, Ohsumi S, Shimosuma K, Ohashi Y, Fujiki Y, Suemasu K, Hozumi Y:
Health-related quality-of-life and psychological distress of breast cancer patients after surgery during phase III randomized trial comparing tamoxifen, exemestane, and anastrozole: N-SAS BC 04
San Antonio Breast Cancer Symposium Abstract Nr. 4054 (2006)

Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Paridaens R, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Rabaglio M, Smith I, Wardly A, Price KN, Goldhirsch A:
A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer
N Engl J Med 353: 2747-2757 (2005)

Traina TA, Dickler MN, Caravelli JF, et al:
A phase II trial of letrozole in combination with bevacizumab, an anti-VEGF antibody, in patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer
San Antonio Breast Cancer Symposium Abstract Nr. 2030 (2005)

Untch M, Kahlert S, Kosse V, et al:
LHRH-analogue therapy with leuprorelin-acetate three-months depot offers similar efficacy to conventional adjuvant CMF chemotherapy in receptor positive, node positive breast cancer patients
Breast Cancer Res Treat 82 (Suppl 1) Abstract Nr. 40
(2003)

Verma S, Rocchi A:
Predictive value of health economic models: similarity in lifetime results using three-year versus five-year observations from the ATAC Trial
San Antonio Breast Cancer Symposium Abstract Nr. 5042 (2005)

Viale G, Regan M, Dell'Orto P, et al:

Central review of ER, PgR and HER-2 in BIG 1-98 evaluating letrozole vs. tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer
San Antonio Breast Cancer Symposium Abstract Nr. 44 (2005)

Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Wolff AC, Pritchard KI, Ingle JN, Chlebowski RT, Gelber R, Edge SB, Gralow J, Cobleigh MA, Mamounas EP, Goldstein LJ, Whelan TJ, Powles TJ, Bryant J, Perkins C, Perotti J, Braun S, Langer AS, Browman GP, Somerfield MR:

American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004

J Clin Oncol 23: 619-629 (2005)

Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abbildung 1. Die drei Konzepte der adjuvanten Therapiestudien mit Aromataseinhibitoren

Abbildung 2. Reihenfolge der adjuvanten Therapiemaßnahmen

Abbildung 3. Risikoberechnung mit Hilfe des Programms adjuvantonline für eine Patientin mit sehr niedrigem

Abbildung 4. Risikoberechnung mit Hilfe des Programms adjuvantonline für eine Patientin mit sehr hohem Rezidivrisiko

Tabelle 1. Reduktion der jährlichen Mortalitätsrate im Vergleich zu einem unbehandelten Kontrollkollektiv basierend auf den 15-Jahresergebnissen der EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) von 2005

Tabelle 2. Informationsquellen zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms

Tabelle 3. Derzeit auf dem Markt befindliche Aromatasehemmer der dritten Generation

Tabelle 4. Aktuelle Studien zum adjuvanten Einsatz von Aromataseinhibitoren bei prämenopausalen Patientinnen

Tabelle 5. Nebenwirkungen von Tamoxifen im Vergleich zu den drei Aromataseinhibitoren

Tabelle 6. Zusammenfassung der bisherigen Studienergebnisse zum adjuvanten Einsatz von Trastuzumab

Tabelle 7. Die wichtigsten Schemata und Dosierungen für die adjuvante Chemotherapie

Tabelle 8. Zulassungsstatus verschiedener Medikamente in Deutschland

Tabelle 9. Spekulative Rechnung der Autoren des Programms www.adjuvantonline.org zur adjuvanten Trastuzumab-Gabe

Tabelle 10. Kriterien zur Definition der Hormonsensitivität nach Goldhirsch et al

Tabelle 11. Risikokriterien nach Goldhirsch et al

Tabelle 12. Therapieempfehlung für die Kategorie „*niedriges Risiko/hormonsensitiv*“ oder „*niedriges Risiko/fraglich hormonsensitiv*“ nach Goldhirsch et al

Tabelle 13. Therapieempfehlung für die Kategorie „*mittleres Risiko/hormonsensitiv*“ nach Goldhirsch et al

Tabelle 14. Therapieempfehlung für die Kategorie „*mittleres Risiko/fraglich hormonsensitiv*“ nach Goldhirsch et al

Tabelle 15. Therapieempfehlung für die Kategorie „*mittleres Risiko/nicht hormonsensitiv*“ nach Goldhirsch et al

Tabelle 16. Therapieempfehlung für die Kategorie „*hohes Risiko/ hormonsensitiv*“ bzw. „*hohes Risiko/fraglich hormonsensitiv*“ nach Goldhirsch et al

Tabelle 17. Therapieempfehlung für die Kategorie „*hohes Risiko/ nicht hormonsensitiv*“ nach Goldhirsch et al

Tabelle 18. Zusammenfassung der adjuvanten Therapieoptionen unter Einbeziehung von Trastuzumab (modifiziert nach Goldhirsch et al. 2006)

Tabelle 19. Aktuelle Therapiestudien

A

Aromataseinhibitor 5 Jahre
Tamoxifen 5 Jahre

B

Tamoxifen	Aromataseinhibitor
Tamoxifen 5 Jahre	

C

Tamoxifen 5 Jahre	Aromataseinhibitor ▶
Tamoxifen 5 Jahre	

Abbildung 1. Die drei Konzepte der adjuvanten Therapiestudien mit Aromataseinhibitoren

Entsprechend des gegenwärtigen Zulassungsstatus in Deutschland (Tabelle 8) ist für Konzept A ausschließlich Anastrozol zugelassen, für Konzept B Exemestan und für C Letrozol (Stand 1/06).

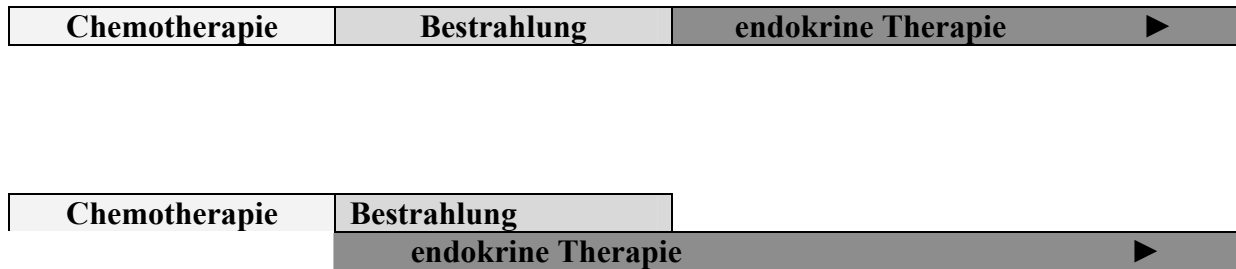


Abbildung 2. Reihenfolge der adjuvanten Therapiemaßnahmen

Über die Sequenzierung bei Trastuzumab kann aufgrund des kurzen Nachbeobachtungszeitraums noch keine Aussage gemacht werden.

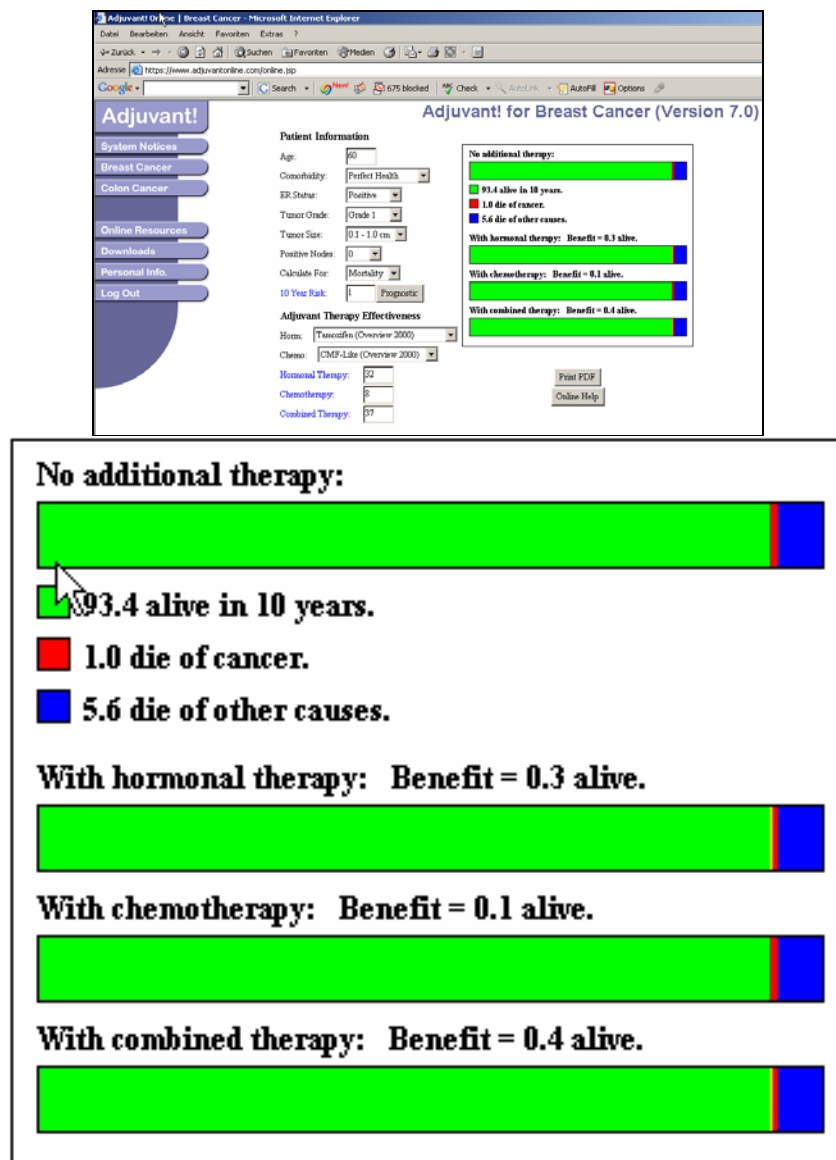


Abbildung 3. Risikoberechnung mit Hilfe des Programms adjuvantonline für eine Patientin mit sehr niedrigem Rezidivrisiko (Zehnjahresüberlebensrate mit und ohne Therapie)

Folgende Parameter wurden gewählt:

- Alter 60 Jahre
- keine Begleiterkrankungen
- positiver Östrogenrezeptorstatus
- hoch differenziertes Karzinom (G1)
- Tumorgöße zwischen 0,1 cm und 1,0 cm
- keine axillären Lymphknotenmetastasen
- CMF-Chemotherapie
- Tamoxifen-Behandlung

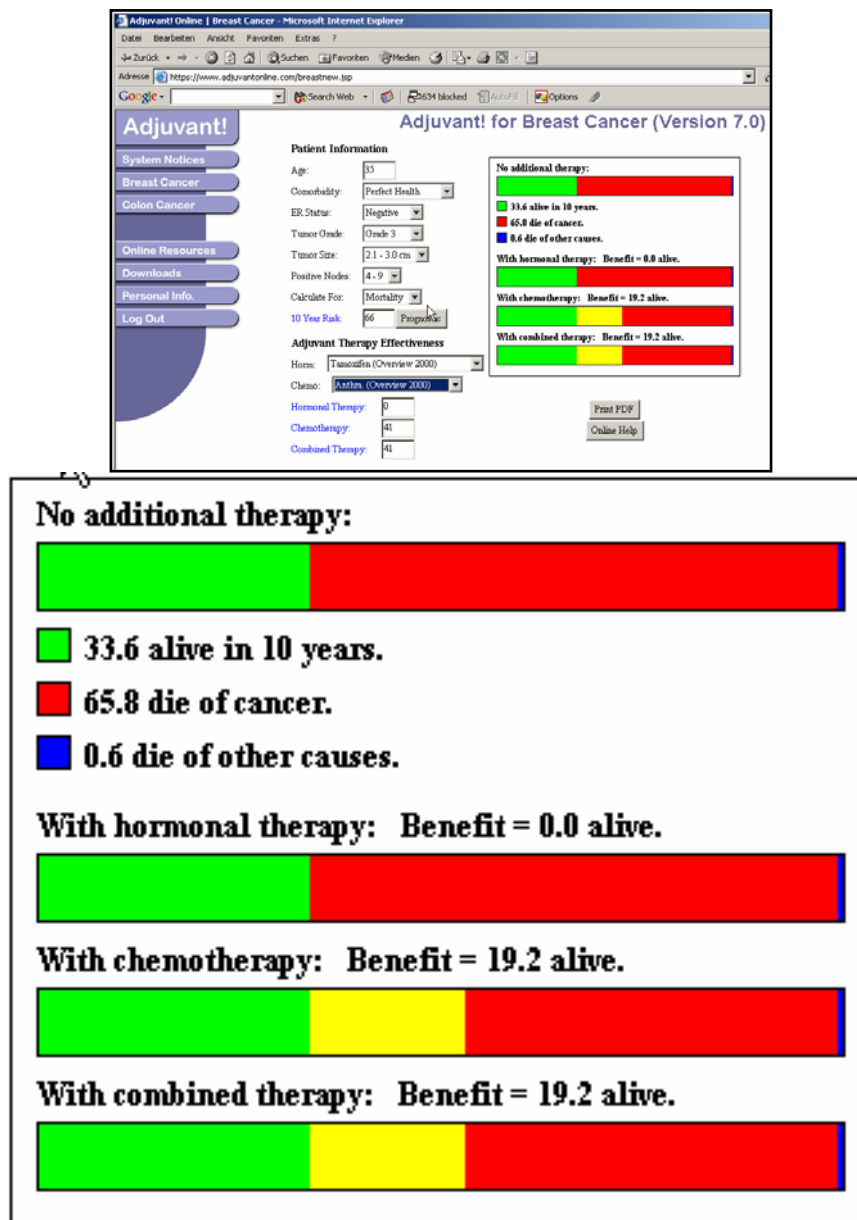


Abbildung 4. Risikoberechnung mit Hilfe des Programms adjuvantonline für eine Patientin mit sehr hohem Rezidivrisiko (Zehnjahresüberlebensrate mit und ohne Therapie)

Folgende Parameter wurden gewählt:

- Alter 35 Jahre
- keine Begleiterkrankungen
- negativer Östrogenrezeptorstatus
- schlecht differenziertes Karzinom (G3)
- Tumorgöße zwischen 2,1 cm und 3,0 cm
- zwischen 4 und 9 axillären Lymphknotenmetastasen
- Anthrazyklin-haltige Chemotherapie
- Tamoxifen-Behandlung

	< 50 Jahre	50 – 69 Jahre
TAM	0,69	0,69
CT	0,62	0,80
TAM + CT	0,43	0,55

Tabelle 1. Reduktion der jährlichen Mortalitätsrate im Vergleich zu einem unbehandelten Kontrollkollektiv basierend auf den 15-Jahresergebnissen der EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) von 2005

Es ist jeweils das relative Risiko (RR) angegeben. Das Mortalitätsrisiko des unbehandelten Kontrollkollektivs entspricht $RR = 1,0$

TAM = Tamoxifen (über fünf Jahre)

CT = Chemotherapie (mit Anthrazyklinen)

Die ausschließlich chemotherapeutisch behandelten Patientinnen hatten östrogenrezeptorpositive oder negative Tumore, während Patientinnen, die mit TAM + CT behandelt worden waren, ausschließlich östrogenrezeptorpositive Tumore hatten.

Relevanz		
hoch	Publikationen in angesehenen Zeitschriften („peer-reviewed“)	<ul style="list-style-type: none"> • New England Journal of Medicine (www.nejm.org) • Journal of Clinical Oncology (www.jco.org) • Lancet (www.thelancet.com)
	evidenzbasierte Leitlinien nationaler Fachgesellschaften	<ul style="list-style-type: none"> • Arbeitsgemeinschaft für gynäkologischen Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (www.ago-online.de) • NCCN = National Comprehensive Cancer Network in den USA (www.nccn.org)
	Fachinformationen zu allen Medikamenten	<ul style="list-style-type: none"> • www.fachinfo.de
mittel	Abstracts, Poster, Diasammlungen großer Fachkongresse	<ul style="list-style-type: none"> • ASCO = American Society of Clinical Oncology²³ (www.asco.org) • SABCS = San Antonio Breast Cancer Symposium²⁴ (www.sabcs.org) • Internationale Sankt Galler Konferenz “Primary Therapy for Early Breast Cancer”²⁵ (www.oncoconferences.ch)
gering	direkte oder indirekte Veröffentlichungen der pharmazeutischen Industrie sowie industriegesponserte Fortbildungsveranstaltungen	<ul style="list-style-type: none"> • Pressemitteilungen • Zusammenfassungen und Deutungen von Fachartikeln • regelmäßig erscheinende Informationsblätter zu onkologischen Themen
sonstige Informationsquellen	Tumorzentrum München	Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge – Mammakarzinom 10. Auflage Zuckschwert (München) 2005 (Volltext über http://www.krebsinfo.de/ki/empfehlung/mamma/871-Mammakarzinom.pdf abrufbar)
	Euregio Brustzentrum Eschweiler	Tumormanual (www.nora-verlag.de)
	www.lellenet.de	Aktuelle Kongreßberichte, Tabellen zur adjuvanten Therapieentscheidung, Stadieneinteilung des Mammakarzinoms

Tabelle 2. Informationsquellen zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms

²³ an unterschiedlichen Orten in den USA einmal jährlich im Frühjahr

²⁴ in San Antonio, Texas, USA im Dezember eines jeden Jahres

²⁵ in Sankt Gallen, Schweiz, im zweijährigen Rhythmus, zuletzt im Januar 2005

	Handelsname	Hersteller	chemische Struktur	orale Tagesdosis
Anastrozol	Arimidex [®]	AstraZeneca	nicht steroidal	1 mg
Letrozol	Femara [®]	Novartis	nicht steroidal	2,5 mg
Exemestan	Aromasin [®]	Pfizer	steroidal	25 mg

Tabelle 3. Derzeit auf dem Markt befindliche Aromatasehemmer der dritten Generation (Stand 1/06)

	IBCSG 24-02 „SOFT-Studie“	IBCSG 25-02 „TEXT-Studie“	IBCSG 26-02 „PERCHE- Studie“
Studienkonzept	Phase III	Phase III	Phase III
Vergleichstherapien	ggf. Chemotherapie, dann Tamoxifen versus OFS ²⁶ + Tamoxifen <u>versus</u> OFS + Exemestan	ggf. Chemotherapie, dann GnRH- Analogon ²⁷ + Tamoxifen <u>versus</u> GnRH-Analogon + Exemestan	OFS + Tamoxifen oder Exemestan <u>versus</u> Chemotherapie + OFS + Tamoxifen oder Exemestan
Therapiedauer	5 Jahre	5 Jahre	5 Jahre

Tabelle 4. Aktuelle Studien zum adjuvanten Einsatz von Aromataseinhibitoren bei prämenopausalen Patientinnen (Stand 1/06).

Bisher liegen noch keine Daten vor, und die Behandlung mit Aromatasehemmern in der Prämenopause ist nicht zulässig.

²⁶ OFS = „ovarian function suppression“ durch ein GnRH-Analogon (Triptorelin) oder Ovariectomie oder Ovarialbestrahlung

²⁷ Triptorelin (Decapeptyl®)

<i>Studie</i>	Tamoxifen			Anastrozol	Letrozol	Exemestan	Nebenwirkungsprofil spricht für die Favorisierung von
	<i>ATAC</i>	<i>BIG 1-98</i>	<i>IES 031</i>	<i>ATAC</i>	<i>BIG 1-98</i>	<i>IES 031</i>	
Arthralgien	29,4 %	12,3 %	3,6 %	35,6 %	20,3 %	5,4 %	Tamoxifen
Frakturen	7,7 %	4,0 %	2,3 %	11,0 %	5,7 %	3,1 % ²⁸	Tamoxifen
Hitzewallungen	40,9 %	38,0 %	39,6 %	35,7 %	33,5 %	42,0 % ²⁹	Aromataseinhibitoren
vaginale Blutungen	10,2 %	6,6 %	5,5 %	5,4 %	3,3 %	4,0 %	Aromataseinhibitoren
vaginaler Ausfluß	13,2 %	-	-	3,5 %	-	-	Aromataseinhibitoren
ischämische zerebrovaskuläre Ereignisse	2,8 %	-	-	2,0 %	-	-	Aromataseinhibitoren
venöse Thromboembolien	4,5 %	3,5 %	1,0 %	2,8 %	1,5 %	1,9 %	Aromataseinhibitoren
Endometriumkarzinome	0,8 %	0,5 %	0,5 %	0,2 %	0,2 %	0,2 % ³⁰	Aromataseinhibitoren

Tabelle 5. Nebenwirkungen von Tamoxifen im Vergleich zu den drei Aromataseinhibitoren

Wenn nicht ausdrücklich angegeben waren die Unterschiede statistisch signifikant ($p \leq 0,05$). Eine Vergleichbarkeit der drei Studien ist nur bedingt gegeben. So wurde zum Beispiel in der IES Studie Exemestan erst nach zwei- oder dreijähriger Tamoxifen-Behandlung verabreicht, während sowohl in der ATAC als auch in der BIG 1-98 Studie der Aromataseinhibitor über fünf Jahre gegeben wurde.

²⁸ kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,08$)

²⁹ kein statistisch signifikanter Unterschied

³⁰ kein statistisch signifikanter Unterschied

Studie	NSABP-B31	NCCTG N9831	HERA	BCIRG006	FinHer
Lymphknotenstatus	N+	N0 bei hohem Risiko oder N+ ³¹	N0 (32,5 %) oder N+	N0 bei hohem Risiko (29 %) oder N+	N0 oder N+ ³²
adjuvante Chemotherapie	4 x Adriamycin und Cyclophosphamid gefolgt von 4 x Paclitaxel alle 3 Wochen	4 x Adriamycin und Cyclophosphamid gefolgt von 12 x Paclitaxel wöchentlich	mindestens 4 Zyklen einer beliebigen Chemotherapie ³³	4 x Adriamycin und Cyclophosphamid gefolgt von 4 x Docetaxel alle 3 Wochen (+/- Trastuzumab; AC-T bzw. AC-TH) versus 6 x Docetaxel und Carboplatin alle 3 Wochen (+ Trastuzumab; TCH)	3 x Docetaxel alle 3 Wochen oder 8 x Vinorelbin wöchentlich jeweils mit und ohne Trastuzumab, gefolgt von 3 x FEC
Trastuzumab-Dosis	wöchentlich 2 mg/kg	wöchentlich 2 mg/kg	alle 3 Wochen 6 mg/kg	alle 3 Wochen 6 mg/kg	wöchentlich 2 mg/kg
Therapiedauer	1 Jahr	1 Jahr	1 Jahr vs. 2 Jahre ³⁴	1 Jahr	9 Wochen
N	3351		3392	3222	1010 ³⁵
mediane Nachbeobachtung	2 Jahre		2 Jahre	36 Monate	35 - 37 Monate ³⁶
Rezidivfreiheit Trastuzumab vs. Kontrolle	nach 3 Jahren: 87 % vs. 75 % nach 4 Jahren: 85 % vs. 67 %		nach 3 Jahren: 81 % vs. 74 %	nach 2 Jahren: 93 % (92 %) ³⁷ vs. 87 % nach 4 Jahren: 83 % (82 %) vs. 77 %	nach 3 Jahren: 89 % vs. 78 %
Metastasenfreiheit Trastuzumab vs. Kontrolle	nach 3 Jahren: 90 % vs. 81 % nach 4 Jahren: 90 % vs. 74 %		nach 2 Jahren: 90 % vs. 82 % nach 4 Jahren: 90 % vs. 74 % ³⁸	<i>im Vortragsmanuskript von Slamon et al. (Slamon et al. 2006) nicht angegeben</i>	nach 3 Jahren: 93 % vs. 76 %
Überlebensrate Trastuzumab vs. Kontrolle	nach 3 Jahren: 94 % vs. 92 % nach 4 Jahren: 91 % vs. 87 % (62 vs. 92 Todesfälle)		nach 3 Jahren: 92 % vs. 90 %	nach 2 Jahren: 99 % (98 %) ³⁹ vs. 97 % nach 4 Jahren: 92 % (91 %) vs. 86 %	kein Unterschied
Kardiomyopathie Grad 3 und 4 und/oder kardialer Todesfall⁴⁰ Trastuzumab vs. Kontrolle	31 vs. 5 Patientinnen ⁴¹	20 vs. 0 Patientinnen ⁴²	10 vs. 1 Patientin ⁴³	20 (AC-TH) vs. je 4 (AC-T und TCH)	keine

Tabelle 6. Zusammenfassung der bisherigen Studienergebnisse zum adjuvanten Einsatz von Trastuzumab

Die Daten in den grau unterlegten Spalten unterscheiden sich signifikant zugunsten von Trastuzumab.

³¹ In der kombinierten Auswertung hatten 5,7 % aller Patientinnen keine axillären Lymphnotenmetastasen.

³² Einschlusskriterium für alle Patientinnen: Progesteronrezeptor negativ

³³ 94 % der Patientinnen erhielten eine adjuvante Chemotherapie mit Anthrazyklinen und/oder Taxanen.

³⁴ Die Zwischenauswertung bezieht sich auf den Therapiearm, in dem die Patientinnen ein Jahr mit Trastuzumab behandelt worden waren.

³⁵ Allerdings wurden waren nur 232 Patientinnen HER2 positiv und konnten im Trastuzumab-Arm randomisiert werden.

³⁶ z.B. 35 Monate in der Kontrollgruppe und 37 Monate bei Trastuzumab-Behandlung

³⁷ Die Angaben in Klammern beziehen sich auf den Carboplatin/Docetaxel/Trastuzumab Arm: kein statistisch signifikanter Unterschied zu Anthrazyklin/Trastuzumab Arm.

³⁸ Hier sind nur die Daten der ersten Zwischenauswertung nach einem Jahr Nachbeobachtungszeit angegeben.

³⁹ Die Angaben in Klammern beziehen sich auf den Carboplatin/Docetaxel/Trastuzumab Arm: kein statistisch signifikanter Unterschied zu Anthrazyklin/Trastuzumab Arm.

⁴⁰ In der BCIRG006-Studie: Kardiomyopathie Grad 3 und 4, Ischämie, Infarkt, Arrhythmie

⁴¹ Ein kardial bedingter Todesfall in der Kontrollgruppe.

⁴² Ein Todesfall unter den mit Trastuzumab behandelten Patientinnen. x

⁴³ Der einzige kardial bedingte Todesfall trat in der Kontrollgruppe auf.

Schema	Dosierung	Hinweise zur Indikationsstellung
FAC FEC	5-Fluorouracil 500 mg/m ² Adriamycin 60 mg/m ² (alternativ Epirubicin 100 mg/m ²) Cyclophosphamid 500 mg/m ² - alle 3 Wochen über 6 Zyklen	Standardtherapie, vor allem bei N+, ggf. auch bei N0 falls Hormonrezeptoren negativ; bei HER2 Überexpression
TAC	Docetaxel 75 mg/m ² Adriamycin 50 mg/m ² Cyclophosphamid 500 mg/m ² - alle 3 Wochen über 6 Zyklen	alternative Standardtherapie, nur bei N+ Problem: febrile Neutropenie 24 %
TC	Docetaxel 85 mg/m ² Cyclophosphamid 600 mg/m ² - alle 3 Wochen über 4 Zyklen	Alternative zu 4 Zyklen AC (oder EC), zum Beispiel bei kardialer Vorbelastung (Jones et al. 2006)
AC – T EC – T	Adriamycin 60 mg/m ² (alternativ Epirubicin 90 mg/m ²) Cyclophosphamid 600 mg/m ² - alle 3 Wochen über 4 Zyklen Paclitaxel 175 mg/m ² - alle 3 Wochen über 4 Zyklen	alternative Standardtherapie, nur bei N+ Problem: Neuropathie Grad II-IV 15 %
FAC-T FEC-T	5-Fluorouracil 500 mg/m ² Adriamycin 60 mg/m ² (alternativ Epirubicin 100 mg/m ²) Cyclophosphamid 500 mg/m ² - alle 3 Wochen über 3 Zyklen Docetaxel 100 mg/m ² - alle 3 Wochen über 3 Zyklen	gegenüber 6 x FAC seltener Neutropenien und Kardiomyopathien
AC EC	Adriamycin 60 mg/m ² (alternativ Epirubicin 90 mg/m ²) Cyclophosphamid 600 mg/m ² - alle 3 Wochen über 4 Zyklen	bei älteren oder vorbelasteten Patientinnen ohne kardiale Belastung
EC – CMF	Dosierungen siehe bei EC bzw. CMF - alle 3 Wochen über 4 Zyklen EC - alle 4 Wochen über 3 Zyklen CMF	bei älteren oder vorbelasteten Patientinnen ohne kardiale Belastung
CMF	Cyclophosphamid 600 mg/m ² Methotrexat 40 mg/m ² 5-Fluorouracil 600 mg/m ² - alle 4 Wochen Tag 1+8 über 6 Zyklen	bei älteren oder vorbelasteten Patientinnen, insbesondere bei kardialer Belastung

Tabelle 7. Die wichtigsten Schemata und Dosierungen für die adjuvante Chemotherapie⁴⁴

⁴⁴ Alle angeführten Substanzen sind in Deutschland für die adjuvante Chemotherapie beim Mammakarzinom zugelassen – kurioser Weise mit Ausnahme von Methotrexat.

Substanz		Anwendungsgebiet bezüglich der adjuvanten Therapie
Tamoxifen	Jenoxifen [®] , Kessar [®] , Mandofen [®] , Nolvadex [®] , Nourytam [®] , Tamokadin [®] u.a.	Adjuvante Therapie nach Primärbehandlung des Mammakarzinoms
Leuprorelinacetat	Trenantone [®]	Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen, sofern eine endokrine Behandlung angezeigt ist.
Goserelinacetat	Zoladex [®] Gyn	Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen, bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist
Anastrozol	Arimidex [®]	Adjuvante Behandlung postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem, nicht fortgeschrittenem, invasivem Mammakarzinom ... wird eine Behandlungsdauer von 5 Jahren empfohlen. Adjuvante Behandlung postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem, nicht fortgeschrittenem, invasivem Mammakarzinom, die bereits 2 bis 3 Jahre eine adjuvante Behandlung mit Tamoxifen erhalten haben.
Letrozol	Femara [®]	Adjuvante Therapie postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptorpositivem primärem Mammakarzinom. Erweiterte adjuvante Therapie des hormonabhängigen primären Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach vorheriger adjuvanter Standardtherapie mit Tamoxifen über 5 Jahre.
Exemestan	Aromasin [®]	... für die adjuvante Behandlung eines Östrogenrezeptor-positiven, invasiven, frühen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach 2 bis 3 Jahren adjuvanter Initialtherapie mit Tamoxifen.
Paclitaxel	Taxol [®] , Paclitaxel-GRY [®] , Paclitaxel Mayne [®] , Paclitaxel-ratiopharm [®] , NeoTaxan [®] , Ribotax [®] , Taxomedac [®]	... zur adjuvanten Therapie von Patientinnen mit nodal-positivem Mammakarzinom im Anschluß an eine Anthracyclin-Cyclophosphamid-Therapie (AC). Die adjuvante Therapie mit Taxol sollte als Alternative zu einer verlängerten AC-Therapie angesehen werden.
Docetaxel	Taxotere [®]	In Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid für die adjuvante Therapie von Patientinnen mit operablem, nodal-positivem Brustkrebs.
Trastuzumab	Herceptin [®]	Herceptin ist zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium nach einer Operation, Chemotherapie (neoadjuvant oder adjuvant) und Strahlentherapie (soweit zutreffend) indiziert.

Tabelle 8. Zulassungsstatus verschiedener Medikamente in Deutschland (Stand: September 2006)

	keine Therapie	Chemotherapie + Tamoxifen	zusätzlich Trastuzumab	relativer Nutzen durch Trastuzumab
pT2 pN+ (1-3)	45 %	64 %	72 %	8 %
pT2 pN0	59 %	74 %	79 %	5 %
pT1c pN0	81 %	86 %	88 %	2 %
pT1a/b pN0	88 %	90 %	91 %	1 %

Tabelle 9. Spekulative Rechnung der Autoren des Programms www.adjuvantonline.org zur adjuvanten Trastuzumab-Gabe

Es wird jeweils die Zehnjahresüberlebenswahrscheinlichkeit angegeben. Folgende Parameter wurden zugrundegelegt:

- 60-jährige Patientin
- altersentsprechende Komorbidität
- positiver Östrogenrezeptorstatus
- HER2-Überexpression
- adjuvante Chemotherapie: vier Zyklen Adriamycin und Cyclophosphamid gefolgt von vier Zyklen Docetaxel
- Tamoxifen-Behandlung

ER + und/oder PR+
immunhistochemische Bestimmung
auch bei geringer Positivität <i>ab 10 % positiven Zellen oder wenige</i>
Grad der Positivität angeben / berücksichtigen!
neue Gruppe „fraglich hormonsensitiv“ definiert: ER- PR+ geringe Zahl positiver Zellen / niedriger Score HER2 Überexpression

hormonsensitiv	Hormonrezeptoren sind vorhanden bzw. es ist wahrscheinlich, daß die endokrine Therapie das rezidivfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben verbessert.
fraglich hormonsensitiv	„niedrige Rezeptorexpression“ <i>nicht näher definiert!</i>
nicht hormonsensitiv	Hormonrezeptoren sind nicht vorhanden.

Tabelle 10. Kriterien zur Definition der Hormonsensitivität nach Goldhirsch et al. (Goldhirsch et al. 2005)

niedriges Risiko	N0 und <u>alle</u> nachfolgenden Kriterien erfüllt: pT1 G1 Alter ≥ 35 Jahre keine Hämangiosis carcinomatosa keine HER2 Überexpression
mittleres Risiko	N0 und mindestens <u>ein</u> nachfolgendes Kriterium erfüllt: pT2 oder größer G2/G3 Alter < 35 Jahre <u>oder</u> N+ (1 bis 3 Lymphknoten positiv) ohne HER2 Überexpression
hohes Risiko	N+ (4 oder mehr Lymphknoten positiv) <u>oder</u> jede N+ Konstellation bei HER2 Überexpression

Tabelle 11. Risikokriterien nach Goldhirsch et al. (Goldhirsch et al. 2005)

	hormonsensitiv oder fraglich hormonsensitiv	
	prämenopausal	postmenopausal
niedriges Risiko	Tamoxifen oder GnRH-Analoga oder keine Therapie	Tamoxifen oder Aromatasehemmer oder Tamoxifen gefolgt von einem Aromatasehemmer oder keine Therapie

Tabelle 12. Therapieempfehlung für die Kategorie „*niedriges Risiko/hormonsensitiv*“ oder „*niedriges Risiko/fraglich hormonsensitiv*“ nach Goldhirsch et al. (Goldhirsch et al. 2005)

	hormonsensitiv	
	prämenopausal	postmenopausal
mittleres Risiko	Tamoxifen ± Ovarausschaltung oder Chemotherapie gefolgt von Tamoxifen (± Ovarausschaltung) bei Unverträglichkeit von Tamoxifen: evtl Aromatasehemmer + Ovarausschaltung oder ausschließlich Ovarausschaltung	Tamoxifen oder Aromatasehemmer oder Tamoxifen gefolgt von einem Aromatasehemmer oder Chemotherapie gefolgt von Tamoxifen oder Chemotherapie gefolgt von einem Aromatasehemmer oder Chemotherapie gefolgt von Tamoxifen gefolgt von einem Aromatasehemmer

Tabelle 13. Therapieempfehlung für die Kategorie „mittleres Risiko/hormonsensitiv“ nach Goldhirsch et al. (Goldhirsch et al. 2005)

	fraglich hormonsensitiv	
	prämenopausal	postmenopausal
mittleres Risiko	Chemotherapie gefolgt von Tamoxifen (± Ovarausschaltung) oder ausschließlich Chemotherapie bei Unverträglichkeit von Tamoxifen: evtl Chemotherapie gefolgt von einem Aromatasehemmer + Ovarausschaltung oder ausschließlich Ovarausschaltung	Chemotherapie gefolgt von Tamoxifen oder Chemotherapie gefolgt von einem Aromatasehemmer oder Chemotherapie gefolgt von Tamoxifen gefolgt von einem Aromatasehemmer

Tabelle 14. Therapieempfehlung für die Kategorie „mittleres Risiko/fraglich hormonsensitiv“ nach Goldhirsch et al. (Goldhirsch et al. 2005)

	nicht hormonsensitiv	
	prämenopausal	postmenopausal
mittleres Risiko	Chemotherapie	Chemotherapie

Tabelle 15. Therapieempfehlung für die Kategorie „*mittleres Risiko/nicht hormonsensitiv*“ nach Goldhirsch et al. (Goldhirsch et al. 2005)

	hormonsensitiv oder fraglich hormonsensitiv	
	prämenopausal	postmenopausal
hohes Risiko	Chemotherapie gefolgt von Tamoxifen (\pm Ovarausschaltung) bei Unverträglichkeit von Tamoxifen: evtl Chemotherapie gefolgt von einem Aromatasehemmer + Ovarausschaltung	Chemotherapie gefolgt von Tamoxifen (evtl. Letrozol nach 5 Jahren Tamoxifen) oder Chemotherapie gefolgt von einem Aromatasehemmer oder Chemotherapie gefolgt von Tamoxifen gefolgt von einem Aromatasehemmer

Tabelle 16. Therapieempfehlung für die Kategorie „*hohes Risiko/ hormonsensitiv*“ bzw. „*hohes Risiko/fraglich hormonsensitiv*“ nach Goldhirsch et al. (Goldhirsch et al. 2005)

	nicht hormonsensitiv	
	prämenopausal	postmenopausal
hohes Risiko	Chemotherapie (AC, FAC, FEC, ± Taxane)	Chemotherapie (AC, FAC, FEC, ± Taxane)

Tabelle 17. Therapieempfehlung für die Kategorie „*hohes Risiko/ nicht hormonsensitiv*“ nach Goldhirsch et al. (Goldhirsch et al. 2005)

Risikokategorien	hormonsensibel	fraglich hormonsensibel	nicht hormonsensibel
<p>niedriges Risiko</p> <ul style="list-style-type: none"> • pN0 sowie <u>alle</u> folgende Kriterien erfüllt Tumorgröße ≤ 2 cm hohe Differenzierung (G1) keine Hämangiosis carcinomatosa HER2 negativ Alter ≥ 35 Jahre 	endokrine Therapie oder keine Therapie		entfällt
<p>mittleres Risiko</p> <ul style="list-style-type: none"> • pN0 sowie mindestens <u>eines</u> der folgenden Kriterien: Tumorgröße > 2 cm mittlere oder geringe Differenzierung (G2/G3) Hämangiosis carcinomatosa HER2 positiv Alter > 35 Jahre • pN+ (1-3 Lymphknoten) und HER2 negativ 	endokrine Therapie oder Chemotherapie gefolgt von einer endokrinen Therapie <i>ggf. Trastuzumab</i>	Chemotherapie gefolgt von einer endokrinen Therapie <i>gf. Trastuzumab</i>	Chemotherapie <i>ggf. Trastuzumab</i>
<p>hohes Risiko</p> <ul style="list-style-type: none"> • pN+ (1-3 Lymphknoten) und HER2 positiv • pN+ (mindestens 4 Lymphknoten) 	Chemotherapie gefolgt von einer endokrinen Therapie <i>ggf. Trastuzumab</i>		

Tabelle 18. Zusammenfassung der adjuvanten Therapieoptionen unter Einbeziehung von Trastuzumab (modifiziert nach Goldhirsch et al. 2006)

CALGB-49907	www.cancer.gov	Vergleich von AC bzw. CMF mit oralem Capecitabine bei älteren Patientinnen: 65 bis 69 Jahre versus 70 bis 80 Jahren versus über 80 Jahre.
SWOG-S0307	www.swog.org	Vergleich von Zoledronat (i.v.), Clodronat (oral) und Ibandronat (oral) jeweils über drei Jahre, wobei Zoledronat alle sechs Monate gegeben wird
CFEM345D2411	www.cancer.gov	Vergleich von Anastrozol und Letrozol, jeweils über fünf Jahre
CAN-NCIC-MA27	www.cancer.gov	Vergleich von Anastrozol und Exemestan, jeweils über fünf Jahre
NSABP-B-42	www.nsabp.pitt.edu	Letrozol oder Plazebo über jeweils fünf Jahre nach vorausgegangener endokriner Behandlung für fünf Jahre (AI, Tamoxifen oder „Switch“) Mit dieser Studie soll die optimale Dauer der Behandlung ermittelt werden, nachdem die MA17-Studie nach 2,4 Jahren entblindet werden mußte.

Tabelle 19. Aktuelle Therapiestudien (Stand 12/2006)