

Primärtherapie des Mammakarzinoms

K. Possinger

Epidemiologie

In Deutschland erkranken jährlich etwa 57.000 Frauen an Brustkrebs. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 63 Jahren. Etwa 17.600 Frauen versterben pro Jahr an dieser Erkrankung. Die 5-Jahresüberlebensrate liegt gegenwärtig bei 81% [1]. Insgesamt nimmt die Mortalität seit Mitte der 1990er-Jahre ab. Dies ist sowohl der zunehmend früheren Erkennung der Tumoren, als auch der konsequenten adjuvanten Therapieführung zuzurechnen.

Neoadjuvante Therapie

Neoadjuvante Therapien sind Behandlungen der Wahl bei Patientinnen mit inflammatorischen Mammakarzinomen und lokal fortgeschrittenen Tumoren. Bei lokal operablen Tumoren dienen neoadjuvante Behandlungen dazu, früher als in der adjuvanten Situation Auskunft über die Wirksamkeit neuer Medikamente und neuer Medikamentenkombinationen zu erhalten.

Der bei neoadjuvanten gegenüber adjuvanten Therapien bestehende zeitlich frühere Einsatz medikamentöser Therapiemaßnahmen konnte insgesamt bisher keine Verbesserung der Behandlungsergebnisse erbringen. Adjuvante und neoadjuvante Therapien entsprechen also einander in ihren Wirkungen und Nebenwirkungen. Allerdings zeigt eine ältere Studie, dass eventuell sehr junge Frauen doch Vorteile von einer neoadjuvanten Therapieeinleitung haben könnten.

Treten pathologisch komplette Tumorremissionen (pCR), also komplette Tumorrückbildungen in der Brust und den axillären Lymphknoten auf, so gehören sie hinsichtlich des weiteren Krankheitsverlaufes zu einer prognostisch günstigen Gruppe.

Wie in der adjuvanten Behandlungssituation, korrelieren auch neoadjuvant längere Chemotherapie Dauern und dosisdichte Therapien bei höherem Rückfallrisiko mit höherer therapeutischer Effektivität.

Adjuvante Therapie

Durch adjuvante systemische Therapien sollen im Körper verbliebene Tumorzellen, die sich momentanen Nachweismethoden entziehen, von denen aber rein statistisch angenommen werden kann, dass sie vorliegen, vernichtet werden.

Adjuvanter Therapieerfolg und Übergewicht

Der Erfolg adjuvanter Therapien scheint neben Faktoren wie Tumorgröße, Ausmaß des Lymphknotenbefalls, Grading, Steroid- und Wachstumsfaktorexpression, Gefäßinvasion, Proliferationszustand etc. auch von der körperlichen Konstitution abzuhängen. Hatten frühere Untersuchungen schon gezeigt, dass vermehrte körperliche Aktivität mit geringerer Tumorzinzenz sowie selteneren Erkrankungsrückfällen und längerer Überlebenszeit einhergeht, so konnte nun das Übergewicht sowohl für endokrine als auch zytostatische Therapien als ungünstiger prognostischer Faktor belegt werden.

Bei postmenopausalen Patientinnen wurde an Hand der Daten der ATAC-Studie [2], in der die Krankheitsverläufe von Patientinnen unter Tamoxifen, Anastrozol und der Kombination von Tamoxifen ausgewertet wurden, eine neuerliche Analyse unter dem Aspekt normal- und

übergewichtiger Patientinnen durchgeführt. Es zeigte sich, dass Patientinnen mit einem BMI $>35 \text{ kg/m}^2$ signifikant häufiger Krankheitsrückfälle erlitten als Patientinnen mit einem BMI $<23 \text{ kg/m}^2$ (HR=1,39; $p=0,03$). Auch Fernmetastasen traten bei hohem BMI signifikant häufiger auf (HR=1,46; $p=0,01$).

Signifikant günstigere Krankheitsverläufe zeigten sich unter Anastrozol gegenüber Tamoxifen nur bei schlanken Patientinnen. Möglicherweise ist die Östrogenproduktion bei Übergewichtigen im Fettgewebe so hoch, dass die Aromatasehemmung nur ungenügend die Gewebeöstrogenspiegel zu senken vermag. Falls dies der Fall wäre, könnten theoretisch höhere Anastrozoldosen zu besserer Effektivität führen.

Eine entsprechende Analyse wurde auch bei prämenopausalen Patientinnen, die im Rahmen der ABCSG12-Studie [3] entweder Goserelin + Tamoxifen oder Goserelin + Anastrozol erhalten hatten, durchgeführt [4]. Die Patientinnen dieser Studie hatten zu 66% einen BMI bis zu $24,9 \text{ kg/m}^2$, 43% von 25 kg/m^2 und höher. Bei der zusammenfassenden Bewertung der endokrinen Therapien zeigte sich zwar kein Unterschied zwischen übergewichtigen und normalgewichtigen Patientinnen (DFS: HR=1,24; $p=0,153$; OAS: HR=1,49; $p=0,1$), doch ergab die Aufgliederung in Tamoxifen- und Anastrozol-behandelte Patientinnen signifikante Unterschiede: Während bei Patientinnen, die Tamoxifen erhalten hatten, keine Unterschiede in den Krankheitsverläufen kleiner und größer BMI 25 kg/m^2 zu finden waren, schnitten übergewichtige Patientinnen sowohl hinsichtlich des krankheitsfreien als auch des Gesamtüberlebens signifikant schlechter ab (DFS: HR=1,6; $p=0,023$; OAS: HR=2,14; $p=0,012$). Auch hier kann diskutiert werden, ob bei übergewichtigen Patientinnen durch die Kombination von Goserelin und Anastrozol die Östrogenproduktion nur ungenügend unterdrückt wird. Besonders bei jungen prämenopausalen Patientinnen könnte dies der Fall sein. Im direkten Vergleich waren die Verläufe unter Goserelin und Tamoxifen günstiger als unter Goserelin und Anastrozol.

An Hand der Daten der BIG-02-98-Studie, in der bei 2887 nodal-positiven Patientinnen die Wirksamkeit dreier verschiedener Chemotherapiesequenzen miteinander verglichen wurde ($4 \times A \rightarrow 3 \times CMF$ vs. $4 \times AC \rightarrow 3 \times CMF$ vs. $3 \times A \rightarrow 4 \times \text{Docetaxel}$), konnten ebenfalls retrospektiv Krankheitsverlaufvergleiche bei Patientinnen mit einem BMI kleiner und größer gleich 30 kg/m^2 durchgeführt werden [5]. Die Gruppe der übergewichtigen Patientinnen umfasste 547, die der normalgewichtigen 2340 Patientinnen. Das 5-Jahres-krankheitsfreie Überleben lag bei Frauen mit einem BMI <30 bei 75,9% und bei übergewichtigen Frauen bei 70,0% (HR=1,2; $p=0,041$). Die entsprechenden Raten für das Gesamtüberleben lagen bei 87,5% und 82,9% (HR=1,34; $p=0,013$).

Kleine hormonsensitive Tumoren: Zusätzliche Chemotherapie ja oder nein ?

Leider ist es derzeit nicht möglich, solche Patientinnen exakt zu charakterisieren, die nach Primäroperation und Bestrahlung keiner adjuvanten systemischen Therapie bedürfen. Gerade bei Patientinnen mit kleinen Tumoren (T1) und fehlendem Lymphknotenbefall ($n=0$) ist dieser Prozentsatz mit etwa 80-90% sehr hoch.

Auch seitens der NCCN-Empfehlungen gibt es hier keine klare Empfehlung. Die Möglichkeit, eine Therapie zu unterlassen, wird lediglich bei hormonrezeptorpositiven Tumoren $\leq 0,5 \text{ cm}$ + N0 bzw. $0,5-1,0 \text{ cm}$ und gleichzeitig guten Prognosefaktoren (G1, ER+, HER2-neg, keine Gefäßinvasion, N0) eingeräumt.

Bei hormonsensitiven Tumoren $>1 \text{ cm}$ und auch bei Tumoren von $0,6-1 \text{ cm}$, kombiniert mit ungünstigen Prognosefaktoren, sollten endokrine Therapien mit oder ohne Chemotherapie verabreicht werden. Auch die St. Galler Empfehlungen raten zu einer alleinigen endokrinen Therapie nur dann, wenn über 50% der Zellen Östrogen- und

Progesteronrezeptoren aufweisen und wenn darüber hinaus keine ungünstigen Faktoren wie Grading >1, Gefäßinvasion, positiver HER2-Status etc. vorliegen.

Die Nutzung des Programms „**Adjuvant!**“ ist hierbei auch wenig hilfreich, da es die therapeutische Wirksamkeit von zytostatischen Therapien überbewertet. Dies konnte eindrucksvoll im Rahmen der IBCSG11-93-Studie belegt werden [6]. In diese Studie wurden 174 prämenopausale Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven und nodal-positiven Tumoren aufgenommen. Bei 97% der Patientinnen waren nur 1–3 Lymphknoten befallen. 89 Patientinnen erhielten 4×AC sowie Goserelin und für 5 Jahre Tamoxifen, 85 die gleiche Therapie, aber ohne Zytostatika. Das 10-Jahre-rückfallfreie Überleben wurde für jede Patientin per „Adjuvant!“ bestimmt und schließlich mit dem klinischen Verlauf verglichen.

Das nach „Adjuvant!“ ermittelte 10-Jahres-krankheitsfreie Überleben lag für die Patientinnen mit alleiniger endokriner Therapie bei 64,4% und unter endokriner und zytostatischer Therapie bei 74,9%. Der klinische Verlauf zeigte allerdings unter endokriner Therapie entsprechende 10-Jahreswerte von 76,4% und 74,9% unter chemoendokriner Therapie. Der durch „Adjuvant!“ angegebene 10-Jahres-DFS-Prozentsatz lag so mit 64,4% signifikant niedriger als der tatsächliche Wert von 76,4% ($p=0,03$).

Genomische Assays

Die Analyse genetischer Expressionsprofile erlaubt einerseits die Unterscheidung spezifischer Brustkrebsarten (luminal A, luminal B, HER2, basal like, normal breast, claudin low) und gibt andererseits Auskunft über die individuelle Prognose. Vier genomische Assays sind gegenwärtig zur Prognoseeinstufung kommerziell erhältlich (MammaPrint, Oncotype DX, Theras, MapQuantDx).

Die Güte prognostischer Gensignaturen wurde in einer Vielzahl von retrospektiven Studien an unabhängigen repräsentativen Patientenserien belegt. Zwei große prospektive Studien werden gegenwärtig durchgeführt (TAILORx, MINDACT).

Oncotype DX wurde spezifisch für Patientinnen mit hormonsensitiven Tumoren entwickelt. Es handelt sich hierbei um einen 21-Genassay, der neben 5 Referenzgenen, Gene, die für die Proliferation, die Invasionsfähigkeit, den HER2- und den Steroidrezeptorstatus sowie drei weitere für das Tumorwachstum wichtige Gene, umfasst [8,9]. Der Test wurde zunächst an Hand der Ergebnisse der NSABP-B14- und -B-20-Studie und schließlich auch der SWOG-8814- [10, 11] und der ATAC-Studie [12] überprüft. Es wurden bisher Studiendaten von Patientinnen mit nodal-negativen und nodal-positiven Tumoren und unterschiedlicher endokriner und zytostatischer Therapien analysiert. Oncotype hilft insbesondere bei der Frage weiter, ob zusätzlich eine Chemotherapie zu einer endokrinen Therapie eingeleitet werden sollte oder nicht. Die Risiko-Score-Grenzen von 18 und 31 beschreiben niedrige, mittlere oder hohe Rückfallwahrscheinlichkeiten.

Im Rahmen einer prospektiven Studie wurde der individuelle Nutzen einer Oncotype-Untersuchung bei Onkologen und betroffenen Patientinnen untersucht. Stellungnahmen zur Therapieentscheidung wurden vor und nach Mitteilung der Oncotype-Ergebnisse erfragt. Die medizinisch tätigen Onkologen und die in Patientenbetreuung mit eingebundenen Ärzten änderten in 27% der Fälle ihre Therapieentscheidung. Die häufigsten Änderungen betrafen den Wechsel einer Kombination von Chemo- und Hormontherapie zur alleinigen Hormontherapie. Auch die betroffenen Patientinnen wechselten unter dem Eindruck des Testergebnisses hauptsächlich von Hormon- und Chemotherapie zur alleinigen Hormonbehandlung [13]. Vielen Patientinnen wurde durch den zusätzlichen Test die Angst gemindert, eine falsche Therapie gewählt zu haben.

Adjuvante endokrine Therapiewahl

Bei **prämenopausalen Patientinnen** mit hormonrezeptorpositiven Tumoren ist nach wie vor Tamoxifen ± GnRH-A-Gabe die Therapie der Wahl. Die zusätzliche GnRH-Gabe zu einer Tamoxifentherapie dürfte nur bei Patientinnen unter 40 Jahren zu einer Therapieverbesserung führen. Gesicherte Daten hierzu fehlen auf Grund fehlender Vergleichsstudien (Tam vs. Tam + GnRH).

Bei **postmenopausalen Patientinnen** empfiehlt das NCCN entweder die 5-jährige Gabe eines Aromatasehemmers oder die sequenzielle Gabe von Tamoxifen, gefolgt von einem Aromatasehemmer, oder die 5-jährige Gabe von Tamoxifen, wiederum gefolgt von einem Aromatasehemmer. Diese Angaben werden durch verschiedene Analysen der BIG-1-98-Studie und der MA-17-Studie gestützt [14-17]. Auch der Beginn der endokrinen Therapie mit Letrozol, gefolgt von Tamoxifen erbringt gleich günstige Ergebnisse wie eine alleinige Aromatasehemmergabe.

Um sicher zu gehen, dass Aromatasehemmer genügend wirksam sind, muss der postmenopausale Zustand der Patientin anamnestisch oder labortechnisch festgestellt werden. Die Menopause wird nach NCCN definiert durch:

- Frühere bilaterale Entfernung der Eierstöcke
- Alter ≥60 Jahre
- Alter <60 Jahre und amenorrhöisch für mindestens 12 Monate (ohne Chemotherapie, Tamoxifen- oder Toremifen-Therapie oder Eierstock-Suppression) sowie FSH und Östradiol im postmenopausalen Bereich
- Alter <60 Jahre, unter Tamoxifen- oder Toremifen-Therapie, FSH und Plasma-Östradiol im postmenopausalen Bereich

Adjuvante zytostatische Therapie

Adjuvante zytostatische Therapien umfassen in der Regel Anthrazykline, Alkylanzien und Taxane. Dosisdichte Therapien führen insbesondere bei Tumoren mit hohem Erkrankungsrückfallrisiko gegenüber konventionellen Therapien zu besseren Behandlungsergebnissen. Die Chemotherapie dauert in der Regel 18–26 Wochen. Bei geringerem Rückfallrisiko scheinen auch Behandlungsdauern von 12 Wochen zu genügen (z.B. 4×TC). Übliche Chemoterapieschemata sind:

- **FEC**: 5-FU 500 mg/m² i.v. Tag 1 + Epirubicin 100 mg/m² i.v. Tag 1 + Cyclophosphamid 500 mg/m² i.v. Tag 1, q 21 Tage, 6×
- **CEF**: Cyclophosphamid 75 mg/m² p.o. Tag 1–14 + Epirubicin 60 mg/m² i.v. Tag 1+8 + 5-FU 500 mg/m² i.v. Tag 1+8, q 28 Tage; alle Zyklen + Cotrimoxazol
- **FEC → Doxetaxel (PACS01)**: 5-FU 500 mg/m² i.v. Tag 1 + Epirubicin 100 mg/m² i.v. Tag 1 + Cyclophosphamid 500 mg/m² i.v. Tag 1, q 21 Tage, 3×, → Docetaxel 100 mg/m² i.v. Tag 1, q 21 Tage, 3×
- **TAC**: Docetaxel 75 mg/m² i.v. Tag 1 + Doxorubicin 50 mg/m² i.v. Tag 1 + Cyclophosphamid 500 mg/m² i.v. Tag 1, q 21 Tage, 6×; alle Zyklen + Filgastrim
- **ddAC → ddT**: Doxorubicin 60 mg/m² i.v. + Cyclophosphamid 600 mg/m² i.v. Tag 1, q 14 Tage, 4×, → Paclitaxel 175 mg/m² i.v. Tag 1, q 14 Tage, 4×; alle Zyklen + Filgastrim
- **ddETC**: Epirubicin 150 mg/m² i.v., Tag 1, 3×, → Paclitaxel 225 mg/m² i.v. Tag 1, q 14 Tage, 3×, → Cyclophosphamid 2500 mg/m² i.v. Tag 1, q 14 Tage, 3×; alle Zyklen + Filgastrim
- **TC**: Docetaxel 75 mg/m² i.v. Tag 1 + Cyclophosphamid 600 mg/m² i.v. Tag 1, q 21 Tage, 4×

Adjuvante Anti-HER2-Therapie

Bei Patientinnen mit positivem HER2-Status (DAKO 3+, FISH-positiv) ist die einjährige Gabe von Trastuzumab, insbesondere bei Patientinnen mit nodalpositiven Tumoren, die Behandlung der Wahl. In den Studien, in denen Trastuzumab bereits während der Taxan-Chemotherapiephase verabreicht wurde, fanden sich bessere Behandlungsergebnisse als bei Trastuzumabverabreichung nach dem Chemotherapieabschluss. So lag das krankheitsfreie Überleben in der NCCTG9831-Studie nach 5 Jahren bei gleichzeitiger Gabe bei 84,2% und bei sequenzieller Gabe bei 79,8% ($p=0,019$). In wieweit die fehlende Überlegenheit von Trastuzumab in der HERA-Studie nach vierjähriger Nachbeobachtung ebenfalls auf die sequenzielle Trastuzumabverabreichung zurückzuführen ist, bleibt Spekulation. Möglicherweise ist hier der Effektivitätsverlust so zu erklären, dass nach der Entblindung der Studie auch die Patientinnen, die sich zuvor im Kontrollarm befanden, die Möglichkeit einer Trastuzumabbehandlung erhalten hatten.

Für die Verabreichung von Trastuzumab selbst bei nodalnegativen Tumoren sprechen mehrere, vorwiegend retrospektive Untersuchungen. Zu berücksichtigen ist, ob gleichzeitig zur HER2-Positivität ein positiver Steroidrezeptorstatus vorliegt oder nicht:

- Bei kleinen Tumoren (T1a,b) und fehlenden ungünstigen prognostischen Faktoren (Grading 1) könnte auf eine Therapie verzichtet oder die Durchführung einer endokrinen Therapie erwogen werden.
- Erst bei etwas größeren Tumoren (T1b) und Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren sollte zusätzlich zur endokrinen Behandlung eine Trastuzumabtherapie eingeleitet werden.
- Ab einer Tumorgröße von T1c wird neben der endokrinen und der Anti-HER2-Therapie auch eine Chemotherapie empfohlen.
- Bei negativem Östrogenrezeptorstatus sollte bereits ab einer Tumorgröße T1b neben einer Trastuzumabgabe eine Chemotherapie erwogen werden.

Adjuvante Bisphosphonatgabe

Der Einsatz von Bisphosphonaten in adjuvanter Therapiesituation ist nach wie vor „off label use“. Sie wird im Rahmen der ASCO-Leitlinien nur bei Patientinnen über 65 Jahren, die eine Behandlung mit Aromatasehemmern erhalten, zur Vermeidung einer Osteoporose empfohlen. Während eine deutsche und eine britische Studie schon vor mehreren Jahren Verbesserungen des rückfallfreien und des gesamten Überlebens gefunden hatten, zeigte in der Folge eine skandinavische Studie ungünstigere Therapieverläufe unter oralem Bisphosphonat.

In einer österreichischen Studie [18] wurden nun die Krankheitsverläufe von 1803 Patientinnen analysiert, die neben endokrinen Therapien halbjährlich für 3 Jahre Zoledronat i.v. oder keine weitere Therapie erhalten hatten. Die Zugabe von Zoledronat zur endokrinen Therapie verminderte das Risiko einer Krankheitsprogression um 3,2% (36% relative Risikominderung; $p=0,01$). Eine Mortalitätsminderung ließ sich bisher nicht nachweisen.

In einer weiteren Studie [19] wurde bei postmenopausalen Patientinnen, die mit Letrozol behandelt wurden, der Einfluss einer sofortigen mit einer späteren Zoledronatgabe (bei Auftreten einer Fraktur oder einer T-Score-Verschlechterung $<-2,0$) verglichen. Auch in dieser Studie kam es bei der sofortigen Zoledronatgabe zu einer signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens ($p=0,0336$). Bei der Zusammenschau der gegenwärtig vorhandenen Daten zur adjuvanten Gabe von Bisphosphonaten kann man eher von einem günstigen Einfluss zumindest auf das krankheitsfreie Überleben ausgehen.

Literatur

- [1] Robert Koch Institut. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Eine Veröffentlichung des Zentrums für Krebsregisterdaten am RKI. Gesundheitsberichterstattung des Bundes
- [2] Sestak I, Distler W, Forbes JF et al. Effect of body mass index on recurrences in tamoxifen and anastrozole treated women: an exploratory analysis from the ATAC Trial. *J Clin Oncol* 28. ASCO 2010
- [3] Gnant M, Mlinerisch B, Luschin-Ebengreuth G et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. *Lancet Oncol* 9:840-49. 2008
- [4] Pfeiler. Impact of body mass index (BMI) on endocrine therapy in premenopausal breast cancer patients: an analysis of the ABCSG-12 trial. Abstr. 5123. ASCO 2010
- [5] de Azambuja E, McCaskill-Stevens W, Francis P et al. The effect of body mass index on overall and disease-free survival in node-positive breast cancer patients treated with docetaxel and doxorubicin-containing adjuvant chemotherapy: the experience of the BIG 02-98 trial. *Breast cancer Res Treat* 119:145-153 (2010)
- [6] Paridaens RJ, Gelber S, Cole BF et al. Adjuvant! Online estimation of chemotherapy effectiveness when added to ovarian function suppression plus tamoxifen for premenopausal women with estrogen-receptor-positive breast cancer. *Breast cancer res treat.* 2010 Doi 10.1007/s10549-010-0794-2
- [7] Sotiriou Ch, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360:790-800
- [8] Sparano JA, Paik S: Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. *JCO* 26:721-728 (2008)
- [9] Mamounas EP, Tang G, Fisher B et al. Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *J Clin Oncol* 28:1677-1683 (2010)
- [10] Albain KS, Barlow WE, Shak S et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:55-65
- [11] Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:2055-2063
- [12] Dowsett M, Cuzick J, Wale C et al. Prediction of risk distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a transATAC study. *J Clin Oncol* 28:1829-1834 (2010)
- [13] Lo SS, Mumby PB, Norton J et al. Prospective multicenter study of the impact of the 21-gene recurrence score assay on medical oncologist and patient adjuvant breast cancer treatment selection. *J Clin Oncol* 28:1671-1676
- [14] The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group: Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial *Lancet Oncol* 2008; 9:45-53
- [15] Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B, et al Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG1-98 *J Clin Oncol* 2007; 25:468-482
- [16] Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97(17):1262-1271

[17] Goss PE, Ingle JN, Pater JL et al Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifen J Clin Oncol 2008; 26:1948-1955

[18] Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 2009;360:679-91

[19] Eidtmann H, Bundred NJ, DeBoer R, et al The effect of zoledronic acid on aromatase inhibitor associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36 months follow-up of ZO-FAST. SABCS 2008; abstr. 44

Die Analyse der SWOG-8813 zeigt beispielhaft den Vorteil des Einsatzes von Oncotype DX bei rezeptorpositiven Tumoren (Abb. 7). Hier wurde bei Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Tumoren und nachgewiesenem Lymphknotenbefall die alleinige Gabe von Tamoxifen, die von Tamoxifen und CAF und schließlich von CAF, gefolgt von Tamoxifen überprüft. Beim generellen Vergleich erwies sich die zusätzliche Gabe der Chemotherapie der alleinigen Tamoxifengabe als überlegen. Der Einsatz von Oncotype ermöglichte wieder die Aufgliederung der Patientinnen in drei Gruppen mit unterschiedlicher Rückfallwahrscheinlichkeit. Bei der Überprüfung des Nutzens der Chemotherapie bei Patientinnen mit Low- und Intermediate-risk-Einstufung zeigte sich, dass diese Patientinnen im Gegensatz zu High-risk-Patientinnen nicht von einer zusätzlichen Chemotherapie profitierten.

Wertung: Auf Grund der bisher vorliegenden Ergebnisse empfehlen ASCO und NCCN die Nutzung von Oncotype zur Therapiewahl bei Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Tumoren (Abb. 8).

Abb. 8. NCCN-Guidelines für die systemische adjuvante Therapie des hormonrezeptorpositiven, HER2-negativen Mammakarzinom.

Im Rahmen einer prospektiven Studie wurde der individuelle Nutzen einer Oncotype-Untersuchung bei Onkologen und betroffenen Patientinnen untersucht. Stellungnahmen zur Therapieentscheidung wurden vor und nach Mitteilung der Oncotype-Ergebnisse erfragt. Die medizinisch tätigen Onkologen und die in Patientenbetreuung mit eingebundenen Ärzten änderten in 27% der Fälle ihre Therapieentscheidung. Die häufigsten Änderungen betrafen den Wechsel einer Kombination von Chemo- und Hormontherapie zur alleinigen Hormontherapie. Auch die betroffenen Patientinnen wechselten unter dem Eindruck des Testergebnisses hauptsächlich von Hormon- und Chemotherapie zur alleinigen Hormonbehandlung [14]. Vielen Patientinnen wurde durch den zusätzlichen Test die Angst gemindert, eine falsche Therapie gewählt zu haben.

Weitere Verbesserungen der individuellen Prognoseeinstufung scheinen möglich, wenn für die einzelnen molekularen Tumorgruppen (luminal, HER2 etc.) jeweils eigene prognostische Gensignaturen ermittelt werden. Obwohl unterschiedliche Gensets zur molekularen Klassifikation der Tumorentitäten bestehen, konnte belegt werden, dass die klinische Beurteilung recht gut korreliert [15].

Es konnte gezeigt werden, dass durch die Hinzunahme der klassischen Prognoseparameter (Tumorgröße, Ausmaß des Nodalbefalls, Gefäßinvasion, Grading etc.) zu Oncotype signifikant bessere Prognoseeinstufungen ermöglicht wurden [16, 17].

Wahrscheinlich ist es sinnvoll, dass Gensignaturbeurteilungen mehrfach durchgeführt werden, da Hinweise darauf bestehen, dass zum Zeitpunkt der Operation ein anderes Tumorstadium vorliegt als im späteren Verlauf [11, 18].

3.4 Adjuvante endokrine Therapiewahl

Bei **prämenopausalen Patientinnen** mit hormonrezeptorpositiven Tumoren ist nach wie vor Tamoxifen ± GnRH-A-Gabe die Therapie der Wahl. Die zusätzliche GnRH-Gabe zu einer Tamoxifentherapie dürfte nur bei Patientinnen unter 40 Jahren zu einer Therapieverbesserung führen. Gesicherte Daten hierzu fehlen auf Grund fehlender Vergleichsstudien (Tam vs. Tam + GnRH).

Bei **postmenopausalen Patientinnen** empfiehlt das NCCN entweder die 5-jährige Gabe eines Aromatasehemmers oder die sequenzielle Gabe von Tamoxifen, gefolgt von einem Aromatasehemmer, oder die 5-jährige Gabe von Tamoxifen, wiederum gefolgt von einem Aromatasehemmer (Abb. 9). Diese Angaben werden durch verschiedene Analysen der BIG-1-98-Studie und der MA-17-Studie gestützt [19–22]. Auch der Beginn der endokrinen Therapie mit Letrozol, gefolgt von Tamoxifen erbringt gleich günstige Ergebnisse wie eine alleinige Aromatasehemmergabe.

Abb. 9. NCCN-Empfehlungen für die adjuvante endokrine Therapie bei postmenopausalen Patientinnen.

Um sicher zu gehen, dass Aromatasehemmer genügend wirksam sind, muss der postmenopausale Zustand der Patientin anamnestisch oder labortechnisch festgestellt werden. Die Menopause wird nach NCCN definiert durch:

- Frühere bilaterale Entfernung der Eierstöcke
- Alter ≥ 60 Jahre
- Alter < 60 Jahre und amenorrhöisch für mindestens 12 Monate (ohne Chemotherapie, Tamoxifen- oder Toremifen-Therapie oder Eierstock-Suppression) sowie FSH und Östradiol im postmenopausalen Bereich
- Alter < 60 Jahre, unter Tamoxifen- oder Toremifen-Therapie, FSH und Plasma-Östradiol im postmenopausalen Bereich

3.5 Adjuvante zytostatische Therapie

Adjuvante zytostatische Therapien umfassen in der Regel Anthrazykline, Alkylanzien und Taxane. Dosisdichte Therapien führen insbesondere bei Tumoren mit hohem Erkrankungsrückfallrisiko gegenüber konventionellen Therapien zu besseren Behandlungsergebnissen. Die Chemotherapiedauer umfasst in der Regel 18–26 Wochen. Bei geringerem Rückfallrisiko scheinen auch Behandlungsdauern von 12 Wochen zu genügen (z.B. 4×TC). Übliche Chemotherapieschemata sind:

- **FEC**: 5-FU 500 mg/m² i.v. Tag 1 + Epirubicin 100 mg/m² i.v. Tag 1 + Cyclophosphamid 500 mg/m² i.v. Tag 1, q 21 Tage, 6×
- **CEF**: Cyclophosphamid 75 mg/m² p.o. Tag 1–14 + Epirubicin 60 mg/m² i.v. Tag 1+8 + 5-FU 500 mg/m² i.v. Tag 1+8, q 28 Tage; alle Zyklen + Cotrimoxazol
- **FEC** → **Doxetaxel** (PACS01): 5-FU 500 mg/m² i.v. Tag 1 + Epirubicin 100 mg/m² i.v. Tag 1 + Cyclophosphamid 500 mg/m² i.v. Tag 1, q 21 Tage, 3×, → Docetaxel 100 mg/m² i.v. Tag 1, q 21 Tage, 3×
- **TAC**: Docetaxel 75 mg/m² i.v. Tag 1 + Doxorubicin 50 mg/m² i.v. Tag 1 + Cyclophosphamid 500 mg/m² i.v. Tag 1, q 21 Tage, 6×; alle Zyklen + Filgastrim
- **ddAC** → **ddT**: Doxorubicin 60 mg/m² i.v. + Cyclophosphamid 600 mg/m² i.v. Tag 1, q 14 Tage, 4×, → Paclitaxel 175 mg/m² i.v. Tag 1, q 14 Tage, 4×; alle Zyklen + Filgastrim
- **ddETC**: Epirubicin 150 mg/m² i.v., Tag 1, 3×, → Paclitaxel 225 mg/m² i.v. Tag 1, q 14 Tage, 3×, → Cyclophosphamid 2500 mg/m² i.v. Tag 1, q 14 Tage, 3×; alle Zyklen + Filgastrim

- **TC:** Docetaxel 75 mg/m² i.v. Tag 1 + Cyclophosphamid 600 mg/m² i.v. Tag 1, q 21 Tage, 4×

3.6 Adjuvante Anti-HER2-Therapie

Bei Patientinnen mit positivem HER2-Status (DAKO 3+, FISH-positiv) ist die einjährige Gabe von Trastuzumab, insbesondere bei Patientinnen mit nodalpositiven Tumoren, die Behandlung der Wahl. In den Studien, in denen Trastuzumab bereits während der Taxan-Chemotherapiephase verabreicht wurde, fanden sich bessere Behandlungsergebnisse als bei Trastuzumabverabreichung nach dem Chemotherapieabschluss. So lag das krankheitsfreie Überleben in der NCCTG9831-Studie nach 5 Jahren bei gleichzeitiger Gabe bei 84,2% und bei sequenzieller Gabe bei 79,8% (p=0,019). In wieweit die fehlende Überlegenheit von Trastuzumab in der HERA-Studie nach vierjähriger Nachbeobachtung ebenfalls auf die sequenzielle Trastuzumabverabreichung zurückzuführen ist, bleibt Spekulation.

Möglicherweise ist hier der Effektivitätsverlust so zu erklären, dass nach der Entblindung der Studie auch die Patientinnen, die sich zuvor im Kontrollarm befanden, die Möglichkeit einer Trastuzumabbehandlung erhalten hatten.

Unklar ist das Ergebnis der PACS-004-Studie (Abb. 10) [23]: 3010 Patientinnen mit operablem, nodal-positivem Brustkrebs erhielten nach einer anthrazyklinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Docetaxel bei positivem HER2-Nachweis entweder über 1 Jahr Trastuzumab oder blieben unbehandelt. 260 Patientinnen wurden in den Trastuzumab-Arm randomisiert, 268 blieben unbehandelt. Überraschenderweise bewirkte die Gabe von Trastuzumab keine Verbesserung des Krankheitsverlaufes. 41 Patientinnen (18%) brachen die Trastuzumabgabe wegen kardialer Nebenwirkungen ab. 196 Patientinnen (84%) erhielten Trastuzumab für wenigstens ein halbes Jahr. Das Rückfallrisiko lag in der Trastuzumabgruppe um 14% gegenüber der Vergleichsgruppe niedriger (HR 0,86; p=0,41). In der Beobachtungsgruppe überlebten nach 3 Jahren 78% der Patientinnen, in der Trastuzumabgruppe 81% krankheitsfrei. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant.

Abb. 10. PACS-004-Studie: Trastuzumabverabreichung bei nodal-positivem Mammakarzinom nach anthrazyklinbasierten Chemotherapie. **a** Krankheitsfreies Überleben. **a** Gesamtüberleben.

Für die Verabreichung von Trastuzumab selbst bei nodalnegativen Tumoren sprechen mehrere, vorwiegend retrospektive Untersuchungen. Zu berücksichtigen ist, ob gleichzeitig zur HER2-Positivität ein positiver Steroidrezeptorstatus vorliegt oder nicht:

- Bei kleinen Tumoren (T1a,b) und fehlenden ungünstigen prognostischen Faktoren (Grading 1) könnte auf eine Therapie verzichtet oder die Durchführung einer endokrinen Therapie erwogen werden.
- Erst bei etwas größeren Tumoren (T1b) und Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren sollte zusätzlich zur endokrinen Behandlung eine Trastuzumabtherapie eingeleitet werden.
- Ab einer Tumorgöße von T1c wird neben der endokrinen und der Anti-HER2-Therapie auch eine Chemotherapie empfohlen.
- Bei negativem Östrogenrezeptorstatus sollte bereits ab einer Tumorgöße T1b neben einer Trastuzumabgabe eine Chemotherapie erwogen werden.

3.7 Adjuvante Bisphosphonatgabe

Der Einsatz von Bisphosphonaten in adjuvanter Therapiesituation ist nach wie vor „off label use“. Sie wird im Rahmen der ASCO-Leitlinien nur bei Patientinnen über 65 Jahren, die eine Behandlung mit Aromatasehemmern erhalten, zur Vermeidung einer Osteoporose empfohlen. In einer österreichischen Studie [24] wurden die Krankheitsverläufe von 1803 Patientinnen analysiert, die neben endokrinen Therapien halbjährlich für 3 Jahre Zoledronat erhielten oder

nicht. Die Zugabe von Zoledronat zur endokrinen Therapie verminderte das Risiko einer Krankheitsprogression um 3,2% (36% relative Risikominderung; $p=0,01$). Eine Mortalitätsminderung ließ sich bisher nicht nachweisen.

In einer weiteren Studie [25] wurde bei postmenopausalen Patientinnen, die mit Letrozol behandelt wurden, der Einfluss einer sofortigen mit einer späteren Zoledronatgabe (bei Auftreten einer Fraktur oder einer T-Score-Verschlechterung $<-2,0$) verglichen. Auch in dieser Studie kam es bei der sofortigen Zoledronatgabe zu einer signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens ($p=0,0336$).

Wertung: Da in beiden Studien bisher keine signifikante Überlebenszeitverlängerung gefunden wurde, muss der adjuvante Bisphosphonateinsatz immer noch als experimentell eingestuft werden.