Brustkrebs

Systemische adjuvante Therapien sowie Behandlungsmöglichkeiten bei Metastasen

S. Anchisi[a], M. Stalder[b], R. Obrist[a,c], M. Suleiman[d], L. Perey[e]

Adjuvante Therapien

Ziel der adjuvanten Therapien ist eine Verminderung des Rezidiv-Risikos und der Brustkrebs-Mortalität nach einer lokalen Behandlung des Frühstadiums. Die Durchführung von randomisierten Studien und Metaanalysen ermöglicht eine exaktere Definition von Risiko-Gruppen, bei welchen adjuvante Therapien indiziert sind [1–3].

Hormontherapie

Eine Behandlung mit **Tamoxifen 20 mg täglich während 5 Jahren** vermindert die Rezidivrate um 47% und **die Mortalität über 10 Jahre um 26% bei Patientinnen mit Tumoren, die Östrogen- und/oder Progesteron-Rezeptoren aufweisen (HR+)*.** Dieser Nutzen ist unabhängig vom Alter, vom Lymphknotenbefall und von der Applikation einer zusätzlichen Chemotherapie. Diese Behandlung vermindert signifikant das Auftreten eines kontralateralen Brustkrebses. Tamoxifen birgt das Risiko von thrombo-embolischen Komplikationen und des Auftretens eines Endometrium-Karzinoms. Diese Risiken sind jedoch unvergleichlich geringer als der Nutzen aus der zu erwartenden Senkung der Mortalität [4, 5].

Bei Patientinnen vor der Menopause mit HR+-Tumoren vermindert die ovarielle Suppression, sei es mit chirurgischer Ovarektomie oder mit Radiotherapie, signifikant die Rezidiv-Rate und die Mortalität im Vergleich mit einer Gruppe ohne systemische Behandlung [6]. Die Wirksamkeit medikamentöser LH-RH-Agonisten, mit oder ohne Kombination mit Tamoxifen, wurde ebenfalls studiert. Für eine abschliessende Beurteilung ist es noch zu früh.

Die Anwendung anderer Hormonbehandlungen anstelle oder in Kombination mit Tamoxifen, z.B. Toremifen oder Aromatase-Inhibitoren (bei Frauen nach der Menopause) wird in mehreren laufenden Studien geprüft.

Es besteht aktuell ein Konsens, **dass jede Patientin mit einem invasiven, HR+-Brustkrebs über 1 cm eine adjuvante Therapie mit Tamoxifen während 5 Jahren erhalten soll.**

Chemotherapie

Eine Chemotherapie über **3 bis 6 Monate erhöht** die rezidivfreie Überlebenszeit und auch die **gesamte Überlebenszeit bei Patientinnen bis zum Alter von 70 Jahren** (die Daten fehlen noch für Patientinnen über 70 Jahre alt) [7]. Dieser Nutzen ist bei Patientinnen unter 50 Jahren grösser als bei jenen über 50, wobei die Rezidiv-Risiko-Verminderung 35% gegenüber 20% ausmacht, die Mortalitätssenkung 27% gegenüber 11% (Tab. 1).

Art der Chemotherapie

Die letzten Konsensbestimmungen führen zu folgenden Schlüssen [1–3]:

Die Kombination von **2 oder mehren Substanzen** ist einer Monotherapie überlegen. Eine Dosisverminderung, die nicht durch toxische Nebenwirkungen bedingt ist, vermindert ebenfalls den zu erwartenden Nutzen. Es ist daher jene Dosierung anzuwenden, die in Referenz-Publikationen angegeben werden (Grund-Dosis), unter Beachtung der Intervalle zwischen den Therapiezyklen.

Die Chemotherapie mit **Anthracyclinen** (Epirubicin oder Doxorubicin) **scheinen besser wirksam** zu sein als CMF-Kombinationen (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil), mit einem Gewinn der 10-Jahres-Überlebenszeit von 3,5%. Diese Zunahme ist nicht signifikant bei Patientinnen ohne Lymphknoten-Befall (N0). Anthracycline scheinen die Mortalität nicht zusätzlich infolge kardialer Ursachen zu erhöhen.

Bei Patientinnen mit HR+-Tumoren bringt die Chemotherapie zusammen mit Tamoxifen einen Gewinn der Überlebenszeit im Vergleich mit einer alleinigen Chemotherapie vor der Menopause oder mit Tamoxifen allein nach der Menopause. Eine Kombination ist daher vorzuziehen insbesondere bei axillären Lymphknoten-Metastasen (N+).

Der Stellenwert der Taxane (Taxol, Taxoter) bleibt noch offen. Die Ergebnisse einer ersten randomisierten Studie werden mit einer Analyse mit Langzeit-Kontrollen der Patientinnen verglichen. Diese Gegenüberstellung zeigt keinen zusätzlichen Nutzen in der Gruppe mit HR+-

[a] Oncologie, Hôpital de Sion
[b] Sierre
[c] Institut central des hôpitaux valaisans.
[d] Radio-oncologie, Hôpital de Sion
[e] Morges et centre coordonné d'oncologie CHUV

* Der Nachweis von Hormon-Rezeptoren wird im allgemeinen immunhistochemisch durchgeführt. Man betrachtet einen Tumor als HR+, wenn 10% (1% bei gewissen Autoren) oder mehr der Zellen positiv sind. Dies betrifft etwa 60–80% der Patientinnen je nach Alter und zugrundeliegender Definition der HR+.

Korrespondenz:
Dr. med. Anchisi Sandro
Médecin adjoint oncologie
Hôpital de Champsec
CH-1950 Sion

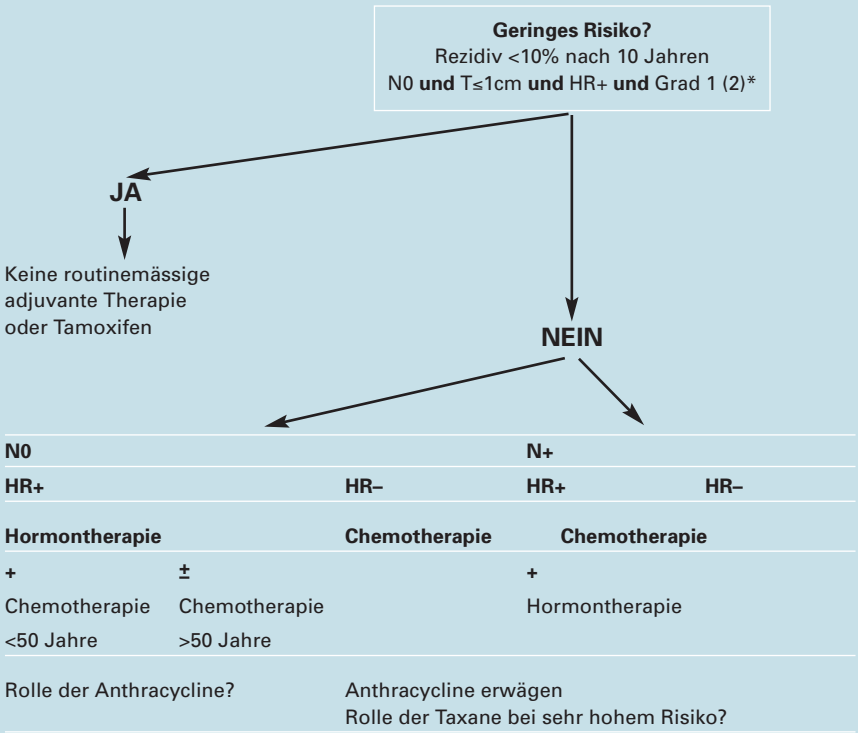
sandro.anchisi@hopsion.vsnet.ch

Tumoren. Der Gewinn an rezidivfreier Überlebenszeit ist bei HR-Patientinnen gleich hoch, tendiert jedoch zur Abnahme im Vergleich mit Frühfällen. Zudem zeigen 2 andere randomisierte Studien bis jetzt keinen Nutzen der Behandlung mit Taxan-Derivaten.
Es bestehen **keine überzeugenden Daten für eine Dosis-Intensivierung** der Chemotherapie mit Separation von hämatopoetischen Stammzellen, ausgenommen zu Forschungszwecken.

Tabelle 1. 10-Jahres-Überlebensrate nach adjuvanter Chemotherapie des Brustkrebses.

Alter	Lymphknoten-Befall	**ohne** Chemotherapie	**mit** Chemotherapie	absolute Zunahme
<50 Jahre	N+	42%	53%	11%
	N–	71%	78%	7%
>50 Jahre	N+	46%	49%	3%
	N–	67%	69%	2%

Tabelle 2.
Wahl der systemischen, adjuvanten Behandlung in Abhängigkeit der Risiko-Gruppen.



* gewisse Autoren sind der Ansicht, dass auch bei histologischen Untertypen wie tubuläres oder mucinöses Karzinom bis zu 2 cm Grösse und G1 und HR+ und N0 von einer Chemotherapie Abstand genommen werden darf.
Patientinnen bis zu 35 Jahren sind zur Gruppe mit hohem Risiko zu rechnen.
Die karzinomatöse Lymphangitis in der Tumorumgebung wird von gewissen Experten als Risikofaktor betrachtet.

Präoperative (neo-adjuvante) Chemotherapie

Die Gabe einer präoperativen Chemotherapie mit Anthracyclinen zeigt keinen Unterschied in bezug auf rezidivfreie oder globale Überlebenszeit im Vergleich mit der postoperativen Applikation [8]. Eine signifikant höhere Zahl von Patientinnen konnte von einer brusterhaltenden Chirurgie mit neo-adjuvanter Chemotherapie profitieren (67% gegenüber 60%). Die Rate mit vollständiger klinischer Remission war bei 36%, die Rate mit histologisch-verifizierter Remission bei 12%. Zahlreiche Studien sind im Gange zur Bestimmung der wirksamsten Kombination.
Diese Strategie ist sicher bei Patientinnen mit **lokal fortgeschrittenem Brustkrebs** vorzuziehen, oder beim Vorliegen von **Begleitentzündungen**. In dieser Situation erwägen verschiedene Teams die Möglichkeit, bei gutem Ansprechen der Chemotherapie auf eine anschliessende chirurgische Behandlung zu verzichten, und mit einer Strahlentherapie zu ergänzen. Eine präoperative Chemotherapie sollte diskutiert werden, wenn die **organerhaltende Chirurgie ohnehin ausgeschlossen** ist.

Andere adjuvante Behandlungsmöglichkeiten

Biphosphonate sollten nur zu Studienzwecken gegeben werden. Die publizierten Ergebnisse mit Clodronsäure sind nicht übereinstimmend. Der Nutzen einer Zusatzbehandlung mit monoklonalen Antikörpern (Trastuzumab) gegen den Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors HER2 wird in randomisierten Studien geprüft. Die Bestimmung des HER2 ist jedoch nicht standardisiert.

Wahl der Behandlung gemäss Risikogruppen

Die Einteilung in Risikogruppen beruht immer auf den **üblichen prognostischen Faktoren** wie **Lymphknoten-Befall (N), Tumorgrösse (T),** Bestimmung der **Hormonrezeptoren** für Östrogene und Progesteron, sowie dem **Alter** der Patientin.
Bei Patientinnen im Stadium N0, die weniger als 10% Rezidiv-Risiko innerhalb von 10 Jahren aufweisen (geringes Rückfall-Risiko), ist eine routinemässige adjuvante Therapie nicht indiziert.
Den übrigen Patientinnen im Stadium N0 (Gruppe mit hohem Rezidiv-Risiko) sowie allen Patientinnen mit Lymphknoten-Befall (N+) ist eine adjuvante Behandlung vorzuschlagen (Tab. 2).

Behandlung bei Metastasen

Das Auftreten von Metastasen bedeutet auch heute noch für die grosse Mehrzahl der Patientinnen eine fatale Entwicklung mit einer Über-

lebenszeit von 2 bis 2,5 Jahren (statistische Mediane). In dieser Situation sind die systemischen Therapien so gut wie **nie kurativ**. Immerhin ermöglichen sie oft eine **Verbesserung der Lebensqualität** und könnten möglicherweise die Lebenszeit geringfügig verlängern [9].

Hormontherapie

Aufgrund der geringen Toxizität sollte bei jeder Patientin mit Metastasen eines HR+-Tumors eine Hormonbehandlung in Erwägung gezogen werden, wenn kein dringender Handlungsbedarf besteht (ausgedehnte viszerale Metastasen sind zu Beginn mit einer Chemotherapie eher besser zu kontrollieren).

Die möglichen Hormontherapien sind vielfältig: Das Ausschalten der Ovarien, chirurgisch, mit Radioresektion oder medikamentös (Agonist von LH-RH) ist eine Option bei Patientinnen vor der Menopause.

Unter den Anti-Östrogenen ist Tamoxifen das älteste und bestbekannte. Tamoxifen besitzt gleichzeitig eine anti-östrogene und östrogene Wirkung [5]. Neue Anti-Östrogene mit stärkerer anti-östrogener Wirkung sind entwickelt worden, die eine schwächere, oder je nach Gewebeart fehlende östrogene Aktivität aufweisen (reine Anti-Östrogene). Toremifen (Fareston®) ist jetzt für die Behandlung von Metastasen zugelassen. Die Rate positiv ansprechender Fälle ist mit jener von Tamoxifen vergleichbar. Fulvestrant (Faslodex®), ein reines Anti-Östrogen, ist lediglich in injizierbarer Form erhältlich und hat ebenfalls seine Wirkung bei Metastasen gezeigt, gelegentlich sogar bei Patientinnen, die als resistent gegen Tamoxifen betrachtet wurden.

Die **Aromatase-Hemmer** werden nur bei Patientinnen nach der Menopause gebraucht. Aromatase ist ein Enzym-Komplex, der in die Biosynthese der Östrogene aus Androgenen eingreift. Diese Synthese findet bei Frauen vor der Menopause hauptsächlich in den Ovarien statt. Es gibt auch eine extragonadale Synthese (Fettgewebe, Muskel, Leber) aus Androstendion, welches in den Nebennieren erzeugt wird. Aminoglutethimid (Orimeten®) ist ein Vertreter der ersten Generation der nicht-steroidalen Aromatase-Hemmer. Seine nicht selektive Wirkung hat eine gleichzeitige Gabe von Kortikosteroiden verlangt. Hauptsächlich die Medikamente der dritten Generation sind jetzt von grossem Interesse [10]. Exemestan (Aromasin®) ist ein Inhibitor mit Steroid-Struktur, während **Letrozol** (Femara®) und **Anastrozol** (Arimidex®) nicht-steroidale Hemmsubstanzen sind.

Progestagene wie Megestrolacetat werden nur gebraucht, wenn unter Tamoxifen und Aromatase-Hemmern eine Progredienz erreicht wird. Diese letzteren haben eine gleichwertige Wirkung oder in Einzelfällen sogar eine Lebensverlängerung im Vergleich mit Megestrolacetat gezeigt, mit weniger Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme und thromboembolische Episoden. Sie werden daher in erster Linie eingesetzt.

Die **Auswahl bei der Hormonbehandlung** von Metastasen hängt von der hormonalen Situation der Patientin ab (vor oder nach der Menopause), sowie vom Zeitpunkt des Auftretens von Metastasen in bezug auf eine eventuelle adjuvante Therapie mit Tamoxifen (zeitlich getrennt, während oder weniger als ein Jahr nach Behandlungsabschluss mit Tamoxifen).

Bei Frauen vor der Menopause, die nie eine Hormonbehandlung erhalten haben, ist das **Ausschalten der ovariellen Funktion** die Therapie der Wahl, wobei Tamoxifen eine zweite Alternative darstellt. Gewisse Studien haben einen Vorteil der Kombination von LH-RH-Agonisten mit Tamoxifen gezeigt. Die Aromatase-Hemmer sind in dieser Situation wegen des hohen Östrogenspiegels durch die Ovarien nicht wirksam. Megestrolacetat steht in der Hormonbehandlung erst an dritter Stelle.

Bei Patientinnen nach der Menopause steht Tamoxifen an erster Stelle in der Hormonbehandlung, mit Toremifen als mögliche Alternative. **Aromatase-Hemmer** sind daran, zur ersten Wahl zu werden. Studien haben gezeigt, dass ihre Wirkung als Erst-Medikament in der Hormonbehandlung bei Metastasen dem Tamoxifen überlegen war, jedoch ohne Zunahme der Gesamt-Überlebenszeit. Ihre Anwendung an Stelle von Tamoxifen ist bei Patientinnen mit hohem Thromboembolie-Risiko zu erwägen.

Die Wirkung einer Hormonbehandlung kommt langsam. Sie benötigt mehrere Wochen. Die Beurteilung der Wirkung ist oft nicht leicht, insbesondere wenn nur Knochen-Metastasen vorliegen. Man soll sich aber davor hüten, eine Hormonbehandlung abzubrechen, ohne dass eindeutige Zeichen eines Fortschreitens beste-

Tabelle 3. Chemotherapie bei metastasierendem Brustkrebs.

Medikamente 1. Wahl	weitere Medikamente	Polychemotherapie, häufig gebrauchte Kombinationen
Docetaxel	5-Fluorouracil (5FU)	F5U+Adriamycin/Epirubicin +Cyclophospamid (FAC, FEC)
Adriamycin	Cyclophosphamid	Epirubicin + Platin/Carboplatin + 5FU (ECF, ECarboF)
Epirubicin	Methotrexat	Adriamycin+Taxol/Taxoter
Paclitaxel	Platin (Cisplatin, Carboplatin)	Cyclophosphamid +Methotrexat+5FU (CMF)
Vinorelbin	Capecitabin	usw.

hen. Bei einer kleinen Anzahl Patientinnen kann bei Beginn der Hormonbehandlung (Tamoxifen, Megestrolacetat) ein «flare»-Phänomen beobachtet werden, welches sich in einer Verstärkung der Knochenschmerzen, einer Vergrösserung von evtl. vorhandenen Weichteilknoten und einer Hyperkalzämie äussert. Ebenso kann in den ersten zwei Monaten der Behandlung vorübergehend der Tumor-Markers CA 15-3 ansteigen. Diese Phänomene sprechen nicht gegen ein späteres Ansprechen der laufenden Behandlung.
Wenn eine Patientin auf eine Hormonbehandlung angesprochen hat oder ihre Metastasen lange Zeit stabil geblieben sind, so sind die Chancen einer weiteren Hormontherapie durchaus reell, auch wenn sie mit jeder neuen Hormonbehandlung abnehmen.

Chemotherapie

Der Vergleich mit früheren Serien und die Analyse der Studien, welche Chemotherapien unter sich vergleichen, erlauben abzuschätzen, dass die Chemotherapie die mittlere Lebenserwartung der Patientinnen mit metastasierenden Tumoren um ungefähr 3 bis 5 Monate verlängert. Multivariante Analysen lassen in diesem Stadium folgende Faktoren als prognostisch günstig zu identifizieren: guter Allgemeinzustand (performance-Index 0-1), normale LDH, keine adjuvante Therapie, Intervall von mehr als 2 Jahren seit Abschluss der Primärbehandlung, weniger als drei Metastasen und keine Leber- oder Hirnmetastasen. Unabhängig davon scheint eine vollständige Remission nach Chemotherapie mit Anthracyclin ebenfalls ein prognostisch günstiger Faktor zu sein, mit einer 5-Jahres-Überlebenszeit von 35% und 15% nach 10 Jahren, sowie einer medianen Überlebenszeit von 43 Monaten gegenüber 5 Monaten bei fortgeschrittener Krankheit.
Unter den zahlreichen Medikamenten, die zur Verfügung stehen, werden ein Dutzend üblicherweise verwendet, die eine gute Wirkung (20 bis 40% gesamte Ansprechquote) mit einer akzeptablen Verträglichkeit vereinen. Um einen besseren therapeutischen Index zu erreichen, werden sie oft **kombiniert** (Tab. 3). Dies ergibt eine höhere Remissionsrate im ersten Behandlungszyklus mit **70 bis 80% während 10 bis 14 Monaten**, meist auch ein besseres palliatives Resultat. Man bevorzugt Behandlungen, die in prospektiven Studien die höchsten Remissionsraten mit minimalen Nebenwirkungen ergeben, wenn möglich auch eine Verbesserung der Lebensqualität. Der grösste Nutzen einer Chemotherapie liegt in der ersten Remission. Die Remissionsraten mit einem 2. Behandlungszyklus sind niedriger und von kürzerer Dauer. Nach einem Fehlschlag mit Anthracyclinen sind Remissionen mit Taxanen und Vinorelbin möglich. Die Indikation zu einem 3. oder weiteren Behandlungszyklus muss sorgfältig gestellt und mit jeder Patientin ausführlich besprochen werden, zumal gute Remissionen selten mehr erreicht werden. Erhaltungstherapien bis zum nächsten Rezidiv beeinflussen die Überlebenszeit nicht.

Monoklonale Antikörper

Der **epidermale Wachstumsrezeptor HER2** liegt auf der Oberfläche der Krebszellen des Primärtumors bei 25 bis 30% der Frauen. Trastuzumab (Herceptin®) ist ein monoklonaler Antikörper (humanisiertes Produkt aus Hamster-Ovar-Zellen) der **gegen HER2** gerichtet ist, und jetzt zur Behandlung von Metastasen angewandt wird. Eine Über-Expression der HER2-Rezeptoren in den Tumorzellen lassen jene Patientinnen erkennen, die von einer solchen Behandlung profitieren können. Die Behandlung kann unter den üblichen Vorsichtsmassnahmen bei proteinhaltigen Infusionen ambulant erfolgen. Allergische Reaktionen und Blutdruckabfall sind selten, Frösteln und Fieber häufiger (40%). Die Gefahr von kardialen Nebenwirkungen bei Patientinnen unter Anthracyclin verlangt eine entsprechende kardiale Überwachung. Trastuzumab allein bringt Remissionen bis zu mehrmonatiger Dauer bei 10 bis 15% der Patientinnen, sogar nach einem oder zwei Chemotherapiezyklen. Die Kombination vor allem mit einer Chemotherapie mit Adriamycin (oder Epirubicin) und Cyclophosphamid oder allein mit Paclitaxel zeigte in einer randomisierten Studie eine Verbesserung der 1-Jahres-Überlebenszeit (33% gegenüber 22%) [11]. Der definitive Stellenwert von Trastuzu-

Quintessenz

- Eine systemische, adjuvante Therapie ist bei allen Patientinnen ohne Metastasen vorzusehen, mit Ausnahme von gut differenzierten Tumoren <1 cm, N0, HR+.
- Eine adjuvante Hormonbehandlung ist bei Primärtumoren mit positiven Hormonrezeptoren (HR+) einzusetzen.
- Eine adjuvante Chemotherapie ist bei Primärtumoren mit fehlenden Hormonreptoren (HR-) und/oder bei Lymphknotenbefall (N+) vorzusehen.
- Bei Metastasen kann eine systemische Behandlung oft die Lebensqualität verbessern und geringfügig auch die Überlebenszeit verlängern.
- Die Hormonbehandlung ist die Therapie der Wahl bei HR+ Tumoren und bei limitierten und/oder wenig aggressiven Metastasen.
- Falls eine rasche klinische Besserung notwendig wird, ist eine Chemotherapie zu erwägen.
- Bei Knochen-Metastasen ist eine prophylaktische Behandlung mit Biphosphonaten vorzusehen.

mab bleibt noch offen, ist jedoch als willkommene zusätzliche Behandlungsmöglichkeit anzusehen.

Andere Therapiemöglichkeiten

Lokale Behandlungen

Die Indikation zu einer lokalen Behandlung soll immer bei symptomatischen Metastasen in Betracht gezogen werden: **Chirurgie**, prophylaktisch bei Frakturgefahr im tragenden Skelett, zur Dekompression des Rückenmarkes, zur Drainage oder Verödung eines Pleuraergusses. Die **Strahlentherapie** spielt in dieser Situation eine wichtige Rolle in Hinblick auf Schmerzlinderung oder Dekompression (Schmerzen bei Knochen- oder Hirn-Metastasen, bei bronchialer Obstruktion usw.), oder postoperativ nach Metastasen-Entfernung.

Biphosphonate

Bei Patientinnen mit Knochenmetastasen kann die Gabe von Biphosphonaten **Komplikationen** (Frakturen, Rückenmarks-Kompression, Hyperkalzämie) **vermindern** oder evtl. notwendige Interventionen (Radiotherapie oder Chirurgie) **hinauszögern**. In einer randomisierten Studie ergaben Infusionen von 90 mg Pamidronsäure alle 4 Wochen einen mindestens 2 Jahre anhaltenden Erfolg. Es empfiehlt sich, diese Behandlung bei Patientinnen mit Knochenbefall einzusetzen (zumindest bei jenen ohne ausgedehnte Metastasierung in Parenchym-Organen).

Danksagung

Prof. Dr. Bruno Truniger und Dr. Urs Auf der Maur, Luzern, sei für die Durchsicht des Manuskriptes und für ihre konstruktiven Vorschläge gedankt.

Literatur

1 Goldhirsh A, Glick J, Gelber R, Senn HJ. Meetings highlights: international consensus panel on the treatment of primary breast cancer. J Natl Cancer Inst 1998;90:1601–8.
2 http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/114/114_intro.htm
3 http://www.cma.ca/cmaj/vol-164/issue2/breastcpg/guideline7rev.htm
4 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 1998; 351:1451–67.
5 Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. N Engl J Med 1998;339:1609–18.
6 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. Lancet 1996; 348:1189–96.
7 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 1998;352:930–42.
8 Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese R, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from national surgical adjuvant breast and bowel project B-18. J Clin Oncol 1997;15:2483–93.
9 Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. N Engl J Med 1998;339: 974–84.
10 Goss PE, Strasser K. Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer. J Clin Oncol 2001;19:881–94.
11 Slamon DL, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001,344:783–92.