

Systemische Therapie und Nachsorge beim Mar

Autoren: E. Heidemann, K. Possinger, C. Bokemeyer

1. Definition und Basisinformation

In Deutschland gibt es ca. 45.000 Neuerkrankungen pro Jahr. Nur etwa 60% der Patientinnen bleiben nach Primärtherapie dauerhaft tumorfrei. Angesichts des sehr unterschiedlichen Verlaufs, der Komplexität der metastasierten Erkrankung und der vielfältigen Behandlungsmöglichkeiten gehört die Behandlung in die Hände von besonders erfahrenen Therapeuten.

2. Prävention, Früherkennung, Diagnostik

Siehe interdisziplinäre S3-Leitlinie Mammakarzinom der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)(19).

Stadieneinteilung

TNM-Klassifikation nach UICC, bzw. AJCC (32).

3. Primärtherapie

3.1 Operative Primärtherapie:

Siehe interdisziplinäre S3-Leitlinie Mammakarzinom der DKG und Empfehlungen der gynäkologischen und chirurgischen Fachgesellschaften (19, 23).

3.2 Präoperative (neoadjuvante) Systemtherapie:

Im Vergleich zur postoperativen Chemotherapie besteht kein Unterschied bzgl. des Gesamtüberlebens. Beim inflammatorischen Mammakarzinom ist die präoperative Chemotherapie Mittel der Wahl, an die sich bei Ansprechen eine Mastektomie mit nachfolgender Strahlentherapie anschließt. Bei Nichtansprechen Umstellung der Chemotherapie oder Wechsel zur Strahlentherapie ebenfalls mit dem Ziel einer Mastektomie (**Empfehlungsgrad B**). Eine **sichere** Indikation sind auch inoperable T4-Tumoren, **mögliche** Indikationen lokal fortgeschrittene, primär operable Tumoren mit dem Ziel einer Brusterhaltung (**Empfehlungsgrad A, 25**). Primär brusterhaltend operable kleine Tumoren sollen nur innerhalb von Studien neoadjuvant therapiert werden. Die neoadjuvante Chemotherapie wird mit mindestens vier Kursen anthrazyklinhaltiger Chemotherapie (EC, AC, FEC oder FAC) durchgeführt, gegebenenfalls gefolgt von maximal vier Kursen Taxantherapie (s. Tabelle 3) (**Empfehlungsgrad A, 25**). Eine Standardkombination existiert bisher nicht. Der Therapieerfolg muss alle sechs Wochen klinisch und durch Mammographie überprüft werden. Bei älteren Patientinnen mit Hormonrezeptor positiver Erkrankung können bei Komorbiditäten Aromatasehemmer anstelle der Chemotherapie eingesetzt werden (**Empfehlungsgrad C, 7**). Angesichts der kurativen Zielsetzung sollen in neoadjuvanter Situation keine experimentellen Substanzen eingesetzt und keine Phase I-Studien durchgeführt werden.

3.3 Adjuvante Therapie

Von einer adjuvanten Therapie profitieren die Patientinnen je nach Risikokonstellationen unterschiedlich (23), sodass eine intensive individuelle Aufklärung notwendig ist. Die Behandlung richtet sich nach den Empfehlungen der Internationalen Konsensuskonferenz in St. Gallen 2005, s. Tabelle 1 (10).

Behandlungsgruppen zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms entsprechend der Hormonempfindlichkeit (Konsensus St. Gallen 2005) (10)

<u>Behandlungsgruppe</u>	<u>Kriterien</u>
Hormon-empfindlich	Expression von <u>Östrogen (ER) – und Progesteronrezeptoren (PR) (>/= 10% positive Zellen)</u> <u>und</u> <u>hohe Wahrscheinlichkeit eines deutlichen Nutzens einer endokrine Therapie</u>
Ungewisse Hormonempfindlichkeit	Expression von ER und/oder PR <i>aber</i> <u>ungewisser Nutzen einer endokrinen Therapie z. B. aufgrund eines oder mehrerer der folgenden Eigenschaften:</u> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Niedrige Expression von ER- und PR-rezeptoren</u> - <u>Fehlende Expression des Progesteronrezeptors</u> - <u>HER2/neu Überexpression oder Gen-Amplifikation</u> - <u>hohes Ausmaß mikrometastastischen Befalls</u> - <u>Expression von uPA und PAI 1</u> - <u>hohe proliferative Aktivität des Tumors</u>
Hormon-unempfindlich	Fehlende Expression von <u>ER- und PR-rezeptoren</u>

Konsensusempfehlungen St. Gallen 2005 zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms (10)

Behandlungs- gruppe Risiko	Hormon-empfindlich		Ungewisse Hormon- unempfindlichkeit		Hormon- unempfindlich
	Prämenop.	Postmenop.	Prämenop.	Postmenop.	Prä- oder Postmenop.
Niedriges Risiko	Tam oder nll oder GnRH	Tam oder nll oder AI ²	Tam oder nll oder GnRH	Tam oder nll oder AI ²	Nicht anwendbar
Intermediäres Risiko	Tam (±OFS) oder CT ¹ → Tam (±OFS) oder OFS (±Tam)	Tam oder AI ² oder CT ¹ → Tam* oder CT ¹ → AI ² *Indikation für Umstellung auf AI: Exemestan oder Anastrozol nach 2-3 Jahren Tam, oder Letrozol nach 5 Jahren Tam	CT ¹ → Tam (±OFS) oder Tam (±OFS)	CT ¹ → Tam* oder CT → AI ² *Indikation für Umstellung auf AI: Exemestan oder Anastrozol nach 2-3 Jahren Tam, oder Letrozol nach 5 Jahren Tam	CT Therapie: AC, CMF, AC oder A → CMF, FAC, FEC (d1 q21) (Taxan-basierte Schemata: AC or A → Paclitaxel; FEC100 → Docetaxel; TAC)
Hohes Risiko	CT ¹ → Tam oder CT ¹ → Tam +OFS	CT ¹ → Tam* oder CT ¹ → AI ² *Indikation für Umstellung auf AI: Exemestan oder Anastrozol nach 2-3 Jahren Tam, oder Letrozol nach 5 Jahren Tam	CT ¹ → Tam oder CT ¹ → Tam +OFS	CT ¹ → Tam* oder CT ¹ → AI ² *Indikation für Umstellung auf AI: Exemestan oder Anastrozol nach 2-3 Jahren Tam, oder Letrozol nach 5 Jahren Tam	CT Therapie: AC oder A → CMF; CEF oder CAF (d1+ 8 q28); FAC, FEC (d1 q 21); Taxan-basierte Schemata: A → Paclitaxel; FEC100 → Docetaxel; TAC (Dose dense regimen)

¹ CT = Chemotherapie, ² AI = Aromataseinhibitor, ³ OFS = Suppression der ovariellen Funktion

Adjuvante Chemotherapie

Indikation für alle Patientinnen mit erhöhtem Risiko und für manche Gruppen mit mittlerem Risiko (Tabelle 1 u. 2.). Für Patientinnen > 70 Jahre liegen nur wenige Studiendaten vor; deshalb muss der Einsatz bei diesen Patientinnen individuell abgewogen werden (1). Eine Kombinationschemotherapie ist Standard (CMF x 6, AC x 4-6, EC x 6-8, FEC oder FAC, s. Tabelle 3 [6]). Die Ergebnisse von Metaanalysen legen jedoch den Einsatz anthrazyklinhaltiger Regime über einen Zeitraum von drei bis sechs Monaten in adäquater Dosierung nahe (**Empfehlungsgrad A**). Nur bei

Kontraindikationen gegen Anthrazykline soll CMF sechsmalig verabreicht werden (6). Taxane können in der adjuvanten Therapie noch nicht generell empfohlen werden, da die vorliegenden Phase III-Studien bisher widersprüchliche Ergebnisse – auch hinsichtlich der möglicherweise profitierenden Subgruppen – gezeigt haben und Langzeitergebnisse noch nicht vorliegen (**Empfehlungsgrad B, 10**). Unklar ist auch, ob Taxane sequentiell nach Anthrazyklinen (z.B. AC x 4 gefolgt von Paclitaxel x 4) oder in Kombination (z.B. TAC x 6: Docetaxel, Adriamycin, Cyclophosphamid) eingesetzt werden sollten (s. Tabelle 3). Die ECOG hat beim ASCO 2005 Phase-III-Daten publiziert, die bezüglich krankheitsfreiem Überleben und Gesamtüberleben keinen Unterschied zeigten, zwischen der Kombination von Doxorubicin und Docetaxel im Vergleich mit Doxorubicin und Cyclophosphamid (12). Febrile Neutropenien waren 3-fach häufiger in der Doxorubicin-Docetaxel-Gruppe. Im Gegensatz dazu berichteten Gianni et al. (8), dass Doxorubicin plus Paclitaxel gefolgt von CMF längeres krankheitsfreies Überleben ergab als Doxorubicin alleine gefolgt von CMF, während das Gesamtüberleben nicht unterschiedlich war. Auch 3 weitere Studien (MDACC 94-002, BCIRG001 und PACS01) zeigten längeres krankheitsfreies Intervall, wenn Taxan verwendet wurde. Der Vergleich der verschiedenen Studien ergibt, dass Patientinnen mit Oestrogenrezeptor-positiven Tumoren weniger von taxanhaltigen Theapien profitieren, dass möglicherweise die sequenzielle Gabe von Anthrazyklin und Taxan günstiger ist als die gleichzeitige Gabe und dass 6 Zyklen wahrscheinlich besser sind als 4 Zyklen. Die Sankt Gallerer Konsensus-Konferenz hat sich für sequenzielle Gabe entschieden, aber nur bei den Hochrisiko-Patientinnen. Bei den Patientinnen mit mittlerem Risiko wurden Taxane wegen offener Fragen weiterhin in die klinischen Studien verwiesen. Für Hochdosischemotherapien mit autologer Stammzelltransplantation besteht keine Indikation, da keine Überlebensvorteile im Vergleich zu konventionell dosierten Chemotherapien belegt werden konnten (10).

Tabelle 3 Chemo- und Trastuzumab-Therapieprotokolle beim Mammakarzinom

Therapieprotokoll	Dosis	Applikation
CMF Cyclophosphamid Methotrexat 5-Fluorouacil	100 mg/m ² p.o. 40 mg/m ² i.v. 600 mg/m ² i.v.	Tag 1-14 Tag 1 und 8 Tag 1 und 8, q Tag 22
AC Doxorubicin Cyclophosphamid	60 mg/m ² i.v. 600 mg/m ² i.v.	Tag 1 Tag 1, q Tag 22
EC Epirubicin Cyclophosphamid	90 mg/m ² i.v. 600 mg/m ² i.v.	Tag 1 Tag 1, q Tag 22
Mitoxantrone	12-14 mg/m ² i.v.	Tag 1, q Tag 22

FAC		
5-Fluorouacil	500 mg/m ² i.v.	Tag 1
Doxorubicin	50 mg/m ² i.v.	Tag 1
Cyclophosphamid	500 mg/m ² i.v.	Tag 1, q Tag 22
FEC / CEF		
FEC 60		
5-Fluorouacil	600 mg/m ² i.v.	Tag 1
Epirubicin	60 mg/m ² i.v.	Tag 1
Cyclophosphamid	600 mg/m ² i.v.	Tag 1, q Tag 22
FEC 100		
5-Fluorouacil	500 mg/m ² i.v.	Tag 1
Epirubicin	100 mg/m ² i.v.	Tag 1
Cyclophosphamid	500 mg/m ² i.v.	Tag 1, q Tag 22
TAC		
Docetaxel	75 mg/m ² i.v.	Tag 1
Adriamycin	50 mg/m ² i.v.	Tag 1
Cyclophosphamid	500 mg/m ² i.v.	Tag 1, q Tag 22
Paclitaxel alle 3 Wochen	175 mg/m ² i.v.	Tag 1, q Tag 22
Paclitaxel wöchentlich]	70-90 mg/m ² i.v.	Tag 1,8,15,22,29,36, q Tag 50
Docetaxel alle 3 Wochen	75-100 mg/m ² i.v.	Tag 1, q Tag 22
Docetaxel wöchentlich	35-40 mg/m ² i.v.	Tag 1,8,15,22,29,36, q Tag 50
Vinorelbin wöchentlich	25-30 mg/m ² i.v.	Tag 1,8,15,22,29 ...bis Progress
Trastuzumab wöchentlich	4 mg/kgKG i.v. 2 mg/kgKG i.v.	Tag 1 (Startdosis) Tag 8,15,22,29,36, ... bis Progress
Paclitaxel Trastuzumab	175 mg/m ² i.v. 4 mg/kgKG i.v. 2 mg/kgKG i.v.	Tag 1, q Tag 22 Tag 1 (Startdosis) Tag 8,15,22,29,36 ... bis Progress
Capecitabine	2 x 1250 mg/m ² p.o.	Tag 1-14, q Tag 22
Docetaxel Capecitabine	75 mg/m ² i.v. 2 x 1250 mg/m ² p.o.	Tag 1 Tag 1-14, q Tag 22
Folinsäure 5-Fluorouacil Vinorelbine	500 mg/m ² i.v. 2,0 g/m ² i.v.(24 Std.*) 30 mg/m ² i.v.	Tag 1,8 Tag 1,8 Tag 1,8,15, q Tag 29

* Zentraler venöser Zugang / venöses Portsystem notwendig

Adjuvanter Einsatz von Trastuzumab

Die Analysen der HERA-Studie und der amerikanischen Studien NSABP-B31 und NCCTG-N9831 zeigen bei Patientinnen mit Her-2-Positivität (DAKO3+, FISH positiv) nach Abschluss der Chemotherapie bzw. begleitend zu einer sequenzierten Taxan-Behandlung einen signifikanten Vorteil hinsichtlich der Krankheitsrückfälle. Trotz der kurzen Beobachtungsdauer finden sich in der kombinierten Auswertung der amerikanischen Studien bereits jetzt Überlebensvorteile. Da bisher erst die einjährige Gabe von Trastuzumab nach Abschluss der Chemotherapie in der HERA-Studie ausgewertet wurde, ist die Gabe von Trastuzumab auch nur für diesen Zeitraum angezeigt (**Empfehlungsgrad A**) Gegenwärtig noch analysiert wird der Effekt eine zweijährigen Trastuzumab-Behandlung. Im April diesen Jahres wurde von der EMEA Trastuzumab zur neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung von Patientinnen mit Her-2-positiven Tumoren nach Abschluss der Chemotherapie und ggf. der Strahlentherapie zugelassen. Keine Zulassung besteht derzeit bei alleiniger antihormoneller Therapie.

Zugehörige Literatur: Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al: Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 353:1659 – 1672 (2005)

Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 353: 1673-84, (2005)

Adjuvante Hormontherapie

Alle Frauen mit Hormonrezeptor-positiven Tumoren (Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor-positiv) erhalten eine antihormonelle Behandlung (**Empfehlungsgrad A; 10**). Die Behandlungsdauer umfasst 5 Jahre. Bei postmenopausalen Patientinnen sollte die Therapie einen Aromatasehemmer beinhalten.

Bei Kontraindikationen für Tamoxifen (z. B. Thrombosen/Embolien) sollte ein Aromatasehemmer für die gesamte Behandlungszeit eingesetzt werden (**Empfehlungsgrad A; 35**). Die Umstellung einer adjuvanten Behandlung auf Aromatasehemmer nach mehrjähriger Tamoxifentherapie verbessert das rückfallfreie Überleben und in speziellen Risikosituationen das gesamte Überleben; (**Empfehlungsgrad B; 3, 13**); Langzeitergebnisse fehlen noch (s. Tabelle 2).

Bei prämenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven Tumoren ist Tamoxifen die Therapie der Wahl. Bei Nachweis von Risikofaktoren und insbesondere jungen Patientinnen unter 40 Jahren (s. Tab. 1) kann zusätzlich zur fünfjährigen Tamoxifen-Therapie eine hormonelle Suppression der Ovarialfunktion mit GnRH-Analoga für zwei bis drei Jahre erfolgen (**Empfehlungsgrad A; 10**). Wird eine Chemotherapie eingesetzt, so sollte die antihormonelle Behandlung danach erfolgen (vgl. Tabelle 2). Bei Hormonrezeptor-negativen Tumoren ist eine Hormontherapie nicht indiziert (10).

Adjuvante Strahlentherapie

Die Bestrahlung der betroffenen Brust nach brusterhaltender Operation ist obligatorisch; Vorteil neben besserer lokoregionärer Kontrolle auch hinsichtlich des Überlebens (**Empfehlungsgrad A, 5**). Nach Mastektomie besteht die Indikation zur Bestrahlung der Brustwand bei T3/T4-Tumoren und bei > 3 befallenen axillären Lymphknoten

(**Empfehlungsgrad A**) sowie bei unvollständiger Resektion mit fehlender Möglichkeit einer kurativen Nachresektion und T2-Tumoren > 3cm (**Empfehlungsgrad B**). Mit den heutigen Bestrahlungstechniken sind kardiovaskuläre Nebenwirkungen nur noch in geringem Maße zu erwarten – Langzeitdaten fehlen noch. Die Strahlentherapie soll innerhalb von vier bis sechs Monaten postoperativ so früh wie möglich nach Abschluss der verabreichten Chemotherapie durchgeführt werden (**Empfehlungsgrad B, 22**). Eine Bestrahlung der supraclavikulären Lymphabflusswege wird bei Nachweis von > 3 oder fixierten axillären Lymphknoten empfohlen (**Empfehlungsgrad A, 22**). Die Indikation zur Bestrahlung der Mammaria-interna-Lymphknoten ist unklar. Die Strahlentherapie der Axilla wird nicht empfohlen. Lokalisation der Strahlenfelder: siehe Empfehlungen der entsprechenden Fachgesellschaften (19, 30, 31).

3.4 Nachsorge

Mammographie der erhaltenen betroffenen Brust in den ersten drei Jahren halbjährlich, danach jährlich, der kontralateralen Brust jährlich. Anamnese und körperliche Untersuchung in den ersten drei Jahren vierteljährlich, danach halbjährlich und nach fünf Jahren jährlich (**Empfehlungsgrad A**).

Zusätzliche bildgebende (z.B. Leber-sonographie, Röntgen-Thorax, Skelettszintigraphie) oder laborchemische Untersuchungen (z.B. Tumormarker, Transaminasen) haben in randomisierten Studien keinen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens gegenüber der rein klinischen Untersuchung gezeigt (4, 15, 36).

4. Lokalrezidiv / Lokoregionäres Rezidiv:

Bei Fehlen von Fernmetastasen ist eine Entfernung des Tumorgewebes unter kurativer Zielsetzung sofern noch möglich (s. interdisziplinäre S3-Leitlinie Mammakarzinom der DKG sowie Empfehlungen der gynäkologischen und chirurgischen Fachgesellschaften, [19, 23]) mit anschließender Strahlentherapie, (**Empfehlungsgrad A**). Für den Effekt der systemischen Nachbehandlung liegen keine verlässlichen Daten vor, daher individuell Entscheidung für hormonelle oder zytostatische Therapie (**Empfehlungsgrad B**).

5. Metastasiertes Mammakarzinom

Selten (2-5%) Heilung, aber zunehmend langjährige Verläufe (14). Hormontherapie ist Vorgehen der Wahl bei Hormonrezeptor-positiver Erkrankung mit längerem krankheitsfreiem Intervall, Ansprechen auf eine vorausgegangene Hormontherapie oder vorwiegend ossärer Metastasierung. Nach Ausschöpfen der Hormontherapie, bzw. bei Resistenz oder Hormonrezeptor-negativen Tumoren und bei symptomatischer viszeraler Metastasierung ist eine zytostatische Therapie sinnvoll.

5.1 Hormontherapie

Sequentielle Anwendung in Abhängigkeit des zu erwartenden Ansprechens, der bereits zuvor erfolgten Therapie und zu erwartender Nebenwirkungen. **Postmenopausale** Patientinnen: Zuerst Aromatasehemmer, dann Tamoxifen, dann Gestagene (**Empfehlungsgrad A, 27**). Patientinnen, die adjuvant keine Tamoxifentherapie erhalten haben oder deren Behandlung > ein Jahr zurückliegt, können auch mit Tamoxifen starten (**Empfehlungsgrad A**). Nach Tamoxifenversagen kann Fulvestrant in beide Sequenzen eingefügt werden (**Empfehlungsgrad A, 28**). **Prämenopausale** Patientinnen: Start mit

GnRH-Analogen und/oder Tamoxifen (**Empfehlungsgrad B, 20**). Bei Progression Kombination beider Präparate oder Wechsel zur noch nicht angewandten Substanz. Danach Einsatz von Aromatasehemmern, falls keine Indikation zur Chemotherapie entstanden ist (**Empfehlungsgrad B**). Es ist noch unklar, ob zusätzlich zum Aromatasehemmer bei noch erhaltener Ovarialfunktion ein GnRH-Analogen notwendig ist. Bei neuerlichem Progress Behandlung mit Gestagenen (**Empfehlungsgrad B**). Für alle Patientinnen soll nach zwischenzeitlich indizierter Chemotherapie jeweils eine erneute Hormontherapie erwogen werden, solange diesbezüglich noch nicht alle Optionen genutzt wurden (**Empfehlungsgrad B**).

5.2 Chemotherapie

Ziele: Besserung von Symptomen, bzw. Erhalt der Symptomfreiheit und verlängerte Überlebenszeit bei guter Lebensqualität. Dazu sollen vorhandene Therapieoptionen konsequent ausgeschöpft werden. Es liegen keine Daten vor, die die Empfehlung einer optimalen Reihenfolge von Zytostatika(-kombinationen) bei Auftreten der Metastasierung und nachfolgendem Progress der Erkrankung ermöglichen. Wichtigstes Kriterium zur Einschätzung der Bedeutung jeder Chemotherapiestudie ist das erzielte progressionsfreie Überleben, da das Gesamtüberleben entscheidend vom Erfolg nachfolgender Therapien beeinflusst wird. Allerdings wird auch das progressionsfreie Überleben (z.B. durch evtl. im Anschluss an die Chemotherapie verabreichte endokrine Erhaltungstherapie bei Hormonrezeptor positiver Erkrankung) mitbeeinflusst, sodass es zunehmend schwierig ist, Einzelsubstanzen Überlebensvorteile zuzuordnen. Die in Tabelle 3 aufgeführten Protokolle erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Erstlinien-Chemotherapie

Entscheidungsgrundlage ist die klinische Situation unter Berücksichtigung einer evtl. zuvor durchgeführten adjuvanten Chemotherapie: Für ältere und/oder chemotherapeutisch unvorbehandelte Patientinnen ohne wesentliche tumorbedingte Beschwerden wird das CMF-Protokoll verwendet. Bei Patientinnen, die bereits eine adjuvante CMF-Therapie erhalten haben, ist in erster Linie eine anthrazyklinhaltige Therapie in Betracht zu ziehen (**Empfehlungsgrad B**). Liegen Kontraindikationen vor oder sind adjuvant bereits Anthrazykline verabreicht worden, und liegt diese Therapie weniger als zwölf Monate zurück, werden taxanhaltige Protokolle verwendet, bei Patientinnen mit HER2-Überexpression gegebenenfalls in Kombination mit Trastuzumab (**Empfehlungsgrad A, 33**). Wenn bereits eine (neo-)adjuvante Kombinationstherapie mit Anthrazyklinen und Taxanen erfolgt ist, kommen Protokolle mit gut verträglichen Substanzen wie Vinorelbin, Capecitabine oder 5-Fluorouracil zum Einsatz (**Empfehlungsgrad A**).

Die höchsten Ansprechquoten in der Erstbehandlung werden mit Kombinationen von Anthrazyklinen mit Taxanen erzielt, die jedoch mit erheblicher Toxizität verbunden sind und gegenüber einem sequentiellen Einsatz der Einzelsubstanzen keinen Überlebensvorteil zeigen konnten (34,16). O'Shaughnessy et al. haben einen Überlebensvorteil für die Kombination Docetaxel plus Capecitabine versus Docetaxel alleine bei Anthrazyklinvorbehandelten Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom beschrieben (29). Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass nur 17% der Patientinnen im Docetaxel-

Monotherapie-Arm anschließend Capecitabine bekommen haben und 30 – 40% der Patientinnen überhaupt keine Folge-Chemotherapie erhielten. Daher ist angesichts der erheblichen Toxizität der Kombinations-Chemotherapie weiterhin eine Sequenz von Chemotherapien üblich. Lediglich, wenn ein ganz schnelles Ansprechen aus vitaler Indikation gewünscht wird, ist eine Kombination mit Doxetacel indiziert (11,16). Bei nur mäßigem Tumorprogress und geringen tumorbedingten Beschwerden ist daher eine zytostatische Monotherapie der Kombinationstherapie vorzuziehen (**Empfehlungsgrad A, 34**). Patientinnen mit raschem Krankheitsfortschreiten und ausgeprägten tumorbedingten Beschwerden sollen dagegen bevorzugt eine Kombinationschemotherapie erhalten (**Empfehlungsgrad A**). Eine intermittierende Chemotherapie (z.B. sechs Zyklen eines wirksamen dreiwöchigen Protokolls bzw. solange Tumorverkleinerung zu beobachten ist) ist einer Dauertherapie bis zum Progress vorzuziehen.

Bei Hormonrezeptor-positiver Erkrankung ist im Anschluss eine Hormontherapie zu erwägen, da eine antihormonelle Therapie prinzipiell auch nach einer Chemotherapie noch wirksam ist (**Empfehlungsgrad B, 21,26**). Die Kombination von Chemotherapie und antihormoneller Therapie ist hingegen nicht zu empfehlen.

Hochdosischemotherapien mit peripherer Blutstammzelltransplantation sind außerhalb klinischer Studien nicht indiziert.

Chemotherapien nach zytostatischer Vorbehandlung

Die Therapiewahl ist abhängig von Erfolg und Nebenwirkungen zuvor durchgeführter Therapien. Docetaxel, Paclitaxel und Vinorelbin, aber auch 5-Fluorouracil-Dauerinfusionen oder Capecitabine sind oft auch bei Anthrazyklin-Vorbehandlung, bzw. -Resistenz, noch wirksam (**Empfehlungsgrad A**). Die Therapieentscheidung muß individuell erfolgen und hängt sowohl von prognostischen Parametern als auch von den adjuvanten und Erstlinien-Therapien ab. Angesichts der palliativen Situation der Patientin müssen die zu erwartenden Nebenwirkungen mit den Erfolgsaussichten in einem adäquaten Verhältnis stehen.

Bei Patientinnen, die auf vorausgegangene Chemotherapien ein Ansprechen oder anhaltende Stabilisierung gezeigt haben, besteht berechnete Aussicht auf Langzeitüberleben (9), und entsprechend sollen sequentielle weitere Behandlungen unbedingt erwogen werden. Hier können auch beim Mammakarzinom seltener angewandte Substanzen, die sich in Phase II Studien als wirksam erwiesen haben, eingesetzt werden (**Empfehlungsgrad B**). Allerdings muss ihre Wirksamkeit ebenso wie bei den etablierten Substanzen alle vier bis sechs Wochen überprüft werden.

5.3 Trastuzumabtherapie

Nur bei nachgewiesener HER2/neu-Überexpression (immunhistochemisch 3 + oder FISH- positiv), die in 20-30% der Fälle vorliegt, ist eine entsprechende Therapie bei metastasierter Erkrankung sinnvoll. Dabei besteht die Möglichkeit einer Monotherapie oder einer Kombinationsbehandlung mit Paclitaxel (**Empfehlungsgrad A, 33**). Kombinationen mit anderen Substanzen wie Vinorelbin (2), Docetaxel oder Platinpräparaten sollen angewendet werden, wenn Paclitaxel bereits zuvor monotherapeutisch oder in Kombination eingesetzt worden ist (**Empfehlungsgrad B**). Eine Kombination mit Anthrazyklinen empfiehlt sich aufgrund der potentiellen Kardiotoxizität nicht (33). Wegen der langen Halbwertszeit (25,5 (+/- 5) Tage) wird zur Vermeidung von kardialen

Funktionsstörungen ein mehrmonatiges Intervall nach Trastuzumab-Therapie vor Anthrazyklingabe empfohlen. Da keine Daten vorliegen, die eine Fortsetzung der Trastuzumab-Therapie bei nachgewiesenem Progress rechtfertigen, soll die Behandlung in solchen Fällen abgesetzt werden.

Zur adjuvanten Situation: Die HERA-Studie zeigte eine hochsignifikante Verlängerung des krankheitsfreien Intervalls. Die von NSABP- und NCCTG-Studie zusammengeführten Daten zeigten eine ähnliche Verbesserung des krankheitsfreien Intervalls und zusätzlich eine signifikant längere Gesamtüberlebenszeit (Piccart-Gebhart, ASCO 2005). Da aber Langzeitergebnisse noch fehlen und die Toxizität nicht gering ist, ist außerhalb von Studien noch Zurückhaltung geboten.

5.4 Experimentelle Therapieansätze

Obwohl auf dem ASCO 2005 über verlängerte Überlebenszeit durch die Kombination Bevacizumab mit Paclitaxel im Vergleich zu Paclitaxel alleine berichtet wurde, werden EGF-Rezeptor- und Tyrosinkinase-Modulatoren sowie Neo-Angiogenese hemmende Substanzen außerhalb von Studien noch nicht empfohlen .

5.5 Lokale Therapiemaßnahmen

Bei akuter Frakturgefahr ist eine umgehende osteosynthetische Versorgung einer Strahlentherapie vorzuziehen, da dabei eine Resklerosierung/Stabilisierung erst nach mehreren Wochen eintritt (**Empfehlungsgrad A**). Indikationen für eine Strahlentherapie sind schmerzhafte Knochenherde, Vorbeugung einer Frakturgefahr, Ganzschädelbestrahlung bei multiplen ZNS-Läsionen (**Empfehlungsgrad A**). Bei isolierten Organmetastasen individuelle Indikationsstellung zur Resektion, Lasertherapie, Thermoablation, etc. und bei ein bis drei Hirnmetastasen (je maximal 2,5 cm) zur stereotaktischen Bestrahlung (**Empfehlungsgrad B**). Indikation zu Pleura-, Perikard- und Aszitespunktion, gegebenenfalls mit lokaler Zytostatikatherapie bei symptomatischen Ergussbildungen.

5.6 Supportive und komplementäre Therapie

Bisphosphonate: Verabreichung bei Knochenmetastasierung und/oder Hyperkalzämie (**Empfehlungsgrad A, 18**). Zur Therapiedauer bei langem Krankheitsverlauf liegen noch keine ausreichenden Daten vor. Vorsicht Kiefer-Nekrose! Behandlung länger als 2 Jahre nur in begründeten Einzelfällen. In **adjuvanter** Situation durchgeführte klinische Studien haben widersprüchliche Ergebnisse gezeigt, weshalb keine Indikation außerhalb von Studien besteht. **Granulozyten-stimulierende Faktoren und Erythropoetin:** DGHO-Leitlinie: Beitrag 25, „Behandlung mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren“. Für den Nutzen unspezifischer Therapien (z.B. Mistel- oder, -Thymuspräparate, hochdosierte Vitamingaben, Sauerstoff, etc.) gibt es keine auf klinischen Daten basierende Grundlage.

6. Literatur

1. Balducci L, Extermann M, Carreca L: Management of breast cancer in older women. *Cancer Control* 8 (2001) 431-441
2. Burstein HJ et al.: Clinical activity of Trastuzumab and Vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 19 (2001)2722-2730
3. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ et al.: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 (2004): 1081-1092
4. Del Turco M, Palli D, Carridi A et al.: Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National research council project on breast cancer follow-up. *J Am Med Assoc* 271(1994) 1593-1597
5. Early Breast Cancer Trialists' Cooperative Group: Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer:an overview of the randomised trials. *Lancet* 355 (2000) 1757-1770
6. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group: Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomised trials. *The Lancet* 352 (1998) 930-942
7. Ellis MJ, Coop A, Singh B et al: Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for Erb-1- and/or Erb-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 19 (2001): 3808-3816
8. Gianni L, Baselga J, Eiermann W et al.: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer (ECTO): Improved freedom from progression (FFP) from adding paclitaxel (T) to doxorubicin (A) followed by cyclophosphamide methotrexate and fluorouracil (CMF). *Proc Amer Soc Clin Oncol* 24 (2005), 513
9. Giordano SH, Buzdar AU, Kau SWC, et al.: Improvement in breast cancer survival: Results from M.D. Anderson Cancer Center protocols from 1975-2000. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21 (2002), Abstract 212
10. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD et al.: Meeting highlights: International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann. Oncol.* (2005) im Druck
11. Goldstein LJ: The role of sequential single-agent chemotherapy in the management of advanced breast cancer. *ASCO-Educational Book* 2003, 122-124
12. Goldstein LJ, O'Neill A, Sparano J et al.: E 2197: Phase III AT (doxorubicin/docetaxel) vs. AC (doxorubicin/cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive and high risk node negative breast cancer. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 24 (2005), 512
13. Goss PE, Ingle JN, Martino S et al.: A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 349 (2003): 1793-1802
14. Greenberg P, Hortobagyi GN, Smith TL et al.: Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer, *J Clin Oncol* 14 (1996):2197-2205
15. Heidemann E, Herschlein HJ, Simon W et al.: Medical appropriate follow-up of breast cancer patients. *Cancer Res Clin Oncol* 130, Suppl.1 (2004): S15 (Abstract 78)

16. Heidemann E, Minckwitz GV, Holländer N et al: Mitoxantrone plus docetaxel vs single agent mitoxantrone in metastatic breast cancer: Results of a multicenter randomized trial. Proc. Amer. Soc. Onc. 23 (2004) 637
17. Hellriegel KP, Schulz KD: Nachsorgerichtlinien von Mammakarzinompatientinnen – Empfehlungen einer Konsensus-Tagung. Deutsche Gesellschaft für Senologie. Forum DKG 10 (1995) 272-274
18. Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR et al.: American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. J Clin Oncol 18 (2000) 1378-1391
19. Kreienberg R, Kopp I, Lorenz W et al.: Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau. Eine nationale S3-Richtlinie. Fassung Juli 2004. <http://info.krebsgesellschaft.de>
20. Klijn JGM, Beex LVAM, Mauriac L et al.: Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. J Nat Cancer Inst 92 (2000) 903-911
21. Kloke O, Klassen U, Oberhoff C et al.: Maintenance treatment with medroxyprogesteronacetate in patients with advanced breast cancer responding to chemotherapy: Results of a randomized trial. Essen Breast Cancer Study Group. Breast Cancer Res Treat 55 (1999) 51-59
22. Kurtz J for the EUSOMA Working Party: The curative role of radiotherapy in the treatment of operable breast cancer. Eur J Cancer 38 (2002) 1961-1974
23. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome. Version 2003. Organkommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) <http://www.ago-online.de/>
24. Loprinzi CL, Thome SD: Understanding the utility of adjuvant systemic therapy for primary breast cancer. J Clin Oncol 19 (2001):972-979
25. Mamounas EP: NSABP Protocol B-27. Preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide followed by preoperative or postoperative docetaxel. Oncology (Huntingt) 11 (Suppl.6) (1997):37-40
26. Merlano MC, Bertelli G, Garrone O et al.: Maintenance therapy with letrozole after first-line chemotherapy in advanced breast cancer: The MANTLE trial, Proc Am Soc Clin Oncol 21 (2002) Abstract 1996
27. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y et al: Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of a phase III study of the International Letrozol Breast Cancer Group. J Clin Oncol 19 (2001) 2596-2606
28. Osborne CK, Pipen J, Jones Se et al.: Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy : Results of a North American trial. J Clin Oncol 20 (2002) 3386-3395
29. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S et al: Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. J Clin Oncol. 20 (2002) 2812-2823
30. Recht A, Edge SB, Solin LJ et al.: Postmastectomy radiotherapy: Clinical practice

- guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 19 (2001) 1539-1569
31. Sauer R, Schultz KD, Hellriegel KP et al. (2001) Strahlentherapie nach Mastektomie – Interdisziplinärer Konsensus beendet Kontroverse. Strahlenther Onkol 177 (2001) 1-9
 32. Singletary E, Allred C, Ashley P, et al.: Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging for breast cancer. J Clin Oncol 20 (2002) 3576-3577
 33. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Skak S et al.: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpress HER2. N Engl J Med 344 (2001) 783-792.
 34. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P et al.: Phase II trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 21 (2003) 588-592
 35. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group: Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. Lancet 356 (2002) 2131-2127
 36. The GIVIO Investigators: Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. J Am Med Assoc 271(1994) 1587-1592

7. Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Else Heidemann
Rosenbergstr. 38
Diakonie-Klinikum Stuttgart
Onkologischer Schwerpunkt Stuttgart
70176 Stuttgart
heidemann@diak-stuttgart.de

Prof. Dr. med. Kurt Possinger
Medizinische Klinik II der Charite
Schumannstr. 20/21
10117 Berlin
kurt.possinger@charite.de

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Klinik für Onkologie, Hämatologie und Knochenmarktransplantation
Zentrum Innere Medizin / Universitätsklinikum Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg
c.bokemeyer@uke.uni-hamburg.de