

# Guideline zur adjuvanten Systemtherapie (AST) des Mammakarzinoms der Frau

H. J. Senn<sup>1</sup>, B. Thürlimann<sup>2</sup>, Monica Castiglione-Gertsch<sup>3</sup>, B. Pestalozzi<sup>4</sup>, P. Schäfer<sup>5</sup>, Christine Flaig Rhonheimer<sup>6</sup>, E. Eicher<sup>7</sup>

Arbeitsgruppe «Guideline Mammakarzinom, Adjuvante Systemische Therapie»

## Kurzfassung

1. In der Regel wird das operable Mammakarzinom zuerst chirurgisch behandelt, wenn immer möglich mittels brusterhaltender Operation oder, falls dies nicht (mehr) möglich ist, mit modifiziert-radikaler Mastektomie (Ausnahme: Primäre systemische Therapie, vgl. dort).
2. Vor dem Entscheid, ob eine adjuvante systemische Therapie (AST) empfohlen werden soll oder nicht, sollte bezüglich Krankheitsprognose *ohne* und *mit* adjuvanter Therapie eine realistische Prognoseabschätzung erfolgen und mit der Patientin eingehend diskutiert werden.
3. Bei nodal-negativen Patientinnen wird als Indikationsgrundlage zur AST die Risikostratifizierung aufgrund von Tumorgrosse, Hormonrezeptorstatus, histologischem Grading und Alter gemäss Tabelle 1 empfohlen.
4. Die AST (adjuvante systemische Therapie) bei nodal-negativen Patientinnen erfolgt aufgrund eines periodisch aktualisierten, standardisierten internationalen Konsens (St. Gallen, ABC-2001) gemäss Tabelle 2.
5. Das Rückfallrisiko der Patientinnen mit nodal-positiver Erkrankung steigt mit der Anzahl der befallenen homolateralen axillären Lymphknoten. Dies sollte bei der Festlegung der AST ebenso berücksichtigt werden wie das Alter und der Menopausenstatus der Patientin. Die AST (adjuvante systemische Therapie) bei nodal-positiven Patientinnen erfolgt aufgrund eines periodisch aktualisierten, standardisierten internationalen Konsens (St. Gallen, ABC-2001) gemäss Tabelle 3.
6. Die Ausschaltung der Ovarialfunktion ist eine wirksame AST bei prämenopausalen Patientinnen mit hormonempfindlichen Tumoren. Die bilaterale Ovariectomie und die Bestrahlung der Ovarien führen zu einem irreversiblen Verlust der Ovarialfunktion. LHRH-Analoga führen bei jüngeren Frauen dagegen zu einer meist reversiblen Unterdrückung der Ovarialfunktion. LHRH-Analoga werden derzeit während 2 bis 5 Jahren eingesetzt. Die optimale Länge der LHRH-Therapie ist noch nicht endgültig definiert (derzeit als gleichwertig wie CMFx6 beurteilt, jedoch gegenüber anthrazyklinhaltigen AST nicht untersucht).
7. Bei postmenopausalen Patientinnen mit hormon-sensitiver Krankheit sollte Tamoxifen über 5 Jahre gegeben werden. In dieser altersmässig und bezüglich Komorbidität heterogenen Patientengruppe wird die Grösse des zusätzlichen Gewinns durch eine adjuvante Chemotherapie unterschiedlich beurteilt. Vorteile und Nachteile sollten eingehend mit den Patientinnen diskutiert werden.
8. Patientinnen mit ER- und/oder PR-positiven Tumoren sollten Tamoxifen 20 mg/Tag p. o. während 5 Jahren erhalten. Patientinnen mit ER- und gleichzeitig PR-negativen Tumoren sollen *kein* Tamoxifen erhalten, da keine Wirksamkeit belegt ist. Bei sehr kleinem Rezidivrisiko ist der Gewinn einer (auch antihormonalen) AST sehr klein, und allfällige langfristige Nebenwirkungen können im Einzelfall gegen eine AST sprechen.

- 1 Zentrum für Tumordiagnostik und Prävention, St. Gallen (Chairman)
- 2 Senologie-Zentrum Ostschweiz, Kantonsspital, St. Gallen
- 3 Koordinationszentrum, Schweiz. Institut für Angewandte Krebsforschung, Bern,
- 4 Abteilung für Onkologie, DIM, Universitätsspital, Zürich
- 5 Clinique de Gynécologie, Hôpital Cantonal Universitaire, Genève
- 6 FMH für Allgemeinmedizin, Brugg/AG
- 7 FMH, Bern (Leitung)

Korrespondenz:  
Prof. Dr. med. H. J. Senn  
Zentrum für Tumordiagnostik  
und Prävention  
Rorschacher Str. 150  
CH-9006 St. Gallen

E-Mail: hjsenn@sg.zetup.ch

9. Der prädiktive Wert einer HER2-Überexpression bezüglich AST mittels Tamoxifen ist noch nicht endgültig geklärt. Möglicherweise besteht in diesen Fällen eine generell erhöhte Resistenz gegenüber antiendokriner Therapie.
10. Kürzlich präsentierte Daten der ersten grossen, randomisierten Studie mit AST mittels Aromatasehemmer (AH) zeigten nach relativ kurzer Beobachtungszeit von knapp 3 Jahren ermutigende Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit des AH Anastrozol auf das krankheitsfreie Überleben im Vergleich zu TAM. Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens konnte bisher noch nicht beobachtet werden. Auch ist die Langzeitsicherheit dieser AH-Präparate derzeit noch unbekannt.
11. Für die AST mittels adjuvanter Chemotherapie sollte ausnahmslos eine Kombinationschemotherapie verwendet werden. Bei nodal-positiver Erkrankung konnte gezeigt werden, dass 6 Zyklen einer adäquat dosierten anthrazyklinhaltigen Therapie (z.B. Kombinationen AC oder EC (Adriamycin bzw. Epirubicin + Cyclophosphamid oder CEF (Cyclophosphamid + Epirubicin + Fluorouracil), verglichen mit 6 Zyklen CMF, einen bescheidenen, aber eindeutigen Überlebensvorteil bewirken.
12. Als AST nicht empfohlen sind derzeit:
  - adjuvante Hochdosisstherapie: (Datenlage derzeit unklar);
  - Taxane (kontroverse Studiendaten);
  - Routinegebrauch von Wachstumsfaktoren (G-CSF: unklare Datenlage);
  - monoklonale Antikörper (Herceptin-R: keine Daten);
  - andere SERMs als Tamoxifen (vgl. Details).

Diese Therapien werden derzeit alle im Rahmen von randomisierten Studien neu oder weiter untersucht

### Zielsetzung

Diese Guideline soll den Ärztinnen und Ärzten sowie den Patientinnen helfen, die für ihr individuelles Tumorstadium sowie ihre hormonelle Lage und ihre Altersstufe optimale adjuvante Systemtherapie auszuwählen. Die Therapiepläne sollen möglichst vor Therapiebeginn interdisziplinär besprochen werden: Tumor-Board! [1].

### Generelle Empfehlungen

#### Lokale Behandlung

1. In der Regel wird das operable Mammakarzinom zuerst chirurgisch behandelt, wenn immer möglich mittels brusterhaltender Operation oder, falls dies nicht (mehr) möglich ist, mit modifiziert-radikaler Mastektomie (Ausnahme: Primäre systemische Therapie, vgl. dort).

Üblicherweise wird eine Level-I- und -II-Axillausräumung durchgeführt [2], siehe Guidelines zur Axilladissektion [3, 4]. Derzeit wird in ran-

domisierten klinischen Studien geprüft, ob bei negativen Sentinel-Lymphknoten auf die primäre Axillausräumung verzichtet werden kann [5; E<sub>3</sub>] (Sensitivität und Spezifität >90%).

#### Adjuvante Radiotherapie

Die adjuvante Radiotherapie der brusterhaltend operierten Mamma erhöht die lokale Tumorkontrolle, bzw. senkt die loko-regionäre Rezidivquote [4, 6; E<sub>1</sub>]. Bei brusterhaltender Operation eines invasiven Karzinoms ist die Bestrahlung der erhaltenen Brust in jedem Fall angezeigt [7], beim DCIS ist diese Frage noch nicht abschliessend geklärt.

#### Primäre Systemische Therapie

Die primäre systemische Therapie (Chemo-, Hormontherapie) ist indiziert beim lokal fortgeschrittenen und in jedem Fall beim inflammatorischen Mammakarzinom [8]. Eine primäre systemische Therapie kann auch bei grossen Primärtumoren angeboten werden, bei denen man sonst primär eine Mastektomie durchführen müsste, um später – nach medikamentöser Tumorverkleinerung – eventuell doch noch brusterhaltend operieren zu können [9].

## Adjuvante Systemische Therapie (AST)

### Therapieentscheidungsgrundlagen

2. Vor dem Entscheid, ob eine adjuvante systemische Therapie (AST) empfohlen werden soll oder nicht, sollte bezüglich Krankheitsprognose *ohne* und *mit* adjuvanter Therapie eine realistische Prognoseabschätzung erfolgen und mit der Patientin diskutiert werden.

Für jede individuelle Frau müssen bei der Wahl einer adjuvanten Therapie die möglichen Vorteile den möglichen Nachteilen gegenübergestellt werden. Diese müssen der Patientin in vollem Umfang erklärt werden [10–12:  $\epsilon_4$ ].

### Nodal-negative Patientinnen

Stadien- und Risikoeinteilung [13]

3. Bei nodal-negativen Patientinnen wird als Indikationsgrundlage zur AST die Risikostratifizierung aufgrund von Tumorgrösse, Hormonrezeptorstatus und Alter gemäss Tabelle 1 empfohlen [12, 14, 15:  $\epsilon_3$ ].

Therapieempfehlungen bei nodal-negativen (N-) Patientinnen [16]

4. Die AST (adjuvante systemische Therapie) bei nodal-negativen Patientinnen erfolgt aufgrund eines periodisch aktualisierten, standardisierten internationalen Konsens (St. Gallen, ABC-2001) gemäss Tabelle 2.

### Nodal-positive Patientinnen

5. Das Rückfallrisiko der Patientinnen mit nodal-positiver Erkrankung steigt mit der Anzahl der befallenen homolateralen axillären Lymphknoten. Dies sollte bei der Festlegung der AST ebenso berücksichtigt werden wie auch der Menopausenstatus und das Alter der Patientin.

## Endokrine Therapien

### Therapieempfehlungen gemäss Menopausenstatus

Prämenopausal

6. Die Ausschaltung der Ovarialfunktion ist eine wirksame AST bei prämenopausalen Patientinnen mit hormontherapieempfindlichen Tumoren [19:  $\epsilon_1$ ]. Die bilaterale Ovariectomie und die Bestrahlung der Ovarien führen zu einem irreversiblen Verlust der Ovarialfunktion. LHRH-Analoga führen bei jüngeren Frauen dagegen zu einer meist reversiblen Unterdrückung der Ovarialfunktion. LHRH-Analoga werden derzeit während 2 bis 5 Jahren eingesetzt [12:  $\epsilon_1$ ]. Die optimale Länge der LHRH-Therapie ist noch nicht endgültig definiert (derzeit als gleichwertig wie CMF<sub>x6</sub> beurteilt, jedoch gegenüber anthrazyklinhaltigen AST nicht untersucht).

Bei *hormonsensitiver Krankheit* zeigen die meisten bisherigen Studien mindestens die gleiche oder eine bessere Wirksamkeit der endokrinen Therapie als eine CMF-basierte Chemotherapie [20–22:  $\epsilon_1$ ]. Ovarielle Funktionsausschaltung und Tamoxifen sind beides wirksame endokrine Therapien, die in der adjuvanten Situation nie direkt verglichen wurden [19, 23:  $\epsilon_1$ ]. In der fortgeschrittenen Situation zeigte die Kombination von Gonadotropinanalogen und Tamoxifen

### Grad der Evidenz

- Grad I:** Die Evidenz ist aufgrund randomisierter kontrollierter Studien (oder Metaanalysen) von genügendem Umfang derart, dass die Gefahr, dass sie falsch positive oder falsch negative Resultate beinhalten, gering ist.
- Grad II:** Die Evidenz basiert auf randomisierten kontrollierten Studien, welche jedoch zu klein sind, um ihnen Grad I zuzusprechen; sie können positive Trends, welche jedoch statistisch nicht signifikant sind, oder gar keine Trends zeigen. Sie sind mit einem hohen Risiko falsch negativer Resultate verbunden.
- Grad III:** Die Evidenz basiert auf nicht randomisierten Kontroll- oder Kohortenstudien, Fallserien, Fallkontrollstudien oder Querschnittstudien.
- Grad IV:** Die Evidenz basiert auf der Meinung angesehener Experten oder Expertengremien, wie sie in publizierten Konsensuskonferenzen oder in Guidelines angegeben werden.
- Grad V:** Die Evidenz basiert auf der Meinung derjenigen Personen, welche diese Guidelines geschrieben oder aktualisiert haben, beruhend auf ihrer Erfahrung, ihrer Kenntnis der einschlägigen Literatur und der Diskussion mit ihren Fachkollegen.

Die Evidenzgrade der einzelnen Aussagen sind mit  $\epsilon_1$ ,  $\epsilon_2$ ,  $\epsilon_3$  und  $\epsilon_4$  gekennzeichnet. Evidenzgrad V entspricht dem Konsens der Arbeitsgruppe und wird nicht speziell vermerkt.

Tabelle 1

Rückfallrisikostratifizierung bei nodal-negativen Patientinnen.

	Tumorgrosse*	ER/PR**	Grading	Alter*	Kommentar
Niedriges Risiko	<2 cm	positiv	1	≥35	alle Faktoren müssen vorhanden sein
Höheres Risiko	≥2 cm	negativ	2–3	<35	wenigstens ein Faktor muss vorhanden sein

\* Tumorgrosse, ER und Alter sind kontinuierliche biologische Variablen. Aus Praktikabilitätsgründen hat man sie zu kategorischen Variablen vereinfacht.

\*\* Mit immunhistochemischen Methoden werden die Hormonrezeptoren ER/PR üblicherweise als positiv angesehen, wenn >10% der malignen Zellen als (schwach, mittelgradig oder stark) positiv angegeben werden für entweder ER oder PR [12, 16: E<sub>4</sub>]. Es scheint aber eine gewisse Empfindlichkeit auf Hormontherapie zu bestehen, auch wenn nur 1–10% der Tumorzellen schwach ER positiv sind [17: E<sub>3</sub>]. ER-positiv und/oder PR-positiv Patientinnen werden als «auf Hormontherapie empfindlich» betrachtet.

Tabelle 2

Adjuvante Therapieempfehlungen bei nodal-negativen Patientinnen.

<b>Niedriges Risiko</b>	
Tamoxifen <i>oder</i> keine AST (= hormonabhängig).	
<b>Höheres Risiko, hormonabhängige Krankheit</b>	
prämenopausal	Unterdrückung der Ovarialfunktion plus Tamoxifen mit oder ohne Chemotherapie <i>oder</i> Chemotherapie plus Tamoxifen mit oder ohne Unterdrückung der Ovarfunktion <i>oder</i> Tamoxifen <i>oder</i> Unterdrückung der Ovarialfunktion;
postmenopausal	Tamoxifen <i>oder</i> Chemotherapie plus Tamoxifen.
<b>Höheres Risiko, nicht hormonabhängig</b>	
prämenopausal	Chemotherapie;
postmenopausal	Chemotherapie.
Bei <i>Patientinnen mit Begleitkrankheiten</i> soll je nach deren Schweregrad und Prognose einerseits und entsprechend dem Rückfallrisiko der Brustkrebserkrankung und den behandlungsbedingten Belastungen andererseits im gemeinsamen Gespräch eine optimale Lösung gefunden werden, welche auch die Präferenzen der Patientin miteinbezieht.	
Dies gilt auch für <i>ältere Patientinnen</i> . Es gibt derzeit nur wenige Daten aus randomisierten Studien bei Patientinnen über 70 Jahren. Deren Resultate erlauben derzeit noch keine eigenen, möglicherweise von den vorliegenden, für alle postmenopausalen Patientinnen abweichenden adjuvanten Therapieempfehlungen.	

einen Überlebensvorteil gegenüber beiden Medikamenten allein [24: E<sub>1</sub>].

Eine *Ovarektomie* kann allenfalls sinnvoll sein bei Brustkrebspatientinnen, die Trägerinnen von deletären BRCA1/2-Genmutationen sind [25], weil damit ein weiteres risikobelastetes Zielorgan präventiv ausgeschaltet werden kann. Das Ausmass der mit der Ovarektomie verbundenen Morbidität ist unbekannt. Insbesondere sind Osteoporose und kardiovaskuläre Nebenwirkungen zu überwachen und allfällige knochen- und gefässprotektive Massnahmen einzuleiten.

Die *ovarielle Funktionsausschaltung* wurde in den meisten Studien mit langer Beobachtungsdauer durch chirurgische Ovarektomie, seltener durch Radiomenolyse durchgeführt. Gonadotropinanalogue sind bisher in 8 randomisierten Stu-

dien untersucht worden. Sie wurden während 2, 3 und 5 Jahren eingesetzt. Diese Präparate haben den Vorteil, dass die Ovarialfunktionsausschaltung üblicherweise, allerdings altersabhängig, reversibel ist. In einer Studie wurde die Lebensqualität einer vorübergehenden ovariellen Funktionsausschaltung mit einer CMF-basierten Therapie verglichen [20]. Dabei war die Langzeittoxizität bezüglich endokriner Symptome bei der Chemotherapie eindeutig grösser (permanente Amenorrhoe durch CMF insbesondere bei älteren prämenopausalen Frauen). Die Vor- und Nachteile der Methoden der ovariellen Funktionsausschaltung sollen mit den Patientinnen eingehend besprochen werden, denn auch antihormonale AST führen bei vielen Patientinnen zu namhafter subjektiver und objektiver Toxizität.

#### Postmenopausal

**7. Bei hormonsensitiver Krankheit soll Tamoxifen über 5 Jahre gegeben werden [16, 23: E<sub>1</sub>]. In dieser altersmässig und bezüglich Komorbidität heterogenen Patientengruppe wird die Grösse des zusätzlichen Gewinns durch eine adjuvante Chemotherapie unterschiedlich beurteilt. Vorteile und Nachteile sollten eingehend mit den Patientinnen diskutiert werden [26].**

#### Kombination chemo-endokriner Therapien

Die Kombination chemo-endokriner Therapien ist gegenüber endokriner AST allein bei nodal-negativen Patientinnen weiterhin kontrovers. Endokrine AST allein kann bei Patientinnen mit deutlich hormonabhängiger Krankheit durchaus eine sinnvolle Behandlungsoption darstellen. Eine chemoendokrine AST (z. B. Chemotherapie + Tamoxifen) ist wirksamer als Chemo-

Tabelle 3

Risikoadaptierte, adjuvante Therapieempfehlungen bei nodal-positiven (N+) Patientinnen [12].

Hormonabhängige Krankheit	
prämenopausal	Chemotherapie plus Tamoxifen, mit oder ohne Unterdrückung der Ovarialfunktion [18: E <sub>2</sub> ] <i>oder</i> Unterdrückung der Ovarialfunktion plus Tamoxifen mit oder ohne Chemotherapie;
postmenopausal	Chemotherapie plus Tamoxifen <i>oder</i> Tamoxifen allein.
Nicht-hormonabhängige Krankheit	
prämenopausal	Chemotherapie;
postmenopausal	Chemotherapie.

therapie allein [23, 27: E<sub>1</sub>]. Die zusätzliche Gabe von Chemotherapie zu kombinierter endokriner Therapie (Ovarialfunktionsausschaltung + Tamoxifen) wurde bisher nur in einer kleinen Studie untersucht und zeigte bisher keinen Vorteil [28: E<sub>3</sub>]. Es ist unklar, ob die ovarielle Funktionsunterdrückung bei gleichzeitiger Gabe von Tamoxifen ein essentieller Bestandteil der endokrinen Therapie ist [29].

### Tamoxifen

8. Patientinnen mit ER- und/oder PR-positiven Tumoren sollten Tamoxifen 20 mg/Tag p. o. während 5 Jahren erhalten [23: E<sub>1</sub>] Patientinnen mit ER- und gleichzeitig PR-negativen Tumoren sollen *kein* Tamoxifen erhalten, da keine Wirksamkeit belegt ist [30: E<sub>1</sub>] Bei sehr kleinem Rezidivrisiko ist der Gewinn einer (auch antihormonalen) AST sehr klein, und allfällige langfristige Nebenwirkungen können im Einzelfall gegen eine AST sprechen.

Bei prämenopausalen Frauen kann Tamoxifen (wenn auch weniger ausgeprägt als LH-RH-Agonisten und Aromatasehemmer) die *Knochendichte* vermindern und eine Reihe gynäkologischer Nebenwirkungen verursachen (Zyklusunregelmässigkeiten, zystisches Ovarsyndrom, vaginaler Ausfluss). Vor allem bei postmenopausalen Frauen bewirkt Tamoxifen eine Verdoppelung des Risikos für *Endometriumkarzinom* und eine Verdreifachung des Risikos für *thromboembolische Ereignisse*. In einer Brustkrebschemopräventionsstudie (IBIS-I-Studie) wurden thromboembolische Ereignisse insbesondere im Zusammenhang mit chirurgischen Eingriffen und Frakturen der unteren Extremitäten beobachtet.

Perioperativ und bei Frakturen sollte Tamoxifen bis zur vollen Mobilisation vorübergehend abgesetzt oder die Patientinnen entsprechend antikoaguliert werden [31: E<sub>1</sub>]

Keine genügend belegte Empfehlung kann derzeit gemacht werden bezüglich der Frage, ob Tamoxifen *gleichzeitig* mit oder erst nach Beendigung der adjuvanten Chemo- oder Radiotherapie verabreicht werden soll. Allerdings bestehen Hinweise, dass die gleichzeitige Tamoxifengabe bei CMF-basierter Chemotherapie prognostisch ungünstige Auswirkungen haben könnte [32].

### HER2-Überexpression

9. Der prädiktive Wert einer HER2-Überexpression auf den Tumorzellen der Patientin ist bezüglich AST mittels Tamoxifen noch nicht endgültig geklärt. Möglicherweise besteht in diesen Fällen eine generell erhöhte Resistenz gegenüber antiendokriner Therapie.

Momentan sollen aber alle Patientinnen mit hormonabhängiger Krankheit und gleichzeitiger HER2-Überexpression durchaus eine adjuvante antiendokrine Therapie erhalten, angesichts der obigen Befürchtungen vorsichtshalber eher mit einem LH-RH-Agonisten (prämenopausale Patientinnen) bzw. mit Anastrozol (postmenopausale Frauen).

### Aromatasehemmer (AH)

10. Kürzlich präsentierte Daten der ersten grossen, randomisierten Studie mit AST mittels AH zeigten nach relativ kurzer Beobachtungszeit von knapp 3 Jahren ermutigende Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit des AH Anastrozol auf das krankheitsfreie Überleben im Vergleich zu TAM. Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens konnte bisher noch nicht beobachtet werden. Auch ist die Langzeitsicherheit dieser AH-Präparate derzeit noch unbekannt [33: E<sub>3</sub>].

### SERMs

Andere «selektive Estrogen Receptor Modulators» (SERMs) wie z. B. Raloxifen und Fulvestrant sollten derzeit *nicht* als AST beim operablen Mammakarzinom angewendet werden (unbe-

legte, in der Schweiz zudem nicht registrierte Indikation). Entsprechende klinische Studien sind derzeit im Gang [10, 16: E<sub>4</sub>].

### Chemotherapie

11. Für die AST mittels adjuvanter Chemotherapie sollte ausnahmslos eine **Kombinationschemotherapie** verwendet werden [27: E<sub>1</sub>]. Bei nodal-positiver Erkrankung konnte gezeigt werden, dass 6 Zyklen einer adäquat dosierten anthrazyklinhaltigen Therapie (z. B. in den Kombinationen AC oder EC (Adriamycin bzw. Epirubicin + Cyclophosphamid) oder CEF (Cyclophosphamid + Epirubicin + Fluorouracil), verglichen mit 6 Zyklen CMF, einen bescheidenen, aber eindeutigen Überlebensvorteil bewirken [33–36: E<sub>1</sub>].

Dies wurde auch bei Hochrisiko-Patientinnen mit nodal-negativen Tumoren beobachtet [37: E<sub>3</sub>]. Dabei bleibt die höhere Toxizität (auch die Langzeittoxizität) zu beachten.

Beim Einsatz von *Anthrazyklinen* in der AST scheint es eine Schwellendosis zu geben, bei deren Unterschreitung die Ergebnisse prognostisch schlechter ausfallen [35, 38: E<sub>1</sub>]. Vier Zyklen AC oder EC (Adriamycin bzw. Epirubicin + Cyclophosphamid) sind bezüglich Wirksamkeit vergleichbar mit 6 Zyklen CMF. Allerdings wurde diese Studie nach einer relativ kurzen Beobachtungszeit publiziert [30, 39: E<sub>3</sub>]. Beim Einsatz von CMF sollte immer die klassische, ursprüngliche CMF-Variante aus Milano mit intravenösen Injektionen von MTX und 5-FU an den Tagen 1 und 8 sowie oralem Cyclophosphamid von Tag 1 bis 14, wiederholt alle 28 Tage, verwendet werden [40: E<sub>3</sub>]. Anthrazyklinhaltige Chemotherapien haben ein anderes subjektives und auch objektives Toxizitätsprofil als CMF-basierte AST. In einer Lebensqualitätsstudie schnitt ACx4 trotz häufigerer Alopezie besser ab als CMF × 6 [41].

### Nicht empfohlen

12. Als AST nicht empfohlen sind derzeit:

- adjuvante Hochdosistherapie: (Datenlage derzeit unklar);
- Taxane (kontroverse Studiendaten);
- Routinegebrauch von Wachstumsfaktoren (G-CSF: unklare Datenlage);

- monoklonale Antikörper (Herceptin-R: keine Daten);
- SERMs (siehe oben).

Diese Therapien werden derzeit alle im Rahmen von randomisierten Studien neu oder weiter untersucht [16].

Ausserhalb randomisierter Studien ist der Einsatz von Hochdosistherapie und Taxanen nicht empfohlen. Daten mit genügend langer Beobachtungszeit gibt es für beide Modalitäten nur wenige und die Interpretation der Resultate ist vorläufig kontrovers. Verschiedene randomisierte Studien sind in der Beobachtungsphase und sollen demnächst publiziert werden.

Der Routinegebrauch von Wachstumsfaktoren (z. B. G-CSF) ist nicht eindeutig mit einer Verbesserung der Wirksamkeit der adjuvanten Therapie verbunden. Im Gegenteil: In Studien mit intensiven Chemotherapieregimes ging die Verwendung dieser Wachstumsfaktoren mit einer höheren Rate von Leukämien und myelodysplastischen Syndromen einher [34, 42, 43: E<sub>3</sub>].

Für den Einsatz von monoklonalen Antikörpern in der adjuvanten Situation gibt es noch keine klinisch-prospektiven Daten. Insbesondere die Langzeittoxizität ist nicht untersucht. Hochrisikopatientinnen erhalten üblicherweise intensive Therapien (Anthrazykline, Taxane) und häufig eine Radiotherapie der Thoraxwand, so dass insbesondere die potentielle, zusätzliche Kardiotoxizität von Herceptin in Betracht gezogen werden muss.

Derzeit nicht empfohlen sind auch, wie oben erwähnt, die neuen selektiven Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERMs, wie z. B. Raloxifen) sowie die selektiven östrogenabbauenden Medikamente (SERDs, wie z. B. Fulvestrant).

### Nachsorge

Neben der Suche nach lokoregionärem Rezidiv, Metastasierung und Zweitumoren soll in der Nachsorge speziell auf therapieinduzierte Langzeitnebenwirkungen geachtet werden [44, 45]. Dazu gehören vor allem:

- Knochenschwund (Osteopenie), besonders bei jüngeren Frauen;
- vorzeitige Menopause mit entsprechenden psycho-sozialen und sexuellen Folgen;
- kardiovaskuläre Folgezustände, besonders bei vorbestehender Risikokonstellation und potentiell kardiotoxischer AST.

## Literatur

- 1 Chang JH, Vines E, Bertsch H, Fraker DL, Czerniecki BJ, Rosato EF, et al. The impact of a multidisciplinary breast cancer center on recommendations for patient management: the University of Pennsylvania experience. *Cancer* 2001;91:1231-7.
- 2 Benz J, Berclaz G, Dupont Lampert V, Eicher E, Harder F, et al. Tumorektomie oder Mastektomie? Wahl des Operationsverfahrens für Stadien T1-T3NxMo des Mammakarzinoms. *Schweiz Ärztezeitung* 2003;84:1956-66.
- 3 Zuber M, Oertli D, Marti WR, Kocher T, Wildisen A, Berclaz G, et al. Guideline zur Axilladisektion. *Schweiz Ärztezeitung* 2003;84:1967-73.
- 4 Fisher B, Redmond C. Lumpectomy for breast cancer: an update of the NSABP experience. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1992;(11): 7-13.
- 5 Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrada S, et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:368-73.
- 6 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;355:1757-70.
- 7 Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1539-69.
- 8 Brito RA, Valero V, Buzdar AU, Booser DJ, Ames F, Strom E, et al. Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2001;19:628-33.
- 9 Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:2672-85.
- 10 <http://consensus.nih.gov> (2001;17(4):1-23).
- 11 <http://www.cma.ca/cmaj/vol-158/issue-3/breastcp/download.htm> (Canadian levels of evidence).
- 12 Bonetti M, Gelber RD, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Coates AS for the International Breast Cancer Study Group. Features that predict responsiveness to chemotherapy and endocrine therapies. *The Breast* 2001;10(Suppl 3):147-57.
- 13 Ravaoli A, Tassinari D, Panzini I, Milandri C, Amadori D. Staging of breast cancer: it is time to break with tradition and initiate the evidence-based medicine. *J Clin Oncol* 2001;19:1234.
- 14 Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:1:181-7.
- 15 Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:966-78.
- 16 Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Senn HJ. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2001;18:3817-27.
- 17 Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:1474-81.
- 18 Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, Mesiti M, Romeo D, Sismondi P, et al. Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre-/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02 randomized trial. *J Clin Oncol* 2000;18:2718-27.
- 19 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet* 1996;348:1189.
- 20 Jonat W. (Node positive) Breast cancer: Preliminary efficacy, QOL and BMD results from the ZEBRA Study – The ZEBRA (Zoladex Early Breast Cancer Research Association) Trialist's Group. *Breast Cancer Res Treat* 64:S29, 2000 (abstr 13).
- 21 Jakesz R, Hausmaninger H, Samonigg H, et al. Comparison of adjuvant therapy with tamoxifen and goserelin vs CMF in premenopausal stage I and II hormone-responsive breast cancer patients: Four-year results of Austrian Breast Cancer Study Group (ABCSCG) Trial 5. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:67a (abstract 250).
- 22 Rutqvist LE. Zoladex and tamoxifen as adjuvant therapy in premenopausal breast cancer: a randomised trial by the Cancer Research Campaign (C. R. C.) Breast Cancer Trials Group, the Stockholm Breast Cancer Study Group, the South-East Sweden Breast Cancer Group & the Gruppo Interdisciplinare Valutazione Interventi in Oncologia (G. I. V. I. O). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:67a (abstract 251).
- 23 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998;351:1451-67.
- 24 Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: A meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19:343-53.
- 25 [http://cis.nci.nih.gov/fact/3\\_62.htm](http://cis.nci.nih.gov/fact/3_62.htm).
- 26 Fisher B, Dignam J, Wolmark N, DeCillis A, Emir B, Wickerham DL, et al. Tamoxifen and Chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1673-82.

- 27 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;352:930-42.
- 28 International Breast Cancer Study Group. Randomized controlled trial of ovarian function suppression plus tamoxifen versus the same endocrine therapy plus chemotherapy: is chemotherapy necessary for premenopausal women with node-positive breast cancer? First results of International Breast Cancer Study Group Trial 11-93. *The Breast* 2001;10(Suppl 3):130-8.
- 29 Davidson N, O'Neill A, Vukov A, et al. Effect of chemohormonal therapy in premenopausal, node-, receptor- breast cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group phase III intergroup trial (E5188, INT-0101). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:67a (abstract 249).
- 30 Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *J Clin Oncol* 2001;19:931-42.
- 31 Cuzick J. First results of the IBIS I Study. Proceedings of the 3. Breast Cancer Conference, Barcelona, March 2002.
- 32 International Breast Cancer Study Group. Effectiveness of adjuvant chemotherapy in combination with tamoxifen for node-positive postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1997;15:1385-94.
- 33 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* 2002;359:2131-9.
- 34 Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, Norris BD, Shepherd LE, Abu-Zahra H, et al. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1998;16:2651-8.
- 35 French Adjuvant Study Group. Benefit of a h-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French adjuvant study group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 2001;19:602-11.
- 36 Mouridsen HT, Andersen J, Andersson M, et al. Adjuvant anthracycline in breast cancer. Improved outcome in premenopausal patients following substitution of methotrexate in the CMF combination with epirubicin. *Proc ASCO* 1999;18:68a (#254)
- 37 Hutchins L, Green S, Ravdin P, et al. CMF versus CAF with and without tamoxifen in high-risk node-negative breast cancer patients and a natural history follow-up study in low-risk node-negative patients: first results of Intergroup trial INT 0102. *Proc ASCO* 1998;17:1a (#2).
- 38 Wood WC, Budman DR, Korzun AH, Cooper MR, Younger J, Hart RD, et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1994; 330:1253-9.
- 39 Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, Poisson R, Redmond C, Margolese RG, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990;8: 1483-96.
- 40 Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995;332:901-6.
- 41 Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, Poisson R, Redmond C, Margolese RG, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990;8: 1483-96.
- 42 Fisher B, Anderson S, DeCillis A, Dimitrov N, Atkins JN, Fehrenbacher L, et al. Further evaluation of intensified and increased total dose of cyclophosphamide for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-25. *J Clin Oncol* 1999;17:3374-88.
- 43 Bergh J, Wiklund T, Erikstein B, Lidbrink E, Lindman H, Malmstrom P, et al. Tailored fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide compared with marrow-supported high-dose chemotherapy as adjuvant treatment for high-risk breast cancer: a randomised trial. Scandinavian Breast Group 9401 study. *Lancet* 2000;356: 1384-91.
- 44 ASCO Panel. Recommended breast cancer surveillance guidelines. American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1997;15:2149-56.
- 45 Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on May 17, 1996 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1996;14:2843-77.