

Adjuvante Chemotherapie und zielgerichtete Therapien

Elemente der Therapieempfehlung

Die Wahl einer adjuvanten Therapie bei frühem Mammakarzinom mit dem Ziel der Rezidivprävention hängt von mehreren Faktoren wie Tumoreigenschaften und wahrscheinlichem Therapieansprechen, Komorbidität und Alter der Patientin ab. Im Folgenden werden typische Konstellationen in der klinischen Praxis evaluiert, wann welche Chemotherapie oder/und eine zielgerichtete Therapie mit HER2-Hemmer sinnvoll sind.

STEFAN AEBI

SZO 2016; 2: 25–27.



Stefan Aebi

Der Ausdruck «adjuvante Therapie» bezeichnet den Einsatz therapeutischer Verfahren (Medikamente, ionisierende Strahlen) bei Patientinnen, die nach der chirurgischen Entfernung des Mammakarzinoms bereits potenziell geheilt sind. Ziel der adjuvanten Therapie ist die Senkung des gesamten Sterberisikos; zu den intermediären Zielen gehören die Reduktion des brustkrebspezifischen Sterberisikos und der Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs. Die Lebensqualität soll dabei so gut wie möglich sein, und unerwünschte Therapiewirkungen sollen minimiert werden. Ferner sollen die Therapien im Sozialversicherungssystem auch kosteneffizient sein im Sinn eines vernünftigen Ausgleichs zwischen den Interessen des Individuums und denen der versicherten Bevölkerung. Ein Ausgleich zwischen den verschiedenen Zielen ist oft nur mit Kompromissen möglich.

Diese Zusammenfassung eines Referats des 1. Luzerner Brustkrebs-Symposiums von November 2015 skizziert den gegenwärtigen Umgang mit Chemotherapeutika und Trastuzumab für interessierte Nichtspezialisten. Weitere adjuvante Massnahmen, wie die endokrine und die Radiotherapie, die mindestens ebenso wichtig sind, wurden in der «Schweizer Zeitschrift für Onkologie» 1/2016 beschrieben (SZO 2016; 1: 23–31; www.ch-onkologie.ch).

Wer kann von adjuvanter Chemotherapie profitieren?

Beim Therapieentscheid zu integrieren sind Schätzungen des Rezidivrisikos des Mammakarzinoms, des Sterbe- und Komplikationsrisikos begleitender Erkrankungen und die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf die Behandlung, das heisst die absolute Reduktion des Rückfallrisikos durch die Therapie.

Faktor: Tumoreigenschaften

Das Rezidivrisiko lässt sich aufgrund der anatomischen Ausdehnung des Mammakarzinoms (TNM- oder AJCC-Stadium), des Differenzierungsgrads und der Proliferation des Tumors sowie des Alters der Patientin abschätzen.

Molekulare Tests (z.B. Oncotype Dx Recurrence Score®, Endopredict®, MammaPrint®, Prosigna®) können bei der Einschätzung der Prognose betreffend Rezidivrisiko eine Hilfe sein, jedoch sind sie bis heute nur etabliert bei Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positivem (ER+) Mammakarzinom mit fehlendem oder weniger fortgeschrittenem Befall der axillären Lymphknoten (N0 oder N1a, 1–3 befallene Lymphknoten). Diese Tests erlauben in erster Linie eine besser reproduzierbare Messung der Proliferation als die immunhistochemische Messung mit Ki67/MIB-1; ausserdem quantifizieren sie die Aktivität der Östrogensignalkaskade neben anderen weniger wichtigen zellulären Mechanismen, die das Rezidivrisiko beeinflussen. Die prognostische Voraussagekraft dieser Tests ist ähnlich, wenn man auch für die einzelne Patientin nicht von jedem Test dieselbe Risikoeinschätzung erwarten darf (1). Es gibt derzeit keinen «besten» molekularen Test; hingegen liegen am meisten Daten vor für Oncotype Dx Recurrence Score®. Als Beispiel für diesen Test sei erwähnt, dass sich in einer prospektiven Untersuchung gezeigt

ABSTRACT

Chemotherapy and targeted agents in adjuvant therapy in breast cancer

Adjuvant chemotherapies have proven to prolong the disease-specific and overall survival in patients with various subtypes and stages of breast cancer. The decision to recommend adjuvant therapies depends on the likely response to therapy, comorbid conditions, and prognosis. Contemporary chemotherapies contain anthracyclines and/or taxanes; specific therapies for elderly patients are of unproven value. To date, HER2-directed therapy with trastuzumab (and endocrine therapies) are the only so-called targeted agents of proven value in adjuvant therapy.

hat, dass Patientinnen ohne Lymphknotenmetastasen mit Recurrence Score < 11 eine hervorragende Prognose haben, was bedeutet, dass sich eine Chemotherapie kaum «lohnt» und die Nebenwirkungen kaum zu rechtfertigen wären (2).

Faktor: Patientin – Alter und Komorbidität

Gleich wichtig wie der Fokus auf die Eigenschaften des Mammakarzinoms ist die Betrachtung der Patientin. Es dürfte selbstverständlich sein, dass schwerere Erkrankungen («Komorbidität») und hohes Lebensalter den Nutzen einer vorbeugenden Behandlung mindern. Bezogen auf alle Patientinnen mit der Erstdiagnose eines Mammakarzinoms jedes Stadiums gilt: Bereits ab 50. Lebensjahr ist die Wahrscheinlichkeit grösser, an einer anderen Erkrankung zu sterben als am Mammakarzinom. Umso klarer wird, dass eine Chemotherapie bei einer betagten Frau mit begleitenden Erkrankungen sehr gründlich überlegt sein will. Die quantitative Integration der Komorbidität in die klinischen Überlegungen ist schwierig und erfordert Schätzwerte für die Prognose der Begleiterkrankungen sowie die Berechnung von

**Bereits ab 50. Lebensjahr
ist die Wahrscheinlichkeit grösser,
an einer anderen Erkrankung
zu sterben als am Mammakarzinom.**

bedingten Wahrscheinlichkeiten – was im Alltag aber kaum möglich ist. Einfache Berechnungshilfen stehen zur Verfügung auf Websites wie www.adjuvant-online.com oder www.predict.nhs.uk.

Faktor: voraussichtliches Therapieansprechen

Als dritter Faktor ist das voraussichtliche Ansprechen auf die Therapie zu berücksichtigen. Mammakarzinome ohne Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren (ER- und PR-negative Tumoren) sprechen besser auf präoperative Chemotherapie an als Karzinome, die ER oder PR exprimieren (3). Auch die adjuvante Therapie ist etwas wirksamer bei Patientinnen nach Resektion eines ER- und PR-negativen Mammakarzinoms, wenn auch in der massgeblichen Metaanalyse die Chemotherapie Patientinnen mit ER-positiven Karzinomen ebenfalls vor Rezidiven schützte (4). Bei Patientinnen mit ER-positiven Karzinomen ist die adjuvante Chemotherapie vermutlich wirksamer, wenn die Proliferation hoch ist (solche Karzinome werden oft auch «luminal B» genannt) (5). Darauf weist unter anderem hin, dass Patientinnen mit hohem Oncotype Dx Recurrence Score zusätzlich zu endokriner Therapie mit Tamoxifen auch von Chemotherapien profitieren konnten (6, 7).

Chemotherapien sind auch bei Frauen wirksam, die an einem HER2-positiven Mammakarzinom erkrankt sind (8, 9). Die Indikation zur adjuvanten Therapie mit

Trastuzumab, dem monoklonalen Antikörper gegen das HER2-Protein (p185HER2), ist gemäss Leitlinie der amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie (ASCO) zu stellen (10). Neueren Datums sind erste retrospektive Arbeiten, die zeigen, dass Funktionen des Immunsystems das Ansprechen auf adjuvante Therapien mit determinieren oder zumindest prognostisch relevant sind (11, 12).

Welche Chemotherapien sind wirksam?

Eine generelle Auskunft gibt die Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (4). Ältere Chemotherapien wie CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluorouracil) oder AC (Adriamycin = Doxorubicin, Cyclophosphamid) reduzieren das relative Brustkrebs-Sterberisiko um 24% (13). Chemotherapien, die Doxorubicin (oder Epirubicin) in einer höheren Äquivalenzdosis enthalten, sind wirksamer (relative Verbesserung von weiteren 22%). Der zusätzliche Einsatz von Taxanen (Paclitaxel oder Docetaxel) kann das relative Sterberisiko um zusätzliche 14% vermindern (4). Für die Therapieempfehlung entscheidend ist allerdings der absolute Nutzen der Therapie, das heisst die absolute Abnahme des Sterberisikos, die sich aus der Multiplikation des Risikos ohne Therapie mit der relativen Reduktion des Sterberisikos ergibt.

Die wirksamsten Chemotherapien enthalten ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin), ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und in der Regel auch das Alkylans Cyclophosphamid. Die Wirkung ist identisch, ob die Medikamente in Sequenz oder gleichzeitig eingesetzt werden, hingegen ist die Gesamtdosis sämtlicher Substanzen bei sequenziellem Einsatz geringer als bei simultanem (14). Solche Therapien dauern mit 6 bis 8 Zyklen 4 bis 5 Monate; sie sind vor allem geeignet, wenn das zugrunde liegende brustkrebspezifische Sterberisiko hoch ist, beispielsweise bei Befall zahlreicher axillärer Lymphknoten und bei Patientinnen mit ER-negativen oder HER2-positiven Karzinomen (5). Beispiele für solche Therapien sind die Sequenz von AC (Doxorubicin und Cyclophosphamid), danach wöchentliches Paclitaxel oder dreiwöchentliches Docetaxel.

Kürzere Therapien über 4 Zyklen (3 Monate) sind vielleicht etwas weniger wirksam (15), aber in Anbetracht der geringeren Toxizität und der kürzeren Dauer der Nebenwirkungen (und damit der besseren Lebensqualität) besonders bei Frauen mit intermediärem Sterberisiko sinnvoll (16).

Unwirksam ist wahrscheinlich die Therapie mit Fluorouracil (5-FU) in Kombination mit Epirubicin und Cyclophosphamid (FEC-Regime): Dieses Regime kann zugunsten von EC verlassen werden (17).

Zu vermeiden sind Dosisreduktionen, die nicht durch Toxizität erzwungen sind, sowie Dosierungen, die

aufgrund des Idealgewichts statt des tatsächlichen Körpergewichts berechnet wurden: Adipositas ist kein Grund für eine Dosisreduktion (18). Muss die initiale Dosis der Chemotherapie aufgrund von Komorbidität reduziert werden, ist die Indikation zu überdenken.

Chemotherapie bei älteren Patientinnen

Die Wirkung der Chemotherapien bezüglich der Rezidivreduktion hängt nicht vom Alter der Patientinnen ab (4). Dafür nimmt die Komorbidität mit dem Alter zu, und die Toleranz gegenüber gewissen Chemotherapien nimmt ab. Eine einfachere, weniger komplexe und nebenwirkungsärmere Chemotherapie wurde bei älteren Patientinnen untersucht, aber sie war weniger wirksam als konventionelle Chemotherapien (19). Immerhin sei erwähnt, dass Patientinnen mit ER- und PR-negativem Mammakarzinom eine viel tiefere Sterblichkeitsrate nach einer Chemotherapie mit nur 3 Zyklen klassischer CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluorouracil) hatten (20). Die Empfehlung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie ist immer unter Berücksichtigung verschiedener Variablen zu treffen; dies trifft besonders bei älteren/betagten Patientinnen zu.

Molekular gezielte adjuvante Therapien

Die bisher einzige wirksame molekular zielgerichtete Therapie mit Ausnahme der endokrinen Therapien beim Mammakarzinom (die nicht Gegenstand des Artikels sind), ist evidenzbasiert Trastuzumab (Herceptin®). Der monoklonale Antikörper senkt als Zusatz zu einer Chemotherapie das relative Sterberisiko um 11 bis 37%, was der Reduktion des 10-Jahres-Sterberisikos um etwa 10% in der Studie mit der längsten Beobachtungsperiode entspricht (21–23). Trastuzumab wird wöchentlich oder alle 3 Wochen während eines Jahres eingesetzt. Eine kürzere Therapiedauer war etwas weniger wirksam (24), eine längere Therapie nicht wirksamer (25).

Das Medikament wird in der Schweiz intravenös appliziert, eine subkutane Formulierung ist aber anwendungsreif (26). Lapatinib (Tyverb®), ein Hemmer der HER2-Kinasefunktion, war als Zusatz zu Trastuzumab in der neoadjuvanten (präoperativen) Therapie wirksam; in der adjuvanten Situation war das Überleben mit Lapatinib und Trastuzumab nicht signifikant verbessert gegenüber einer Monotherapie mit Trastuzumab (27). Ob sich die Kombination zweier Antikörper (Pertuzumab [Perjeta®] und Trastuzumab), die in der palliativen Therapie sehr wirksam ist, als überlegen erweist, wird die Auswertung laufender klinischer Studien zeigen. Dasselbe gilt für das Trastuzumab-Emtansin (Kadcyla®), ein Konjugat des Antikörpers mit einem Mitosehemmer.

Zusammenfassend formuliert:

Adjuvante Chemotherapien sind wirksam:

- ▲ bei Frauen in gutem Allgemeinzustand nach Resektion eines Mammakarzinoms ohne manifeste Fernmetastasen und mit «genügend» hohem Rezidivrisiko.

Adjuvante Chemotherapien sind besonders wirksam:

- ▲ bei Patientinnen mit ER- und PR-negativem, bei HER2-positivem Mammakarzinom und
- ▲ bei Patientinnen mit ER-positivem Karzinom mit ungünstigen molekularen Eigenschaften, insbesondere hoher Proliferation. ▲

Merkmale

- ▲ **Adjuvante Chemotherapien** nach Resektion eines Mammakarzinoms verlängern das Überleben.
- ▲ **Für die Therapieempfehlung** sind das voraussichtliche Ansprechen auf die Therapie, begleitende Erkrankungen und die Prognose des Mammakarzinoms zu berücksichtigen.
- ▲ **Verschiedene Anthrazyklin- und Taxan-basierte Therapien** sind wirksam, vermutlich besonders bei Patientinnen mit Östrogenrezeptor-negativen und/oder HER2-positiven Karzinomen.
- ▲ **Die adjuvante Therapie mit Trastuzumab** reduziert als einzige «gezielte» Therapie die Sterblichkeit nach HER2-positivem Mammakarzinom.

Prof. Dr. med. Stefan Aebi

Tumorzentrum und Medizinische Onkologie
Luzerner Kantonsspital
6000 Luzern 16
E-Mail: stefan.aebi@luks.ch

Interessenkonflikte: keine.

Quellen:

1. Azim HA, Jr., Michiels S, Zagouri F, et al.: Utility of prognostic genomic tests in breast cancer practice: The IMPAKT 2012 Working Group Consensus Statement. *Ann Oncol.* 2013; 24: 647–654. PubMed PMID: 23337633.
2. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, et al.: Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373: 2005–2014. PubMed PMID: 26412349.
3. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, et al.: Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014; 384: 164–172. PubMed PMID: 24529560.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Peto R, Davies C, Godwin J, et al.: Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet.* 2012; 379: 432–444. PubMed PMID: 22152853.

5. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al.: Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015; 26: 1533–1546. PubMed PMID: 25939896.
6. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al.: Gene Expression and Benefit of Chemotherapy in Women With Node-Negative, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 3726–3734.
7. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT, 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. PubMed PMID: 20005174.
8. Hayes DF, Thor AD, Dressler LG, et al.: HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2007; 357: 1496–506. PubMed PMID: 17928597.
9. Pritchard KI, Shepherd LE, O'Malley FP, et al.: HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med.* 2006; 354: 2103–2111. PubMed PMID: 16707747.
10. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, et al.: Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 3997–4013. PubMed PMID: 24101045.
11. Perez EA, Thompson EA, Ballman KV, et al.: Genomic analysis reveals that immune function genes are strongly linked to clinical outcome in the North Central Cancer Treatment Group n9831 Adjuvant Trastuzumab Trial. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 701–708. PubMed PMID: 25605861.
12. Loi S, Sirtaine N, Piette F, Salgado R, Viale G, Van Eenoo F, et al.: Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02–98. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 860–867. PubMed PMID: 23341518.
13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 1998; 352: 930–942.
14. Sparano JA, Zhao F, Martino S, Ligibel JA, Perez EA, et al.: Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 2353–2360. PubMed PMID: 26077235.
15. Swain SM, Jeong JH, Geyer CE, Jr., Costantino JP, Pajon ER, et al.: Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *N Engl J Med.* 2010; 362: 2053–2065. PubMed PMID: 20519679.
16. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, O'Shaughnessy JA, et al.: Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 5381–5387. PubMed PMID: 17135639.
17. Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P, De Laurentiis M, et al.: Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 x 2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2015; 385: 1863–1872. PubMed PMID: 25740286.
18. Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, Balaban EP, et al.: Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 1553–1561. PubMed PMID: 22473167.
19. Muss HB, Berry DA, Cirrione CT, Theodoulou M, et al.: Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2009; 360: 2055–2065. PubMed PMID: 19439741.
20. Colleoni M, Cole BF, Viale G, Regan MM, et al.: Classical cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy is more effective in triple-negative, node-negative breast cancer: results from two randomized trials of adjuvant chemoendocrine therapy for node-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 2966–2973. PubMed PMID: 20458051.
21. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, et al.: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005; 353: 1673–1684. PubMed PMID: 16236738.
22. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, et al.: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 3744–3752. PubMed PMID: 25332249.
23. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al.: Phase III trial comparing AC-T with AC-TH and with TCH in the adjuvant treatment of HER2 positive early breast cancer patients: first interim efficacy analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2005; 89, Suppl. 1: S5 (Abstract #1).
24. Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, et al.: 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 741–748. PubMed PMID: 23764181.
25. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al.: 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2013; 382: 1021–1028. PubMed PMID: 23871490.
26. Jackisch C, Kim SB, Semiglazov V, Melichar B, et al.: Subcutaneous versus intravenous formulation of trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: updated results from the phase III HanaH study. *Ann Oncol.* 2014. PubMed PMID: 25403587.
27. Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, de Azambuja E, et al.: Adjuvant lapatinib and trastuzumab for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: results from the randomized phase III adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimization trial. *J Clin Oncol.* 2015. PubMed PMID: 26598744.