

Adjuvante Therapien bei frühem Brustkrebs

Der Einbezug adjuvanter Strategien in die lokoregionale Behandlung des Mammakarzinoms hat die Aussichten deutlich verbessert, wie die steigende Erfahrung mit diesem Vorgehen zeigt.

BRITISH MEDICAL JOURNAL

In Grossbritannien sind die Mortalitätsraten in den Neunzigerjahren eindrücklich gefallen – und dies trotz einer dokumentierten Zunahme der Brustkrebshäufigkeit. Dieser Rückgang der Sterblichkeitszahlen fällt zusammen mit der landesweiten Aufnahme adjuvanter systemischer Therapien und wachsender Evidenz für deren Nutzen hinsichtlich des Überlebens.

Mehr als die Hälfte der Frauen mit operablem Brustkrebs, die nur eine lokoregionale Therapie erhalten, stirbt später an der metastatischen Ausbreitung. Dies ist ein klarer Hinweis, dass schon bei der Diagnosestellung Mikrometastasen vorgelegen haben müssen. Die hauptsächlichen Faktoren, die das Metastasierungsrisiko beeinflussen, sind gut bekannt (Tabelle 1).

Um das Überleben zu verbessern, ist eine systemische Therapie (endokrin, Chemotherapie, Trastuzumab) neben der Chirurgie somit angezeigt. Diese systemische Therapie kann nach der lokoregionären Operation (adjuvant) oder vor dem Eingriff (neoadjuvant, primär oder präoperativ) verabreicht werden.

Die Wirkung des adjuvanten Vorgehens ist in randomisierten Studien gut dokumentiert, für die neoadjuvante systemische Therapie laufen die Untersuchungen noch. Die Effektivität der adjuvanten Therapie kann nicht bei der einzelnen Patientin bestimmt werden, da es gar keine offene Erkrankung zu überwachen gibt, weshalb Vergleichsstudien mit neuen Wirkstoffen bis zur Ernte valider Resultate Jahre brauchen.

Im Gegensatz dazu lässt sich beim neoadjuvanten Vorgehen das Ansprechen des Primärtumors direkt messen, und eine gute Regression kann eine brusterhaltende Operation ermöglichen.

Merksätze

- Adjuvantes Tamoxifen reduziert die Mortalität und reduziert das Risiko für kontralaterale Tumoren.
- Aromatasehemmer wirken nur bei prämenopausalen Patientinnen. Sie verbessern das krankheits- und metastasenfrem Überleben effektiver als Tamoxifen.
- Trastuzumab halbiert bei HER2-überexprimierenden Mammakarzinomen das Risiko für frühe Rezidive.
- Die Nebenwirkungen der endokrinen adjuvanten Therapien sind bei den meisten Patientinnen bei geeignetem Vorgehen beherrschbar.

Die Therapien

Polychemotherapie, Oophorektomie (bzw. Analoga des Gonadotropin-Releasing-Hormons [GnRH]), Tamoxifen und die Aromatasehemmer sind alle in der Lage, die Jahresraten von Tumorrezidiven und Mortalität zu vermindern. Diese Behandlungen verlängern das Langzeitüberleben substanziell, betonen die Autoren dieser Kurzübersicht im «British Medical Journal».

Tamoxifen (Nolvadex® u. Generika)

- Ist ein partieller Östrogenagonist mit antagonistischen Wirkungen bei Brustkrebs, aber agonistischen Effekten auf Endometrium, Lipide und Knochen.
- Ist in allen Altersgruppen sowie prä- und postmenopausal effektiv.
- Wirkt besser, wenn es über fünf anstatt nur über zwei Jahre verabreicht wird. Es gibt keine Evidenz, die zeigt, dass Tamoxifen darüber hinaus einen Zusatznutzen bieten könnte. Verlängerte Tamoxifen-Therapie könnte sogar schaden.
- Reduziert das Risiko für kontralateralen Brustkrebs um 40 bis 50 Prozent.
- Kann gegen HER2-positive Tumoren weniger gut wirken.
- Ist effektiver, wenn es nach einer (ebenfalls indizierten) Chemotherapie verabreicht wird und nicht gleichzeitig.

**Tabelle 1:
Risikokategorien bei frühem Brustkrebs**

- niedriges Risiko:**
nodal negativ und alle der folgenden Faktoren:
 - Tumor \leq 2 cm
 - Grad I
 - keine peritumorale Gefässinvasion
 - HER2-negativ
 - Alter \geq 35 Jahre
- mittleres Risiko:**
nodal negativ und mindestens 1 der folgenden Faktoren:
 - Tumor $>$ 2 cm
 - Grad II-III
 - peritumorale Gefässinvasion
 - HER2-positiv
 - nodal positiv (1-3 Lymphknoten) und HER2-negativ
- hohes Risiko:**
 - nodal positiv (1-3 Lymphknoten) und HER2-positiv, oder:
 - nodal positiv (\geq 4 Lymphknoten)

Aromatasehemmer (Anastrozol [Arimidex®], Letrozol [Femara®], Exemestan [Aromasin®])

- Wirken im Gegensatz zu Tamoxifen durch Hemmung der Östrogensynthese.
- Wirken nur bei postmenopausalen Frauen.
- Beeinflussen das krankheitsfreie und das metastasenfremde Überleben besser als Tamoxifen.
- Verbessern das krankheitsfreie Überleben, wenn die Patientinnen nach zwei oder drei Jahren Tamoxifen auf den Aromatasehemmer wechseln, anstatt weiterhin Tamoxifen einzunehmen.
- Vermindern das Rezidivrisiko bei der Anwendung als verlängerte adjuvante Therapie nach fünf Jahren Tamoxifen.
- Verbessern das Überleben bei nodal positiven Patientinnen.
- Reduzieren das Risiko für kontralateralen Brustkrebs um weitere 40 bis 50 Prozent, wenn anstatt oder nach Tamoxifen verabreicht.
- Sind bei HER2-positiven Tumoren möglicherweise effektiver als Tamoxifen.

Oophorektomie (inkl. GnRH-Analoga)

- Bietet nur bei prämenopausalen Frauen einen Nutzen.
- Kann gegen Östrogenrezeptor-positive Tumoren effektiver sein als die älteren Chemotherapieschemata mit Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil (CMF), wurde aber nicht gegen die modernere und effektivere Chemotherapie getestet.
- Kann nach Chemotherapie bei Frauen, die weiterhin menstruierten, einen Zusatznutzen bieten.

Chemotherapie

Klinische Studien haben Folgendes gezeigt:

- Der Behandlungsnutzen fällt bei jungen Frauen am grössten aus, bleibt aber auch noch bis zum Alter von 70 Jahren wichtig.
- Der absolute Nutzen steigt mit den ungünstigen prognostischen Faktoren wie Zahl befallener Lymphknoten, Östrogenrezeptor-negativer Tumor, schlechte histologische Differenzierung, lymphovaskuläre Tumordinfiltration, zunehmende Grösse des Tumors, jüngeres Alter (speziell \leq 35 J.), HER2-positiver Tumor.
- Chemotherapie scheint bei postmenopausalen Frauen mit Grad-I- oder Grad-II-Tumoren, die reich an Östrogenrezeptoren und HER2-negativ sind, keinen substanziellen Nutzen zu bieten, sofern eine angemessene endokrine Behandlung erfolgt.
- Anthrazyklinhaltige Kombinationen mit Doxorubicin (Adriblastin®, Caelyx®) oder Epirubicin (Farmorubicin®) sind effektiver als das traditionelle CMF-Schema. Die heutige Evidenz zeigt, dass die zusätzliche Verabreichung von Taxanen (spez. Taxotere®) bei nodal positiven Frauen das Überleben zusätzlich verbessert.
- Bei nodal positivem Brustkrebs kann eine akzelerierte (dichte) Chemotherapie alle zwei Wochen mit Hämatopoeseunterstützung durch Granulozytenkolonie-stimulierenden Faktor (Filgrastim, Neupogen®) das Überleben zusätzlich verbessern.
- Das Fünfjahresüberleben bei nodal positivem Brustkrebs konnte von 65 Prozent ohne Therapie über 70 Prozent mit CMF auf 85 Prozent mit modernen anthrazyklinhaltigen Therapieschemata gesteigert werden.

Trastuzumab (Herceptin®)

- Reduziert das Risiko für frühe Rezidive um etwa 50 Prozent, wenn es während eines Jahres zusammen mit oder nach der Chemotherapie verabreicht wird.
- Bei gleichzeitiger Verabreichung mit einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie ist das kardiotoxische Risiko (spez. kongestive Herzinsuffizienz) erhöht.
- Wenn Trastuzumab nach Anthrazyklin gegeben wird, ist das Kardiotoxizitätsrisiko geringer.

Nebenwirkungen der endokrinen Therapie

Die Nebenwirkungen einer endokrinen Therapie fallen bei prämenopausalen Frauen am ausgeprägtesten aus. Tamoxifen kann Scheidentrockenheit oder -ausfluss, Libidoverlust und Hitzewallungen verursachen, was einen beträchtlichen Einfluss auf die Lebensqualität haben kann, selbst wenn weniger als 5 Prozent der Patientinnen die Behandlung wegen Nebenwirkungen beenden.

Die First-Line-Therapie bei trockener Scheide besteht in einem befeuchtenden vaginalen Gel wie Replens®. Reicht dies nicht aus, sollte mit der gebotenen Vorsicht ein lokal appliziertes Östrogen versucht werden.

**Tabelle 2:
Nebenwirkungen von Medikamenten in der
adjuvanten Therapie**

- Tamoxifen:
 - venöse Thromboembolien
 - Hitzewallungen
 - veränderte Libido
 - gastrointestinale Probleme
 - Menstruationsstörungen
 - Endometriumkarzinom (jede vaginale Blutung abklären)
 - Gewichtszunahme
- Aromatasehemmer:
 - Hitzewallungen (weniger als bei Tamoxifen)
 - Gelenk- und Muskelschmerzen
 - Osteoporose
 - Müdigkeit
 - trockene Vagina
- Oophorektomie:
 - Induktion der Menopause
 - trockene Vagina
 - Hitzewallungen
 - Osteoporose
- Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Analoga:
 - wie bei Oophorektomie
 - Schmerz und Rötung an der Injektionsstelle
- Chemotherapie:
 - Müdigkeit, Lethargie
 - Alopezie (transient)
 - Übelkeit und Erbrechen
 - Induktion der Menopause
 - Infektionsrisiko
 - Stomatitis
 - Diarrhö
 - Gewichtszunahme
 - spezifische Nebenwirkungen gewisser Medikamente
- Trastuzumab:
 - Hypersensitivität
 - Kardiotoxizität (v.a. kongestive Herzinsuffizienz)

Gegen Hitzewallungen hilft Clonidin nur selten, und in kontrollierten Studien hat Nachtkerzenöl keinen substanziellen Nutzen gebracht. Megestrol in niedriger Dosierung (2 x 20 mg/Tag) kann Wallungen, oft nach anfänglicher Verschlimmerung, bei 80 Prozent der Patientinnen bessern. Venlafaxin (Efexor®) und andere Serotonin-Wiederaufnahmehemmer sind teilweise gegen Wallungen wirksam. In einer neueren Studie hat eine Hormonersatztherapie die Rezidivhäufigkeit erhöht. Vorzuziehen ist daher Tibolon (Livial®). In einer noch laufen-

den Studie hat Tibolon Tamoxifen-induzierte Symptome kontrolliert, ohne bisher Rezidive begünstigt zu haben.

Die längerfristige Einnahme von Tamoxifen ist mit einer dreis- bis vierfach erhöhten Inzidenz von Endometriumkarzinomen assoziiert. Auch venöse Thromboembolien kommen häufiger vor, schwerwiegende Nebenwirkungen bleiben aber insgesamt selten. Tamoxifen reduziert hingegen zumindest bei postmenopausalen Frauen das Risiko für Knochenschwund und Osteoporose.

Die neuen Aromatasehemmer Anastrozol, Letrozol und Exemestan verursachen Hitzewallungen, vaginalen Ausfluss, weniger Vaginalblutungen, Endometriumkarzinome und venöse Thromboembolien als Tamoxifen. Ihnen geht jedoch der Vorteil hinsichtlich Frakturverhütung und Osteoporose ab. Hauptsächliche kurzfristige Nebenwirkungen sind Muskel- und Gelenkschmerzen (Tabelle 2), die zwar nur bei wenigen Frauen auftreten, aber so schwer sein können, dass die Behandlung abgebrochen werden muss. Die Langzeitriskien hinsichtlich Knochen, Lipidstoffwechsel sowie kardiovaskulärer und kognitiver Funktion müssen noch bestimmt werden.

Nebenwirkungen der Chemotherapie

Obwohl die Furcht vor Haarverlust bei vielen Patientinnen zunächst die grösste Sorge ist, erleben 80 Prozent Müdigkeit und Lethargie als die belastendsten Nebenwirkungen. Übelkeit und Erbrechen können bei den meisten Patientinnen durch angemessene antiemetische Behandlung kontrolliert werden. Die Serotonin-3-Antagonisten Granisetron (Kytril®) und Ondansetron (Zofran®) sollten selbst bei nur mässig emetogener Chemotherapie als First-Line-Therapie eingesetzt werden.

Studien haben gezeigt, dass Dosisreduktionen oder Behandlungsverzögerungen die Wirksamkeit der Chemotherapie beeinträchtigen können. Wenn Neutropenien limitierend sind, ist deshalb die Hämatopoeseunterstützung mit Granulozytenkolonie-stimulierendem Faktor angezeigt. Bei jüngeren Frauen ist das Risiko einer chemotherapieinduzierten Ovarsuppression mit vorzeitiger Menopause und Fertilitätsverlust ein Problem. Gonadotropin-Releasing-Hormon-Antagonisten können die Ovarien gegen Infertilität und Menopause schützen. ■

Halid Bas

Quelle:

Ian E. Smith (Royal Marsden Hospital, London/UK), Susan Chua (Melbourne, AUS): Medical treatment of early breast cancer. I: adjuvant treatment. Brit Med J 2006; 332: 34-37.

Interessenlage: I.E. Smith deklariert Vortragshonorare, Forschungsgelder und Beraterhonorare mehrerer Firmen, die Medikamente gegen frühen Brustkrebs anbieten, u.a. Novartis, AstraZeneca, Aventis, Pfizer, Eli Lilly, GlaxoSmithKline und Roche.