

Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

Neue Optionen im Überblick

Etwa 40% der Brustkrebspatientinnen leiden bei Diagnosestellung oder im weiteren Krankheitsverlauf an einer metastasierten und damit nicht mehr heilbaren Erkrankung. Die heute deutlich verlängerte Überlebenszeit in dieser Situation ist vor allem auf die immer umfangreicheren Behandlungsstrategien zurückzuführen. Daran haben insbesondere Aromatasehemmer, Taxane und zielgerichtete Therapien einen grossen Anteil.

BARBARA BOLLIGER UND RUDOLF MORANT

Jährlich erkranken in der Schweiz mehr als 5000 Frauen neu an Brustkrebs; rund 1400 Frauen sterben an den Folgen dieses Tumors. Die Inzidenz des Mammakarzinoms hat in den letzten Jahren hierzulande leicht zugenommen, während die Mortalität abgenommen hat. Zurückgeführt wird das längere Überleben bei Mammakarzinom auf eine verbesserte Früherkennung, auf wirksamere adjuvante Therapiemöglichkeiten sowie auf neue, umfangreiche Behandlungsstrategien auch in der metastasierten Situation. In den letzten Jahren sind eine Reihe neuer Medikamente in der Schweiz registriert worden, welche wesentlich zur Verlängerung der Lebenserwartung beigetragen haben.

Eine Untersuchung des M.D. Anderson Cancer Centers, Texas/USA, zeigte, dass sich das Überleben der dort behandelten Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom seit 1990 quasi verdoppelt hat: Während das mittlere Überleben bei diesen Frauen im Zeitraum von 1990 bis 1994 27 Monate und das Fünf-Jahres-Überleben 29% betrug, lag es in den Jahren 1995 bis 2000 bei 51 Monaten und das Fünf-Jahres-Überleben bei 40%. Zum Vergleich: Im den Siebzigerjahren – 1974 bis 1979 – betrug das mittlere Überleben bei metastasiertem Brustkrebs nur 15 Monate und das Fünf-Jahres-Überleben 10%. Eine weitere in Kürze publizierte Studie bestätigt den positiven Effekt der neuen Medikamente auf das Überleben von Frauen mit metastasierten Mammakarzinomen (1).

Hormonabhängiges metastasiertes Mammakarzinom

Die Behandlungswahl ist abhängig von *Tumoreigenschaften* (Hormonrezeptoren, Differenzierungsgrad,

Metastasierungsmuster), *der Vorbehandlung im Rahmen der adjuvanten Therapien wie auch von Wünschen und eventuellen Komorbiditäten der Patientin* (2, 3). Rund die Hälfte der Frauen mit Brustkrebs hat bei Diagnosestellung eine hormonabhängige Erkrankung, was durch die Bestimmung der Hormonrezeptoren im Tumorgewebe bestimmt werden kann. Im Allgemeinen (nicht immer!) kann davon ausgegangen werden, dass die Hormonrezeptoren im Primärtumor auch in den Metastasen weiterhin noch nachweisbar sind.

Bei einer metastasierten Krebserkrankung spielt die Beeinflussung der Lebensqualität durch die Behandlung eine grosse Rolle. Üblicherweise wird eine anti-hormonelle Therapie als besser verträglich beurteilt als eine Chemotherapie. Hormonelle Behandlungen sind somit oft die erste Behandlungsmassnahme. Bei einer schnell progredienten Erkrankung, insbesondere bei Vorliegen von Metastasen in Leber oder Lunge, wird jedoch auch bei Frauen mit hormonabhängigem Tumor eher mit einer Chemotherapie begonnen. Es zeigen sich aber beträchtliche Unterschiede beim praktischen Vorgehen zwischen verschiedenen Ländern und Fachrichtungen.

Vor 15 Jahren hatten wir neben der ablativen Hormontherapie bei der *prämenopausalen Frau* (d.h. chirurgische, radiotherapeutische oder medikamentöse Ausschaltung der endokrinen Ovarfunktion), Tamoxifen, Gestagene und den nichtselektiven Aromatasehemmer Aminoglutethimid zur Verfügung. In den letzten zehn Jahren kamen zur Behandlung der *postmenopausalen Frauen* die neueren Aromatasehemmer, das heisst die nichtsteroidalen Aromatasehemmer *Anastrozol und Letrozol* sowie der steroidale Aromatasehemmer *Exemestan* dazu.

Sie sind potenter, selektiver und mit weniger Nebenwirkungen verbunden als ihre Vorgänger. Aufgrund der besseren Wirksamkeit im Vergleich zu Tamoxifen entwickelten sich die Aromatasehemmer zum Goldstandard in der Erstlinientherapie der postmenopausalen Frau mit metastasiertem Mammakarzinom. Hauptsächliche Nebenwirkungen der Aromatasehemmer sind muskuloskeletale Beschwerden und eine Osteoporosegefährdung. Unter Tamoxifen sind die bedeutsamsten Nebenwirkungen thromboembolische Ereignisse und eine Hyperplasie der Endometriumschleimhaut, in seltenen Fällen auch ein Endometriumkarzinom.

Verschiedene hormonelle Massnahmen können *auch erfolgreich sequenziell* eingesetzt werden. So ist es möglich, bei Therapieversagen nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer, den steroidalen Substanzvertreter Exemestan einzusetzen oder auch Tamoxifen, sofern die Krankheit nicht schon unter der adjuvanten Tamoxifen-Behandlung progredient war.

Das letzte in der Schweiz registrierte anti-östrogene wirksame Medikament ist *Fulvestrant*, ein reines Antiöstrogen, das die Expression des Östrogenrezeptors auf Tumorzellen reduziert. Wie die Aromatasehemmer wird es in der natürlichen oder medikamentös induzierten Postmenopause eingesetzt. Gemäss klinischer Studien ist die Wirksamkeit mindestens vergleichbar mit der eines Aromatasehemmers. Fulvestrant ist auch bei viszerale Metastasen sehr wirksam. Das Medikament muss monatlich intramuskulär injiziert werden, was manchmal als Nachteil angesehen wird, andererseits bei Frauen mit Complianceproblemen eine gute Alternative zur Tabletteneinnahme sein kann.

Bei prämenopausalen Frauen können Aromatasehemmer und Fulvestrant nur eingesetzt werden, wenn die Östrogenbildung der Ovarien ausgeschaltet worden ist. Meistens geschieht dies medikamentös mit einem LHRH-Agonisten.

Als weitere therapeutische Möglichkeit werden derzeit Kombinationen von Fulvestrant und einem Aromatasehemmer geprüft. Es laufen zudem Studien unter Fulvestrant mit erhöhter Dosis im Vergleich zur registrierten Dosis.

Tabelle 1:

Evaluation des Krankheitsrisikos		
Niedriges Risiko	Kriterien	Mittleres/hohes Risiko
vorhanden	Hormonrezeptoren	abwesend
nein	HER2-Überexpression	ja
> 2 Jahre	krankheitsfreies Intervall	< 2 Jahre
limitiert	Lymphknotenbefall	extensiv
Weichteile, Knochen	Lokalisation der Meta	viszerale Organe
nein	Einbezug von lebenswichtigen Organen	ja

Tabelle 2:

Neuere Therapieoptionen beim metastasierten Mammakarzinom

	Name	Registrierung CH	Speziell
Hormontherapie	Anastrozol (Arimidex®)	05/1996	Zweitlinientherapie
	Letrozol (Femara®)	05/2000	Erstlinientherapie
	Exemestan (Aromasin®)	02/1997	
	Fulvestrant (Faslodex®)	10/1999	Zweitlinientherapie
	Fulvestrant (Faslodex®)	02/2004	Zweitlinientherapie
Chemotherapie	Paclitaxel (Taxol®)	12/1993	In der SL seit 1995
	Docetaxel (Taxotere®)	08/1996	Monotherapie Zweitlinie
		10/2000	Erstlinientherapie mit Doxorubicin
		12/2003	Zweitlinientherapie mit Xeloda
	Vinorelbin (Navelbine®)	09/1996	Monotherapie nach Anthrazyklinen
	Capecitabin (Xeloda®)	06/1998	Monotherapie
		02/2003	Zweitlinientherapie mit Taxotere
	Liposomales Doxorubicin (Caelyx®)	2003	Falls eine Monotherapie mit Anthrazyklinen geeignet ist
	Gemcitabin (Gemzar®)	10/2004	In Kombination mit Paclitaxel nach Anthrazyklinbehandlung
	Immuntherapie	Trastuzumab (Herceptin®)	08/1999
Lapatinib (Tyverb®)		05/2007	In Kombination mit Capecitabin (Xeloda®)

In Zukunft wird es vielleicht möglich sein, die optimale Sequenz der antihormonellen Therapie aus dem *molekulargenetischen Profil des Tumors* abzuleiten. Bereits jetzt haben wir (zum Teil umstrittene) Hinweise dafür, dass eine HER2-Überexpression mit einer gewissen Resistenz auf Tamoxifen verbunden ist. Folglich sollten in diesem Fall vorzugsweise Aromatasehemmer eingesetzt werden.

Ob hormonelle Massnahmen mit Chemotherapie kombiniert werden können, ist umstritten und nicht genügend erforscht. Zumindest in der adjuvanten

Situation gibt es Hinweise, dass die Wirkung von Tamoxifen und Chemotherapie nicht additiv ist. Die Entscheidungskriterien für die Wahl einer Chemo- oder Hormontherapie hängen vom Risiko der Erkrankung ab (Tabelle 1).

Hormonrefraktäres metastasiertes Mammakarzinom

Nach Versagen von hormonellen Massnahmen oder bei primär Hormonrezeptor-negativen Erkrankungen kann eine *zytostatische Therapie* eingesetzt werden.

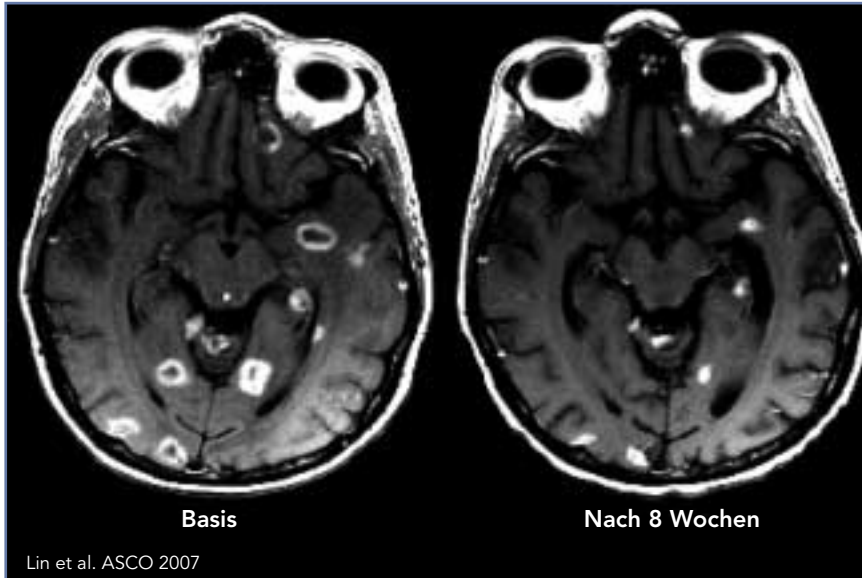


Abbildung 1: Hirnmetastasen entwickeln sich relativ häufig bei HER2-überexprimierenden Mammakarzinomen. Unter Lapatinib konnte bei vielen Patientinnen eine Volumenreduktion (oder zumindest eine Wachstumsstabilisierung) erreicht werden. (Lin, N.U. Et al.: ASCO 2007, Abstract 18S).

Die Auswahl respektive Sequenz der eingesetzten Behandlungen ist abhängig von früheren Therapien, dem Nebenwirkungsprofil der eingesetzten Substanzen und der erwarteten Wirksamkeit. Es zeigen sich hier grosse Unterschiede in den Therapiezentren und zudem länderspezifische Eigenheiten. Auch finanzielle Beweggründe können für die Wahl einer Therapie ausschlaggebend sein.

Umstritten bleibt, ob die Therapie bis zur erneuten Progression weitergeführt werden soll, oder ob nach Erreichen eines guten Remissionsgrades für eine gewisse Zeit pausiert wird.

Die aktivsten Einzelsubstanzen in der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms sind immer noch die Anthrazykline, wie Doxorubicin und das weniger kardiotoxische Epirubicin sowie Taxane (Paclitaxel und Docetaxel).

In den letzten zehn Jahren ist das Spektrum der Therapiemöglichkeiten stark gewachsen.

Bei der Anwendung gibt es verschiedene Strategien. Einerseits können Kombinationstherapien, andererseits sequenziell eingesetzte Monotherapien eingesetzt werden. Polychemotherapien haben erwiesenermassen eine bessere Ansprechrate als Monotherapien. Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens konnte in den meisten Studien aber nicht erreicht werden. Kombinationschemo-

therapien haben mehr Nebenwirkungen als eine Monotherapie, was die Lebensqualität der betroffenen Frauen negativ beeinflussen kann.

Einige neue Substanzen haben ein recht verträgliches Nebenwirkungsprofil. So führen Vinorelbin, Capecitabin, liposomales Doxorubicin und Gemcitabin kaum zu einem wesentlichen Haarverlust. Gerade dieser ist für viele Frauen eine Nebenwirkung, die sie schlecht tolerieren und gegenüber anderen Menschen «als krank markiert». Auch kommt es zu weniger Übelkeit. Zu beachten ist, dass Behandlungen mit stark emetogenen Kombinationen dank verbesserter und wirksamerer supportiver Therapie heute weniger belastend sind als Chemotherapien vor Jahrzehnten.

Capecitabin ist ein orales Medikament und eignet sich daher auch für Patientinnen mit schwierigen Venenverhältnissen. Beim Einsatz von Taxanen kann einer Patientin mithilfe einer Kältehaube und bei wöchentlicher Verabreichung ein Haarverlust erspart werden. Die wöchentliche Verabreichung von Taxanen hat sich mehr und mehr zur Verbesserung der Wirksamkeit und Verminderung der Toxizität etabliert.

Zurzeit ist der Einsatz von prädiktiven Laboruntersuchungen noch umstritten. In Zukunft hofft man durch molekulargenetische Untersuchungen von Tumormate-

rial, am besten von Frischgewebe, das Ansprechen auf gewisse Substanzen voraussagen zu können. So denkt man, dass HER2-überexprimierende Tumoren besser auf Anthrazykline und Taxane ansprechen als auf das früher sehr häufig eingesetzte CMF-Schema. Der Nachweis von Topo2 im Tumorgewebe weist auf das Ansprechen von Anthrazyklinen hin. Der Nachweis des Tumorsuppressorgens P53 ist gekoppelt mit einer Resistenz auf Anthrazykline.

HER2-überexprimierendes metastasierendes Mammakarzinom

Bei 25 bis 30% aller Frauen mit Brustkrebs besteht eine HER2-Überexpression des Tumorgewebes, das heisst, einer der Rezeptoren für den Epidermal Growth Factor ist quantitativ stärker vertreten. Dies ist zwar in Bezug auf die Tumoraktivität und das Überleben ein schlechter prognostischer Faktor, andererseits ermöglicht diese Überexpression auch eine spezifische Behandlung.

Die HER2-Überexpression wird mittels immunhistochemischem Test oder durch Nachweis einer Genamplifikation durch FISH am Biopsiematerial gemessen. Der Nachweis einer Genamplifikation hat einen höheren prädiktiven Wert für das Therapieansprechen auf den spezifischen Antikörper Trastuzumab, der den Oberflächenrezeptor des HER2-Onkoproteins blockiert.

Es besteht eine Assoziation der HER2-Überexpression mit anderen prognostisch ungünstigen Faktoren, wie einem negativen Hormonrezeptorstatus, einer erhöhten S-Phasefraktion sowie einem entdifferenzierteren morphologischem Bild (höheres Kerngrading).

Präklinische Studien weisen darauf hin, dass die HER2-Überexpression mit einer Tamoxifen-Resistenz durch Interaktionen zwischen Hormon- und HER2-Signaltransduktion einhergeht. In klinischen Studien konnte dieser Zusammenhang nicht mit Sicherheit bestätigt werden.

Die Registrierung von Trastuzumab für die Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms war ein echter Meilenstein und trug zu einer signifikanten Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten bei dieser Patientengruppe bei (4). Der humanisierte HER2-Antikör-



Abbildung 2: Vor- und Nachteile von Tabletten: Die perorale Einnahmeform von Lapatinib (grosse Tabletten) macht die Patientinnen unabhängiger und verkürzt Therapiezeiten. Bei Kombinationstherapien, z.B. mit Capecitabin, kann es wegen der grossen Tablettenzahl am Tag zu Complianceproblemen kommen.

per ist eine neue therapeutische Substanz. Trastuzumab zeigt aber in der Monotherapie ein eher geringes Ansprechen, deutlich besser ist dieses in Kombination mit Chemotherapie. Trastuzumab ist in der Schweiz als Monotherapie sowie in Kombination mit Paclitaxel oder Docetaxel registriert. Die Ansprechrate in dieser Kombination beträgt je nach Studie bis zu 70%.

In der Zulassungsstudie von Slamon (5) wurde ein Überlebensvorteil von sieben Monaten durch die Kombinationstherapie Trastuzumab/Paclitaxel gegenüber Paclitaxel allein gezeigt. Eine weitere Studie, die anstatt Paclitaxel das Taxan Docetaxel einsetzte (Marty et al.) zeigte einen Überlebensvorteil von 8,4 Monaten in der Kombination. Dieser blieb bestehen, obwohl viele Patientinnen aus dem Kontrollarm nachträglich noch Trastuzumab erhielten.

Die genannten Überlebenszahlen sind Mittelwerte, die im Einzelfall deutlich überschritten werden können. So lebt meine erste Patientin, die Trastuzumab erhielt, und die kaum ein Jahr nach Erstdiagnose Knochen- und Lebermetastasen entwickelt hatte und 1999 erstmals das Medikament bekam, dank Trastuzumab noch immer mit guter Lebensqualität.

Kleinere Studien zeigen auch ein ausgezeichnetes Ansprechen auf die Kombination Herceptin/Vinorelbine und sind ver-

bunden mit einem sehr akzeptablen Nebenwirkungsprofil, sodass diese Kombination, trotz fehlender Registrierung, sehr beliebt ist und häufig angewendet wird.

Eine Kombination von Trastuzumab mit Anthrazyklinen wird wegen der beträchtlichen Kardiotoxizität in der Kombination weitgehend vermieden. Wie bei allen monoklonalen Antikörpern können allergische Reaktionen bis zur Anaphylaxie auftreten. Grundsätzlich ist Trastuzumab jedoch eine sehr gut verträgliche Substanz.

Seit Kurzem steht in der Schweiz ein neues Medikament für Patientinnen zur Verfügung, deren Brustkrebs nicht mehr auf Trastuzumab anspricht. Der *duale Tyrosinkinaseinhibitor Lapatinib* ist in dieser Situation ab dem 1. August 2007 in Kombination mit Capecitabin kassenzulässig. Lapatinib ist ein oral verfügbares sogenanntes «kleines Molekül». Es hemmt gleichzeitig HER1 (auch EGFR = epidermal growth factor genannt) und HER2. Die Aktivierung von HER1 und HER2 bei Brustkrebs ist entscheidend für den Krankheitsverlauf, da die Zellproliferation und weitere Prozesse stimuliert werden, die für die Tumorprogression, Invasion und Bildung von Metastasen verantwortlich sind. Im Gegensatz zu Trastuzumab kann Lapatinib auch Heterodimere dieser Oberflächenrezeptoren hemmen, die HER1 und/oder HER2 enthalten. Trastuzumab bindet an die extrazelluläre Domäne von HER2, während Lapatinib auch Rezeptoren hemmen kann, welche ihre extrazelluläre Domäne verloren haben. Gerade diese abgeschnittenen Rezeptorformen haben eine grössere Kinaseaktivität als das sogenannte Wildtyp-HER2. In der Registrierungsstudie (Geyer et al. NEJM 2006) hat die Kombination Lapatinib/Capecitabin im Vergleich zu Capecitabin allein das progressionsfreie Überleben der behandelten Frauen – von 19,7 auf 36,9 Wochen – fast verdoppelt. Die Verträglichkeit des neuen Medikaments ist relativ gut. Die Hauptnebenwirkungen sind Durchfall und Hautveränderungen, wie auch bei anderen Tyrosinkinasehemmern. Lapatinib kann ebenfalls, wie Trastuzumab, zu einer Verringerung der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) führen. Nach Absetzen haben

aber wieder alle Patientinnen eine normale LVEF erreicht.

Metastasen im zentralen Nervensystem sind leider relativ häufig bei Frauen mit HER2-überexprimierendem Mammakarzinom. Sie können sogar auftreten, wenn die Krankheit systemisch unter Kontrolle ist. Gemäss verschiedenen Studien sind im Krankheitsverlauf bis zu einem Drittel der Patientinnen betroffen. Ab Diagnose der Hirnmetastasen liegt das durchschnittliche Ein-Jahres-Überleben dieser Patientinnen nur noch bei 20%. Trastuzumab ist wegen seiner Grösse nicht fähig, die Blut-Hirn-Schranke zu durchbrechen. Lapatinib ist ein kleines Molekül und hat diesen Nachteil nicht mehr. In der Studie von Geyer erkrankten elf Patientinnen im Capecitabin-Arm an ZNS-Metastasen, während nur vier Frauen im Kombinationsarm betroffen waren. Lapatinib kann noch wirksam sein bei Patientinnen, deren ZNS-Metastasen nach Bestrahlung wieder progredient waren. So konnte in Studien eine Volumenreduktion oder zumindest eine Stabilisierung des Wachstums von Hirnmetastasen erreicht werden (6).

Lapatinib ist im Gegensatz zu Trastuzumab (i.v.-Form) nur peroral verfügbar. Eine perorale Einnahmeform macht die Patientinnen unabhängiger und verkürzt die Therapiezeiten. Dafür ist man auf die Zuverlässigkeit und Compliance der Frauen angewiesen. Die Tabletten sind relativ gross; in Kombination mit Capecitabin kommt es häufig zu über zehn Tabletten pro Tag, was die orale Einnahme bei einigen Frauen schwierig machen kann (vgl. *Abbildung 2*).

Die meisten neuen onkologischen Medikamente sind sehr teuer, dies betrifft sowohl Trastuzumab als auch Lapatinib. Kosten von bis zu 50 000 Franken pro Jahr für Kombinationen müssen mit den Therapieerfolgen in Beziehung gesetzt werden und sind auch in der Schweiz ein Problem für die Kostenträger. In manchen Ländern sind deshalb die neuen medikamentösen Therapien aus finanziellen Gründen nicht durchführbar.

Therapieoptionen in der Zukunft

Bei den antihormonell wirksamen Medikamenten gibt es momentan keine prinzipiell neuen Substanzen, die kurz vor

der Registrierung für das Mammakarzinom stehen. Untersucht werden verschiedene neue Kombinationen wie Fulvestrant und Aromatasehemmer. Dass nicht jede Kombination synergistisch oder zumindest additiv wirkt, zeigte die Kombination Tamoxifen/Aromatasehemmer. Auch Kombinationen von Antihormonen mit Trastuzumab werden geprüft. In-vitro-Untersuchungen unterstützen, dass die Kombination von Lapatinib und Tamoxifen eine Tamoxifen-Resistenz überwinden.

Die nächste Substanz, die in der Schweiz vermutlich nächstes Jahr registriert wird und die das Spektrum der Chemotherapeutika für das metastasierte Mammakarzinom erweitern kann, ist Ixabepilone (7). *Ixabepilone ist ein neues Epothilon-B-Analog*, welches auch bei Anthrazyklin- und Taxan-resistenten Tumoren noch anspricht. Es wirkt über eine Stabilisierung der Mikrotubuli in der Zellteilung, was zur Apoptose führt. Das Nebenwirkungsprofil scheint soweit akzeptabel zu sein. Die Hauptnebenwirkung ist eine sensorische Neuropathie, die sich nach Absetzen wieder erholen soll. In Studien zum metastasierenden Mammakarzinom wurde Ixabepilone allein oder in Kombination mit Capecitabin eingesetzt.

Eine weitere Erfolg versprechender Weg ist die *Hemmung von m-TOR*, einem in der Zellregulation wichtigen Genprodukt. Ein Vertreter dieser Substanzgruppe ist *Temsirolimus*, das auch eine gute Wirksamkeit beim metastasierten Nierenzellkarzinom zeigt.

Bei den Antikörpertherapien ist wohl *Bevacizumab* der nächste, der in der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms Einzug halten wird. *Bevacizumab* ist in der Schweiz als Erstlinientherapie für das metastasierte Kolorektalkarzinom (in Kombination mit anderen Medikamenten) verfügbar. Es handelt sich um einen humanisierten Antikörper gegen VEGF (vascular endothelial growth factor), welcher somit die Neoangiogenese in Tumoren und damit deren weiteres Wachstum hemmt. VEGF ist der wichtigste angiogenetische Faktor und wurde als der ausschlaggebende Regu-

lator der normalen und der pathologischen Angiogenese identifiziert. *Bevacizumab* verhindert verschiedene Aktivitäten von VEGF wie das Wachstum von Endothelzellen, die vaskuläre Permeabilität wie auch die Angiogenese selbst. In der Brustkrebstherapie wurde *Bevacizumab* bis heute hauptsächlich in der Kombination mit Taxanen eingesetzt. In der Kombination mit Paclitaxel verlängert es das progressionsfreie Überleben der behandelten Patientinnen im Vergleich zur Monotherapie mit Paclitaxel von 6,1 auf knapp 11 Monate. Als häufigste Nebenwirkungen sind Hypertonie, Proteinurie, Thrombosen und Blutungen zu erwähnen. Grundsätzlich muss die subjektive Verträglichkeit bei Berücksichtigung der Kontraindikationen als sehr gut betrachtet werden.

Es werden verschiedene Kombinationen von Trastuzumab, Lapatinib plus/minus *Bevacizumab* evaluiert.

Die Zukunft gehört den *zielgerichteten und der Tumorbilogie angepassten Therapieverfahren*. Damit möchte man eine möglichst gute Wirksamkeit mit möglichst geringer Toxizität im Bereich des gesunden Gewebes erreichen. Neue und bessere Labormethoden sollen den Arzt in Zukunft bei der Wahl der Therapie besser unterstützen können.

Ziel weiterer Therapieverbesserungen sind nicht nur eine Verlängerung des Überlebens, sondern auch die Verbesserung der Lebensqualität der behandelten Patientinnen. Die Kosten solcher Therapiekombinationen, die auf zu kommen werden, sind aber sehr hoch und werden zu vielen Diskussionen führen (8). ▲



Dr. med. Barbara Bolliger
(Korrespondenzadresse)
E-Mail: bbolliger@sg.zetup.ch

und



Dr. med. Rudolf Morant
Tumorzentrum ZeTuP St. Gallen
und Chur
Rorschacherstrasse 150
9006 St. Gallen

Die Autoren erklären: keine Interessenkonflikte.

Quellen:

1. Chia St K, et al.: *The Impact of New Chemotherapeutic and Hormone Agents on Survival in a Population-based Cohort of Women with metastatic Breast Cancer*. *Cancer* 2007 (in press).
2. Von Minckewitz G for The Breast Commission of the German Oncology Working Group (AGO): *Evidence based Treatment of metastatic Breast Cancer 2006 – Recommendations by the AGO Breast Cancer Commission*. *Eur J Cancer* 2006; 42(17): 2897–2908.
3. Bernard-Marty Ch et al.: *Facts and Controversies in Systemic Treatment of Metastatic Breast Cancer*. *The Oncologist* 2004; 9: 617–632.
4. Schaller G: *Antikörpertherapie des Mammakarzinoms*. Unimed-Verlag Bremen, London, Boston 2002.
5. Slamon DJ et al.: *Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer that overexpresses HER2*. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 783–792.
6. Moy B, Goss P: *Lapatinib: Current Status and Future Directions in Breast Cancer*. *The Oncologist* 2006; 11: 1047–1057.
7. Gianni L (Editorial): *Ixabepilone and the Narrow Path in Developing New Cytotoxic Drugs*. *J. Clin. Oncol.* 2007 Jul 2. (Vier Publikationen zu Ixabepilone in der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms in der gleichen Ausgabe)
8. Marti Ch: *Die Herceptin-Story – Nutzen, Preise und Profite*. *Schweiz. Ärztezeitschrift* 2006; 87: 1274–75.