

Die National Breast Cancer Coalition mahnt dringend Neubewertung von anthrazyklinhaltigen Chemotherapien zur adjuvanten Behandlung von Brustkrebs an

Bericht von Beate Schmidt
Stand: 25.05.2007

“Für den Einsatz von anthrazyklinhaltigen Chemotherapien in der adjuvanten Behandlung von Brustkrebs gibt es eine zunehmende und starke Evidenz dafür, dass sie nur begrenzten Wert hat und möglicherweise nur dem kleinen Prozentsatz derjenigen Patientinnen nützt, deren Brustkrebs gleichzeitig sowohl Her2- als auch und **Topoll [1.]** überexprimiert, was bei weniger als zehn Prozent aller Brustkrebserkrankungen der Fall ist. Eine Überprüfung mehrfach veröffentlichter Studien und kürzlich angekündigter (unveröffentlichter) Erkenntnisse der klinischen Studie BCIRG 006 ist hierzu der Ausgangspunkt.” Das berichtet der größte Zusammenschluss der amerikanischen Brustkrebsvereinigungen National Breast Cancer Coalition (NBCC) mit Sitz in Washington. Anthrazykline sind lange bekannt für ihre möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen wie kardiologische Fehlfunktionen und Leukämie, das wissen auch Patientinnen bei uns, die sich aus eigener Betroffenheit mit dem Thema befassen müssen. Es gibt Behandlungen ohne Anthrazykline mit mindestens derselben Wirksamkeit und weniger Toxizität. Dennoch kommen in der Therapie von Brustkrebs im adjuvanten Setting **[2.]** hauptsächlich Chemotherapien mit Anthrazyklinen zum Einsatz, und in vielen Krebszentren werden sie als Standardbehandlung **[3.]** betrachtet. Das ist in Deutschland nicht anders als in den USA.

Die NBCC glaubt, dass es für die onkologische Gemeinschaft an der Zeit ist, die Evidenzen, die sich zu dieser Fragestellung gehäuft haben, zur Kenntnis zu nehmen. Es könnte jetzt sehr wohl an der Zeit sein, anthrazyklinhaltige Medikamente nicht mehr bei allen Frauen einzusetzen, mit Ausnahme des kleinen Anteil derjenigen Patientinnen, bei deren Brustkrebs Her2- sowie auch das Topoll-Gen amplifiziert sind. **[4.]** Die NBCCF mahnt die onkologische Gemeinschaft – Autoren von Verordnungen **[5.]**, Forscher, Leistungsanbieter und Interessenvertreter – an, dringend zusammenzukommen, um das Datenmaterial sorgfältig zu sichten und die Richtlinien für die adjuvante Behandlung entsprechend zu überarbeiten.

Darstellung des Hintergrundes durch die NBCC

Die NBCC schreibt, dass seit der Einführung in den 1980er Jahren Anthrazykline die Kombinationschemotherapien **[6.]** mit CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-FU) als adjuvante Therapie bei nicht-metastasiertem Brustkrebs weitgehend (CMF wurde Mitte der 1970er Jahre eingeführt) ersetzt haben. Während die medizinische Evidenz aus einzelnen Studien, die anthrazyklinhaltige Therapien mit der CMF-Chemotherapie verglichen haben, nicht schlüssig waren, hat eine Metaanalyse aus 11 Studien der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) **[7.]** im Follow-up über den Zeitraum von 5 Jahren ans Licht gebracht, dass Behandlungen, die ein Anthrazyklin enthalten, die symptomfreie und gesamte Überlebensrate leicht verbessern. **[8.]** Als Ergebnis wurde die Anthrazyklintherapie weithin als Standardbehandlung bei der adjuvanten Behandlung von Brustkrebs eingesetzt. Grundlage solcher Überlegungen, die dann Aufnahme in medizinische Leitlinien finden, ist natürlich, die bestmöglichen Überlebensraten zu erreichen. Unklarheit bei betroffenen Frauen herrscht aller-

dings häufig über den Grad der Verbesserung, den sie mit der Durchführung solcher Chemotherapien bei Brustkrebs erreichen können.

Brustkrebs ist nicht gleich Brustkrebs

Während der letzten 15 Jahre haben wir bedeutsame Fortschritte hin zum Verständnis der Komplexität von Brustkrebs gemacht. Wir wissen seit einem halben Jahrhundert, dass der Östrogenrezeptor bei einem großen Prozentsatz der Brustkrebserkrankungen eine wichtige Rolle spielt, was die Entwicklung wirksamer Therapien, um diesen zu blockieren, ermöglicht hat, wie z. B. Tamoxifen und andere hormonelle Therapien für Östrogenrezeptor-positiven (ER+) Brustkrebs. Mit großem Aufwand in Basis- und klinischer Forschung sind in jüngerer Zeit andere, bestimmte Arten von Brustkrebs identifiziert worden, für die jetzt neuere, zielgerichtete Therapien erhältlich sind. Eine dieser Brustkrebsarten ist Her2-positiv [9.], und jetzt gibt es zwei zugelassene, zielgerichtete Therapien: Trastuzumab und Lapatinib [10.]. (Anm. d. Übers.: In Deutschland ist bisher nur Trastuzumab zugelassen. Der Stellenwert der neuen Therapien ist aufgrund der bisher vorliegenden Daten noch nicht abschließend geklärt.)

Die Forschung zu Her2-positivem Brustkrebs hat uns auch geholfen, mehr darüber zu lernen, welche Patientinnen von den Standardchemotherapien am meisten profitieren. Die veröffentlichten Daten, die bis 1994 zurückreichen, legen nahe, dass der Nutzen von Anthrazyklinen im adjuvanten Setting auf Her2-positiven Brustkrebs begrenzt ist. [11.] [12.] [13.] Die Studien, die seit 2002 veröffentlicht wurden, trugen dazu bei, diese Verbindung, in die ein anderes Gen verwickelt ist, nämlich das Topoisomerase II alpha-Gen (Topoll), zu klären. [14.] [15.] [16.] [17.] [18.] [19.] Erst kürzlich haben Daten aus der BCIRG 006-Studie, die auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium 2006 vorgestellt wurden, bestätigt, dass nur Tumoren, bei denen sowohl das Her2-UND das Topoll-Gen amplifiziert sind, spezifisch empfindlich auf eine Anthrazyklintherapie reagieren. [20.]

Die BCIRG 006-Studie hat die Wirkung der Behandlung von Her2-positivem Brustkrebs mit Chemotherapie untersucht, mit und ohne die zielgerichtete Trastuzumab-Therapie. [21.] In dieser Studie wurde auch ein Patientinnenkollektiv mit Her2-positivem Brustkrebs untersucht, bei dem die Chemotherapie nicht mit einem Anthrazyklin kombiniert war. Die Forscher waren an den Ergebnissen besonders wegen der Hinweise auf die bekannten kardiologischen Risiken einer Anthrazyklintherapie, die in Kombination mit Trastuzumab verabreicht wird, interessiert.

Daten aus der zweiten geplanten Zwischenanalyse [22.] dieser Studie zeigten eine vergleichbare Reduktion von Rezidiven der Brustkrebserkrankung und eine verbesserte Überlebensrate in der Behandlungsgruppe, die Trastuzumab erhielt, ungeachtet dessen, ob die Chemotherapie ein Anthrazyklin enthielt. Bei der Betrachtung der genetischen Charakteristika stellten die Forscher fest, dass Patientinnen mit Tumoren, bei denen Her2- und Topoll-Gene coamplifiziert waren (etwa ein Drittel der Her2-positiven Gruppe, die im Mittelpunkt dieser Studie stand), ähnlich gut ansprachen, unabhängig von ihrem Behandlungsarm. Dieses ist so, weil diese Tumoren vorzugsweise empfindlich auf eine Anthrazyklintherapie und Trastuzumab reagieren (und alle Behandlungsarme erhielten die eine oder die andere Substanz). Jedoch waren die verbliebenen zwei Drittel der Patientinnen (die Her2- und Topoll-Gene nicht gemeinsam aufwiesen) nicht besonders empfindlich für eine allein auf Anthrazyklinen basierende Chemotherapie, jedoch lagen in jedem der Trastuzumab-Behandlungsarme gute Ergebnisse vor. Hinsichtlich der Toxizität konnte die BCIRG 006-Studie zeigen, dass die Inzidenz kardiologischer Fehlfunktionen fünfmal höher war, wenn Trastuzumab in Kombination mit einer auf Anthrazyklinen basierenden Chemotherapie verabreicht wurde, im Gegensatz zur Kombination mit einer Chemotherapie, die keine Anthrazykline enthielt. [23.] In dem Studienarm ohne Anthrazykline wurden außerdem keine Fälle von Leukämie berichtet, verglichen mit einer Gesamtzahl von 4 Fällen aus den beiden Armen, die Anthrazykline erhalten hatten. [24.]

Zusammengefasst heißt das, dass für die überwiegende Mehrheit von Frauen mit Brustkrebs eine auf Anthrazyklinen basierende Chemotherapie nicht effektiver ist und das Potential für eine schwerwiegendere Toxizität hat als andere bekannte Therapien. Dieses schließt alle Frauen mit Brustkrebs ohne Her2-Überexpression ebenso ein wie diejenigen, die zwar Her2-positiv sind, jedoch ohne dass gleichzeitig Topoll amplifiziert ist. [25.]

Was bedeutet dies für die Frauen?

Von Anthrazyklinen profitieren vorzugsweise nur diejenigen Patientinnen mit Brustkrebs, bei denen die Her2- und Topoll-Gene coamplifiziert sind. Dieses sind weniger als 10% aller Patientinnen mit Brustkrebs, da rund 25 - 30 Prozent aller Brustkrebstumoren Her2-positiv sind und von diesen wiederum nur rund ein Drittel Topoll-positiv ist (die Topoll-Amplifikation tritt nur dann auf, wenn Her2 amplifiziert ist. Im Licht der bekannten und ernsthaften Toxizitäten einer Anthrazyklintherapie wird es notwendig, die Balance zwischen potentielltem Nutzen und Schaden in dieser Patientinnengruppe zu bestimmen.

Wir wissen, dass alle Therapien Nebenwirkungen haben: einige sind milder, andere ernster; einige sind häufig und andere selten; und einige kommen nur während der Therapie vor, während andere langfristig auftreten. Einige Therapien sind bedeutend teurer als andere, jedoch ohne den Nutzen zu verbessern oder das Risiko zu verringern. Es ist daher nötig, den Nutzen, die Risiken und die finanziellen Auswirkungen aller Therapien sorgfältig abzuwägen.

So schreibt die NBCC in etwa: "Wir glauben, dass es jetzt ausreichende Evidenz dafür gibt, die Art und Weise, wie wir Brustkrebs im adjuvanten Setting behandeln, zu verändern, und das, was wir aus der Forschung wissen, zu integrieren. Ein potentielles Hindernis ist die onkologische Gemeinschaft, die zwar schnell zusätzliche Behandlungen aufnimmt, bei Änderungen in die andere Richtung jedoch extrem verhalten ist, selbst wenn die Beweislage dies rechtfertigt. In der Zwischenzeit sind Frauen mit Brustkrebs komplexen toxischen und teuren Behandlungen ausgesetzt, die sie evtl. schlicht und einfach nicht benötigen. Wir müssen diese Kultur ändern und Behandlungsrichtlinien und -entscheidungen wirklich patientinnenzentriert gestalten."

Bitte beachten Sie zu diesem Bericht den Originaltext der NBCC. Unser Bericht soll lediglich möglichst exakt und umfassend informieren, da dies im Interesse von Frauen mit Brustkrebs wichtig ist.

Über die NBCCF

Die National Breast Cancer Coalition Foundation (NBCCF) ist der größte Zusammenschluss von Brustkrebsorganisationen in den USA. Als Basisorganisation setzt sie sich für die aktive Bekämpfung von Brustkrebs als Interessenvertretung von Frauen ein. Sie arbeitet dafür mit relevanten Einrichtungen zusammen.

So arbeitete die NBCCF bei der BCIRG 006-Studie mit der Breast Cancer International Research Group zusammen. Nach Einschätzung der NBCCF hat diese Studie bisher die Erwartungen bei der Beantwortung einer wichtigen Frage zu Brustkrebs erfüllt, indem sie das Verständnis im Zusammenhang mit Her2-positivem Brustkrebs weitergebracht und zu einer angemessenen Auswahl der Therapie für diese Form der Erkrankung geführt hat.

▣ National Breast Cancer Coalition

1101 17th Street, NW, Suite 1300, Washington, D.C. 20036
Tel.: 001 (202) 296-7477, Fax: 001 (202) 265-6854

Quellenangabe: Hier finden Sie den Originaltext:

"Anthracycline-Based Chemotherapy: NBCCF Urges Reassessment by the Oncology Community"

▣ http://www.stopbreastcancer.org//index.php?option=com_content&task=view&id=693&Itemid=180

Weitere Quellen:

1. Her2 ist auch bekannt als Her2-neu und ErbB-2. Topoll ist die Kurzform für Topoisomerase II alpha.
2. Anm.: Als „adjuvantes Setting“ bezeichnet man Maßnahmen und Therapien, die in der Erstbehandlung von Brustkrebs zum Beispiel zur Verhinderung eines Brustkrebsrückfalls zum Einsatz kommen.
3. Von den 16 in den Nationalen Richtlinien des Krebsnetzwerkes für klinische Praxis bei Brustkrebs der USA (National Comprehensive Cancer Network's Breast Cancer Clinical Practice Guidelines) beinhalten nur zwei kein Anthrazyklin.
4. Anm.: Coamplifiziert heißt, dass bei beiden Genen gleichzeitig eine entsprechende Veränderung vorliegt.
5. Anm.: z.B. DMP etc.
6. Anthrazykline, die im Allgemeinen zur Behandlung von Brustkrebs eingesetzt werden, beinhalten Doxorubicin, Epirubicin und Mitoxantron.
7. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 1998; 352(9132): 930-42. ▣ [Zum Abstract](#), nur Englisch
8. Die Fünfjahres-Überlebensrate von Frauen, die nur CMF bekamen, war 69%, verglichen mit 72% bei Frauen, die eine anthrazyklinhaltige Behandlung erhielten (log-rank 2-sided p-value=0,02).
9. Erläuterung (englischer Originaltext):
▣ http://www.stopbreastcancer.org//index.php?option=com_content&task=view&id=693&Itemid=180
10. Trastuzumab wurde sowohl für die Behandlung von metastasiertem als auch Brustkrebs im Frühstadium zugelassen, während Lapatinib nur zugelassen wurde für die Behandlung von Her2-positivem Brustkrebs, der vorher mit Trastuzumab behandelt wurde. (Anm.: Stand USA)
11. Muss HB, Thor AD, Berry DA, et al. c-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. N Engl J Med 1994 May 5; 330(18): 1260-6. ▣ [Zur Originalpublikation](#) (erhältlich nur in Englisch und nach Registrierung, Abstract kostenlos)
12. Paik S, Bryant J, Park C, et al. erbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-

positive, hormone receptor-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst 1998 Sep 16; 90(18): 1361-70.

☞ <http://jnci.oxfordjournals.org/cgi/reprint/90/18/1361> (PDF, nur Englisch)

13. Pritchard KI, Shepherd LE, O'Malley FP, et al. HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. N Engl J Med 2006; 354(20): 2103-11. Zum Volltext:

☞ <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/354/20/2103> (nur Englisch und nach Registrierung kostenlos).

14. Park K, Han S, Gwak GH, et al. Topoisomerase II-alpha gene deletion is not frequent as its amplification in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2006 Aug; 98(3): 337-42. ☞ [Abstract](#), nur Englisch

15. Scandinavian Breast Group Trial 9401; Tanner M, Isola J, Wiklund T, et al. Topoisomerase II alpha gene amplification predicts favorable treatment response to tailored and dose-escalated anthracycline-based adjuvant chemotherapy in HER-2/neu-amplified breast cancer: Scandinavian Breast Group Trial 9401. J Clin Oncol 2006 Jun 1; 24(16): 2428-36. Volltext, nur in englischer Sprache: ☞ <http://jco.ascopubs.org/cgi/content/full/24/16/2428>

16. Knoop AS, Knudsen H, Balslev E, et al. A retrospective analysis of topoisomerase IIa amplifications and deletions as predictive markers in primary breast cancer patients randomly assigned to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil or cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil: Danish Breast Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol 2005 Oct 20; 23(30): 7483-90. Volltext, nur Englisch: ☞ <http://jco.ascopubs.org/cgi/content/full/23/30/7483>

17. Park K, Kim J, Lim S, Han S. Topoisomerase II-alpha (topoII) and HER2 amplification in breast cancers and response to preoperative doxorubicin chemotherapy. Eur J Cancer 2003 Mar; 39(5): 631-4. ☞ [Abstract](#), nur Engl.

18. Coon JS, Marcus E, Gupta-Burt S, et al. Amplification and overexpression of topoisomerase IIalpha predict response to anthracycline-based therapy in locally advanced breast cancer. Clin Cancer Res 2002 Apr; 8(4): 1061-7. Gesamter Text, nur auf Englisch: ☞ <http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/content/full/8/4/1061>

19. Di Leo A, Gancberg D, Larsimont D, et al. HER-2 amplification and topoisomerase IIalpha gene aberrations as predictive markers in node-positive breast cancer patients randomly treated either with an anthracycline-based therapy or with cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil. Clin Cancer Res 2002 May; 8(5): 1107-16. Volltext, nur Englisch: ☞ <http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/content/full/8/4/1061>

20. 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: second interim efficacy analysis. San Antonio Breast Cancer Symposium, December 14, 2006. Präsentation der Breast Cancer International Research Group (BCIRG): ☞ <http://www.bcirg.org/Internet/CIRG+Achievements/CIRG+at+SABCS+2006.htm>

21. Die Studienteilnehmerinnen hatten Her2-positiven und nodal-positiven oder hoch-risiko nodal-negativen Brustkrebs im Frühstadium. Der Handelsname von Trastuzumab ist Herceptin®.

22. Die Studienteilnehmerinnen wurden zum Zeitpunkt der zweiten geplanten Zwischenanalyse über einen durchschnittlichen Zeitraum von 36 Monaten beobachtet.

23. Es gab 20 Fälle von kardiologischen Störungen der Kammer-Funktion (CHF), Grad 3/4, in der AC-TH-Gruppe und 4 in der TCH-Gruppe (p=0,0015). 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: second interim efficacy analysis. San Antonio Breast Cancer Symposium, 14. Dezember 2006.

24. Für diesen Vergleich ist kein p-Wert verfügbar.

25. Eiermann W, Pienkowski T, Crown J, et al. Phase III randomized trial comparing docetaxel in combination with doxorubicin and cyclophosphamide (TAC) versus doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC@T) in Her-2/neu negative early breast cancer patients with positive axillary lymph nodes: Interim analysis of the BCIRG 005 study. Bericht des 28. Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, Texas. 2005. Abstract 1069. Abstract, nur Englisch:

☞ http://www.abstracts2view.com/sabcs05/view.php?nu=SABCS05L_678

Über Breast Cancer Action Germany

Wir sind eine unabhängige Gemeinschaft von Frauen, die sich im Kontext Brustkrebs engagieren. Wir wollen die bestmögliche Behandlung für alle, die von dieser schweren Erkrankung betroffen sind. Wir wollen aber auch, dass die Forschung über die Ursachen von Brustkrebs und über die Möglichkeiten der Primärprävention endlich grundlegend verbessert wird.

Wir sind ein kreatives, privat finanziertes Low-Budget-Projekt, das grundsätzlich jegliche Finanzierung im Interessenkonflikt ablehnt und insbesondere keine Pharmagelder annimmt. Lesen Sie dazu unsere Leitlinie, entsprechend der ☞ [Richtlinie zur Einwerbung von Drittmitteln von Breast Cancer Action](#).



Dieser Text wurde von Breast Cancer Action Germany (☞ www.bcaction.de) unter einer Creative Commons Lizenz veröffentlicht. Sie dürfen den Inhalt ausschließlich zu den folgenden Bedingungen vervielfältigen und verbreiten: Namensnennung, keine kommerzielle Nutzung, keine Bearbeitung. (Weiteres siehe ☞ <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/deed.de>)