

# TUMORBOARD

## Onkologie aus multidisziplinärer Sicht

Zeitschrift für Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Erkrankungen



**Mammakarzinom: Spezifische Aspekte der Therapie kleiner  
HER2-positiver Tumore**

Bartsch R, Bago-Horvath Z, Kauer-Dorner D, Berghoff A

Dubsky P

*Tumorboard 2012; 1 (1), 21-26*

**Homepage:**

[www.kup.at/tumorboard](http://www.kup.at/tumorboard)

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

**Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica**

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

# TUMORBOARD e-Abo **kostenlos**

## **Datenschutz:**

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals Tumorboard und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

## **Lieferung:**

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals Tumorboard. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

## **Abbestellen:**

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

## **Das e-Journal Tumorboard**

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

# Mammakarzinom: Spezifische Aspekte der Therapie kleiner HER2-positiver Tumore

R. Bartsch<sup>1,2</sup>, Z. Bago-Horvath<sup>1,3</sup>, D. Kauer-Dorner<sup>1,4</sup>, A. Berghoff<sup>1,2</sup>, P. Dubsy<sup>1,5</sup>

## ■ Kurzfassung

Im vorliegenden Artikel präsentieren wir den Fall einer 52jährigen Patientin, bei der ein Mammakarzinom im Frühstadium diagnostiziert worden war. Nach brusterhaltender Operation fand sich in der histopathologischen Untersuchung eine Mikrometastase in einem von zwei entnommenen Sentinel-Lymphknoten, was jedoch nach aktueller Interpretation keine Indikation zur axillären Dissektion darstellt. Auf Grund der geringen Tumorgöße (8 mm, pT1b) würde üblicherweise auf eine Chemotherapie verzichtet werden, bei positivem HER2-Status muss jedoch von einer aggressiven Erkrankung ausgegangen werden, weshalb eine adjuvante Chemo-Immuntherapie gerechtfertigt erschien. Weiters ergab sich bei Zustand nach brusterhaltender Operation die Indikation zur adjuvanten Radiatio, wobei zusätzlich die Indikation zur Boostbestrahlung mittels Brachytherapie gestellt wurde.

## ■ Fallbericht

Im Tumorboard vorgestellt wurde der Fall einer 52jährigen Patientin mit Brustkrebs im Frühstadium. Im Oktober 2010 tastete die Patientin selbst eine neu aufgetretene schmerzlose Läsion im Bereich der linken Brust. Die darauf veranlaßte Mammographie erbrachte das Vorliegen eines suspekten Befundes, weshalb eine rasche bioptische Abklärung angestrebt wurde.

Ende Oktober 2010 wurde an der Universitätsklinik für Radiodiagnostik eine Mammographie-gezielte Biopsie durch-

geführt, die histologische Aufarbeitung des Präparates bestätigte das Vorliegen eines invasiven duktales Mammakarzinoms. Die immunhistochemische Untersuchung des Rezeptorstatus zeigte einen negativen Befund für Östrogen- und Progesteronrezeptor, der HER-Status wurde als 3+ positiv gewertet. Auf Grund der geringen Tumorgöße war trotz kleiner Brust eine primäre Brusterhaltung nach Einschätzung der betreuenden Chirurgen möglich, weshalb eine primäre operative Sanierung angestrebt wurde.

Am 04.11.2010 erfolgte die Tumorektomie mit Sentinel-Lymphknotenbiopsie, wobei zwei Lymphknoten entnommen wurden. Im definitiven Operationspräparat zeigte sich ein invasives duktales Karzinom, pT1b (8 mm Durchmesser), pN1mi (1/2 mit einer Mikrometastase in einem Sentinel-Lymphknoten), G3, Östrogen- und Progesteronrezeptor negativ, HER2-2+ positiv, FISH amplifiziert (Ratio 3,12), L1, V0, Proliferationsrate Ki67 40 %.

Am 16.11.2010 erfolgte die Besprechung im interdisziplinären Tumorboard in Anwesenheit von Vertretern von Chirurgie, Innere Medizin / Medizinische Onkologie, Pathologie, Radiodiagnostik und Radioonkologie. Dabei wurde das folgende Procedere beschlossen: Verzicht auf axilläre Dissektion, Indikation zur adjuvanten Chemo-Immuntherapie sowie zur adjuvanten Radiatio als Ganzbrustbestrahlung mit Brachytherapie-Boost.

Im vorliegenden Artikel wird diese Entscheidung aus Sicht der einzelnen Fachdisziplinen diskutiert.

## ■ Chirurgie

### Spezifischer Diskussionspunkt

Die Patientin hat einen kleinen Tumor mit einer Reihe von negativen prognostischen Faktoren: Er ist schlecht differenziert, es fehlt eine Expression der Hormonrezeptoren, die Proliferationsrate ist hoch und der Tumor zeigt eine immunhistochemisch nachgewiesene Überexpression des HER2-Rezeptors. Zusätzlich findet sich eine Lymphangiainvasion und eine Mikrometastase eines Sentinel-Lymphknotens. Es stellt sich daher für das Tumorboard die Frage, ob hier eine axilläre Dissektion (AD) angeschlossen werden sollte.

Als Indikation für eine AD sollten 3 Argumente diskutiert werden:

- Stellt die Mikrometastase (ohne AD) ein Risiko für die lokale Sicherheit dar?
- Stellt die Mikrometastase (ohne AD) einen prognostischen Faktor für das krankheitsfreie Überleben dar?
- Würden zusätzliche Lymphknoten (mit oder ohne Befall), welche im Rahmen der AD gewonnen werden, die adjuvante Therapiewahl verändern?

Ad 1) Lokale Sicherheit ohne axilläre Dissektion bei Mikrometastasierung

Axilläre Rezidive sind oft nur schwer operabel, auch ist die erfolgreiche Operation eines axillären Rezidives oft mit schwerwiegenden und langwierigen Nebenwirkungen assoziiert. Neben den zu erwartenden Parästhesien und Dys-

Aus dem <sup>1</sup>Comprehensive Cancer Center; <sup>2</sup>Klinische Abteilung für Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin 1; <sup>3</sup>Institut für Pathologie; <sup>4</sup>Universitätsklinik für Strahlentherapie; <sup>5</sup>Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien

**Korrespondenzadresse:** PD Dr. Rupert Bartsch, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Klin. Abteilung für Onkologie, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-mail: rupert.bartsch@meduniwien.ac.at

ästhesien sind hier auch schwerwiegende Lymphödeme keine Seltenheit.

Tatsächlich ist jedoch die Wahrscheinlichkeit eines axillären Rezidives im konkreten Fall sehr gering: Die Patientin erhält eine Ganzbrustbestrahlung – damit wird im Regelfall auch das Level I–II der Lymphknoten eine wirksame Strahlendosis erhalten. Zusätzlich wird die Rate lokaler Rezidive bei adjuvanter Therapie mit Trastuzumab (s. HERA [1]) und endokriner Therapie weiter reduziert. Konkret können zwei prospektive Datensätze in dieser Frage herangezogen werden: In der Aufarbeitung der Mikrometastasen von NSABP-32 konnte deutlich gezeigt werden, dass Patientinnen mit sogenannten „okkulten“ Metastasen ein verschwindend geringes Risiko für das Auftreten eines Lokalrezidivs haben [2]. Nach 60 Monaten finden sich in der Mikrometastasen-Gruppe 1,1 % Lokalrezidive. Die Anzahl der tatsächlichen axillären Rezidive im Gesamtkollektiv von NSABP-32 ist zwar nicht angegeben, in der Erstpublikation finden sich jedoch nur 0,3 % axilläre Rezidive nach Sentinellymphknoten-Biopsie. Einen zweiten prospektiven Datensatz liefert die Studie ACOSOG-Z0011 [3]: In jener Patientinnengruppe mit positivem Sentinel ohne AD ist auch nach über 5 Jahren die axilläre Rezidivrate mit lediglich 0,5 % sehr niedrig. Insgesamt erscheint also das axilläre Rezidivrisiko v.a. in Zusammenschau mit der adjuvanten Therapie deutlich unter 0,5 % nach 5 Jahren zu liegen.

Ad 2) Beeinflusst die minimale Tumorlast des Sentinels das krankheitsfreie Überleben?

Eine Reihe sehr zuverlässiger Datensätze bescheinigt, dass sowohl für die isolierte Tumorzelle wie auch für die Mikrometase gilt: Auch ein minimaler Befall des Lymphknotens deutet auf die biologische Möglichkeit des Tumor zur Metastasierung hin. Tatsächlich konnte etwa in der MIRROR-Stu-

die [4] belegt werden, dass sowohl die Mikrometastase wie auch die isolierte Tumorzelle das krankheitsfreie Überleben nach 5 Jahren um ca. 8–10 % verschlechtert. Dieses Phänomen tritt jedoch nur bei Abwesenheit von adjuvanter Therapie auf. V.a. die Strahlentherapie, jedoch auch die endokrine Therapie gleichen diesen Effekt wieder aus. Beispielhaft wurde der Einfluss der adjuvanten Therapie auf das Überleben in der bereits genannten NSABP-32-Arbeit von Weaver et al. untersucht [2]. Es zeigt sich, dass bei der konkreten Patientin der prognostische Einfluss der Mikrometastase in Anwesenheit von Strahlen- und Immuntherapie gering ist.

Ad 3) Verändern zusätzlich gefundene Lymphknoten die Wahl der adjuvanten Therapie?

Wie im Abschnitt zur medizinischen Onkologie ausgeführt, richtet sich die Wahl der adjuvanten Therapie immer mehr nach den biologischen Eigenschaften des Tumors und immer weniger nach der Tumorausdehnung bzw. Lymphknotenmetastasierung. Der Evidenz-basierte Beweis findet sich in einer großen prospektiven Studie, welche die axilläre Dissektion gegen die axilläre Bestrahlung bei positivem Sentinel randomisiert hat. AMAROS [5] zeigt keinen Unterschied in der Gabe adjuvanter Therapien in Abhängigkeit von der Therapiegruppe. Damit erscheint auch von dieser Seite eine axilläre Dissektion nicht als sinnvoll.

Zusammenfassend ist durch Wegfall der AD mit einem minimal erhöhten axillären Risiko zu rechnen. Allerdings sind diese Rezidive im konkreten Fall eine Seltenheit und anhand der vorliegenden Zahlen kann nicht die Indikation zur AD gestellt werden. Es ist durch eine AD weder eine Verbesserung der Rezidivrate noch eine positive Beeinflussung des Überlebens zu erwarten. Insgesamt kann dieser Patientin ein erneuter chirurgischer Eingriff und die daraus resultierende Morbidität erspart werden.

## ■ Pathologie

Die histologische Untersuchung des Tumorgewebes ergab ein invasives, niedrig differenziertes, duktales Mammakarzinom. Beim Grading werden drei Merkmale der Differenzierung quantitativ und qualitativ beurteilt. Im vorliegenden Fall bestand das Tumorgewebe vorwiegend aus soliden Zellnestern, mit rudimentärer glandulärer Differenzierung. Die Tumorzellen besaßen hochgradig polymorphe Zellkerne mit einer hohen Mitosefrequenz (11 Mitosen/10 high power field/HPF).

Der Durchmesser des invasiven Karzinoms betrug 8 mm, einem pT1b-Stadium entsprechend. Peritumoral konnte eine Lymphangiosis carcinomatosa identifiziert werden (L1). Blutgefäßeinbrüche wurden nicht gefunden (V0). Das Tumorgewebe war von allen Resektionsrändern > 5 mm entfernt.

Immunhistochemische Untersuchungen wurden mit einem automatisierten Färbesystem mit den vom Hersteller emp-

fohlenen Antikörpern gegen Östrogen-Rezeptor (ER), Progesteron-Rezeptor (PR), HER2 und Ki67 durchgeführt. Der Tumor exprimierte weder ER noch PR (jeweils 0 %). Für HER2 zeigten 50 % der Tumorzellen ein schwaches, aber zirkumferentielles membranständiges Signal, einem 2<sup>+</sup>-Score entsprechend. Eine konkomitant durchgeführte Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) nach Beurteilung von 50 Zellen des invasiven Karzinomgewebes ergab eine Amplifikation des HER2-Gens mit einer HER2/CEP17 Ratio von 3,12. Der Ki67-Proliferationsindex des Karzinoms betrug 40 %.

Bei der Gefrierschnittuntersuchung der beiden Sentinellymphknoten wurden keine Tumorzellen identifiziert. Nach paraffinhistologischer und immunhistochemischer Aufarbeitung wurden in einem Lymphknoten in der 6.–8. Schnittebene Tumorzellgruppen mit einem Durchmesser von 0,5 mm gefunden, einer Mikrometastase entsprechend. Der zweite Lymphknoten blieb tumorfrei. Somit lautet das Lymphknotenstadium pN1mi (1/2, sn).



## ■ Innere Medizin/Medizinische Onkologie

### Spezifischer Diskussionspunkt

Aufgrund der geringen TumorgroÙe (pT1b, 8 mm) und der minimalen Lymphknotenbeteiligung (pN1misn mit einer singulären Mikrometastase) erscheint die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie auf den ersten Blick nicht eindeutig gegeben. Seitens der medizinischen Onkologie soll also diskutiert werden, warum der Patientin dennoch die Durchführung einer adjuvanten Chemo-Immuntherapie empfohlen wurde.

### Einleitung

Die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie ergibt sich aus unterschiedlichen Faktoren, zu denen traditionell klinische Aspekte wie TumorgroÙe und Lymphknotenbeteiligung gezählt werden, die letztlich das klinische Tumorstadium definieren. Auch wenn ein positiver Lymphknotenstatus weiterhin als wichtiger prognostischer Marker angesehen wird, hat sich im Verlauf der vergangenen Jahre das Interesse auf biologisch definierte Risikofaktoren gerichtet. Dabei ist zu bedenken, dass „Brustkrebs“ heute als Überbegriff für eine heterogene Erkrankungsgruppe verstanden wird, wobei die einzelnen Subtypen deutliche Unterschiede in Hinblick auf Genese, Therapieansprechen und Prognose aufweisen [6]. Während bei hochgradig hormonabhängigen Tumoren – gemeint sind damit Tumore mit starker Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptor – mit niedrigem Grading und niedrigem Proliferationsindex die endokrine Therapie meist die alleinige adjuvante Behandlung darstellt, wird bei anderen Subtypen oft der Einsatz einer Chemotherapie überlegt. Dabei werden neuerlich Faktoren wie das klinische Tumorstadium, Expression von Hormonrezeptoren, Grading und Proliferation sowie der HER2-Status zur Entscheidungsfindung herangezogen [7]. Bei HER2-positiven Formen des Mammakarzinoms ist darüber hinaus der Einsatz des monoklonalen Antikörpers in der adjuvanten Therapie über einen Zeitraum von 52 Wochen etabliert, da dadurch eine deutliche Reduktion der brustkrebspezifischen Mortalität erreicht werden konnte.

### Existiert eine Standardchemotherapie?

Eine Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) konnten aufzeigen, dass durch eine adjuvante Chemotherapie das Risiko für einen Erkrankungsrückfall um 24 % reduziert werden kann, das Risiko, an Brustkrebs zu versterben, sinkt um etwa 15 % [8]. Aus historischen Gründen existiert bis heute kein einheitliches Standardregime, in Anbetracht der biologischen Heterogenität des Mammakarzinoms muss auch hinterfragt werden, ob ein singuläres Regime für alle Subtypen geeignet sein kann.

Bonadonna et al. etablierten CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil) in den 70er Jahren des vergangenen Jahrhunderts als erste Standardchemotherapie zur adjuvanten Behandlung des frühen Brustkrebses [9, 10]. Beginnend in den 1980er Jahren konnte in mehreren klinischen Studien eine Überlegenheit Anthrazyklin-basierter Schemata gegenüber CMF nachgewiesen werden. Dies spiegelte sich in einer Metaanalyse der EBCTCG wider: So konnte eine bescheidene, jedoch signifikante Reduktion der

brustkrebspezifischen Mortalität um absolut 4 % nach 10 Jahren bei Verwendung eines Anthrazyklins im adjuvanten Setting nachgewiesen werden [11]. Bei Verwendung Anthrazyklin-basierter Regime ist es jedoch notwendig, auf eine ausreichende Dosierung zu achten. Während bei Verabreichung von Doxorubicin keine Steigerung der Wirksamkeit durch eine Steigerung der Dosis über 60 mg/m<sup>2</sup> erzielt werden konnte [12], konnte für Epirubicin eine höhere Wirksamkeit bei Dosen jenseits von 60 mg/m<sup>2</sup> nachgewiesen werden. Heute gilt daher das „französische“ FEC-Schema (5-Fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup>, Epirubicin 100 mg/m<sup>2</sup>, Cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup>) als das optimale Anthrazyklin-basierte Therapieregime [13].

Beginnend in den 1990er Jahren wurde schließlich begonnen, die Rolle der Taxane im adjuvanten Setting zu untersuchen. Taxane sind eine Gruppe von Substanzen, die mit der  $\beta$ -Untereinheit von Tubulin interagieren und dadurch eine Polymerisierung von Tubulin induzieren. Daraus resultiert eine Hemmung der Zellzyklusprogression in der G2/M-Phase, was letztlich zum Zelltod führt [14]. Nach zahlreichen klinischen Studien, die auf Grund ihres unterschiedlichen Designs nicht immer vergleichbar sind, ist heute bei nodal-positiven Patientinnen eine sequentielle Verabreichung von Anthrazyklinen und Taxanen üblich, wobei sowohl sechs, als auch acht Therapiezyklen verabreicht werden können [15]. Bei Frauen ohne axilläre Lymphknotenbeteiligung hingegen wird gelegentlich auf ein Taxan verzichtet, da in dieser Situation bislang kein Überlebensvorteil gegenüber einer alleinigen Anthrazyklin-basierten Therapie aufgezeigt werden konnte [16]. Dabei ist es wichtig festzuhalten, dass nicht jedes Taxan-haltige Schema einen Vorteil gegenüber einem optimalen Anthrazyklin-basierten Regime aufweist, wie in der kanadischen Studie MA.21 gezeigt werden konnte [17]. Daher sollte eine drei-wöchentliche Verabreichung von Paclitaxel eher vermieden werden, da solche Regime einem wöchentlichen Verabreichungsschema von Paclitaxel oder einer dreiwöchentlichen Docetaxel-Gabe unterlegen sind.

### Indikation zur Chemotherapie?

Sofern eine HER2-negative Erkrankung vorliegen würde, würde im vorliegenden Fall mit großer Wahrscheinlichkeit von einer Chemotherapie Abstand genommen werden. In einem solchen Fall würde ein so genannter Triple-negativer Tumor vorliegen, also eine Form des Brustkrebses, die weder Östrogen- noch Progesteronrezeptor noch den HER2-Rezeptor exprimiert. Diese Tatsache, ebenso wie das hohe Grading und der Proliferationsindex, würden zwar für eine adjuvante Chemotherapie sprechen, doch würde bei fehlender Lymphknotenbeteiligung (pN1a mi beim Vorliegen einer Mikrometastase) und auf Grund der geringen TumorgroÙe (pT1b) das Rückfallsrisiko insgesamt als mäßig eingestuft werden. Anders sieht die Situation in hier besprochenen Fall aus: Auf Grund des positiven HER2-Status wird die Patientin in eine Hochrisikogruppe eingestuft und sollte folglich eine adjuvante Chemotherapie erhalten.

### Adjuvante Therapie HER2-positiver Tumore

HER2 ist ein Wachstumsfaktorrezeptor aus der EGFR-Familie, der mit einem besonders aggressiven Erkrankungs-

verlauf assoziiert ist und bei rund 15 % aller Brustkrebsfälle überexprimiert wird [18]. Trastuzumab ist ein monoklonaler humanisierter Antikörper, der an die extrazelluläre Domäne von HER2 bindet und über verschiedene Mechanismen den Untergang der Tumorzelle bewirkt (Review: [19]). Im palliativen Setting gelang es, durch Kombination von Trastuzumab mit Taxanen eine Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie zu erzielen [20]. Folglich wurden Anfang der 2000er Jahre eine Reihe von Studien initiiert, die die Rolle von Trastuzumab in der adjuvanten Therapie evaluierten.

Bislang liegen die Ergebnisse von sechs prospektiv randomisierten Phase-III-Studien vor, wobei eine (FinHer), auf Grund der kurzen Behandlungsdauer von lediglich 9 Wochen eine Sonderrolle einnimmt und hier nicht näher beleuchtet werden soll [21].

In zwei amerikanischen Studien, NSABP B-31 und NCCTG-N9831, erfolgte ein Vergleich der amerikanischen Standardchemotherapie, 4× AC gefolgt von 4× Paclitaxel 3-wöchentlich oder 12× Paclitaxel wöchentlich, mit der gleichen Behandlung in Kombination mit Trastuzumab, wobei der Antikörper bereits konkomitant zu Paclitaxel verabreicht wurde. In einer gemeinsamen Auswertung dieser Studien konnte eine signifikante Verbesserung von progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben in der Trastuzumab-Gruppe nachgewiesen werden [22]. NCCTG-N9831 hatte darüber hinaus einen dritten Therapiearm, in dem der Antikörper erst nach Abschluss der Chemotherapie verabreicht wurde. Dieser Therapiearm scheint jedoch eine geringere Wirksamkeit im Vergleich zur konkomitanten Therapie aufzuweisen [23].

In BCIRG006, einer internationalen Studie, wurde ähnlich den amerikanischen Protokollen eine Chemotherapie mit 4× AC gefolgt von 4× Docetaxel mit selbiger Chemotherapie in Kombination mit Trastuzumab verglichen. Besonders attraktiv erschien jedoch ein Anthrazyklin-freier dritter Arm, in dem eine Kombinationstherapie aus Docetaxel, Carboplatin und Trastuzumab (TCH) verabreicht wurde. Beide Trastuzumab-Arme waren dem Standardarm signifikant überlegen, weshalb TCH oft als wertvolle Option bei kardial vorbelasteten Patientinnen angesehen wird [24].

HERA, ein Protokoll unter europäischer Führung, wählte aus pragmatischen Gründen einen sequentiellen Ansatz, da im Unterschied zu Nordamerika hierorts kein definiertes Standardchemotherapieregime existiert. Wie bei den zuvor besprochenen Studien zeigte sich in HERA ein signifikanter Vorteil für die Patientinnen, die nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie zusätzlich eine Immuntherapie mit Trastuzumab erhalten hatten, auch wenn dieser Effekt möglicherweise etwas geringer als bei konkomitanter Gabe von Trastuzumab und Chemotherapie auszufallen scheint [1].

Zuletzt wurde die Ergebnisse der französischen Studie PACS04 präsentiert. Ähnlich wie HERA wies auch dieses Protokoll ein sequentielles Design auf. Im Unterschied zu allen anderen adjuvanten Protokollen konnte in dieser Studie kein Vorteil für die Trastuzumab-Gruppe nachgewiesen

werden [25]. Die Ursache dieses Resultates ist bislang nicht geklärt, das Ergebnis wird meist als weiterer Hinweis dafür interpretiert, dass eine konkomitante Verabreichung von Trastuzumab und Taxanen der sequentiellen Strategie überlegen ist.

### Indikation zur Therapie bei kleinen Tumoren

In den hier vorgestellten klinischen Studien konnte klar gezeigt werden, dass durch den Einsatz von Trastuzumab im adjuvanten Setting Rezidivrate und Mortalität signifikant gesenkt werden können. Dabei ist jedoch zu bedenken, dass letztlich nur Tumore mit einer Größe von mindestens 1 cm (also pT1c) in die Protokolle eingeschlossen werden konnten. Woraus aber ergibt sich die Indikation zur Therapie bei kleineren Tumoren?

Insgesamt ist der Anteil des HER2-positiven Subtyps bei kleinen Tumoren gering und wird mit rund 8 % angegeben [26]. Rakhit et al. konnten dennoch bereits 2008 in einem Sample von 2000 Patientinnen mit Tumoren < 1 cm zeigen, dass Frauen mit HER2-positivem Brustkrebs ein fünffach höheres Rezidivrisiko aufwiesen (HR 5,09 [95 % CI: 2,56–10,14;  $p < 0,0001$ ]), das Risiko für Fernmetastasen war sogar achtfach erhöht (HR 7,81 [95 % CI: 3,17–19,22;  $p < 0,0001$ ]) [27]. Eine rezente Übersichtsarbeit von Jörger et al. bestätigt diesen Trend: In den untersuchten Studien fand sich konsistent auch bei kleinen HER2-positiven Tumoren ein erhöhtes Rückfallsrisiko [26]. Aus dieser Tatsache kann gefolgert werden, dass der aggressiven Biologie des HER2-positiven Subtyps eine größere Bedeutung beizumessen ist als der scheinbar guten Prognose, bedingt durch den kleinen Primärtumor.

### Sequentielle oder konkomitante Therapie?

Eine wichtige Frage, die sich aus den verschiedenen Designs der vorgestellten adjuvanten Studien ergibt, ist die nach dem optimalen Beginn einer Trastuzumab-Therapie. Während in HERA, PACS04 sowie in einem der Arme von NCCTG-N9831 die Antikörpertherapie erst nach Abschluss der adjuvanten Chemo- und Strahlentherapie begonnen wurde, erfolgte in den anderen Studien eine konkomitante Verabreichung von Trastuzumab mit einem Teil der Chemotherapie. Daraus ergaben sich mehrere potentielle Vorteile. Eine konkomitante Verabreichung von Trastuzumab mit Chemotherapie ermöglicht einen möglichst frühzeitigen Einsatz des Antikörpers, was möglicherweise das Auftreten von Frührezidiven verhindern kann. Weiters kann der potentielle Synergismus zwischen beiden Behandlungsmodalitäten optimal ausgenutzt werden [28]. Ein weiterer Aspekt, der für eine konkomitante Verabreichung spricht, ist die Tatsache, dass Trastuzumab auf Grund seines Wirkmechanismus auch ein Radiosensitizer sein dürfte, also die Wirksamkeit einer adjuvanten Strahlentherapie verbessern kann [29]. Dem steht ein erhöhtes Risiko für eine relevante Kardiotoxizität bei Verabreichung von Anthrazyklinen und Trastuzumab in einem engen zeitlichen Zusammenhang gegenüber, weshalb die konkomitante Gabe eher eine Option für Patientinnen ohne kardiale Risikofaktoren darstellt.

Unter Betrachtung aller bislang vorliegenden Studienergebnisse zur adjuvanten Immuntherapie mit Trastuzumab scheint

die Konkomitanz der Sequenz überlegen zu sein. So war der sequentielle Arm der amerikanischen Studie NCCTG-N9831 dem konkomitanten Arm unterlegen [23], ebenso war das französische Protokoll PACS04 (das ebenfalls ein sequentielles Design aufwies) die einzige Studie, die keinen Vorteil einer adjuvanten Trastuzumab-Therapie nachweisen konnte [25].

### Empfehlung

Auf Grund der vorliegenden Studienergebnisse ergab sich für das interdisziplinäre Tumorboard die Indikation zur

adjuvanten Chemo-Immuntherapie. Bei kleinem HER2-positiven Tumor wurde eine sequentielle Behandlung mit Anthrazyklinen und Taxanen über sechs Zyklen empfohlen (3× FEC gefolgt von 3× Docetaxel), wobei die Immuntherapie mit Trastuzumab konkomitant zu Docetaxel begonnen werden sollte, vorausgesetzt, dass es unter FEC zu keinem signifikanten Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion gekommen ist. Im Anschluss wäre eine Fortsetzung der Immuntherapie über einen Zeitraum von insgesamt 52 Wochen geplant.

## ■ Strahlentherapie

### Spezifischer Diskussionspunkt aus radioonkologischer Sicht

Die Strahlentherapie ist aus heutiger Sicht fixer Bestandteil einer radikalen brusterhaltenden Therapie jedes Mammakarzinoms. Die Diskussion über den Einsatz einer radioonkologischen Behandlung betrifft heute weniger die Frage, ob eine Bestrahlung überhaupt indiziert ist, sondern vor allem, mit welcher Technik sowie mit welcher Gesamtdosis bestrahlt werden soll und ob eine zusätzliche Aufsättigung im Bereich des ehemaligen Tumors notwendig ist oder nicht.

### Einleitung

Die adjuvante Strahlentherapie des frühen invasiven Karzinoms ist notwendiger Bestandteil eines brusterhaltenden Behandlungskonzepts. In den 1980er Jahren konnten mehrere große randomisierte Studien nachweisen, dass die Tumorektomie mit begleitender postoperativer Strahlentherapie einer Mastektomie bezüglich des Überlebens gleichwertig ist [30–32]. Das Weglassen einer radioonkologischen Behandlung nach brusterhaltender Operation ist stets mit einer Verschlechterung der lokoregionären Kontrolle verbunden. Selbst in einem hochselektierten Patientinnenkollektiv mit niedrigem Risiko für Lokalrezidive konnte bis dato keine Subgruppe identifiziert werden, bei der es im Falle eines Verzichts auf eine adjuvante Strahlentherapie nicht zu einem Anstieg der Lokalrezidivrate gekommen wäre. Der mögliche Verzicht auf eine adjuvante Bestrahlung muss daher individuell im interdisziplinären Tumorboard besprochen werden.

### Technik

Als Zielgebiet der Ganzbrustbestrahlung gilt primär das Restbrustgewebe inklusive der darunter liegenden Thoraxwand. In dem aktuell diskutierten Fall ist eine Bestrahlung des regionalen Lymphabflusses nicht indiziert, da lediglich eine singuläre Mikrometastase gefunden wurde und die Patientin daher von einer Lymphabflussbestrahlung keinen Benefit hätte. Die Ganzbrustbestrahlung wird als konventionell fraktionierte Bestrahlung bis zu einer Gesamtdosis (GD) von 50–50,5 Gy bei einer Einzeldosis von 1,8–2 Gy täglich, 5× pro Woche, durchgeführt. Heute erfolgt die Bestrahlung üblicherweise mittels hochenergetischer Photonen.

### Gibt es Alternativen zur konventionell fraktionierten Ganzbrustbestrahlung?

Um den Behandlungszeitraum und vor allem die Anzahl der Fraktionen, d.h. Einzelbestrahlungen, zu reduzieren, wird das Behandlungsschemata der Hypofraktionierung mit höheren Einzeldosen und dafür verkürzter Behandlungsdauer diskutiert. In Großbritannien wurde in der START-Trials-Group ein Schema mit 13× 3,2 Gy bis zu einer GD von 41,6 Gy und 15× 2,67 Gy bis zu einer GD von 40 Gy in Studien untersucht [33, 34]. Im kanadischen Konzept wurde mit einer GD von 42,4 Gy bei 16× 2,65 Gy behandelt [35]. Die Datenlage spricht derzeit für eine ausgezeichnete lokale Kontrolle und kosmetische Resultate, beides vergleichbar mit dem konventionell fraktionierten Schema.

Neben der externen Ganzbrustbestrahlung kann bei selektierten Patientinnen mit *per se* niedrigem lokalem Rezidivrisiko eine Teilbrustbestrahlung durchgeführt werden [36]. Der Vorteil dieser Methode ist eine deutlich geringere Gesamtbehandlungszeit von 5 Tagen bei massiv reduziertem Bestrahlungsvolumen, da nur mehr das ehemalige Tumorbett inklusive Sicherheitssaum bestrahlt wird. Langzeitdaten liegen derzeit nur für die interstitielle Brachytherapie vor. Bei der hier besprochenen Patientin ist eine Teilbrustbestrahlung aufgrund der pathologisch beschriebenen Lymphangiomas carcinomatosa (L1) jedoch strikt abzulehnen.

### „Boosttherapie“ – ja oder nein?

Bei der Boosttherapie handelt es sich um eine zusätzliche Dosisaufsättigung unmittelbar im Bereich des ehemaligen Tumorbettes, die entweder mittels Elektronen/Photonen von außen oder mittels interstitieller Brachytherapie von innen durchgeführt werden kann. Die signifikante Wertigkeit dieser kleinvolumigen Dosisaufsättigung konnte vor allem für Frauen bis zum fünfzigsten Lebensjahr durch Bartelink et al. eindrucksvoll gezeigt werden [37], wobei bei allen Altersgruppen ein Benefit hinsichtlich der lokalen Kontrolle nachgewiesen werden konnte. Bei oberflächlich gelegenen Tumoren ist eine perkutan durchgeführte Boostbestrahlung indiziert, bei tiefer liegenden Tumoren empfiehlt sich an erster Stelle die interstitielle Brachytherapie. Die empfohlene Dosis für die Boostbestrahlung ist risikoadaptiert und liegt zwischen 12–20 Gy EQD. Zeigt sich wie beim diskutierten Fall eine Lymphangiomas carcinomatosa und ein hohes Grading (G2–G3), sollte zur Minimierung des lokalen Rezi-

diversifikos auch bei älteren Patientinnen (> 50 Jahre) unbedingt eine lokale Boosttherapie durchgeführt werden.

**Empfehlung**

Auf Grund der derzeitigen Datenlage ergab sich für das interdisziplinäre Tumorboard die Indikation zur postoperati-

ven Ganzbrustbestrahlung mittels Photonen bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gy bei einer Einzeldosis von 2 Gy. Anschließend soll eine lokale Dosisaufsättigung des ehemaligen Tumorbettes mittels interstitieller Multikatheter-Brachytherapie mit einer einmaligen Applikation von 10 Gy erfolgen.

**Zusammenfassung**

Im vorliegenden Artikel wurde der Fall einer 52jährigen Patientin mit Brustkrebs im Frühstadium besprochen. Diskussionspunkte ergeben sich aus dem Vorliegen einer singulären Mikrometastase in einem von zwei entnommenen Sentinellymphknoten, was jedoch nach derzeitiger Interpretation nicht mehr als Indikation zur axillären Dissektion gewertet wurde. Ein weiterer Aspekt ist die fragliche Indikation zur Chemotherapie bei kleinen Tumoren, die sich im spe-

ziellen Fall nach Ansicht der Behandler aus dem positiven HER2-Status ergab. Gerade in dieser Hinsicht ist es von entscheidender Bedeutung, dass eine entsprechende Qualität der histopathologischen Aufarbeitung gewährleistet ist, da nur Patientinnen mit HER2-positiven kleinen Tumoren eine Chemotherapie erhalten sollten. Auf Grund der brusterhaltenden Operation ergab sich eine klare Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie, die als konventionell fraktionierte Ganzbrustbestrahlung mit Brachytherapieboost durchgeführt wird.

**Literatur:**

1. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659–72.
2. Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN, et al. Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 412–21.
3. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305: 569–75.
4. de Boer M, van Deurzen CH, van Dijk JA, et al. Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 653–63.
5. Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G, et al. Role of axillary clearance after a tumor-positive sentinel node in the administration of adjuvant therapy in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 731–7.
6. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast cancer. *Nature* 2000; 406: 747–52.
7. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009; 20: 1319–29.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of randomized trials. *Lancet* 1998; 352: 930–42.
9. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976; 294: 405–10.
10. Bonadonna G, Valagussa P. Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *N Engl J Med* 1981; 304: 10–5.
11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687–717.
12. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 976–83.
13. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5664–71.
14. Rowinsky EK, Cazenave LA, Donehower RC. Taxol: A novel investigational antimicrotubule agent. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1247–59.
15. Bartsch R, Steger GG. Adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Magazine of European Medical Oncology* 2008; 1: 91–8.
16. Martín M, Seguí MA, Antón A, et al. Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 2200–210.
17. Burnell MJ, Levine MN, Chapman JA, et al. Cyclophosphamide, epirubicin, and Fluorouracil versus dose-dense epirubicin and cyclophosphamide followed by Paclitaxel versus Doxorubicin and cyclophosphamide followed by Paclitaxel in node-positive or high-risk node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 77–82.
18. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177–82.
19. Bartsch R, Wenzel C, Steger GG. Trastuzumab in the management of early and advanced stage breast cancer. *Biologics* 2007; 1: 5.
20. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783–92.
21. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 809–20.
22. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673–84.
23. Perez, Suman VJ, Davidson NE, et al. Results of chemotherapy alone, with sequential or concurrent addition of 52 weeks of Trastuzumab in the NCCTG N9831 HER2-positive adjuvant breast cancer trial. *Cancer Res* 2009; 69 (Suppl 1): Abstr 80.
24. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2neu positive early breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100 (Suppl 1): Abstr 52.
25. Spielmann M, Roché H, Delozier T, et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6129–34.
26. Joergler M, Thürlimann B, Huober J. Small HER2-positive, node-negative breast cancer: who should receive systemic adjuvant treatment? *Ann Oncol* 2011; 22: 17–23.
27. Rakhit R, Broglio K, Peintinger F, et al. Significant increased recurrence rates among breast cancer patients with HER2-positive, T1a,bN0M0 tumors. *Cancer Res* 2008; 96 (Suppl 2): 97s.
28. Pegram M, Hsu S, Lewis G, Pietras R, et al. Inhibitory effects of combinations of HER-2/neu antibody and chemotherapeutic agents used for treatment of human breast cancers. *Oncogene* 1999; 18: 2241–51.
29. Nahta R, Yu D, Hung MC, et al. Mechanisms of disease: Understanding resistance to Her2-targeted therapy in human breast cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3: 269–80.
30. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1227–32.
31. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1233–41.
32. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1143–50.
33. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 331–41.
34. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 1098–107.
35. Whelan TJ, Kim DH, Sussman J. Clinical experience using hypofractionated radiation schedules in breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2008; 18: 257–64.
36. Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, et al. GEC-ESTRO breast cancer working group. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curietherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol* 2010; 94: 264–73.
37. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3259–65.



# Mitteilungen aus der Redaktion

## Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)