

Adjuvanter Einsatz von Trastuzumab (Herceptin®) beim primären Mammakarzinom – aktuelle Datenlage und Bewertung der Stellungnahme des Kompetenz Centrums Onkologie des MDK Nordrhein

J. Huober¹
C. Jackisch²
M. Untch³
V. Möbus⁴
D. Wallwiener¹
M. Kaufmann⁵
G. von Minckwitz^{5,6}

Adjuvant Therapy with Trastuzumab (Herceptin®) in Primary Breast Cancer

Zusammenfassung

Es liegen die Ergebnisse von vier randomisierten multizentrischen internationalen Studien vor, die den adjuvanten Einsatz von Herceptin beim primären HER2-neu positiven Mammakarzinom überprüft haben. Dabei zeigte sich in allen vier Studien, dass durch die adjuvante Herceptintherapie über ein Jahr schon nach kurzer Nachbeobachtungszeit das rezidivfreie und metastasenfreie Überleben und in einer Auswertung auch das Gesamtüberleben verbessert werden konnte. Design und Ergebnisse der einzelnen Studien werden dargestellt. Die Empfehlungen der Organkommission Mamma und anderer nationaler und internationaler Fachgesellschaften zur adjuvanten Herceptintherapie werden berichtet sowie die unterschiedliche Bewertung dieser Studien durch das Kompetenzzentrum Onkologie kommentiert.

Schlüsselwörter

Mammakarzinom · Herceptin · adjuvante Therapie

Abstract

The results of four randomized international multicentric trials evaluating the therapeutic benefit of Herceptin in the adjuvant treatment of HER2-neu positive primary breast cancer have been reported. These reports showed that even after short term follow up one year of Herceptin resulted in improved disease free, metastases free and overall survival. Design and results of these four studies and the recommendations of national and international societies for the use of Herceptin in the adjuvant setting will be discussed.

Key words

Breast cancer · Herceptin · adjuvant therapy

Auf der diesjährigen Jahrestagung der Amerikanischen Gesellschaft für Klinische Onkologie (ASCO) wurden die ersten Ergebnisse von drei randomisierten multizentrischen Studien vorgestellt, die die Wertigkeit des adjuvanten Einsatzes von Herceptin in der Behandlung des primären Mammakarzinomes überprüften. In einer Pressemitteilung vom 13.9.05 wurden die ersten

Daten der vierten adjuvanten „Herceptinstudie“ (BCIRG-006-Studie) kommuniziert. Im Gegensatz zur HERA-Studie war bei den anderen Studiengruppen (NSABP-B 31, NCCTG 9831, BCIRG 006) ein festes Chemotherapieregime festgelegt. Die Studiendesigns sind in Abb. 1 dargestellt.

Institutsangaben

¹ Univ.-Frauenklinik Tübingen

² Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikum Offenbach

³ Helios Frauenklinik, Klinikum Berlin-Buch

⁴ Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Städtisches Klinikum Frankfurt-Höchst

⁵ Univ.-Frauenklinik Frankfurt

⁶ German Breast Group, Neu-Isenburg

Korrespondenzadresse

PD Dr. Jens Huober · Universitäts-Frauenklinik · Calwerstraße 7 · 72076 Tübingen ·

E-mail: Jens.Huober@med.uni-tuebingen.de

Bibliografie

Zentralbl Gynakol 2006; 128: 30–37 © J. A. Barth Verlag in Georg Thieme Verlag KG

DOI 10.1055/s-2006-921382

ISSN 0044-4197

NSABP-B 31-Studie

In der B 31-Studie [8] wurden 1736 ausschließlich nodal positive Patientinnen zu 4×AC gefolgt von 4×Paclitaxel mit (n=864) oder ohne Trastuzumab (n=872) randomisiert. Paclitaxel wurde in der üblichen Dosierung mit 175 mg/m² über 3 Stunden alle 3 Wochen über 4 Zyklen gegeben. Im Trastuzumabarm wurde Herceptin parallel zu Paclitaxel begonnen und insgesamt über 1 Jahr wöchentlich appliziert. Die Hälfte der Patientinnen waren unter 50 Jahren und ca. 15% waren 60 Jahre oder älter. Fünfzig Prozent hatten einen ER-positiven Tumor. Primäres Studienziel war das rezidivfreie Überleben (DFS).

NCCTG 9831-Studie

Die NCCTG 9831 [6] war im Unterschied zur B 31 eine dreiarmlige Studie. Hier wurden nodal-positive oder high-risk nodal-negative Pat. (T > 1 cm und ER/PR negativ oder T > 2 cm, ER/PR positiv) mit 4×AC → 4×Paclitaxel behandelt und zu keiner Herceptintherapie (Arm A, n=979), zu Herceptin sequenziell nach beendeter Chemotherapie (Arm B, n=985) oder zu Herceptin mit Beginn schon parallel zur Paclitaxeltherapie (Arm C, n=840) randomisiert. Herceptin wurde in üblicher Dosierung über insgesamt 52 Wochen gegeben. Paclitaxel wurde in dieser Studie

mit 80 mg/m² wöchentlich über 12 Wochen appliziert. Insgesamt wurden 2804 Pat. eingeschlossen. Auch in dieser Studie waren 50% der Pat. unter 50 Jahren und 15% über 60 Jahren, 55% waren ER- u./o. PR-positiv. Nodal-negativ waren 12% (n=204). Primäres Studienziel war das DFS. Echokardiographische Kontrollen erfolgten in beiden amerikanischen Studien direkt vor Beginn der Herceptintherapie, nach 3, 6, 9 und 18 Monaten.

HERA-Studie

Auch bei der HERA-Studie [7] der Breast International Group handelte es sich um eine dreiarmlige Studie. Im Unterschied zu den amerikanischen Studien war allerdings kein bestimmtes adjuvantes Chemotherapieregime vorgegeben, so dass Pat. mit unterschiedlichen, von der Studienleitung verabschiedeten, Chemotherapieregimen (anthrazyklinhaltig, 68%; anthrazyklinfrei, 6% und Anthrazyklin-Taxan-Kombinationen, 26%) behandelt werden konnten. Die Patientinnen wurden entweder einem Beobachtungsarm (kein Herceptin nach Chemotherapie), oder einer einjährigen bzw. zweijährigen Herceptintherapie randomisiert zugeteilt. Die Zuordnung zu einem der 3 Therapiearme erfolgte nach Beendigung der Chemotherapie (spätestens 7 Wochen nach Tag 1 des letzten Zyklus) oder spätestens 6 Wochen

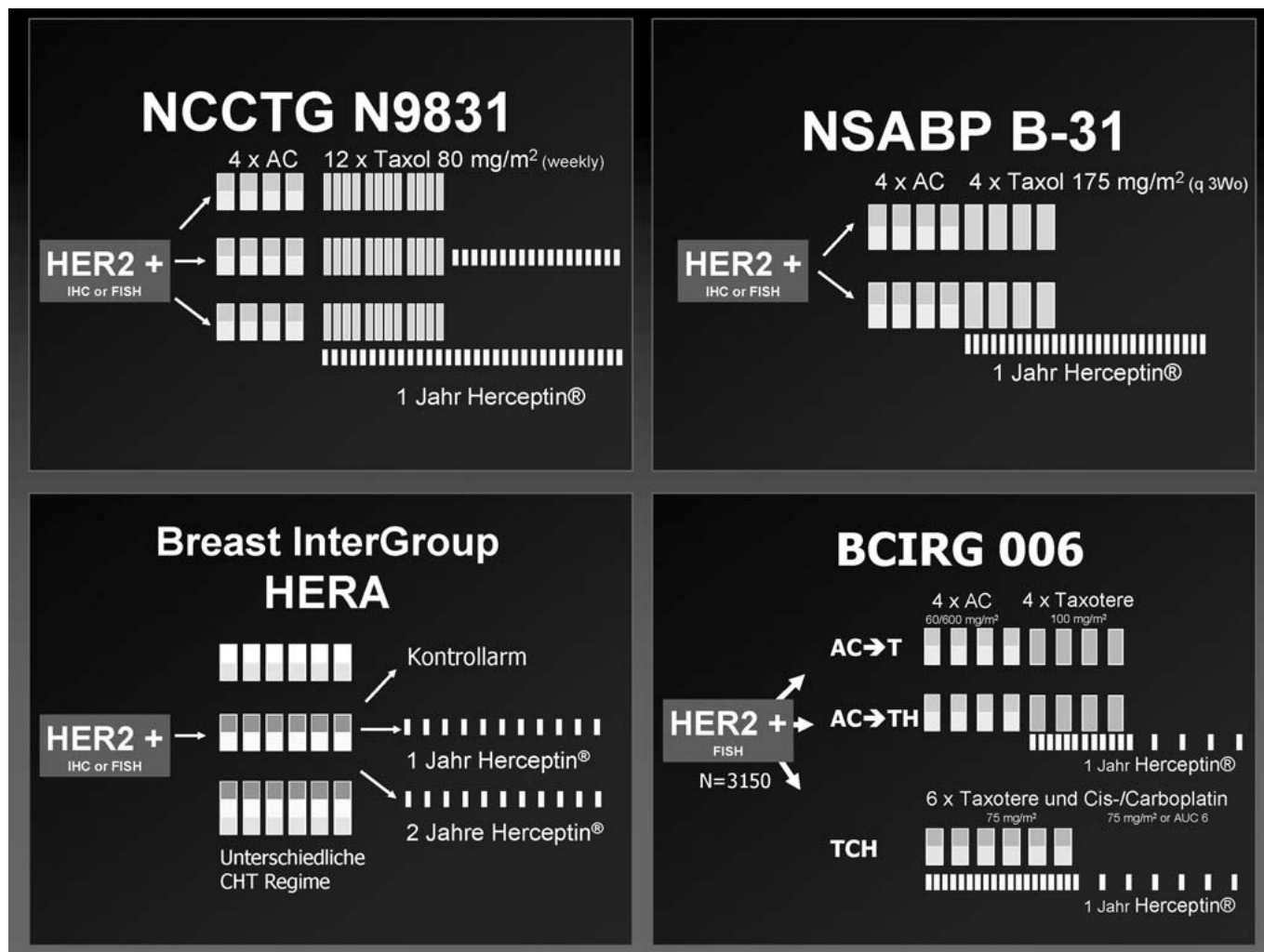


Abb. 1 Studiendesign der vier Phase-3-Studien zur Überprüfung des adjuvanten Einsatzes von Herceptin.

nach Beendigung der Strahlentherapie. Im Unterschied zu den anderen Studien erfolgte die Herceptingabe in dreiwöchigen Intervallen (loading dose 8 mg/kg KG, dann alle anderen Applikationen 6 mg/kg KG). Insgesamt wurden in die HERA Studie 5090 Pat. eingeschlossen, wobei 1693 im Beobachtungsarm, 1694 im Herceptineinjahresarm und 1694 im Herceptinzweijahresarm sind. Ungefähr 7% der Frauen waren unter 35 Jahren, 3/4 der Pat. waren zwischen 35 und 59 Jahren und 16% waren 60 Jahre und älter. Ein Drittel der Pat. waren nodal-negativ und 50% waren hormonrezeptorpositiv. Primäres Studienziel war auch das rezidivfreie Überleben. Es erfolgte ein engmaschiges kardiales Monitoring (Herzecho direkt vor Herceptintherapie und nach 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36 und 60 Monaten).

In allen drei Studien war eine normale LVEF und das Fehlen kardialer Vorerkrankungen eine Voraussetzung für die Studienteilnahme. Auch war in allen drei Studien eine HER2 Überexpression (ICH 3+ oder FISH positiv) eine Eingangsvoraussetzung, wobei die Testung in der HERA-Studie und in der B 31-Studie in Referenzlaboren erfolgte, bei der NCCTG 9381 erfolgte die Testung zentral.

BCIRG 006-Studie

Auch die BCIRG-006-Studie ist eine dreiarmlige Studie. In dieser internationalen Studie wurden nodal-positive oder high-risk nodal-negative Pat. mit HER2-Überexpression (bestimmt durch FISH-Testung) zu 4×AC → 4×Taxotere mit oder ohne Herceptin oder zu einem dritten Arm, bestehend aus 6 Zyklen einer Platin/Taxotere-Kombination, randomisiert. Herceptin wurde parallel zu Taxotere begonnen bzw. im dritten Arm von Anfang an mit der Platin/Taxotere-Kombination eingesetzt und insgesamt über 52 Wochen (weekly Schema) appliziert. Interessant an dieser Studie ist besonders der dritte Arm, der aus einer anthracyclinfreien Kombination besteht, welche bisher noch nicht in

der adjuvanten Situation eingesetzt wurde, allerdings aus den beiden Substanzen besteht, für die die optimalsten synergistischen Effekte mit Herceptin in vitro gezeigt werden konnten.

Studienergebnisse

Auf der amerikanischen Jahrestagung (ASCO 2005) wurde eine erste Zwischenanalyse der gepoolten Daten der **NSABP-B 31-Studie** und der **NCCTG-9831-Studie** [8] vorgestellt (Tab. 1). In diese Auswertung gingen die beiden Kontrollarme (4×AC → 4×Paclitaxel ohne Herceptin, n = 1679) und der Studienarm der B 31 (Herceptin parallel zu 4×Paclitaxel 175 mg/m², q 3 Wochen, n = 864) sowie der Arm C der NCCTG-9831-Studie (Herceptin parallel zu 12×Paclitaxel 80 mg/m², q 1 Woche; n = 808) ein. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren für beide Studien (mediane Nachbeobachtung B 31 2,4 Jahre und NCCTG 9831 1,5 Jahre) ergab sich ein signifikant besseres DFS für die mit Herceptin behandelten Patientinnen mit einer Verminderung der aufgetretenen Ereignisse um 52% (261 vs. 133 Ereignisse; HR 48% p = 3 × 10⁻¹²). Der absolute Nutzen zugunsten des Herceptinarms betrug 11,7% nach 3 Jahren. Weiterhin war auch das metastasenfremie Überleben signifikant besser im Herceptinarm (193 vs. 96 Ereignisse, HR 0,47%, p = 8 × 10⁻¹⁰) und auch das Gesamtüberleben war für die mit Herceptin behandelten Frauen signifikant besser (92 vs. 62 Ereignisse, HR 0,67 p = 0,015; absoluter Unterschied 2,6% nach 3 Jahren). In der Subgruppenanalyse war der Herceptinbenefit bezüglich des rezidivfreien Überlebens in beiden Studien separat (B 31, NCCTG 9831) und in allen Subgruppen zu sehen (alle Altersgruppen, alle Tumorgrößen, Hormonrezeptoren positiv oder negativ und alle Nodalgruppen, wobei bei den nodal negativen Patientinnen wegen der kleinen Fallzahlen keine statistisch signifikanten Resultate berichtet werden konnten).

Tab. 1 Zusammenfassung der Ergebnisse der vier adjuvanten Herceptinstudien
DFS: rezidivfreies Überleben, OS: Gesamtüberleben, HR: Hazard ratio, CHF: Kardiale Ereignisse

	n Pat. (nod.-neg.)	F-up (Jahre)	DFS 2/3* Jahre (%)	DFS HR	OS HR	CHF (*nur B 31)
B 31/NCCTG	3351					
AC → Pac	1679	2	75 ⁺	–	–	0,8*
AC → Pac + H	1672 (6%)		87 ⁺	0,48	0,67	4,1*
NCCTG	2804	1,5				
AC → Pac	979			–	–	0
AC → Pac → H	985			0,87 (ns)	0,85 (ns)	2,2
AC → Pac + H	840 (12%)			0,55		3,3
HERA	3387	1				
CHT	1693		77	–	–	0
CHT → H	1694 (33%)		86	0,54	0,76 (ns)	0,5
BCIRG 006	3222					
AC → Doc				–		0,9
AC → Doc + H				0,49		2,6
Platin/Doc + H				0,61		1,0

Kardiale Sicherheit

In der B31-Studie [10] betrug die kumulative Inzidenz (3 Jahre nach Tag 1 von Zyklus 5) kardialer Ereignisse (NYHA III/IV oder kardial bedingter Todesfall) 4,1% im Herceptinarm und 0,8% im Kontrollarm. Weiterhin zeigte sich, dass bei den meisten Patientinnen die kardialen Symptome nach 6 Monaten zurückgebildet waren (von 27 über zumindest 6 Monate nach Auftreten der Herzinsuffizienz nachbeobachteten Patientinnen waren 26 asymptomatisch). Die meisten kardialen Nebenwirkungen waren unter der Herceptintherapie aufgetreten und nach Beendigung der Herceptintherapie waren kaum noch neue kardiale Nebenwirkungen zu sehen (von den 31 kardialen Ereignissen traten 3 nach Beendigung der Herceptintherapie auf). Vier Prozent der Pat. hatten nach 4 Zyklen AC eine so niedrige LVEF, dass mit Herceptin nie begonnen wurde. Von den 714 Patientinnen im Herceptinarm, für die die kompletten Behandlungsdaten vorliegen, hatten 18% während der Herceptintherapie eine kardiale Veränderung (asymptomatische Abnahme der LVEF, $n=102$ oder Symptome einer Herzinsuffizienz oder andere kardiale Probleme, $n=31$), die einen Abbruch der Herceptintherapie notwendig machte. Alter und LVEF nach 4×AC waren die wichtigsten Prädiktoren, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln (Tab. 2).

In einer zweiten Präsentation wurden die Daten der **NCCTG 9831-Studie** [6] nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von nur 1,5 Jahren vorgestellt. Für den Vergleich Arm A (Kontrolle) mit Arm C (parallel) ergab sich ein signifikant besseres DFS zugunsten der mit Herceptin behandelten Pat. (90 vs. 51 Ereignisse, HR 0,55, $p=0,005$). Vergleicht man Arm A mit Arm B (sequenziell) zeigt sich auch ein Unterschied zugunsten des Herceptinarmes, allerdings ist der Unterschied nicht so ausgeprägt und war statistisch nicht signifikant (117 vs. 103 Ereignisse, HR 0,87, $p=0,29$). Dass die sequenzielle Therapie mit Herceptin nicht wirksam ist, kann aus diesen vorläufigen Ergebnissen jedoch nicht geschlossen werden, da erst eine sehr kurze Nachbeobachtungszeit vorliegt und in der HERA-Studie diese Beobachtung nicht bestätigt werden konnte. In einer ungeplanten Interimsanalyse (vom Data monitoring committee verlangt) wurden die Daten zum Vergleich des sequenziellen Arms (Arm B) mit Arm C (parallele Gabe von Herceptin zu Paclitaxel) präsentiert. Dabei ergab sich ein signifikant besseres DFS für den Arm C (84 vs. 53 Ereignisse, HR 0,64, $P=0,0114$). Neun Monate nach Beendigung der AC-Therapie zeigten sich keine kardialen Ereignisse (Herzinsuffizienz oder Herztod) im Kontrollarm, 2,2% in Arm B und 3,3% kardiale Ereignisse in Arm C. Patientinnen in Arm C hatten zu diesem Zeitpunkt allerdings 3 Monate mehr Herceptinexposition, so dass schwer zu sagen ist, ob die gleichzeitige Gabe eine erhöhte kardiale Toxizität bedingt.

Tab. 2 Risiko der Herzinsuffizienz in der B31-Studie der NSABP in Abhängigkeit von Alter und Ausgangs-LVEF
LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

	Risiko der Herzinsuffizienz (%)	
	< 50 Jahre	≥ 50 Jahre
initiale LVEF 50–54	6,3%	19,1
initiale LVEF 55–64	2,2%	5,2%
initiale LVEF ≥ 65	0,6%	1,3%

Für die erste Zwischenanalyse der **HERA-Studie** [7] stehen die Daten der Pat. des Kontrollarms ($n=1693$) sowie der einjährigen Herceptintherapie ($n=1694$) zur Verfügung. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten ergab sich ein signifikant verbessertes DFS zugunsten der mit Herceptin behandelten Pat. (127 vs. 220 Ereignisse, HR 0,54, $p=0,0001$), was einer Risikoreduktion um 46% und einem absoluten Unterschied von 8,4% nach 2 Jahren entspricht. Auch das metastasenfremie Überleben war im Herceptinarm signifikant verbessert (89 vs. 171 Ereignisse, HR 0,49 $p<0,0001$, geschätztes metastasenfremies Überleben nach 2 Jahren 90,6 vs. 82,8%) Das Mortalitätsrisiko konnte um 24% verringert werden, wenngleich dieses Ergebnis nicht signifikant war (Tab. 1). Der Vorteil von Herceptin war unabhängig vom Nodalstatus, Hormonrezeptorstatus oder Alter und unabhängig vom Chemotherapieregime. Interessant ist, dass die Subgruppe der Pat. mit Anthrazyklin-Taxan-Vortherapie eher weniger von der nachfolgenden Herceptintherapie profitiert hat (wenngleich die Risikoreduktion des DFS noch 23% war), ähnlich wie der sequenzielle Arm B der NCCTG-9831-Studie. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von nur 1 Jahr kann aus dieser Beobachtung jedoch kein definitiver Schluss gezogen werden und wiederum nicht abgeleitet werden, dass eine Herceptintherapie nach Anthrazyklin/Taxan-Vortherapie nicht wirksam ist. Ein Abfall der LVEF um $\geq 10\%$ und unter 50% trat bei 2,2% der Pat. im Kontrollarm und 7,1% im Herceptinarm (1 Jahr) auf, wobei nur 0,5% der Pat. auch eine manifeste Herzinsuffizienz NYHA 3/4 entwickelten. Die Herceptintherapie musste bei 8,5% der Fälle (kein Rezidiv) unterbrochen werden.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse können alle Patientinnen aus dem Kontrollarm nach einer Entscheidung des internationalen Steering Committees Herceptin erhalten, unabhängig wie lange die beendete Chemo/Strahlentherapie zurückliegt. Die Möglichkeit zur Randomisierung zwischen 1 und 2 Jahren wird den Patientinnen angeboten.

In einer ersten geplanten Interimsanalyse der **BCIRG-006-Studie** zeigte sich bei 322 Patientinnen, nachdem ca. ein Drittel der erforderlichen Rezidive aufgetreten war, im Vergleich zum Kontrollarm ohne Herceptin eine Reduktion des Rezidivrisikos um 51% im Anthrazyklin/Taxotere/Herceptin-Arm und um 39% im Platin/Taxotere/Herceptin-Arm (Presseerklärung Genentech vom 13.9.2005; <http://www.gene.com>). Sehr viel versprechende Daten bezüglich der kardialen Sicherheit wurden gerade für diesen dritten Arm berichtet. Eine Herzinsuffizienz Grad 3/4 wurde bei 17 Pat. im anthrazyklinhaltigen Herceptinarm beobachtet, wogegen im Platin-Taxotere-Arm nur 4 und im Kontrollarm nur 3 Herzinsuffizienzen Grad 3/4 gesehen wurden. Auch zeigte sich eine Verringerung der LVEF-Werte $> 15\%$ am seltensten im Platin-Taxotere-Herceptin Arm (29 Fälle), im Vergleich waren 103 Fälle im anthrazyklinhaltigen Herceptinarm und 31 Fälle im Kontrollarm. Die kumulative Inzidenz klinisch bedeutsamer kardialer Ereignisse betrug jeweils 0,86% im Kontroll- und 1,04% im Platin/Taxotere Herceptin Arm, wogegen die Rate im AC → Taxotere/Herceptin-Arm 2,6% betrug. Die genauen Daten der BCIRG 006-Studie werden auf der Brustkrebskonferenz in San Antonio Dezember 2005 vorgestellt.

Empfehlungen der Organkommission Mamma 19.7.2005 (www.ago-online.org)

Voraussetzung zur adjuvanten Herceptintherapie ist der Nachweis einer HER2-Überexpression. Die Diagnostik sollte immunhistochemisch (validierte Methode wie z. B. DAKO-Test) oder anhand einer FISH-Analyse erfolgen. Die Indikation besteht bei Patientinnen mit nodal-positiver Erkrankung oder nodal-negativem Tumor, mit zusätzlichem Risikofaktor (z. B. zumindest 1 cm Tumorgroße). Applikationsweise (in Anlehnung an die aktuellen Phase-3-Studien): simultan mit Taxanen, in Folge auf eine Anthrazyklintherapie, simultane Gabe zu Strahlentherapie und endokriner Therapie möglich. Die Herceptingabe kann auch basierend auf den Ergebnissen der HERA-Studie im Anschluss an unterschiedliche Chemotherapieregime erfolgen. Für die neoadjuvante Situation ist eine Therapie im Rahmen von Studien empfohlen. Der Beginn von Herceptin in üblicher Dosierung (wöchentlich oder 3-wöchentlich) wird innerhalb 3 Monate nach Beendigung einer Radio- oder Chemotherapie über 1 Jahr empfohlen.

Empfehlungen der DGHO 21.6.2005

Nach eingehender Analyse der vorangestellten und im Internet publizierten Daten muss vom wissenschaftlichen Standpunkt her bei Patientinnen mit Brustkrebs und erb-B2-Überexpression eine mindestens einjährige adjuvante Behandlung mit Trastuzumab (Herceptin) angeraten werden.

Empfehlungen des NCCN (National Cancer Comprehensive Network, Zusammenschluss von 19 Krebsversorgungszentren in den USA) 31.5.2005

Bei Pat. mit HER2 überexprimierenden Tumor mit positiven Lymphknoten sollte Herceptin Bestandteil der adjuvanten Therapie sein.

Bei Pat. mit HER2 überexprimierenden Tumor mit negativen Lymphknoten sollte wenn der Tumor ≥ 1 cm ist die adjuvante Herceptintherapie erwogen werden.

Herceptin kann entweder parallel mit Paclitaxel als Teil des AC \rightarrow Paclitaxel-Schemas oder nach Abschluss einer Chemotherapie gegeben werden.

Herceptin sollte aufgrund der Kardiotoxizität nicht gleichzeitig mit Anthrazyklinen gegeben werden.

Herceptin sollte bei Überwachung der Herzfunktion für die Dauer eines 1 Jahres entweder wöchentlich oder alle 3 Wochen gegeben werden.

Empfehlungen des Kompetenz Centrums Onkologie 28.10.2005

Das Kompetenz Centrum Onkologie Köln erarbeitet Empfehlungen zur Begutachtung von Anträgen für eine Leistungsgewäh-

rung der gesetzlichen Krankenversicherungen für Behandlungskosten einer adjuvanten Herceptintherapie bei Pat. mit HER2/neu-positivem Mammakarzinom [5].

Folgende Empfehlungen gelten im Einzelfall für die Prüfung zu einer Verordnung von Trastuzumab als adjuvante Therapie:

- Patientinnen mit nodal negativem Mammakarzinom und einem Tumor > 1 cm, welche 6 Zyklen FEC oder FAC erhalten hatten. Auszunehmen sind Pat. mit hormonrezeptorpositivem Tumor im Alter ab 60 Jahren.
- Nodal-positive Patientinnen die mit $4 \times AC \rightarrow$ Paclitaxel behandelt werden, wobei die gleichzeitiger Gabe von Paclitaxel und Herceptin eine Voraussetzung darstellt.
- Nodal positive Patientinnen die mit $6 \times FAC/FEC$ behandelt wurden.
- Pat. die keine Herceptintherapie erhalten sollten: s. Tab. 3.

Bewertung der unterschiedlichen Empfehlungen

Bei gleicher Datenlage gibt es zum Teil unterschiedliche Bewertungen der Ergebnisse der bisherigen Studien zur adjuvanten Herceptintherapie, wobei vor allem die Empfehlungen des Kompetenz Centrums Onkologie zum Einsatz von Herceptin in der adjuvanten Situation im Vergleich zu nationalen und internationalen Fachgesellschaften abweichen und wesentlich restriktiver definiert sind. Hauptargumentationspunkte dieser abweichenden Empfehlung sind die Subgruppenanalysen der HERA-Studie (Abb. 2) und die Daten der NCCTG zur sequenziellen Therapie mit Herceptin nach $4 \times AC \rightarrow 4 \times$ Paclitaxel. Auf die in Tab. 3 dargestellten Ablehnungspunkte des KC Onkologie soll im Folgenden näher eingegangen werden.

Bei den nodal negativen Pat. über 60 Jahre mit hormonrezeptorpositivem Tumor wird die Wahrscheinlichkeit eines Nutzens als zu gering eingeschätzt, so dass Pat. diese Therapie nicht zugemutet werden kann. In der Subgruppenanalyse der HERA-Studie ergibt sich für Pat. über 60 Jahre eine Risikoreduktion bzgl des DFS um 30%, und für die Pat. mit rezeptorpositivem Tumor und endokriner Therapie um 32%. Auch wenn die Konfidenzintervalle – wenn auch teilweise nur minimal überlappend sind – und damit streng genommen keine Signifikanz vorliegt, kann daraus

Tab. 3 Patienten, die aufgrund der Empfehlungen des Kompetenz Centrums Onkologie kein Herceptin erhalten sollen

- N-, T > 1 cm, $6 \times$ FEC, wenn Rez+ und > 60 Jahre
- nach $6 \times$ TAC oder $3 \times$ FEC $\rightarrow 3 \times$ Taxotere
- nach $4 \times$ AC \rightarrow Pac, wenn sequenzielle Herceptingabe
- nach $6 \times$ CMF, $4-8 \times$ AC/EC
- nach dosisdichten Therapien
- in der neoadjuvanten Therapie
- bei vorausgegangenem Mammakarzinom
- bei cT4-Tumor
- nach Anthrazyklindosierung > 360 mg/m² Doxorubicin, 720 mg/m² Epirubicin
- bei schweren (kardialen) Erkrankungen

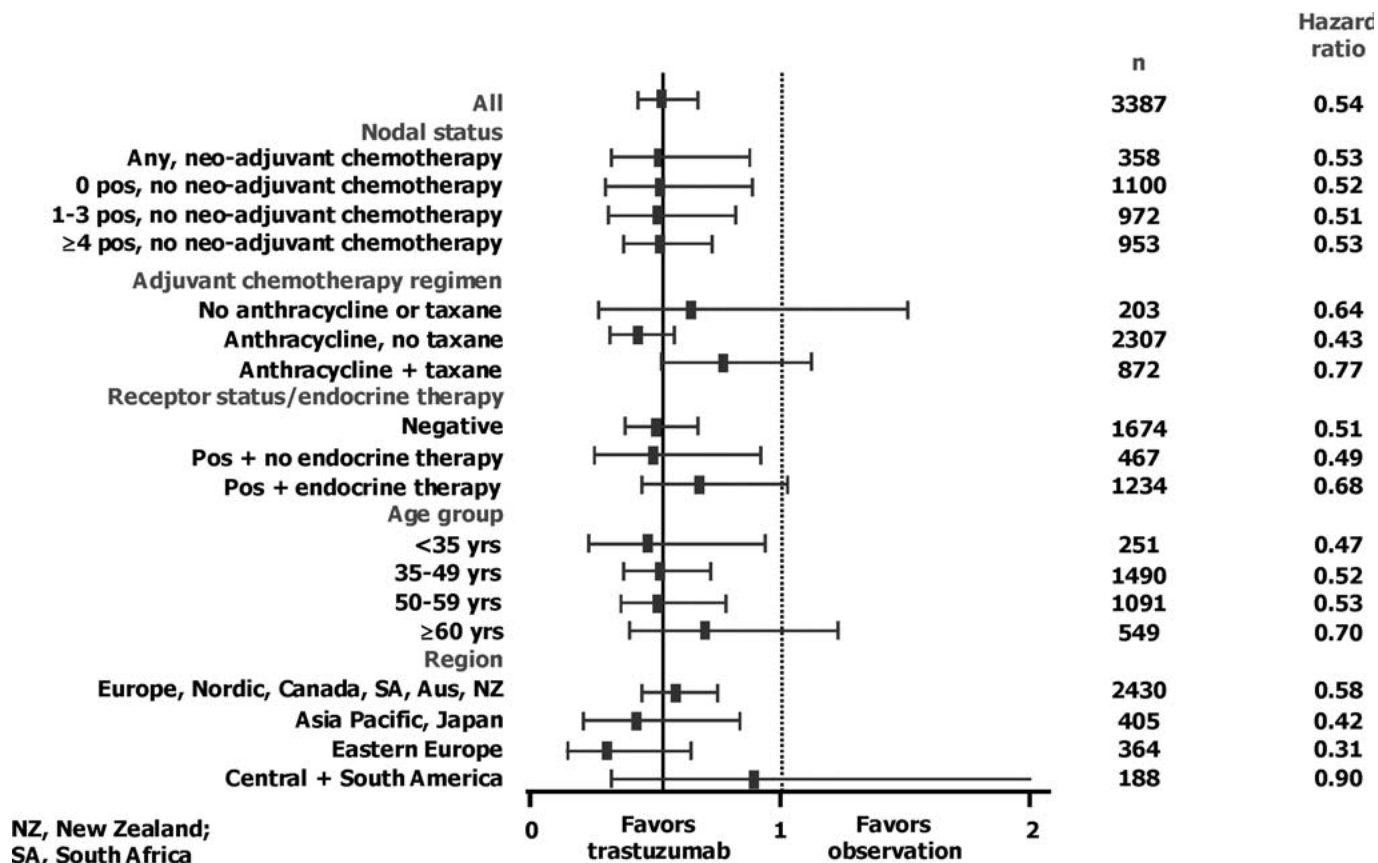


Abb. 2 Subgruppenanalyse der HERA-Studie.

nicht geschlossen werden, dass für diese Subgruppen die Herceptintherapie nicht von Vorteil ist. Es sollte vielmehr bei der Interpretation eines Forest Plots beachtet werden, ob der Effekt einer Subgruppe sich wesentlich vom Effekt, der für alle Pat. beobachtet wird, unterscheidet [2], was bei der HERA-Studie für die Subgruppen nicht der Fall ist.

Ähnliches gilt auch für die Subgruppen mit anthrazyklin-taxanhaltiger Therapie und nicht anthrazyklinhaltiger Therapie sowie nach 4×AC/EC. Für die Subgruppe anthrazyklin-taxanhaltige Therapie zeigt sich eine Risikoreduktion um 23%, für die nicht anthrazyklinhaltigen Schemata um 36%. Trotz überlappender Konfidenzintervalle kann bei eindeutiger Risikoreduktion der Rezidivhäufigkeit auch für diese Subgruppen nicht postuliert werden, dass Herceptin keine Wirkung hat. Somit gibt es keine Rationale warum nach einer Therapie mit TAC (zugelassenes Regime zur Behandlung des nodal-positiven Mammakarzinoms und zulässiges Regime in der HERA-Studie) oder 3×FEC → 3×Taxotere einer Pat. eine adjuvante Herceptintherapie vorenthalten werden sollte. Die Behauptung vom Kompetenz Centrum Onkologie, dass die verfügbaren Daten gegen den Nutzen einer Herceptintherapie nach einer adjuvanten Anthrazyklin-Taxantherapie sprechen ist durch die bisher veröffentlichten Studienergebnisse nicht bewiesen.

Dies gilt auch für das in der Adjuvant zugelasene und in 2 adjuvanten Herceptinstudien als Standardchemotherapie eingesetzte Regime 4×AC → 4×Paclitaxel. Wengleich die Daten der NCCTG-Studie eher für eine Überlegenheit der parallelen Gabe

von Herceptin zu Paclitaxel im Vergleich zur sequenziellen Gabe sprechen, kann zumindest zum jetzigen Zeitpunkt nicht rückgeschlossen werden, dass die sequenzielle Herceptintherapie keinen Nutzen für die Pat. hat und ihr somit diese Therapie vorenthalten werden darf. Die Autoren der gemeinsamen Auswertung der NCCTG- und B31-Studien betonen in ihrer Publikation, dass aufgrund der noch kurzen Nachbeobachtungszeit noch keine abschließenden Beurteilungen bezüglich des Vergleichs der Effektivitäten der gleichzeitigen mit der sequenziellen Herceptingabe gemacht werden können.

Da 4×AC/EC Teil der Gruppe der anthrazyklinhaltigen Schemata ist und sich für diese Subgruppe eine Risikoreduktion für das DFS um 57% ergeben hat, kann nicht nachvollzogen werden, warum für diese Schemata kein Benefit von Herceptin vorliegen soll, denn eine Unterteilung der anthrazyklinhaltigen Schemata in Sub-Sub-Gruppen wurde in der HERA-Studie nicht vorgenommen. Die Argumentation, dass 4×AC gleichwertig zu 6×CMF ist, ist keine schlüssige Begründung. Die Indikation zur adjuvanten Herceptintherapie sollte auch nicht mit der Frage über das effektivste adjuvante Chemotherapieregime gekoppelt sein. Wengleich 6×FEC heute das Standard-Anthrazyklinregime darstellt, kann in einzelnen Situationen durchaus 4×AC eine adäquate Therapie sein (ist auch von der St. Galler Konsensuskonferenz weiterhin als Therapieoption anerkannt) [5]. Auch bei leitliniengerechter Behandlung muss Platz für individuelle adjuvante Entscheidungsfindungen sein. „Schubladendenken“ wird der individuellen Situation der Patientinnen nicht gerecht. Im Übrigen sollte eine Pat. bei potenziellem Nutzen einer Therapie nach aus-

fürlicher Aufklärung über Risiken und Benefit dieser Therapie selbst entscheiden können, ob sie sich diese Therapie zumuten möchte.

Dosisdichte Regime waren in die HERA-Studie nicht integriert, da zum Studienstart diese Therapieform noch nicht validiert war. Da bei Pat. mit dosisdichter Behandlung wie in den Herceptinstudien die gleichen Chemotherapiesubstanzen eingesetzt werden, kann nicht nachvollzogen werden, warum Herceptin nach dieser Therapie nicht wirken sollte. Da es sich bei Pat. mit dosisdichter Behandlung hauptsächlich um Risikopatientinnen mit hohem Rezidivrisiko handelt, sollte auch bei diesen Patientinnen ein indirekter Schluss möglich sein und nach individueller Prüfung eine adjuvante Herceptintherapie möglich sein.

Zunehmend häufiger werden auch neoadjuvante Therapiekonzepte – v.a. bei Pat. mit größeren oder rezeptornegativen Primärtumoren – eingesetzt. Die HERA-Studie hat dem Rechnung getragen, da auch Pat. nach neoadjuvanter Therapie in die Studie eingeschlossen werden konnten. Dabei ergab sich, dass der Benefit durch Herceptin auch bei den primär neoadjuvant behandelten Pat. vorhanden war. In der neoadjuvanten Therapie liegen erst wenige Daten zur Kombination einer Chemotherapie mit Herceptin vor. In einer randomisierten Studie am MD Anderson Cancer Center konnte durch die Zugabe von Herceptin zu 4×Paclitaxel → 4×FAC in der neoadjuvanten Situation die Rate an histopathologischen Komplettremissionen von 25 auf 67% im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie gesteigert werden [1]. In diesem Zusammenhang soll auf die deutschlandweite Gepar-Quattro-Studie verwiesen werden, die der HER2-positiven Pat. die Option der neoadjuvanten Herceptintherapie bietet. Herceptin wird in dieser Studie unter engmaschigem kardialen Monitoring parallel zur Chemotherapie von Beginn gegeben, nicht nur zum Taxan, sondern auch zur Anthrazyklintherapie.

Der Ausschluss kleiner Kollektive wie z.B. der T4-Tumore ist ethisch nicht vertretbar, da in diesen Kollektiven große Studien nicht möglich sind. Hier müssen indirekte Schlüsse durchaus möglich sein, um auch diesen high-risk-Pat. die Möglichkeit zur adjuvanten Herceptintherapie zu geben. Die Herceptingabe nach vorangegangener mediastinaler Bestrahlung oder nach deutlicher Anthrazyklinvorbehandlung sollte im Einzelfall nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung möglich sein.

Zusammenfassung und Ausblick

Vier sorgfältig durchgeführte multizentrische randomisierte Phase-III-Studien haben nach sehr kurzer Nachbeobachtungszeit gezeigt, dass eine einjährige adjuvante Herceptintherapie nach (bzw. zu) adjuvanter Chemotherapie das rezidivfreie Überleben, das metastasenfremde Überleben und auch das Gesamtüberleben deutlich verbessern konnte.

Trotz dieser eindrücklichen Daten bleiben noch eine Reihe offener Fragen. So muss im Moment noch offen bleiben, ob diese Unterschiede zugunsten der „targeted therapy“ mit Herceptin auch nach längerer Nachbeobachtungszeit noch zu sehen sind. Parallelen zur ältesten „targeted therapy“, dem Tamoxifen, las-

sen dies vermuten. Die Rezidiv-Risikoreduktion durch Tamoxifen nach 2 Jahren (Tam vs. Placebo, EBCTCG) betrug 53% und war nach 10 Jahren etwas weniger, betrug aber immer noch 39% [3]. Hinsichtlich des Überlebens war der Effekt zugunsten des Tamoxifens im Verlauf von 15 Jahren sogar gewachsen. Die ersten Ergebnisse mit Herceptin im Vergleich zu keiner Herceptintherapie sind ähnlich vielversprechend (nach 2 Jahren signifikante Größenreduktion des Rezidivrisikos um 52%), allerdings werden nur längere Nachbeobachtungszeiten definitiv die Antwort geben können – nicht nur über die Effektivität, sondern auch hinsichtlich der kardialen Langzeitnebenwirkungen.

Auch der optimale Einsatz von Herceptin muss momentan offen bleiben. Daten der NCCTG- und HERA-Studie könnten darauf hindeuten, dass, wenn ein Anthrazyklin-Taxan-Regime eingesetzt wird, der optimale Einsatz von Herceptin parallel zur Taxantherapie ist. Dies könnte auch für rein anthrazyklinhaltige Schema gelten [9], wenngleich aufgrund befürchteter kardialer Nebenwirkungen diese Fragestellung in den bisherigen Adjuvantstudien nicht untersucht wurde. Aufgrund der vorliegenden Daten wird die adjuvante Herceptintherapie über 1 Jahr empfohlen, wobei die HERA-Studie zeigen wird, ob eine Verlängerung auf 2 Jahre den Effekt noch verbessern kann. Die Überprüfung, ob eine kürzere Herceptintherapie möglicherweise ausreicht, wird wahrscheinlich nicht mehr möglich sein. Wichtig für die Indikationsstellung einer adjuvanten Herceptintherapie ist eine verlässliche Bestimmung des HER2-Status am Tumorgewebe, da nur Pat. mit HER2-neu-Überexpression von dieser Therapie profitieren können und im Gegenzug bei falsch negativer HER2-Bestimmung Pat. eine effektive Therapie vorenthalten wird. Untersuchungen der NCCTG-Studie zeigten nur mäßige Übereinstimmung zwischen vor Ort Bestimmung und Bestimmung im Zentrallabor (Hercep-Test 81%, FISH-Test 87%). Die Erarbeitung von Qualitätsstandards zur HER2-Bestimmung ist daher unerlässlich.

Aufgrund vorliegender Daten kann man momentan einer Patientin mit HER2-positivem Mammakarzinom die Möglichkeit einer Behandlung mit Trastuzumab nicht vorenthalten. Grundvoraussetzungen zu einem Off-label use sind erfüllt, denn es handelt sich um eine schwerwiegende Erkrankung, eine alternative Therapie ist nicht verfügbar und ein Behandlungserfolg zumindest im Sinne einer Verzögerung des Auftretens von Metastasen ist anzunehmen. Eine Indikation sollte deshalb in Anlehnung an die Einschlusskriterien der berichteten Phase-3-Studien gestellt werden.

Literatur

- 1 Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel and epirubicin chemotherapy: results of a randomised trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3676–3682
- 2 Cuzick C. Forest plots and the interpretation of subgroups. *Lancet* 2005; 365: 1308
- 3 EBCTCG. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687–1717

- ⁴ Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: 1569–1583
- ⁵ Heyll A, Zimmer B. Stellungnahme des KC Onkologie, Version 28.10.2005. www.kkonkologie.de
- ⁶ Perez E, Suman VJ, Davidson N, Martino S, Kaufmann P. NCCTG update. ASCO, Scientific session, Mai 16, 2005
- ⁷ Piccart-Gebhart M, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 253: 1659–1672
- ⁸ Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for Operable Her-2 Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673–1684
- ⁹ 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: 783–792
- ¹⁰ Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node positive human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP-B31. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7811–7819