

# Brustkrebs – Screening, Therapie, Prognose

---

## Zusammenfassung aller drei Teilberichte

Das Mammographie-Screening Programm ist ein qualitätskontrolliertes Früherkennungsprogramm. Der Entscheid zur Teilnahme muss jede Frau für sich selber treffen. Alle Informationen zum Programm müssen in den Broschüren ausgewogen dargestellt werden. Die «Falsch-positiv»-Rate beinhaltet in erster Linie Fälle, bei denen eine zusätzliche Untersuchung zur Klärung notwendig ist; diese Rate sollte so klein wie möglich gehalten werden. Überdiagnosen wird es immer geben, wobei es sich um kleine, langsam wachsende Tumoren handelt, die bis ans Lebensende der Person nie zum Problem geworden wären. Wichtig ist, bei sehr kleinen Tumoren nur die Minimaltherapie zu empfehlen. Bei weitergehenden Abklärungen sollten diese minimal-invasiv sein und die Zeitlimiten eingehalten werden. Ein solches Programm kann Leben retten. In den Diskussionen um die Sterberate und Mortalitätsreduktion muss beachtet werden, dass ein Screening-Programm meist kleinere Tumore entdeckt, dadurch benötigen die Patientinnen deutlich weniger Zusatztherapien und auch kleinere Operationen als die ohne Screening später entdeckten und damit grösseren Tumoren, auch wenn am Schluss in der Statistik beide wieder auf derselben Seite stehen, nämlich bei den Geheilten.

Das Mammakarzinom ist inzwischen eine der am besten untersuchten Krebserkrankungen. Die Therapie kann sich auf eine Vielzahl evidenzbasierter Daten stützen. Um die zum Teil gegensätzlichen Studienergebnisse gegeneinander abzuwägen, in Kontext zu stellen und schlussendlich einen Konsensus bei kontrovers diskutierten Themen zu finden, treffen sich Brustkrebsexperten aus aller Welt alle zwei Jahre an der St. Galler Consensus Conference. Das Thema der letzten Konferenz war Eskalation und Deeskalation der Therapien. Insbesondere die Deeskalation ist aufgrund der im Mammographie-Screening häufig früh entdeckten, sehr kleinen Karzinome von besonderem Interesse, da eine Beibehaltung der früheren »normalen« Therapie-Standards bei diesen Karzinomen zu einer Überbehandlung mit unnötiger Toxizität und Kosten führt,

was auch von den Versicherern zur Kenntnis genommen werden sollte.

Während die Häufigkeit von Mammakarzinomerkrankungen in der Schweizer Bevölkerung von 1985 bis 2014 kontinuierlich zunahm, zeigte sich in der Sterblichkeit der gegenteilige Trend. Beide Entwicklungen lassen sich teilweise durch die bessere Früherkennung, dadurch bedingten Shift zu Frühstadien und die bessere Behandlung erklären. Die Schweiz liegt bezüglich der Brustkrebsprognose im europäischen Vergleich auf dem Spitzenplatz (EUROCARE-5). Das Durchschnittsalter bei Diagnose liegt in der Schweiz bei 63 Jahren.

## Résumé des trois articles

Le programme de dépistage par mammographie est un programme de détection précoce assorti d'un contrôle qualité. Chaque femme décide pour elle-même si elle entend y participer ou non. Toutes les informations sur le programme doivent être présentées dans les brochures de manière équilibrée. Le taux des « faux positifs » illustre en premier lieu les cas pour lesquels il faut procéder à un examen complémentaire pour clarifier le diagnostic ; ce taux devrait être maintenu aussi bas que possible. Il y aura toujours des surdiagnostics, sachant qu'il s'agit de petites tumeurs qui croissent lentement et qui auraient pu ne jamais devenir un problème jusqu'à la fin de la vie de la personne considérée. L'important, dans le cas des très petites tumeurs, c'est de ne recommander qu'une thérapie a minima. Si des clarifications complémentaires sont nécessaires, celles-ci devraient être les moins invasives possible et respecter les délais. Un tel programme peut sauver des vies. Lorsqu'il est question de taux de mortalité et de réduction de la mortalité, il faut tenir compte du fait qu'un programme de dépistage identifie la plupart du temps des tumeurs de petite taille. Les patientes ont ainsi la chance de devoir suivre nettement moins de thérapies complémentaires et de subir des opérations de moindre gravité que ce qui aurait été nécessaire s'il n'y avait pas eu de dépistage et que les tumeurs avaient été détectées plus tard lorsqu'elles auraient déjà atteint une certaine taille. Ceci, même si au final, dans les statistiques, les

patientes se retrouvent du même côté, à savoir du côté des guéries.

Aujourd'hui, le cancer du sein est l'un des cancers les mieux étudiés. Les thérapies proposées reposent sur un grand nombre de données factuelles. Afin de soupeser entre eux les résultats des études, parfois contradictoires, de les mettre en contexte et d'arriver au final à trouver un consensus sur les thèmes controversés, les experts du cancer du sein du monde entier se retrouvent tous les deux ans lors de conférences de consensus à Saint-Gall. La dernière conférence était consacrée à la thématique de l'escalade et de la désescalade thérapeutique. La désescalade est particulièrement intéressante dans le cas des carcinomes de très petite taille détectés de manière précoce grâce au dépistage par mammographie. En effet, le maintien des anciennes thérapies « normales » conduirait à un surtraitement de tels carcinomes, donc à une toxicité exagérée, et générerait des coûts inutiles. Cela devrait également être pris en compte par les assureurs.

Alors que le nombre de cancers du sein détectés dans la population suisse enregistre une progression continue de 1985 à 2014, la mortalité en la matière affiche la tendance inverse. Ces deux phénomènes s'expliquent par une identification précoce plus efficace qui conduit à un traitement de la maladie à des stades précoces et, partant, à de meilleurs résultats. En matière de pronostics de cancer du sein, la Suisse est à la première place en comparaison européenne (EUROCARE-5). L'âge moyen des diagnostics s'élève à 63 ans en Suisse.

### Thomas Ruhstaller

Brustzentrum, Kantonsspital St. Gallen

### Mammographie-Screening

#### Was ist ein Screening?

Der Begriff «Screening» bedeutet «Siebung» oder «Rastierung». Im medizinischen Bereich beschreibt dies ein systematisches Testverfahren, um innerhalb eines bestimmten

Prüfbereichs bestimmte Eigenschaften der Prüfobjekte zu identifizieren. Ein Screening ist somit ein auf bestimmte Kriterien ausgerichteter, orientierender «*Siebttest*». Es ist primär eine «Public Health»-Massnahme, keine medizinische Intervention. Im Falle des Mammographie-Screenings handelt es sich um zwei von verschiedenen Seiten angefertigte Röntgenaufnahmen der Brust mit welchem nach asymptomatischem Brustkrebs gesucht («gesiebt») wird. Das Ziel ist also keine Prävention von Brustkrebs, sondern eine Früherkennung von möglichst kleinen Formen des Brustkrebses, bevor dieser sich weiter ausbreiten und Ableger verursachen kann.

#### Qualitäts-kontrolliertes Programm versus opportunistisches Screening

Wenn zum Beispiel im Rahmen einer gynäkologischen Kontrolle empfohlen wird eine Mammographie durchzuführen, nennt man dies opportunistisches Screening. Im Gegensatz dazu steht ein qualitätsbezogenes Programm, das flächendeckend in einem ganzen Land oder in unseren Breitengraden von einem Kanton der ganzen weiblichen Bevölkerung angeboten wird. Dabei wird der «Filter» eingestellt, das heisst beschränkt auf Frauen zwischen 50 und 70 Jahren und Durchführung alle 2 Jahre, also insgesamt 10x. Der Grund dafür ist, dass in diesem Alter Brustkrebs am häufigsten auftritt, und die Wahrscheinlichkeit am höchsten ist etwas zu finden. Bei jüngeren Frauen kann auch gescreent werden, aber die Mammographie-Untersuchung ist bei jüngeren Frauen oft noch weniger aussagekräftig, da noch mehr Brustdrüsengewebe vorhanden und damit die Brust röntgendichter ist. Obwohl das Screening auch bei unter 50-jährigen und über 70-jährigen funktionieren kann, beschränkt sich das Programm meist auf eine eingestellte Filtergrösse, da es sich eben um ein gesundheitspolitische Massnahme handelt, also Aufwand und Kosten mit dem Ertrag für die Gesamtbevölkerung abgeschätzt wird und nicht individuell.

Der grosse Unterschied zwischen einem qualitäts-kontrollierten Programm und einem opportunistischen Screening besteht im Wort «Qualität». In einem Programm werden viele für

gute Qualität wichtige Parameter vorgeschrieben. Die das Röntgenbild durchführende Radiologie-Assistentin muss speziell für die Mammographie geschult sein, die Röntgenapparate müssen ebenfalls gewisse Voraussetzungen erfüllen, die Strahlenbelastung muss minimal sein, alte Apparate sind nicht erlaubt, die Aufnahmen werden von 2 besonders geschulten Radiologen unabhängig voneinander befundet, sie müssen vorgängig eine Prüfung dafür ablegen, bei divergenten Befunden kommt ein 3. Befunder dazu. Es gibt regelmässige Rückmeldungen an die Radiologen über die von ihnen korrekt erkannten und auch übersehenen Befunde. Alle Daten der Qualitätskontrolle werden regelmässig erfasst und evaluiert, es ist somit ein «lernendes» System. Alle Frauen eines Wohngebietes wird das Screening angeboten unabhängig vom Versicherungsstatus, Bildungsstand, Einkommen etc., es ist also sozialer als das opportunistische Screening, es werden damit alle Bevölkerungsschichten erreicht. Im Programm sind alle Informationen an die Frauen ebenso wie die Fristen für die Resultatabklärung und ev. weiteren Abklärungen genau vorgegeben.

Eine Frau, welche sich einer Mammographie innerhalb eines Programms unterzieht, hat die Sicherheit, dass diese in jedem Bereich optimal durchgeführt werden wird, in einem opportunistischen Screening hat sie diesbezüglich keine Gewähr, natürlich kann auch diese bestens durchgeführt werden.

### **Ziel eines Mammographie-Screenings**

Brustkrebs ist nach wie vor die häufigste Todesursache für Frauen vor dem 75. Lebensjahr in der Schweiz. Jede 8. Frau in der Schweiz entwickelt in ihrem Leben Brustkrebs. Ca. 80% dieser Frauen werden mit Operation und Zusatztherapien wie Chemotherapie, Antihormontherapien, Antikörpertherapien und Bestrahlung langfristig geheilt, ca. 20% entwickeln Ableger und versterben oft nach jahrelangen Therapien an der Krankheit.

Die Prognose einer Frau, welche einen Brustkrebs entwickelt hat, hängt von 2 Faktoren ab, der Biologie der Erkrankung (es

gibt verschiedene Typen von Brustkrebs) und der Ausdehnung des Tumors bei Diagnose. Das Screening hat keinen Einfluss auf die Entwicklung eines Tumors oder den Typ des Tumors, aber entdeckt die Tumoren im Durchschnitt deutlich früher, als sie tastbar sind. Brustkrebs äussert sich meistens als schmerzloser Knoten. Das primäre Ziel des Screenings ist die Todesrate (Mortalität) durch Brustkrebs in einer Bevölkerung zu vermindern, in dem mit dem Röntgenbild die Befunde deutlich früher und damit kleiner entdeckt werden, als sie getastet werden können. Ein 3cm grosser Tumor hat eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit, dass er schon Ableger irgendwo im Körper verursacht hat als ein in der Mammographie entdeckter 8mm grosser Herd. Die Ableger können mikroskopisch sein oder schon sichtbar. Wenn sie mikroskopisch und für uns noch nicht sichtbar sind, können diese bei einem Teil der Frauen mit den oben beschriebenen Zusatztherapien ausstrahlt (und damit geheilt) werden, bei anderen wachsen die primär mikroskopischen Ableger und verursachen dann irgendwann auch Beschwerden. In der Schweiz ist die durchschnittliche Grösse der Tumoren bei Diagnosestellung je nach Kanton verschieden, ob sie ein Screening anbieten oder nicht.

### **Evidenz**

Es wurden weltweit viele Vergleichsstudien durchgeführt zum Mammographie-Screening. Da es hier aber um Vergleiche von verschiedenen Bevölkerungen in verschiedenen Gesundheitssystemen geht, sind diese nicht mit üblichen Therapie-Studien zum Beispiel für den Nutzen eines neuen Medikamentes zu vergleichen und oft schwierig zu interpretieren. Trotzdem bezweifeln nicht einmal die grössten Kritiker von Screenings, dass die Sterberate an Brustkrebs mit einem Mammographie-Screening um ca. 20% gesenkt werden kann. Diese Zahlen kommen vor allem aus älteren Studien, da in neuerer Zeit Vergleichsbevölkerungen ohne Programm stark mit dem opportunistischen Screening kontaminiert sind. Zudem ist die Sterberate an Brustkrebs auch ohne Screening deutlich zurückgegangen, da die Zusatztherapien deutlich wirksamer geworden sind. Die EU hat schon vor vielen Jahren empfohlen, dass alle Staaten ein kontrolliertes Screeningprogramm

einführen sollen, die meisten haben dies in der Zwischenzeit installiert, viele machen dies schon seit Jahrzehnten. Auch weltweit wird in fast allen entwickelten Ländern ein solches angeboten. Die Schweiz ist hier ein Sonderfall; da das Gesundheitswesen bei uns kantonal und nicht national organisiert ist, hängt es am Kanton, ob dies angeboten wird oder nicht. Die welschen Kantone bieten dies schon viele Jahre an, die Ostkantone wie SG, TG und GR aber auch BS und BE haben kürzlich nachgezogen, die Zentralschweiz und ZH sowie AG haben sich dagegen entschieden.

### **Nebeneffekte des Screenings**

Warum ist das Screening immer wieder in den Medien und wird kontrovers diskutiert? Dies liegt vor allem an 2 Nebeneffekten, die «Falsch-positiven» und die «Überdiagnosen», beides international erkannt und wissenschaftlich vielfach diskutiert. Bei diesen Röntgenbildern gibt es auch immer weder Befunde, die lediglich mit diesen 2 Aufnahmen unklar bleiben und weiter abgeklärt werden müssen. Das heisst meistens eine Zusatzaufnahme, ein Ultraschall oder MRI, wenn weiterhin unklar oder verdächtig, wird der Befund punktiert und mikroskopisch untersucht, ob es sich um Krebs handelt oder nicht. Die «falsch-positiv» Rate erachten wir Spezialisten als viel kleineres Problem als die Nicht-Fachleute. Falsch-positiv suggeriert, etwas ist falsch gelaufen. Aber bei einer einfachen Untersuchung von je 2 Bildern pro Brust gibt es in ca. 4% der Fälle unklare Befunde, wo weitere Untersuchungen nötig sind (sind eigentlich nicht «Falsch-positiv», sondern einfach «abklärungswürdige Befunde»). Diese Untersuchungsergebnisse müssen innert 5 Arbeitstagen den Teilnehmerinnen am Programm mitgeteilt werden und verunsichern die Frauen bei guter Vorinformation wenig und höchstens kurze Zeit. Das verstehen die meisten Frauen auch sehr gut. Abklärungen werden dann zügig von spezialisierten Zentren gemacht.

Die Überdiagnose ist ein wirkliches Problem. Das bedeutet, dass auch sehr kleine Tumoren entdeckt und dann operiert werden, die aber nicht sicher zum Tode dieser Frau geführt hätten. Ev. wäre die Teilnehmerin z. B. 3 Jahre später an

einem Herzinfarkt gestorben und dieser Tumor wäre bis dahin nie ein Problem geworden oder hätte mindestens nicht zum Tode geführt. Dieses Problem stellt sich aber bei jeder Krebsdiagnose, da wir nie sicher wissen, ob der Krebs dann zum Tode führen wird oder nicht. Natürlich könnte man einfach die Augen verschliessen und sagen, wir schauen gar nicht erst hin. Das Problem dabei ist, dass wir nicht im Vorneherein wissen, wie aggressiv sich ein Tumor später verhalten wird. Damit werden sicherlich auch harmlose Tumoren «mitbehandelt» oder mitoperiert innerhalb eines Screening-Programms.

Ein anderer «positiver» Nebeneffekt eines Screening-Programms wird aber oft in den Diskussionen nicht erwähnt. Es ist glücklicherweise so, dass wir heute auch viele Frauen mit grösseren Tumoren heilen. Diese benötigen aber dann oft grössere Operationen und deutlich intensivere Zusatztherapien. Bei kleinen Tumoren kommen wir oft aus mit einer kleinen brusterhaltenden Operation und deutlich weniger manchmal bis gar keinen Zusatztherapien. Dies spart den betroffenen Frauen viel Therapie und nebenbei auch Kosten.

### **Kontroverse um die Empfehlung des «Swiss Medical Board»**

Nur kurz möchte ich auf die Ablehnung durch das «Swiss Medical Board» eingehen, welche meines Erachtens viel zu viel Medienaufmerksamkeit erhielt. Für die Beurteilung hat das SMB mit sogenannten «QALY» gearbeitet, das bedeutet «Quality adjusted life years»; dabei wird die Zeit mit einer Lebensqualität multipliziert. Die Mitglieder des SMB haben die falsch-negative Rate und die Überdiagnosen so versucht zu quantifizieren und den Kosten gegenübergestellt. Dabei haben sie suggestiv alle negativen Faktoren des Screenings eingerechnet und deutlich überbewertet (ohne jegliche wissenschaftliche Grundlagen) und andere Folgekosten ausgeklammert. Obwohl sie die Mortalitätsreduktion von 20% nicht bezweifeln, wurden die immensen Kosten einer jahrelangen Therapie, welche eine Patientin mit Metastasen bis zu ihrem Tod bekommt, einfach ausgeklammert. Der Bericht wurde von internationalen Experten aus Methodologie-Gründen zu Recht

schwer kritisiert. Natürlich ist es erlaubt eine wissenschaftliche Kontroverse über das Mammographie-Screening zu führen, nur leider ist dieser Report mehr als tendenziös geschrieben. Es wurde jedes Argument gegen das Screening maximal gewichtet, Pro-Argumente wurden kaum erwähnt. Es wurden zwar Experten nach ihrer Meinung gefragt, deren Meinung wurde aber ignoriert und im Report nicht einmal erwähnt. Aber wirklich unverzeihlich war, dass der Report nicht erst in wissenschaftlichen Kreisen publiziert und zur Diskussion gestellt wurde, sondern direkt an die Medien versendet und damit Tausende von Frauen in der Schweiz verunsichert hat.

Die Krebsliga Schweiz beauftragte eine holländische Gruppe (welche das dortige Programm für die Regierung evaluiert hat) Stellung zu nehmen zu diesem Report. Das Urteil war vernichtend, der Report sei «fundamentally wrong» mit viele Schätzungen und Extrapolationen ohne wissenschaftliche Grundlage, erstellt von Leuten ohne spezifisches Fachwissen zur Evaluierung von Screeningprogrammen.

### **Konklusion und Blick in die Zukunft**

Ein Mammographie-Screening Programm ist eine Einladung an die Frauen an einem streng qualitätskontrollierten Früherkennungsprogramm mitzumachen. Der Entscheid dafür oder dagegen ist aber ein persönlicher und muss jede Frau für sich selber treffen. Alle Informationen zum Programm müssen in den Broschüren ausgewogen dargestellt werden. Wenn Früherkennungs-Mammographie, dann besser in einem qualitätskontrollierten Programm. Die «Falsch-positiv»-Rate sollte so klein wie möglich gehalten werden. Die Überdiagnosen wird es immer geben, hier ist es aber wichtig, bei sehr kleinen Tumoren auf eine anschliessende Übertherapie zu verzichten. Es gibt Programme, welche die Abklärungen vorschreiben, andere überlassen das den betreuenden Ärzten. Hier plädiere ich klar für Abklärungs-Vorgaben durch das Programm. Dabei sollten diese minimal-invasiv sein und die Zeitlimiten eingehalten werden. Ein solches Programm kann Leben retten. Aber was immer wieder untergeht in den Diskussionen um die Sterberate und Mortalitätsreduktion, ein Screening-Programm

entdeckt auch kleinere Tumoren und dadurch benötigen die Patientinnen deutlich weniger Zusatztherapien und kleinere Operationen als bei grösseren Tumoren ohne Programm, auch wenn sie am Schluss in der Statistik auf derselben Seite stehen, nämlich bei den Geheilten.

### **Patrik Weder**

Brustzentrum, Kantonsspital St. Gallen

### **Therapie des Mamma-Karzinoms: Deeskalation der Therapien und Probleme mit Versicherern**

Das frühe Mammakarzinom ist eine der am besten untersuchten Krebserkrankungen. Die Therapie kann sich auf eine Vielzahl evidenzbasierter Daten stützen. Um die zum Teil gegensätzlichen Studienergebnisse gegeneinander abzuwägen, in Kontext zu stellen und schlussendlich einen Konsensus bei kontrovers diskutierten Themen zu finden, treffen sich Brustkrebsexperten an der St. Galler International Breast Cancer Conference alle 2 Jahre. Diese weltweit grösste Konferenz über das frühe Mammakarzinom findet wegen ihrer zunehmenden internationalen Teilnehmerschar seit 2015 leider nicht mehr in St. Gallen selber, sondern in Wien statt. Das Thema der letzten Konferenz war Eskalation und Deeskalation der Therapien. Insbesondere die Deeskalation ist aufgrund der im Mammographie-Screening früh entdeckten sehr kleinen Karzinome von besonderem Interesse. Eine Beibehaltung der früheren Standards führt bei diesen Karzinomen zu einer Überbehandlung mit unnötiger Toxizität und Kosten.

### **HER2 positive Karzinome mit tiefem Rezidivrisiko**

Ein sehr gutes Beispiel hierfür ist das HER2-positive Mammakarzinom, das etwa 15-20% aller Mammakarzinome ausmacht. Die Einführung der Antikörpertherapie mit Trastuzumab erbrachte bahnbrechende Erfolge mit einer bisher nicht dagewesenen Risikoreduktion von 40% bezüglich Rückfallrisiko und Gesamtüberleben nach mittlerweile 10-jähriger Verlaufsbeobachtung. Die vor der Trastuzumab-Ära schlechte Prognose des HER2-positiven Mammakarzinoms konnte auf

einmal deutlich verbessert werden bei zudem sehr guter Verträglichkeit der intravenösen Antikörper-Therapie (bis auf eine seltene und meist reversible Kardiotoxizität sowie brüchige Nägel sind in der Praxis keine nennenswerten Nebenwirkungen zu beobachten). In den zur Zulassung führenden adjuvanten Studien wurde Trastuzumab meist in Kombination mit einer anthracyclinhaltigen Polychemotherapie eingesetzt (NSABP B-31, NCCTG N9831, BCIRG 006-Studien). In diesen Studien erfolgte nach 4 Zyklen anthracyclinhaltiger Chemotherapie mit Epirubicin/Cyclophosphamid die Trastuzumabtherapie zunächst in Kombination mit einem Taxan (Docetaxel/Paclitaxel) und wurde nach Beendigung der Chemotherapie noch für die Dauer eines Jahres alleine weitergeführt. Die Risikoreduktion war bahnbrechend und hatte den Einsatz von Trastuzumab in den erwähnten Kombinationen als weltweiten Standard zur Folge. In den nachfolgenden Jahren wurde klar, dass die Prognose von HER2-positiven Tumoren insbesondere durch die zielgerichtete Therapie deutlich verbessert werden kann und dass die Chemotherapie hier eine eher untergeordnete Rolle spielt. Bei den Chemotherapiekombinationen hat sich von Anfang an Paclitaxel als der effektivste Partner herausgestellt. Aufgrund der hohen Wirksamkeit von Trastuzumab mit Paclitaxel stellte sich die Frage nach dem Stellenwert der vorgängig zusätzlich verabreichten Chemotherapie mit potentiell kardiotoxischen Anthracyclinen. Eine amerikanische Forschergruppe aus Boston (Tolaney et al.) lancierte eine einarmige Phase II Studie in der adjuvant Paclitaxel-Trastuzumab (APT-Studie) alleine bezüglich krankheitsfreiem Überleben (disease free survival, DFS) untersucht wurde. In dieser Studie wurden 410 Patientinnen mit eher kleinen HER2 positiven Tumoren (<3cm) ohne Nodalbefall nach abgeschlossener Operation eingeschlossen. Die Studienpopulation bestand mehrheitlich aus Patientinnen mit Tumoren von T1b/c (entsprechend 0.5-2cm: 73%), schlechter Differenzierung G3 (56%) und Östrogenrezeptorpositivität (67%). Das Therapieregime bestand aus 12maliger wöchentlicher Paclitaxel- (80mg/m<sup>2</sup>) und Trastuzumabgabe gefolgt von 3wöchentlicher alleiniger Trastuzumabtherapie über insgesamt 1 Jahr. Schon in der ersten Präsentation der Resultate konnte ein

exzellentes DFS ausgewiesen werden, das nach 7-jähriger Beobachtungszeit bestätigt werden konnte: das DFS nach 7 Jahren betrug 93.3%, das Rezidiv-freie-Intervall (RFI) betrug sogar 97.3%, ein Ergebnis, das kaum noch verbessert werden kann (S.Tolaney, 7year follow up).

Eine Phase III Studie wird es aufgrund des klaren Studienergebnisses und der so kleinen Rückfallquote nicht geben, eine solche Phase III Studie würde eine fünfstellige Patientinnenzahl benötigen um überhaupt einen Unterschied zeigen zu können. Seit Bekanntwerden der ersten Ergebnisse wird eine weitere Reduktion der Therapie auf eine alleinige Immuntherapie gänzlich ohne Chemotherapie in der Niedrigst-Risikogruppe diskutiert. In welchen Situationen dies untersucht werden könnte, wird sich jedoch erst nach Auswertung der Subgruppenanalysen abzeichnen. Obwohl es sich bei der vorliegenden Publikation nur um eine Phase II Studie handelt, hatte das Resultat weltweit die Praxis der Behandlung der HER2-positiven Tumoren mit kleinerem Rezidivrisiko verändert. In der St.Galler Consensus Conference wurde diese Studientherapie für Patientinnen, welche die Studieneinschlusskriterien erfüllen als genügend intensiv beurteilt. Die Anwendung dieser deeskalierten Therapie im Alltag bei Patientinnen in der Schweiz fiel dann aber weitaus schwieriger aus, als unter Fachleuten angenommen. Die Vorteile der Studientherapie mit weniger Chemotherapie und damit weniger Toxizität für Patientinnen und geringeren Kosten bei gleicher Wirksamkeit war für Fachleute durch die Studie bewiesen. Vielen vertrauensärztlichen Diensten der Krankenkassen scheint dies jedoch nicht genügend Evidenz zu sein, um eine Kostenübernahme der Therapie zu gewährleisten. Mit gewissen Krankenkassen musste über ein Jahr lang diskutiert werden, da sie weder das Erfüllen der WZW-Kriterien noch den Artikel 71 erfüllt sahen und lieber keinen Beitrag der Therapie übernehmen wollten, als die verminderten Kosten der reduzierten Studientherapie. Erst durch die Einreichung einer Einsprache fähigen Verfügung übernahm die Krankenkasse die Kosten. In anderen Fällen wurde nach einem Kostengutsprachege such zwar eine Kostenbeteiligung zugesichert, jedoch nur für die Dauer

von 12 Wochen und nicht für die gesamte Therapiedauer der einjährigen Trastuzumabtherapie. Solche Umstände trifft auf fachärztlicher Seite sowie bei den betroffenen Patientinnen verständlicherweise auf Unverständnis, da die tägliche ärztliche Arbeit hierdurch deutlich erschwert und die an Krebs erkrankten Patientinnen psychisch zusätzlich belastet werden.

Bei nodal positiven Tumoren wird eine Immunotherapie mit einer Kombinationschemotherapie nach wie vor als indiziert angesehen. Bei sehr kleinen Tumoren (pT1a, <5mm) ist überhaupt keine Systemtherapie angezeigt.

#### **HER2-positive Karzinome mit sehr hohem Rezidivrisiko**

Ganz anders sieht es bei Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom mit hohem Rückfallrisiko aus. In der APHINITY-Studie (randomisierte Phase III Studie mit 4805 Patientinnen) wurde die einjährige Zugabe von Pertuzumab (einem anderen an HER2-bindenden Antikörper) zu einer adjuvanten Chemo-Immunotherapie mit Trastuzumab bezüglich DFS geprüft. Hintergrund war der durchschlagende Erfolg der Doppelblockade in der palliativen Situation, der nun in die adjuvante Situation übersetzt werden sollte (Cleopatra-Studie). Das Resultat war besser als vermutet. Insgesamt war das rückfallsfreie Überleben dieser Hochrisikopopulation sehr gut (>90%), sodass es schwierig war, eine zusätzliche Verbesserung zeigen zu können. Nach einem kurzen Follow-up von rund 3.5 Jahren war ein signifikanter Unterschied von absolut 1.8% (HR 0.77) zugunsten der Doppelblockade bei nodalpositiven Tumoren ersichtlich. Die Kurven scheinen sich weiter zu separieren, sodass eine weitere Zunahme der Risikoreduktion in Zukunft erwartet werden darf. Der Unterschied fiel absolut für die ganze Gruppe sehr klein aus. Deutlich grösser wird der Vorteil bei Patientinnen mit starkem Lymphknotenbefall und fehlender Hormonsensibilität, weshalb in diesen Situationen, von den behandelnden Ärzten eine Kostengutsprache zum Einsatz der adjuvanten Trastuzumab/Pertuzumab-Therapie über ein Jahr eingereicht wird. Die WZW Kriterien sind aus onkologischer Sicht gegeben, da die durchschnittliche relative Risikoreduktion von 23% bei jenen mit hohem Rückfallrisiko

absolut eben deutlich höher ausfällt. Dieser Argumentation mögen viele versicherungsärztliche Dienste leider nicht folgen und lehnen eine Kostengutsprache für adjuvantes Pertuzumab generell ab aufgrund des Gesamtergebnisses, was für eine selektierte Anzahl von Patientinnen aber eine Verweigerung einer vielversprechenden Therapie bedeutet.

Eine weitere Eskalation der adjuvanten Immunotherapie wurde in der EXTENET Studie untersucht. Hier wurden nach abgeschlossener einjähriger Trastuzumabtherapie eine einjährige orale Therapie mit Neratinib, einem Tyrosinkinasehemmer des HER2-Komplexes untersucht. Die Risikoreduktion betrug 2.3% und war hier insbesondere bei Hormonrezeptor positiven, HER2 positiven Tumoren festzustellen. Als Nebenwirkungen traten zum Teil schwere Diarrhoen auf, welche bei frühem Einsatz von Metoclopramid jedoch gut coupierbar waren. Noch kommt Neratinib selten zum Einsatz, was sich mit einer Zulassung (in den USA seit 7/2017 zugelassen, EMA Zulassung ausstehend) ändern könnte.

#### **Triple negative Karzinome**

Aufgrund der abwesenden Hormonrezeptoren und fehlenden HER2-Überexpression besteht bei diesem Subtyp nur Chemotherapie als Therapieoption. Bei sehr kleinen Tumoren (pT1a, <5mm) ist überhaupt keine Chemotherapie angezeigt, da diese nur nach alleiniger Resektion des Tumors eine sehr gute Prognose aufweisen. Bei höheren Stadien werden Kombinationchemotherapien mit Anthracyclinen und Taxanen in verschiedenen Schemata eingesetzt. Je nach Rezidiv-Risiko werden 6-8 Zyklen durchgeführt. In Diskussion steht hier auch immer wieder der Einsatz von Carboplatin, analog des palliativen Settings bei triple-negativen, BRCA mutierten Mammakarzinomen mit dortiger Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der neoadjuvanten Situation mit höheren pCR Raten bei triple-negativen Mammakarzinomen.

### **Östrogenrezeptor positiver Brustkrebs bei prämenopausalen Patientinnen**

Bei dieser Subgruppe fand in den letzten Jahren aufgrund neuer Daten aus grossen Studien eine Therapieintensivierung bei Hochrisikopatientinnen statt. In zwei weltweiten Phase III Studien wurde einerseits der amerikanische Standard bei prämenopausalen Patientinnen (Tamoxifen) versus den europäischen Standard (ovarielle Suppression, „ovarian function suppression“ (OFS) in Kombination mit Tamoxifen) bezüglich DFS und andererseits die Kombination von OFS mit dem Aromataseinhibitor Exemestan versus OFS mit Tamoxifen verglichen (SOFT, TEXT-Studien). Bei Hochrisikopatientinnen war die doppelte endokrine Blockade mit OFS der einfachen mit Tamoxifen bezüglich DFS deutlich überlegen. Insbesondere bei sehr jungen Patientinnen (<35 Jahre) und bei jenen, welche wegen ihres Risikos (>T2, N+, hohes Grading) eine Chemotherapie erhalten haben, war die Risikoreduktion am grössten. So lag die Rate der brustkrebsfreien Patientinnen nach 5 Jahren absolut um 11.2% höher bei der Kombinationstherapie als bei Tamoxifen alleine. Bei jeweils gleichzeitigem Einsatz von OFS war mit Exemestan gegenüber Tamoxifen eine höhere Risikoreduktion (DFS) ersichtlich, weswegen diese Kombination bei Hochrisikopatientinnen in der Schweiz und weltweit immer mehr Anwendung findet. Um uns im Alltag zu helfen, wann eine Kombinationstherapie gegenüber einer alleinigen Tamoxifentherapie einen messbaren Nutzen bringt, wurde ein Berechnungstool entwickelt (REGAN-Publikation). Die Schwierigkeit der Anwendung dieser dualen Blockade ist, dass Exemestan den Patentschutz bereits verloren hat und nicht als adjuvante Therapie zugelassen ist. Bei eher kleinem Kollektiv der prämenopausalen Hochrisikopatientinnen sowie fehlendem Patentschutz wird keine Labelanpassung vom Hersteller angestrebt werden. Somit sehen sich die behandelnden Onkologen trotz dem Vorliegen klarer Ergebnisse aus zwei grossen Phase III Studien bei der Umsetzung in den Alltag mit dem off-label-use von Exemestan konfrontiert. Die Vertrauensärztlichen Dienste der Krankenkassen führen zu Recht ins Feld, dass es adjuvante endokrine Behandlungsalternativen gibt, übersehen dabei aber, dass der prämenopausale

Einsatz eines Aromataseinhibitors nur mit Exemestan hinreichend untersucht ist.

### **Östrogenrezeptor-positiver Brustkrebs bei postmenopausalen Patientinnen**

Um den Stellenwert einer Chemotherapie beim hormonsensitiven Brustkrebs der postmenopausalen Patientin festlegen zu können, wurden neben der durch herkömmliche immunhistochemische Verfahren feststellbare Biologie der Brustkrebserkrankung (Grading, Expression von ER/PgR, Überexpression von HER2, Proliferationsindex Ki67) in den letzten Jahren zunehmend Gensignaturtests eingesetzt. Bei vielen Onkologen scheinen diese Tests den Einsatz von Chemotherapien zu reduzieren. Die zusätzlichen Testungskosten werden durch den Wegfall der Chemotherapiekosten mehr als kompensiert. Der Einsatz dieser Tests wird im Alltag in den verschiedenen Kliniken sehr unterschiedlich gehandhabt. Wird eine eingehende Zusammenschau des vorliegenden Risikos (Tumorgrosse, Nodalbefall) in Bezug auf die Biologie durchgeführt, kann auch wirklich auf den Einsatz eines Genexpressionstests bis auf wenige Ausnahmen in den allermeisten Fällen verzichtet werden, da der zusätzliche Informationsgewinn durch die Genexpressionstests minimal ausfällt.

Bezüglich der endokrinen Therapien ist eine aktuell weltweit rekrutierende randomisierte Phase III Studie von grosser Wichtigkeit, da sie die adjuvante endokrine Therapie in Zukunft wesentlich beeinflussen könnte. In der PALLAS-Studie wird der Einsatz von Palbociclib, ein CDK4/6 Inhibitor, der einen unter endokriner Therapie auftretenden Resistenzmechanismus blockieren kann, über 2 Jahre zusätzlich zu einer adjuvanten endokrinen Standardtherapie (nach Abschluss der operativen, radiotherapeutischen, chemotherapeutischen Standardtherapie) bezüglich DFS geprüft. Es besteht die Hoffnung, dass sich die ausserordentlich guten Ergebnisse des palliativen Einsatzes von CDK4/6 Inhibitoren (Verlängerung des mPFS von 14.5 auf 24.8 Monate in palliativen Erstlinientherapie; geringe Toxizität, insbesondere asymptomatische



Neutropenien) in das adjuvante Setting übertragen lassen (PALOMA 2-Studie).

### **Rezidivrisikoreduzierender Einsatz von Bisphosphonaten**

Neben ihrer Wirkung als Osteoprotektiva wurde bei Bisphosphonaten in zahlreichen randomisierten Studien bei postmenopausalen Brustkrebspatientinnen eine antitumoröse Wirkung festgestellt. In einer Metaanalyse mit Einbezug der individuellen Daten von fast 19'000 Patientinnen aus 24 randomisierten Studien wurde durch den Einsatz von Bisphosphonaten eine Verringerung der brustkrebspezifischen Mortalität nach 10 Jahren von 1.7% festgestellt. Dies ist insbesondere bei Hochrisikopatientinnen (grosser Tumor, hoher Nodalbefall) von Bedeutung, wo die scheinbar nur graduelle Verbesserung des DFS aufgrund des hohen Rückfallrisikos sich deutlicher auswirken wird. Zum Einsatz kamen diverse Bisphosphonate in verschiedenen Dosierungen und Intervallen, wobei die besten Daten für Zolendronat 4mg alle 6 Monate über 5 Jahre oder die tägliche orale Clodronateinnahme über 3 Jahre vorliegen. Die St.Galler Consensus Conference 2017 hat aufgrund dieser Metaanalyse die dringende Empfehlung zum risikoreduzierenden Einsatz von Bisphosphonaten gemacht. Für Denosumab liegen aktuell noch keine ausreichenden Studienresultate zum adjuvanten risikoreduzierenden Einsatz vor. In der Praxis gestaltet sich der Einsatz von Bisphosphonaten schwierig, auch wenn ihr Einsatz auf Hochrisikopatientinnen beschränkt bleibt, da Clodronat in der Schweiz nicht erhältlich ist und Zolendronat 4mg nur in der palliativen Situation für monatliche Infusionen zugelassen ist. Sollte sich in der Knochendichtemessung vor Beginn eines Aromataseinhibitors, welcher in der Hochrisikosituation eigentlich antiproliferativ indiziert wäre, eine normale Knochendichtemessung zeigen, wird eine Kostengutsprache für Bisphosphonate trotz obiger Argumentation leider meist abgelehnt. Liegt eine Osteopenie vor, ist der Einsatz von Denosumab zwar gemäss Zulassung kassenpflichtig, hat aber (bisher noch) keinen bewiesenen Einfluss auf das Rückfallrisiko. Aus diesem Grund wird in diesen Situationen in den Kostengutsprache gesuchen mit dem günstigen Einflusses auf die Knochen, die Senkung des Rückfallrisiko

sowie die geringeren Kosten von Zolendronat (Zometa® 4mg alle 6 Monate 212 CHF oder Aclasta® 5mg einmal Jährlich 339 CHF) gegenüber Denosumab (Prolia® 60mg 6monatlich 302 CHF) aufgeführt, was aber leider von den meisten Versicherungsärztlichen Diensten nicht eingesehen und abgelehnt wird.

### **Ursina Zürcher-Härdi**

Brustzentrum, Kantonsspital St. Gallen

### **Prognose des Mammakarzinoms, kurativ und palliativ Inzidenz und Sterblichkeit in der Schweiz und International**

Während die Inzidenz, also die Häufigkeit von Mammakarzinomerkrankungen in der Schweizer Bevölkerung von 1985 bis 2014 kontinuierlich zunahm, zeigte sich in der Sterblichkeit der gegenteilige Trend. Dies zeigen die NICER-Daten der Schweizer Krebsregister. In der Periode 1985 bis 1989 erkrankten 109 von 100'000 Frauen pro Jahr in der Schweiz. In der Periode von 2010 bis 2014 waren es 147 Neuerkrankungen pro 100'000 Schweizerinnen pro Jahr. In der gleichen Zeit entwickelte sich die Mortalität in die gegenteilige Richtung. Zwischen 1985 bis 1989 lag sie bei 48 Todesfällen pro 100'000 Schweizerinnen pro Jahr, dagegen in 2010-2014 bei 34 pro 100'000 Schweizerinnen pro Jahr. Diese beiden Trends zeigten sich auch international in den amerikanischen SEER-Daten des National cancer institute. Beide Entwicklungen lassen sich teilweise durch die bessere Früherkennung, dadurch bedingten Schift zu Frühstadien und die bessere Behandlung erklären. Die Schweiz liegt bezüglich der Brustkrebsprognose im europäischen Vergleich auf dem Spitzenplatz (EUROCARE-5). Das Durchschnittsalter bei Diagnose liegt in der Schweiz bei 63 Jahren.

### **5-Jahres-Überleben nach Stadien**

Wie ist nun aber die Prognose, wenn bei einer Frau ein Mammakarzinom diagnostiziert wurde? Generell ist die Prognose auf Grund der oft ausreichend frühen Diagnose und

guten Behandlungsmöglichkeiten hoch. Die totale 5 Jahres Überlebensrate liegt gemäss SEER-Daten bei 89.7%. Von 100 Frauen sind also nach 5 Jahren noch fast 90 am Leben. Die Prognose ist natürlich wesentlich abhängig davon, in welchem Erkrankungsstadium das Mammakarzinom diagnostiziert wurde. In 62% der Fälle liegt zum Zeitpunkt der Diagnose nur der Primärtumor vor, in 31% bestehen regionale Lymphknotenmetastasen und in 6% liegt ein nicht-heilbares metastasiertes Stadium mit Fernmetastasen vor. Somit ist klar, dass die Prognose in diesen drei Gruppen unterschiedlich ausfällt. Im lokalisierten Stadium (nur Brust befallen) sind nach 5 Jahren noch 98.9% der Patientinnen am Leben. Im Falle von regionalen Lymphknotenmetastasen noch 85.2% und im Falle von Fernmetastasen sind es dann nur 26.9%. Auch bezüglich der 5-Jahres-Überlebensrate zeigt sich durch die Entwicklung neuer Medikamente und Therapieschematas eine deutliche Prognoseverbesserung. Insgesamt lag 1975 die 5-Jahres Überlebensrate bei lediglich 75.2%, diese stieg kontinuierlich auf 91.3% im Jahre 2009.

#### **Stadium I; T1 N0 (oder Mikrometastase)**

Bei Diagnose befinden sich 39% der Patientinnen im Stadium I, also ohne Lymphknotenmetastasen. Das Durchschnittsalter liegt bei 61.3 Jahren und das altersstandardisierte, altersspezifische Überleben ist nach einem Jahr 100%, nach fünf Jahren 99.1% und nach 10 Jahren 94.5%. Das Alter der Patientin bei Diagnose spielt in diesem Stadium keine wesentliche prognostische Rolle. Es macht daher Sinn, ein Mammakarzinom in diesem Stadium auch bei einer Patientin in höherem Alter zu behandeln, wenn keine wesentlichen Komorbiditäten vorhanden sind.

#### **Stadium II; T1 N1; T2 N0-1, T3 N0**

35% der Patientinnen befinden sich bei Diagnose im Stadium II mit Lymphknotenmetastasen oder einem Primärtumor über 5cm Durchmesser. Auch hier liegt das mediane Alter ähnlich wie im Stadium I bei 62.7 Jahren. Das altersstandardisierte, altersspezifische Überleben ist nur wenig geringer nach einem und fünf Jahren (100% und 91%), nach 10 Jahren ist es

wesentlich tiefer bei 76%. Das Alter bei Diagnose ist nur für die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit relevant.

#### **Stadium III; T1-2 N2-3, T3 N1-3, T4 N0-3**

Lediglich 15% der Patientinnen befinden sich bei Diagnose im Stadium III, also mit über 4 Lymphknotenmetastasen oder einem grossen Primarius. Diese sind im Durchschnitt etwas älter mit einem medianen Alter von 63.8 Jahren. Das altersstandardisierte, altersspezifische Überleben ist hier geringer, nach einem Jahr 96%, nach fünf Jahren 73% und nach 10 Jahren 43%. Hier ist ein Alter bei Diagnose von >70 Jahren prognostisch relevant besser als >50 Jahre.

#### **Stadium IV; M1**

6% der Patientinnen zeigen bei Diagnosestellung bereits Fernmetastasen. Das mediane Alter liegt hier noch etwas höher bei 67.5 Jahren. Bei Vorliegen von Fernmetastasen ist definitionsgemäss keine Kuration erreichbar und es handelt sich um eine palliative Situation. Das altersstandardisierte, altersspezifische Überleben nach einem Jahr liegt bei 76%, nach fünf Jahren bei 27% und nach 10 Jahren 9%. Knapp ein Zehntel der Patientinnen überlebt also auch bei primär metastasiertem Stadium über 10 Jahre. Es kann dort auch eher als chronische Erkrankung angesehen werden. Der Einsatz der neuesten und sequenziellen Therapien macht so Sinn. Das Alter bei Diagnose ist nur für die kurz- und mittelfristige Prognose (nach einem und fünf Jahren) relevant.

Neben Stadium und Alter bei Diagnose sind auch andere Faktoren relevant für das Überleben, so zum Beispiel klinisch oder im Screening entdeckter Tumor, Tumorcharakteristika, Behandlung, Komorbiditäten, sozioökonomischer Status.

#### **Therapien**

Welche Therapieverbesserungen haben zu einer Verbesserung der Prognose geführt?

Im Frühstadium war es die Entwicklung der adjuvanten Therapie. Dies bedeutet die Therapie, die nach der chirurgischen

Entfernung des Mammakarzinomes angewandt wird, um einen Rückfall zu verhindern. Initial wurde immer die ganze Brust amputiert. Im Verlauf zeigte sich, dass eine brusterhaltende Operation mit anschliessender Bestrahlung aber bezüglich Lokalrezidiv gleich sicher ist. Bezüglich der Rückfälle mit Fernmetastasen erfolgt heutzutage je nach Tumorbiologie und Risiko (z.B. Anzahl befallener Lymphknoten) eine Chemotherapie, Immunotherapie und / oder Anti-Hormontherapie. Initial bekamen Patientinnen postoperative Chemotherapie. 1976 wurde Tamoxifen und ab 1999 mehrere Aromatasehemmer zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms zugelassen. Trastuzumab (Herceptin) wurde als Antikörpertherapie zur Behandlung der Her2-positiven Mammakarzinome in der Schweiz 1999 zugelassen. Die Zulassungsstudie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens. All diese Massnahmen führten in der Kombination zur Verbesserung des Überlebens nach Erkrankung an einer Frühform des Mammakarzinomes.

Die gleichen Medikamente, die zur Risikoreduktion nach der Operation (adjuvant) angewandt werden, wurden natürlich auch beim metastasierten Mammakarzinom eingesetzt und zeigten auch dort eine wesentliche Verlängerung der Überlebenszeit, wenn auch keine Heilung.

Unter den metastasierten Mammakarzinomen haben die Patientinnen mit Expression von Oestrogenrezeptoren und Her2-Amplifikation die beste Prognose. Die Tumoren mit ER-positivem und Her2-negativem Mammakarzinom haben die zweitbeste Prognose. Danach rangieren die ER-negativen und Her2-amplifizierten Mammakarzinome. Die schlechteste Prognose haben die Triple-negativen Karzinome (ER, PgR und Her2 negativ).

Auch die Lokalisation der initialen Metastasierung hat prognostischen Wert. Initial rein ossär oder pulmonal metastasierte Mammakarzinome haben mit Abstand die beste Prognose. Hirnmetastasen zeichneten sich mit einer wesentlich

schlechteren Prognose aus. Die schlechteste Prognose lag bei initial hepatisch metastasierten Karzinomen vor.

Die längsten Überlebenszeiten, welche an eine chronische Erkrankung herankommen, werden bei metastasierten Karzinomen beobachtet, die nach Therapie keine nachweisbare Erkrankung mehr aufweisen. Hier liegt die Prognose bei über 8 Jahren.

Die vorhandenen Therapien müssen je nach Tumorcharakteristika, Organbefall und Patientenfaktoren wie Komorbiditäten oder persistierenden Nebenwirkungen von Vortherapien gewählt werden. In der palliativen Situation werden Chemotherapien eher im Sinne von Monotherapien eingesetzt. Bei viszeraler Krise also z.B. bedrohter Leberfunktion können auch Kombinationschemotherapien eingesetzt werden. Bei Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen werden initial anti-hormonelle Therapien eingesetzt. Kommt es zu einer Resistenz gegen antihormonelle Therapien werden Kombinationen mit CD-4/6-Inhibitoren (z.B. Palbociclib Ibrance®) oder mTOR-Inhibitoren (z.B. Everolimus Afinitor®) eingesetzt. Bei Her2-amplifizierten Karzinomen kommen die verschiedenen Generationen der Her2-gerichteten Therapien wie Trastuzumab (Herceptin), Pertuzumab (Perjeta), Lapatinib (Tyverb) und Trastuzumab-emastin (Kadcyla) zum Einsatz. Unter den Chemotherapien sind die Anthrazykline (Adriblastin, Epirubicin und liposomales Doxorubicin) wie auch die Taxane (Paclitaxel, Docetaxel, Nab-Paclitaxel) die wirksamsten Substanzen. Alternative Spindelgifte wie Vinca-Alkaloide (Vinorelbin) oder Eribulin oder Pyrimidin-Antagonisten (Capecitabine, Gemcitabin) oder Platine bei BRCA-Mutation zeigen Wirksamkeit. Die korrekte Sequenz ist zunehmend unbekannt und stützt sich auf die Erfahrung von Experten. Nicht alle Details der Therapien können aus den Medikamentenzulassungen begründet werden. Immer wichtiger wird für die Patientinnen auch der Einsatz der Medikamente nach weiteren randomisierten Phase III Studien, die aber aus fehlendem finanziellem Anreiz von den Herstellerfirmen nicht zur Zulassung eingegeben werden oder Expertenwissen entsprechen. Dem Offtable-

Use kommt daher für unsere Patientinnen eine wichtige Bedeutung zu und die unterschiedliche Handhabung der Versicherer stellt hier eine grosse Herausforderung dar.

### Referenzen

NICER: <http://www.nicer.org/NicerReportFiles2017/DE/report/atlas.html?&geog=0>

SEER: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>

Effects of age and stage on breast cancer survival in Switzerland, Christine Bouchardy et al, Schweizer Krebsbulletin Nr 2/2015

### Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Thomas Ruhstaller  
Stv. Chefarzt, Brustzentrum St. Gallen  
Kantonsspital St. Gallen  
9007 St. Gallen  
Mail: [thomas.ruhstaller@kssg.ch](mailto:thomas.ruhstaller@kssg.ch)  
[www.brustzentrum-kssg.ch](http://www.brustzentrum-kssg.ch)