

Bernd Gerber
Annette Krause
Ingrid Küchenmeister

Präventive und adjuvante Hormontherapie des Mammakarzinoms

Nur Trends oder bereits Standard?

Zusammenfassung

Tamoxifen stellt nach wie vor den „Goldstandard“ in der adjuvanten Hormontherapie des hormonabhängigen Mammakarzinoms dar. Für neuere Antiöstrogene konnte bisher keine Überlegenheit nachgewiesen werden. Obwohl Daten für eine präventive Wirkung bei Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko sprechen, kann noch keine generelle Empfehlung zur Tamoxifenprävention gegeben werden, da noch nicht bewiesen ist, ob Tamoxifen die mammakarzinombedingte Sterblichkeit senkt. Tamoxifen führt auch bei Patientinnen mit duktalem Carcinoma in situ (DCIS) und brusterhaltender Operation zu einer deutlichen Rezidivabnahme. Moderne Aromatasehemmer werden möglicherweise allein oder in Kombination mit Tamoxifen eine zukünftige Therapieoption in der adjuvanten Situation beim postmenopausalen Mammakarzinom darstellen. Für prämenopausale Patientinnen mit Mammakarzinom konnte

erstmalig gezeigt werden, dass eine endokrine Therapie (Zoladex plus Tamoxifen) gegenüber einer Kombinationschemotherapie oder aber nach vorangegangener Chemotherapie gegenüber den Kontrollen das rezidivfreie Überleben verbessert. Dies wird bei Frauen im Alter von unter 40 Jahren besonders deutlich.

Schlüsselwörter: Brustkrebs, Hormon, Therapie, Prävention

Summary

Preventive and Adjuvant Hormonal Treatment in Breast Cancer: Trends or Standard? Tamoxifen still represents the „golden standard“ of adjuvant hormonal treatment in hormone-responsive breast cancer. A superiority of newer antiestrogens compared with tamoxifen has not been shown yet. Although a preventive effect in high-risk patients for breast

cancer has been confirmed, a general recommendation for tamoxifen prevention cannot be given. Also, it has not been proven, that tamoxifen decreases the breast cancer-related mortality. In patients with DCIS and breast conserving treatment tamoxifen reduces the risk of recurrence significantly. Newer aromatase inhibitors alone or in combination with tamoxifen will gain importance in the adjuvant treatment of postmenopausal breast cancer. In premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer adjuvant endocrine treatment (zoladex plus tamoxifen) was significantly more effective than traditional chemotherapy. In patients with previous chemotherapy it leads to a significant benefit compared with untreated patients. This effect was most evident in patients under the age of 40 years.

Key words: breast cancer, hormones, treatment, prevention

Brustkrebszellen wachsen überwiegend hormonabhängig und benötigen zur Proliferation Östrogene. Bereits vor über 100 Jahren beschrieb Beatson (2) nach beidseitiger Ovariectomie eine Regression bei einem lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom.

Seitdem wurde vor allem die palliative, aber auch die adjuvante Hormontherapie des Mammakarzinoms mit unterschiedlichen Ansätzen vorangetrieben und neue Substanzen wurden entwickelt (*Textkasten 1*). Während noch vor zehn Jahren nur die nodal-positiven postmenopausalen Patientinnen adjuvant mit Tamoxifen behandelt wurden, erhalten heute nahezu alle postmenopausalen Patientinnen Tamoxifen.

Seit 1998 sind die Anwendungsmöglichkeiten für Tamoxifen mit der möglichen Mammakarzinomprävention, der DCIS-Behandlung (DCIS, duktales Carcinoma in situ) oder der Behand-

lung von prämenopausalen Frauen mit Mammakarzinom erweitert worden. Invasive Eingriffe (Oophorektomie, Adrenalektomie, Hypophysektomie) zur Senkung der Östrogenkonzentration, sind heute bei prämenopausalen Frauen durch GnRH-Analoga (GnRH, Gonadotropin Releasing Hormone) und bei postmenopausalen Frauen durch Aromatase-Inhibitoren ersetzt worden. Mit dieser Vorgehensweise wird die medikamentöse Ovarialablation auch in der adjuvanten Behandlung von Mammakarzinomen klinisch interessant.

Im Folgenden sollen aktuelle Studienergebnisse zur präventiven, adjuvanten und neoadjuvanten Hormontherapie beim Mammakarzinom vorgestellt und deren Konsequenzen für die derzeitige klinische Routine bewertet werden (*Textkasten 2*).

Frauenklinik (Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Friese) der Universität Rostock

Antiöstrogene

Tamoxifen ist ein nichtsteroidales Antiöstrogen mit einer komplexen pharmakologischen Wirkung. Klinische Erfahrungen über einen Zeitraum von mehr als 25 Jahren machen diesen Wirkstoff zum „Goldstandard“ für neue Substanzen. Bedingt durch die östrogene Restaktivität ist die Rate von Endometriumkarzinomen unter Tamoxifen um das Zwei- bis Dreifache erhöht.

Gemessen an der Effektivität – Tamoxifen bedingt eine Abnahme des Rezidivrisikos nach Mammakarzinom um bis zu 47 Prozent – und der geringen Endometriumkarzinominzidenz selbst, steht diese unerwünschte Nebenwirkung aber in keinem Verhältnis zu den Vorteilen von Tamoxifen (11). Aus diesen Gründen wurden die Indikationen für Tamoxifen in den Sankt Galler Therapieempfehlungen von 1998 gegenüber den Thera-

pieempfehlungen von 1995 erweitert (28). Die östrogene Restaktivität hat eine Reihe positiver Effekte, zum Beispiel auf das Herz-Kreislauf- und das Skelettsystem, das zentrale Nervensystem sowie den Stoffwechsel, die wir eigentlich auch von einer Hormonersatztherapie erwarten und die bei der Evaluierung reiner Antiöstrogene häufig vernachlässigt werden.

Die empfohlene Tamoxifendosis beträgt 20 (bis 30) mg pro Tag bei einer Dauer von fünf Jahren. Gesicherte und noch zu sichernde Tamoxifenindikationen sind synoptisch im *Textkasten 3* dargestellt.

Textkasten 1

Hormonale Substanzklassen und Vertreter mit Bedeutung für die adjuvante Behandlung beziehungsweise Prävention des Mammakarzinoms

- Antiöstrogene
Tamoxifen
SERM (Selective Östrogen Receptor Modulator)
Toremifen (Fareston), Raloxifen (Evista),
Droloxifen, Idoxifen, EM-800
Steroidale reine Antiöstrogene
ICI 182,780 (Faslodex), Fulvestrant
- Aromataseinhibitoren/-inaktivatoren
Anastrozol (Arimidex), Letrozol (Femara),
Exemestan (Aromasin), Vorozol (Rivizor),
Formestan (Lentaron)
- GnRH-Analoga (LHRH-Agonisten)

Textkasten 3

Stellenwert von Tamoxifen beim Mammakarzinom im Jahr 2000

- „Noch“ Standard in der First-Line-Hormontherapie des metastasierten postmenopausalen Mammakarzinoms
- Standard in der adjuvanten Therapie des hormonabhängigen postmenopausalen Mammakarzinoms
- Zur Prävention des kontralateralen Mammakarzinoms bei prämenopausalen Patientinnen mit Mammakarzinom indiziert
- Senkt bei Patientinnen mit brusterhaltend operiertem DCIS die Rezidivrate
- Stellenwert in der Chemoprävention des Mammakarzinoms noch nicht

Tamoxifen zur Chemoprävention des Mammakarzinoms

War das 20. Jahrhundert das Zeitalter der Chemotherapie, so wird das 21. Jahrhundert durch die Chemoprävention gekennzeichnet sein (17). In der NSABP-P-1-Studie (12) mit über 13 000 Risikopatientinnen führte die Tamoxifengabe zu einer Abnahme der Mammakarzinomrate um die Hälfte gegenüber dem Kontrollarm (*Tabelle 1*). Da das Auftreten von Brustkrebs bei Patientinnen mit einem Carcinoma lobulare in situ und atypischer Hyperplasie unter Tamoxifen um 75 bis 90 Prozent abnimmt, ist eine echte Prävention und nicht nur eine Verschie-

bung der Manifestation anzunehmen (26). Der Präventionseffekt scheint an den Östrogenrezeptor gebunden zu sein, da für rezeptornegative Tumoren keine Risikoreduktion festgestellt wurde (6, 26). Zwei europäische Studien (22, 25) konnten die Ergebnisse der NSABP-P-1-Studie – allerdings mit wesentlich kleineren Fallzahlen – nicht bestätigen. Dagegen waren die Nebenwirkungen in den drei Studien vergleichbar. Seit Ende 1998 ist Tamoxifen (Nolvadex) in den USA zur Reduktion der Inzidenz von Mammakarzinomen zugelassen (1). Auch wenn vieles für eine echte chemopräventive Wirkung des Tamoxifen spricht, kann

Textkasten 2

Übersicht über laufende Adjuvanz- beziehungsweise Präventionsstudien mit Hormonen beim Mammakarzinom

Präventionsstudien

- MORE Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation
- STAR Study of Tamoxifen and Raloxifene

Adjuvanzstudien (prämenopausal)

- ZEBRA Zoladex Early Breast Cancer Research Association
2 Jahre Zoladex versus 6 Zyklen CMF
- TABLE Takeda Adjuvant Breast Cancer Study with Leuprorelin
2 Jahre Enantone versus 6 Zyklen CMF

Adjuvanzstudien (postmenopausal)

- ATLAS Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter (5 Jahre Tamoxifen versus länger)
- ATAC Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination (1 mg Arimidex versus 20 mg Tamoxifen versus 1 mg Arimidex plus 20 mg Tamoxifen)
- ARNO Arimidex versus Nolvadex (5 Jahre Tamoxifen versus 2 Jahre Tamoxifen plus 3 Jahre Arimidex)
- FEMTA Femara Adjuvant Tamoxifen Trial (5 Jahre 20 mg Tamoxifen versus 5 Jahre Letrozol)
- BIG Breast Cancer International Group (3 Jahre Tamoxifen plus 2 Jahre Letrozol oder umgekehrt)
- MA-17 Adjuvante Letrozol-Studie Kanada
Nach 5 Jahren Tamoxifen Randomisierung auf 5 Jahre Letrozol versus Placebo

Neoadjuvante Studien (postmenopausal)

- IMPACT Immediate Preoperative Aromatase Inhibitor or Combined with Tamoxifen
- PETE Preoperative Endocrine Therapy in Elderly Patients. Primäre Therapie mit

Tabelle 1

Effekte der präventiven Gabe von 20 mg Tamoxifen/die oder Placebo über fünf Jahre bei 13 388 Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko (NSABP P-1-Studie) (5)

	Tamoxifen (n = 6 681)	Placebo (n = 6 707)	Ab-/Zunahme unter Tamoxifen (Prozent)
Invasive Mammakarzinome	85	154	- 45
Nichtinvasive Mammakarzinome	31	59	- 47
Frakturen	47	71	- 34
Endometriumkarzinome	33	14	+ 58

noch keine generelle Empfehlung zur Tamoxifengabe außerhalb von Studien gegeben werden, zumal eine Senkung der mammapkarzinombedingten Mortalitätsrate noch nicht nachgewiesen worden ist. Bei Risikopatientinnen wird man eine individuelle Entscheidung im Konsens mit der Patientin finden müssen. Dabei ist zu bedenken, dass der Effekt von Tamoxifen beim genetisch bedingten Mammapkarzinom fraglich ist. Andererseits lässt sich bei BRCA-1-positiven Patientinnen das Erkrankungsrisiko durch beidseitige prophylaktische Ovarrektomie nahezu halbieren (23). Eine Dosis von 20 mg/die sollte zur Prävention nicht unterschritten werden; die Dauer der Anwendung ist noch unklar (17).

Tamoxifen beim DCIS

Mit der zunehmenden Verbreitung der Mammographie werden vermehrt nicht-invasive Mammapkarzinome entdeckt. In der NSABP-B-24-Studie (13) wurden 1 804 DCIS-Patientinnen nach brusterhaltender Operation und Bestrahlung randomisiert und erhielten Tamoxifen. Rund 80 Prozent aller Patientinnen hatten ein DCIS kleiner als 1,0 cm, und nicht alle wurden im gesunden Gewebe operiert. Nach fünf Jahren konnte in der Tamoxifengruppe eine Abnahme von invasiven Karzinomen um rund 40 Prozent gegenüber der Kontrollgruppe festgestellt werden.

Dennoch bleibt auch beim tumorbiologisch sehr heterogenen DCIS die Frage, ob tatsächlich alle mammographisch entdeckten und brusterhaltend operierten DCIS-Fälle mit Tamoxifen behandelt werden sollen. Die Antwort lautet heute: „Nicht alle, aber die meisten“ (27). Möglicherweise kann der bisher nicht routinemäßig bestimmte Hormonrezeptorstatus zur Entscheidungsfindung für oder gegen eine Tamoxifentherapie beitragen. Frauen, die wegen eines DCIS mastektomiert wurden, benötigen nach heutigem Erkenntnisstand kein Tamoxifen.

Neue Antiöstrogene

Neuere, nichtsteroidale reine Antiöstrogene, so genannte Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM) wie Toremifen, Raloxifen, Idoxifen, EM-800 und steroidale reine Anti-

Tabelle 2
Effektivität und Nebenwirkungen von Anastrozol (1 mg/die) und Tamoxifen (20 mg/die) bei postmenopausalen Patientinnen mit fortgeschrittenen Mammapkarzinomen

	Europa-Studie [22]		Nordamerika-Studie [21]	
	Anastrozol n = 340	Tamoxifen n = 328	Anastrozol n = 171	Tamoxifen n = 182
Effektivität				
Progression (%)	73,2	75,3	67	76
Mediane Zeit bis zum Progress (Monate)	8,3	8,3	11,1	5,6*1
Klinischer Nutzen*2 (%)	56,2	56,5	59,1	45,6
Nebenwirkungen				
Thromboembolien (Anzahl/Prozent)	16/4,8	24/7,3	7/4,1	15/8,2
Vaginale Blutungen (Anzahl/Prozent)	4/1,2	8/2,4	2/1,2	7/3,8

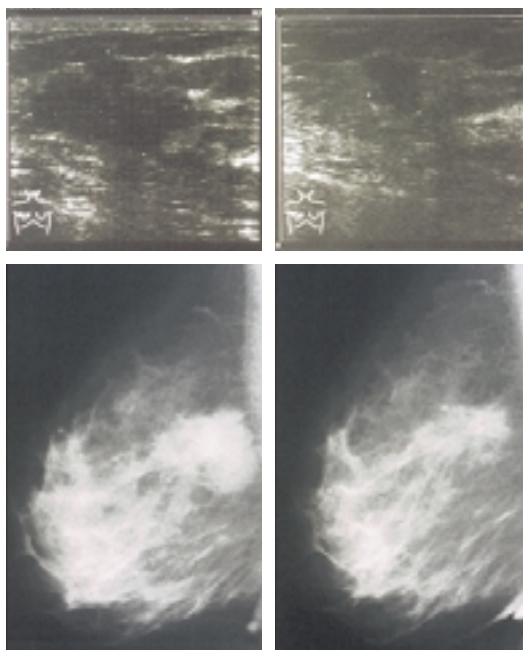


Abbildung: Mammographie und Mammasonographiebefunde jeweils vor und nach dreimonatiger Anastrozolgabe

östrogene wie ICI 182780 (Faslodex) oder Fulvestrant, wurden wegen der geringeren Östrogenrestaktivität entwickelt und hinsichtlich ihrer stärkeren tumorsupprimierenden Wirkung gegen Tamoxifen getestet. Dabei konnte in Phase-3-Studien gezeigt werden, dass Toremifen und Droloxifen dem Tamoxifen nicht überlegen waren (4, 14).

In klinischen Phase-2-Studien er-

wies sich Faslodex als gut verträglich und führte auch nach tamoxifenresistenter Erkrankung zu einem hohen und anhaltenden Ansprechen (15).

Raloxifen wirkt im Knochen östrogenartig, in der Brust und im Endometrium wie ein Antiöstrogen. Die im MORE-Trial (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) bei 7 705 postmenopausalen Frauen mit Osteoporose gewonnenen Daten zeigten nach dreijähriger Raloxifengabe eine Reduktion der Mammapkarzinomrate um 76 Prozent gegenüber der Kontrollgruppe (7). Ob Raloxifen nun tatsächlich eine „Wunderdroge“ oder nur eine „Seifenblase“ (24) ist, soll durch eine groß angelegte NSABP-Studie untersucht werden.

Dazu werden im STAR-Trial (Study of Tamoxifen and Raloxifene) Tamoxifen und Raloxifen an 22 000 postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Mammapkarzinomrisiko hinsichtlich der Mammapkarzinomprävention und der Osteoporoseprävention verglichen. Ergebnisse dieser Untersuchungen werden aber nicht vor dem Jahr 2003 erwartet.

Aromatasehemmer

Bei postmenopausalen Frauen werden Androgene, diese stammen hauptsächlich aus den Nebennieren, zu biologisch aktiven Östrogenen konvertiert. Dieses wird durch eine Aromatase bewirkt, die im peripheren Fettgewebe, aber auch in 60 bis 70 Prozent aller Mammakarzinome zu finden ist (19). Aromataseinhibitoren der dritten Generation (Anastrozol, Letrozol, Exemestan) sind zehnmal wirksamer als die Substanzen der ersten (Aminoglutetimid) oder zweiten Generation (Lentaron) und waren bei postmenopausalen Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom mindestens gleich effektiv wie Megestrolacetat, ohne dass sie zu einem Anstieg des Körpergewichts führten (5).

Aromatasehemmer wurden bisher vorrangig in der palliativen Therapie des Mammakarzinoms eingesetzt. Neuere Studien prüfen deren Einsatz als ersten endokrinen Therapieschritt. So wurde in zwei multizentrischen Studien (3, 20) die Effektivität und Verträglichkeit von Tamoxifen (20 mg/die) mit dem Aromatasehemmer Anastrozol (1mg/die) in der First-Line-Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten hormonabhängigen postmenopausalen Mammakarzinoms verglichen. Das Ansprechen und die Zeit bis zur Progression war unter dem Aromatasehemmer deutlich besser beziehungsweise gleichwertig gegenüber dem Tamoxifenarm. Beide Arme waren hinsichtlich der Nebenwirkungen vergleichbar, ausgenommen thromboembolische Ereignisse und vaginale Blutungen, die im Tamoxifenarm doppelt so häufig auftraten (Tabelle 2). Die Autoren beider Studien schlussfolgern, dass nicht mehr Tamoxifen, sondern Anastrozol den ersten endokrinen Therapieschritt bei postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom darstellt.

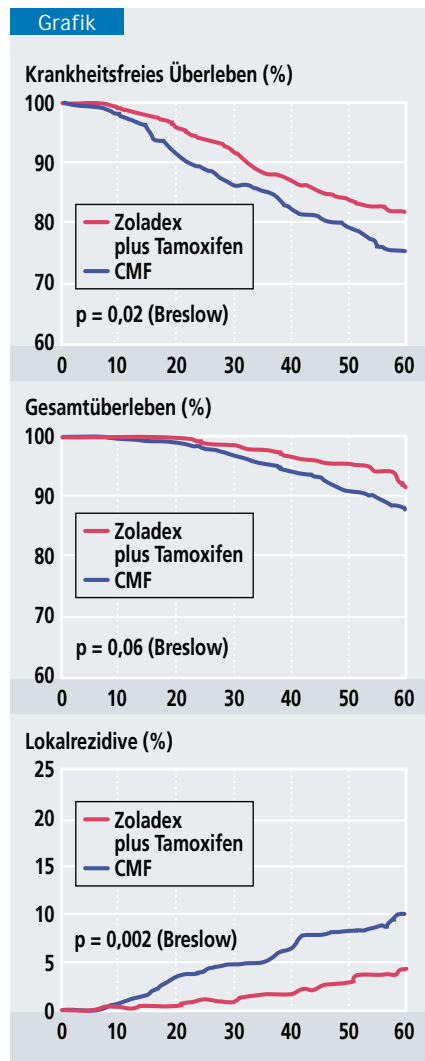
Möglicherweise können Aromatasehemmer auch in der adjuvanten Therapie des kleinen Mammakarzinoms zu einer Verbesserung der Heilungsraten beitragen. Von den dazu laufenden Studien scheint die ATAC-Studie (Anastrozol, Tamoxifen Alone or in Combination) besonders interessant, weil neben der Äquivalenz beider Einzelsub-

stanzen die Kombination beider Substanzen untersucht wird. Im September 1999 konnte hierfür die Rekrutierung der 9 000 Patientinnen abgeschlossen werden. Ergebnisse werden allerdings erst nach dem Jahr 2001 erwartet.

Aromatasehemmer scheinen aber auch sehr effektiv in der präoperativen Anwendung bei großen postmenopausalen Mammakarzinomen zu sein. Die Ergebnisse einer solchen Pilotstudie stellten kürzlich Miller et al. (18) vor. 24 postmenopausale Frauen mit großen (größer als 3 cm), Östrogenrezeptorpositiven Mammakarzinomen erhielten drei Monate lang ein oder zehn mg Anastrozol. Palpatorisch, sonographisch und mammographisch ließ sich unabhängig von der Dosierung eine Tumorerkleinerung von 80 beziehungsweise 70 Prozent erreichen. Letztlich konnten 15 von 17 Patientinnen, die vor Therapiebeginn hätten mastektomiert werden müssen, danach doch brusterhaltend operiert werden. Wir selbst haben an mehreren postmenopausalen Patientinnen mit fortgeschrittenen Lokalbefunden beeindruckende Tumorregressionsen unter Aromatasehemmern beobachten können (Abbildung).

GnRH-Analoga

Infolge kontinuierlicher Einwirkung des hypothalamischen Releasing-Hormons wird via Hemmung der hypophysären Gonadotropinsekretion die ovarielle Steroidsynthese blockiert. GnRH-



Krankheitsfreies Überleben, Gesamtüberleben und Lokalrezidivrate nach medianem Follow-up von fünf Jahren für prämenopausale Patientinnen mit CMF oder Zoladex plus Tamoxifen. (16)

Tabelle 3

Krankheitsfreies Fünf-Jahres-Überleben und Gesamtüberleben von prämenopausalen Patientinnen, die in Studien mit GnRH-Analoga behandelt wurden

Studie	n	Krankheitsfreies Überleben		Gesamtüberleben	
		(Prozent)	p	(Prozent)	p
CRC-Studie* [26]					
Kontrollen	467	69,0	0,001	83,8	0,12
Zoladex	458	75,2	-	85,9	-
ECOG/SWOG-Studie [28]					
CAF	494	67,0	< 0,05	85,0	-
CAF plus Zoladex	502	70,0	< 0,05	86,0	n. s.
CAF plus Zoladex plus Tam507		77,0	< 0,05	86,0	-

* 43 Prozent mit vorangegangener Chemotherapie; CAF, Cyclophosphamid / Adriamycin / 5-Fluorouracil; CRC, Can-

Analoge stellen folglich in der hormonalen Therapie des prämenopausalen metastasierten Mammakarzinoms den ersten Therapieschritt dar. Da die chirurgische Ovariectomie bei prämenopausalen Frauen die Rezidivrate senkt (9, 10), lag es nahe, GnRH-Analoga auch in der adjuvanten Situation einzusetzen. Besonders im deutschsprachigen Raum wurden GnRH-Analoga nach Chemotherapie verordnet, ohne dass deren Effektivität bekannt war. In der ABCSG-5-Studie (16) wur-

40 mg/die, zwei Jahre) oder eine Kombination von Zoladex und Tamoxifen über zwei Jahre. Ein Lymphknotenbefall fand sich in 44 Prozent der Fälle und der bei 60 Prozent aller Patientinnen bestimmte Hormonrezeptorstatus fiel in 74 Prozent der Fälle positiv aus. Das rezidivfreie Überleben in der Zoladexgruppe betrug nach fünf Jahren 75,2 Prozent und im Kontrollarm 69 Prozent ($p = 0,001$). Das Gesamtüberleben unterschied sich mit 85,9 beziehungsweise 83,3 Prozent nicht signifikant ($p = 0,12$,

Überlebens (77 Prozent; $p < 0,01$). In einer weiteren Analyse des krankheitsfreien Überlebens zeigte sich, dass Frauen im Alter von unter 40 Jahren am stärksten von einer zusätzlichen hormonalen Kombinationstherapie profitieren. Das Gesamtüberleben in den drei Gruppen unterschied sich nicht (Tabelle 3).

Auf der zweiten European Breast Cancer Conference (EBCC) (26. bis 30. September 2000, Brüssel) stellte W. Jonat, Kiel, erstmals Ergebnisse der ZEBRA-Studie vor. Prämenopausale Patientinnen mit einem nodalpositiven Mammakarzinom waren über zwei Jahre mit Zoladex ($n = 817$) oder sechs Zyklen CMF ($n = 823$) behandelt worden. Nach einem medianen Follow-up von sechs Jahren waren beide Gruppen hinsichtlich der Anzahl von Ereignissen (Rezidiv und Tod) nicht signifikant verschieden. Bei Hormonrezeptor-positiven Patientinnen waren beide Arme vergleichbar. Bei Hormonrezeptor-negativen Patientinnen war CMF signifikant effektiver als Zoladex (Tabelle 4). Auch in der ZEBRA-Studie wurde deutlich, dass Patientinnen, die nach einer Chemotherapie amenorrhöisch blieben, eine bessere Prognose gegenüber den wieder menstruierenden Patientinnen aufwiesen. Aufgrund der vorliegenden Daten wäre bei Hormonrezeptor-positiven Patientinnen, die nach abgeschlossener Chemotherapie wieder einen regelmäßigen Zyklus aufweisen der Einsatz von Zoladex gerechtfertigt. Insofern dürfen wir auf die Therapieempfehlung aus Sankt Gallen im Februar 2001 gespannt sein.

Zitierweise dieses Beitrags:
Dt Ärztebl 2000; 97: A 2947–2951 [Heft 44]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das über den Sonderdruck beim Verfasser und über das Internet (www.aerzteblatt.de) erhältlich ist.

Anschrift für die Verfasser:
Prof. Dr. med. Bernd Gerber
Universitäts-Frauenklinik Rostock
Doberaner Straße
18055 Rostock
E-mail: bernd.gerber@med.uni-rostock.de

Tabelle 4

Bedeutung des Hormonrezeptorstatus für das Ansprechen auf Zoladex beziehungsweise CMF (ZEBRA-Studie)

	Ereignisse nach ER-Status					
	Zoladex			CMF		
	n	Ereignisse	%	n	Ereignisse	%
ER positiv	591	245	41,5	598	242	40,5
ER negativ	144	83	57,6	160	64	40,0
ER unbekannt	62	29	46,8	59	21	35,6

nach W. Jonat, 2. EBCC, Brüssel;

den 1 045 prämenopausale Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen randomisiert und erhielten sechs Zyklen CMF-Chemotherapie (CMF, Cyclophosphamid/Methotrexat/5-Fluorouracil) oder drei Jahre Goserelin (Zoladex, 3,6 mg alle vier Wochen s.c.) plus fünf Jahre Tamoxifen (20 mg/die). Nach einem medianen Follow-up von 48 Monaten wiesen Patientinnen mit Goserelin plus Tamoxifen ein signifikant besseres krankheitsfreies ($p = 0,02$) wie auch lokalrezidivfreies ($p = 0,002$) Überleben gegenüber dem CMF-Arm auf, während das Gesamtüberleben nicht signifikant ($p = 0,06$) verschieden war (Grafik). Für die endokrine Therapie spricht auch, dass eine Amenorrhöe nach CMF-Therapie mit einem signifikant besseren rezidivfreien Überleben ($p = 0,001$) beziehungsweise Gesamtüberleben ($p = 0,05$) einherging. In einer schwedisch-britisch-italienischen Studie (21) erhielten 2 631 prämenopausale Patientinnen nach Operation und eventuell vorangegangener Chemotherapie (43 Prozent) entweder keine endokrine Therapie, Zoladex (zwei Jahre), Tamoxifen (20 oder

Tabelle 3). Auch war die Zahl kontralateraler Mammakarzinome mit 2,4 Prozent im Zoladexarm signifikant geringer als im Kontrollarm (4,4 Prozent). Die Zoladexwirkung war am deutlichsten bei Östrogenrezeptor-positiven Tumoren und war statistisch nicht signifikant vermindert, wenn zusätzlich Tamoxifen oder eine adjuvante Chemotherapie gegeben wurden.

In der Intergroup-Studie (8) wurden 1 504 prämenopausale Hormonrezeptor- und nodal-positive Patientinnen mit sechs FAC-Chemotherapiezyklen (FAC, 5-Fluorouracil/Adriamycin/Cyclophosphamid) behandelt. Danach erhielten die Patientinnen randomisiert entweder keine weitere Therapie, fünf Jahre Zoladex oder Zoladex plus Tamoxifen (fünf Jahre, 20 mg/die). Nach einem medianen Follow-up von fünf Jahren war das krankheitsfreie Überleben nach alleiniger FAC-Therapie mit 67 Prozent nicht signifikant ($p = 0,10$) von dem nach zusätzlicher Zoladexgabe (70 Prozent) verschieden. Die Kombination von Zoladex und Tamoxifen führte hingegen zu einer signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien