

# Behandlungskonzepte der Chemotherapie

zusammengefasst von

Dr. rer. nat. Trudi Schaper

1. Vorsitzende der Internationalen Senologie Initiative ISI e.V.

Brustkrebs ist die häufigste maligne Erkrankung der Frau in der westlichen Hemisphäre. Etwa 28% aller Malignome in der Europäischen Union werden der weiblichen Brust zugerechnet, in der Bundesrepublik Deutschland werden jährlich über 45.000 Mammakarzinom diagnostiziert. Obwohl die Kombination aus lokoregionären und systemischen Therapiemaßnahmen die Überlebensprognose der Patientinnen signifikant verbessert, werden nur insgesamt ca. 50% der Patientinnen tatsächlich geheilt. Minimale Tumorresiduen können beim Mammakarzinom nach teils langer Latenzzeit noch zu Rezidiven führen. Umso mehr muss die Abwägung zwischen einer Prognose optimierten Therapie auf der einen Seite und den Folgen der Therapie und die Lebensqualität der Patientin im Vordergrund stehen.

Die adjuvante Systemtherapie wird aufgrund überragender Evidenz allgemein als integraler Primärtherapiebestandteil akzeptiert. Auf eine adjuvante Systemtherapie kann generell nur bei Patientinnen mit einem ‚minimalen Rezidivrisiko‘ verzichtet werden. Diese Patientinnen müssen laut Konsensusempfehlungen von St. Gallen **alle** folgenden Kriterien erfüllen:

- Nodal-negativer Axillastatus
- Alter  $\geq$  35 Jahre
- Hormonrezeptorstatus positiv
- Tumor  $\leq$  2 cm
- Histopathologisches Grading 1
- Kein Nachweis einer HER2-Überexpression oder vaskulären Invasion am Primärtumor

Bei allen übrigen Patientinnen muss eine adjuvante Systemtherapie zumindest erwogen werden. In allen Fällen ist eine individuelle Abwägung zwischen Nutzen (Überlebensvorteil) und Risiko (Nebenwirkungen) vorzunehmen. Patientinnen mit einem positiven Hormonrezeptorstatus sollten generell eine endokrine Therapie erhalten.

Das CMF-Schema, war eine der ersten Kombinationstherapien, welche bei Patientinnen mit lokoregionär fortgeschrittener Erkrankung einen Vorteil sowohl bezüglich des rezidivfreien, wie auch bezüglich des Gesamtüberlebens zeigen konnte. Auch derzeit ist CMF immer noch eine mögliche Therapieoption für Patientinnen mit niedrigem Risikoprofil. Bei Patientinnen

mit hohem Rezidivrisiko zeigten mehrere randomisierte Studien und auch der Oxford Overview einen signifikanten Überlebensvorteil bei Einsatz anthrazyklinhaltiger Mehrfachkombinationen im Vergleich zu CMF. Daher können anthrazyklinhaltige Chemotherapieschemata bis vor kurzen als Therapiestandard bei der adjuvanten Behandlung von Brustkrebspatientinnen gelten, die nach den St. Gallen Kriterien ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv aufweisen. Für Patientinnen mit einem nodal- negativen Mammakarzinom ist die Anthrazyklintherapie auch weiterhin der Standard. Es gibt allerdings derzeit keinen nationalen oder internationalen Konsens darüber, welches das beste Schema darstellt. Das FE<sub>120</sub>C Protokoll nach Levine et al. scheint einem Goldstandard am nächsten zu kommen. Eine vor allem in Europa häufig verwendete Alternative zum kanadischen FEC<sub>120</sub> ist das französische FEC<sub>100</sub>, das sog. Bonneterre-Schema.

Die adjuvante Standardchemotherapie umfasst eine Dreifach-Anthrazyklinkombination (≥ 30 mg Epirubicin/Woche) über 6 Zyklen.

Die Resultate von zwei randomisierten Studien weisen darauf hin, dass sich eine Erhöhung der Dosisdichte, also eine Verkürzung der Zeitintervalle zwischen den Zyklen positiv auf die Therapieeffizienz auswirkt. In der Intergroup Studie C9741 zeigte sich, dass die dosisdichte Behandlung in einer 26%igen Reduktion des Rezidivrisikos ( $p = 0,010$ ) resultierte. Auf dem ASCO 2004 wurden die ersten Resultate der deutschen AGO Studie (ETC Studie) an 1284 Patientinnen mit mehr als 4 positiven Lymphknoten vorgestellt. Sowohl für das rezidivfreie als auch für das Gesamtüberleben ergaben sich Vorteile für den dosisdichten Therapiearm. Die Ergebnisse deuten auf eine potenzielle Steigerung der Therapieeffizienz durch Erhöhung der Dosisdichte in der Ära der Anthrazyklin- und Taxantherapie hin, ohne jedoch zum derzeitigen Zeitpunkt einen neuen Therapiestandard zu begründen. Die AGO Leitlinien sprechen deshalb derzeit keine eindeutige Empfehlung für oder gegen eine dosisdichte Chemotherapie aus.

Eine dosisdichte Therapie sollte derzeit nur innerhalb von Studien durchgeführt werden.

Derzeit liegen Ergebnisse von sieben großen randomisierten Studien zum Einsatz von Taxanen in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms vor. Die Gesamtheit dieser Daten begründet, dass die AGO Leitlinien erstmals taxanhaltige Schemata als

therapeutische Option zur adjuvanten Behandlung nodalpositiver Patientinnen vorsehen. Die CALBG 9344 (Henderson) Studie und die NSABP B28 untersuchten die Fortsetzung der Chemotherapie nach 4 Zyklen AC mit 4 Zyklen Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> oder 225 mg/m<sup>2</sup>). Beide Studien wiesen einen signifikanten Überlebensvorteil für das rezidivfreie Überleben durch den Einsatz des Taxans nach, die CALBG sogar für das Gesamtüberleben. Die Aussagekraft dieser beiden Studien wird allerdings dadurch limitiert, dass der Kontrollarm in beiden Studien jeweils nur aus 4 Zyklen AC, also einer CMF-äquivalenten Therapie, bestand. Die BCIRG 001 Studie untersuchte die Rolle von Docetaxel in Kombination mit einem Anthrazyklin (TAC vs. FAC) in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms. Die Daten der Interimsanalyse konnten erstmalig nicht nur einen Gesamtvorteil für die TAC-Therapie beim rezidivfreien, sondern auch beim Gesamtüberleben nachweisen. Die Gesamtüberlebenszeit betrug nach 5 Jahren im TAC-Arm 87% und im FAC-Arm 81% (P=0,008). Die französische PACS 01 Studie zum sequentiellen adjuvanten Einsatz von Docetaxel demonstrierte einen signifikanten Vorteil sowohl für das rezidivfreie (P=0,0012), als auch für das Gesamtüberleben (P=0,0013) durch den Einsatz von 3 Zyklen mit 100 mg Docetaxel nach 3 Zyklen FEC100 (FEC-D) im Vergleich zu 6 Zyklen FEC100. Aktuelle Ergebnisse vom ASCO 2006 haben die Effektivität von sequentiellen Taxan Schema weiter bestätigt. Es ist offensichtlich, dass diese Studienergebnisse darauf hindeuten, dass der zukünftige Chemotherapiestandard aus einem anthrazyklin- und taxanhaltigem Schema bestehen wird, und bei nodalpositiven Patientinnen eine taxanhaltige Therapie bereits jetzt Standard ist. Allerdings lässt die Heterogenität der vorliegenden Studienergebnisse zur Rolle der Taxane in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms noch eine Vielzahl von Fragen offen.

Nach den neusten Studienergebnissen ist der Einsatz anthrazyklinfreier Chemotherapieregime ebenfalls hochwirksam und ist besonders bei kardialen Vorerkrankungen von Bedeutung.