

Palliative Therapie des Mammakarzinoms

S. Paepke · M. Kiechle

Frauenklinik rechts der Isar, Technische Universität München

Schlüsselwörter

Metastasiertes Mammakarzinom · Endokrine Therapie · Zytostatische Mono- und Polychemotherapie

Zusammenfassung

Das metastasierte Mammakarzinom gilt als unheilbare Erkrankung. Die Wahl der Substanz oder Substanzkombination in der palliativen Behandlungssituation richtet sich nach der Symptomlage der sich in ihrer Erkrankung selbst definierenden Patientin und den objektiveren Parametern Alter und Allgemeinzustand, der Metastasenlokalisation und der Aggressivität der Erkrankung, die derzeit in dem Begriff Remissionsdruck ihren Ausdruck findet. Der Zusammenhang zwischen der erwünschten Wirkung (Effektivität), der Toxizität und der subjektiv empfundenen Lebensqualität findet im Begriff «therapeutischer Index» seine Entsprechung. Bei rezeptorpositiven Tumoren ist bei geringem Remissionsdruck unter dem Aspekt des Erhalts von Lebensqualität der endokrinen Therapie der Vorzug zu geben, hier haben die Aromatasehemmer das lange Zeit als Goldstandard geltende Antiöstrogen Tamoxifen abgelöst. Bei rezeptornegativen Tumoren oder hohem Remissionsdruck ist die Therapieentscheidung ungleich schwieriger. Die zytostatische Therapie ist als Mono- oder Polychemotherapie durchführbar. Die Taxane weisen in beiden Durchführungsmodalitäten im Vergleich zu bisherigen Standardtherapien eine höhere Effektivität auf, wobei Docetaxel die höchste Ansprechrate erzielt und auch – im Ergebnis einer aktuellen Cochrane Analyse – mit einer HR von 0,88 das Gesamtüberleben verbessert. Unter dem Aspekt der Darstellung moderner Therapiemodalitäten wird auf die taxanhaltigen Therapieschemata ausführlich eingegangen. Die aktuelle Datenlage wird anhand von 4 ausgewählten Studien dargestellt, ebenso die AGO-Empfehlungen zur Palliativtherapie.

Key Words

Metastatic breast cancer · Endocrine therapy · Systemic mono- and polychemotherapy

Summary

Palliative Therapy of Breast Cancer

Metastatic breast cancer is considered an incurable disease. The choice of drug or drug combination in palliative therapy is determined by the subjective symptoms of the patient and by the more objective parameters age and general health status, localization of metastases and aggressiveness of the disease, which is described by the necessity to achieve remission. The relation between the effectiveness aimed for and the subjective quality of life is described by the term 'therapeutic index'. With receptor-positive tumours and under low remission pressure, endocrine therapy is the method of choice when considering sustaining the quality of life – here aromatase inhibitors have replaced the former gold standard anti-estrogen tamoxifen. With receptor-negative tumors or under high remission pressure the therapy decision is far more difficult. The cytostatic therapy can be performed as mono- or polychemotherapy. In both cases taxanes show a higher effectiveness when compared to standard therapies, with Docetaxel giving the highest response rate and (as shown in a recent Cochrane analysis) increasing overall survival with a HR of 0.88. We describe taxane-containing therapy regimes in the context of modern therapy options. Current data presented by 4 chosen studies are described, as well as AGO recommendations on palliative therapy.

Einleitung

The primary aim of treatment of metastatic breast cancer is palliative – to improve quality, and perhaps length, of life without any realistic hope of cure [1].

Dieses Herangehen an die Behandlung von Patientinnen im metastasierten Stadium eines Mammakarzinoms ist in die Grundüberlegungen der mit der modernen Hormon- und Zytostatikatherapie aufgewachsenen Medizinergenerationen eingegangen und bestimmt weitestgehend die Behandlung in der sogenannten Palliativsituation, die ein «so wenig wie möglich (Nebenwirkungen) und so viel wie nötig (Effektivität)» als Paradigma formuliert. Zukunftsweisend ist, dass die Einführung neuer Substanzen (Taxane, Vinorelbine, Aromataseinhibitoren, Herceptin und Capecitabin) in die Therapie des metastasierten Mammakarzinoms, wie die Kohortenbetrachtung von 1991–2001 aus der Breast Cancer Outcomes Units Database anhand von 2152 Patientinnen zeigt, zu einer Überlebensverlängerung Schritt für Schritt im Mittel von 438 auf 667 Tage geführt hat [2].

Die Wahl der Substanz oder Substanzkombination in der palliativen Behandlungssituation richtet sich neben der bereits gegebenenfalls erfolgten neo- oder adjuvanten Therapie nach der Symptomlage der sich in ihrer Erkrankungssituation selbst definierenden Patientin verbunden mit den objektiveren Parametern Alter und Allgemeinzustand, der Metastasenlokalisation und Aggressivität der Erkrankung, die derzeit in dem Begriff Remissionsdruck ihren Ausdruck findet.

Der Zusammenhang zwischen der angezielten Wirkung (Effektivität), der Toxizität und der subjektiv empfundenen Lebensqualität findet im Begriff «therapeutischer Index» seine Entsprechung.

Endokrine Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

Das Ansprechen auf eine endokrine Therapie liegt im unselektierten Patientengut bei zirka 35%, bei rezeptorpositivem Primärtumor der postmenopausalen Frau bei nahe 70%. Die Remissionsdauer ist gegenüber der Chemotherapie zumeist länger, die Nebenwirkungen sind geringer ausgeprägt. Demzufolge ist der endokrinen Therapie bei positivem Hormonrezeptornachweis und geringerem Remissionsdruck jeweils der Vorrang zu geben (Tab. 1) [3].

Die längere mediane Zeit bis zum Ansprechen erfordert bei symptomatischen ausgedehnten viszeralen Metastasen mit drohender Funktionseinschränkung und ZNS-Absiedelungen auch bei positivem Rezeptorstatus den primären Einsatz einer Chemo- bzw. Strahlentherapie. Hinzu kommt, dass, obwohl der Rezeptorstatus als einer der wichtigsten prognostischen Kriterien zu werten ist (und dies derzeit (noch?) unabhängig vom Her2/neu Status) zirka 30% der Metastasen, die sich aus

rezeptorpositiven Tumoren entwickelt haben, nicht auf eine endokrine Therapie ansprechen.

Über lange Zeit galt das als kompetitiver Rezeptorantagonist wirkende Tamoxifen als Standardtherapie. Aktuelle Studien zeigen jedoch einen deutlichen Vorteil der Aromatasehemmer.

Aktuelle Studienprotokolle sollen die Frage nach der Sequenz endokrine–zytostatische Therapieabfolge [4] mit dem Studienendpunkt Gesamtüberleben abschließend klären.

Zytostatische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

Die zytostatische Therapie ist als nebenwirkungsärmere Mono- oder wirksamere Polychemotherapie durchführbar. Nach einer Analyse von Fossati et al. [5] ist durch eine Kombinationschemotherapie eine Verbesserung der Remissionsrate von 15% und eine Verlängerung des krankheitsfreien Intervalls um 1,5 Monate zu erreichen; mit der Einschränkung, dass in der erwähnten Analyse Studien ausgewertet wurden, in denen die Taxane und neuen oralen 5-Fluoropyrimidine nicht implementiert waren, so dass eine Allgemeingültigkeit für die momentanen Therapiemöglichkeiten nicht abzuleiten ist.

Die generelle Therapieentscheidung richtet sich nach dem therapeutischen Index, der Therapieeffektivitätsparameter (v.a. Gesamtüberleben, erkrankungsfreies Intervall und Zeit bis zur Progression der Erkrankung) mit dem messbaren Nebenwirkungsspektrum und zunehmend der (messbaren?) Lebensqualität in Beziehung setzt. Einschränkend sei erwähnt, dass Lebensqualitätsparameter schwer zu evaluieren und sicher nicht zu objektivieren und v.a. – wie die Effektivitätsparameter auch – für die individuelle Patientin nahezu nicht vorhersehbar sind (Tab. 2).

Monotherapie

Neben der eingangs formulierten Grundthese der klaren daten- und erfahrungsgeprägten Erkenntnis der Unheilbarkeit der Erkrankung steht, dass (nur) eine Komplettremission die Möglichkeit des verlängerten Gesamtüberlebens bietet. (*‘..only a fraction of those patients who achieve a complete remission remain without progression or additional recurrences 15 to 20 years later’ [6].*) Das Ansprechen auf die palliativ orientierte First-line-Chemotherapie ist somit die Schaltstelle für den weiteren zeitlichen und lebensqualitativen Verlauf der Erkrankung. Angezielt ist also der Einsatz der wirksamsten Substanz- oder Substanzkombination (Tab. 3). Die Ansprechraten der wirksamsten Substanzen in der Monotherapie (partielle und komplette Remission zusammengefasst) zeigt Tabelle 4.

Tab. 1. Übersicht endokrine Therapie der prä- und postmenopausalen Frau (nach [3])

ER+/PR+ Prämenopause	Postmenopause
GnRH-Analogen+Tamoxifen	Aromatasehemmer
GnRH-Analogen+Aromatasehemmer	Tamoxifen
GnRH-Analogen+Gestagen	Gestagen

Tab. 2. Therapeutischer Index zur Entscheidung Mono-
Polychemotherapie

Monotherapie	Polychemotherapie
günstiger therapeutischer Index (Wirkung +, Toxizität -, Lebensqualität -) indiziert bei - langsamer, nicht lebensbedrohlicher Progression und - Ineffektivität einer endokrinen Therapie	ungünstiger therapeutischer Index (Wirkung ++, Toxizität -, Lebensqualität -*)

*Die in der Sledge-Studie (s.u.) erhobenen Lebensqualitätsparameter weisen keinen Unterschied zwischen den beiden Monotherapie- und dem Kombinationsarm auf, so dass die Verallgemeinerung eine Kombinationschemotherapie bedingt eine im Vergleich zur Monotherapie *subjektiv* schlechter beurteilte Lebensqualität nicht zulässig ist.

Tab. 3. Empfehlungen der Organkommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) (in Zusammenarbeit mit der ARO) zur Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms/Level of Evidence nach Oxfordkriterien (12)

Therapieart	Substanz(en)	Empfehlungsgrad AGO	Oxford Level of Evidence
Monotherapie	Anthrazykline (Doxorubicin, Epirubicin, Mitoxantron)	++	Ib A
	Taxane *(Taxotere, Taxol)* s. Tabelle Cochrane-Analyse	++	Ib A
Polychemotherapie	Vinorelbin	++	IIIb B
	Anthrazyklin+Taxan	++	Ib A
	Taxan+Capecitabine	++	Ib A
	Anthrazyklin+Alkylans (Cyclophosphamid) +/-5 FU	++	Ib B
	CMF (bei reduzierter Therapierbarkeit)	++	IIf B

Tab. 4. Monochemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms, historische Entwicklung und Ansprechraten

	Zeitraum	%
Taxotere (75–100 mg/m ²)	1993–1995	48–68
Taxol (175–250 mg/m ²)	1991–1995	29–63
Doxorubicin (60–90 mg/m ²)	1974–1994	43–54
Gemcitabine	1995–1997	25–37
Cyclophosphamid	1959–1968	36%
5-Fluorouracil	1961–1981	28%
Methotrexat	1952–1981	26%

Vergleich von Docetaxel und Doxorubicin beim metastasierten Mammakarzinom [11]

Für die mit dem höchsten Level of Evidence / Empfehlungsgrad eingeschätzte Substanz Docetaxel soll exemplarisch eine maßgebliche Arbeit [11] genauer vorgestellt werden.

Studiendesign und Dosierung

Docetaxel 100 mg/m² alle 3 Wochen vs Doxorubicin 75 mg/m² alle 3 Wochen max. 7 Zyklen, G-CSF nicht erlaubt.

Studienpopulation

326 metastasierte Patientinnen, Alter median 52 Jahre, guter Allgemeinzustand, Vorbehandlung: max. 1 × adjuvant oder palliativ Alkylantien (CMF).

Ergebnisse

Remissionsrate (ORR) für Docetaxel signifikant höher als für Doxorubicin (48 vs 33%, $p = 0,008$), auch bei schlechter Prognose:

- viszerale Metastasen: 46 vs 29%, $p = 0,003$
 - Leber 54 vs 26%,
 - ≥ 3 Organe 44 vs 31%,
 - ≤ 2 Organe 51 vs 35%
- Zustand nach adjuvanter CMF-Behandlung (50 vs 36%, $p = 0,006$)
- Relapse <12 Monate: 52% vs 15% $\Rightarrow 3,5 \times$ besser nach Versagen adjuvanter CMF-Therapie!
- nach CMF-Resistenz: 47% vs 25%, $p = 0,003$ (fast verdoppelt!)

Signifikant mehr Patientinnen erhielten alle im Protokoll vorgesehenen Taxotere-Zyklen (46%) als alle Doxorubicin-Zyklen (34%, $p = 0,027$). Kein Unterschied bei einzelnen Abbruchgründen.

Ansprechen auf die Therapie unter Taxotere signifikant schneller (12 vs 23 Wochen).

Progressionsfreie Zeit mit Taxotere nicht signifikant länger (26 Wochen) als mit Doxorubicin (21 Wochen).

Bei Studienende tendentiell mehr Tumorkontrolle nach Taxotere (36%, Doxorubicin 27%, n.s.).

Anteil der progredienten Patientinnen unter Doxorubicin höher als unter Taxotere (22 vs 12%).

Toxizität: Hämatologisch (Grad IV Neutropenie 79 vs 78%); Febrile Neutropenien doppelt so häufig (signifikant) unter Doxorubicin (12 vs 6%); Infektionen Grad III/IV häufiger unter Doxorubicin (4,3 vs 2,5%, n.s.); schwere Anämie signifikant häufiger unter Doxorubicin (16 vs 4%); schwere Thrombopenien signifikant häufiger unter Doxorubicin (7,5 vs 1,3%); signifikante nicht-hämatologische Toxizität unter Doxorubicin (9% Kardiotoxizität); Übelkeit und Erbrechen signifikant häufiger (7 vs 40% resp. 58 vs 23%); schwere Stomatitis signifikant häufiger (12 vs 5%).

Kombinationschemotherapie

In dem Bemühen nach weiterer Verbesserung der Effektivität wurden neuere Substanzklassen und Therapieabfolgen unter Studienbedingungen geprüft. Über die Leitlinienempfehlungen hinaus sollen zur Klärung weiterer Fragen hier exemplarisch 4 Studien diskutiert werden:

Einsatz der Taxane in der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

I. Wirksamkeit der Kombinations- vs Monochemotherapie hinsichtlich Ansprechen, Remissionsdauer und Lebensqualität

Studiendesign und Dosierung

Doxorubicin 60 mg/m² vs Paclitaxel 175 mg/m²/24 h vs Adriamycin + Paclitaxel 50/150 mg/m²/24 h + G-CSF alle 3 Wochen. Cross-over nach A bzw. P in den Mono-Armen bei PD [7].

Studienpopulation

739 metastasierte Patientinnen, medianes Alter 57, guter Allgemeinzustand, 70% keine adjuvante Chemotherapie, gut ausbalanciertes Kollektiv, 65% viszerale Metastasen.

Studienziel

ORR 15% Unterschied zwischen den Armen, 50% bei Time-to-treatment failure (TTF).

Ergebnisse (Tab 5, 6)

Fazit und Kommentar

ORR und TTF: Die Kombination ist den Monotherapien signifikant überlegen, die Monotherapien sind gleich; Response nach Cross-over: je zirka 20% für die Monotherapien. Ausgeprägtere Toxizität im Kombinationsarm, Lebensqualität gleich.

II. Wirksamkeit verschiedener Kombinationschemotherapien (Standardtherapie AC vs AT)

Studiendesign und Dosierung

Doxorubicin/Docetaxel 50/75 mg/m² alle 3 Wochen vs. Doxorubicin/Cyclophosphamid 60/600 mg/m² alle 3 Wochen, G-CSF, Antibiotika primärprophylaktisch nicht erlaubt [8].

Studienpopulation

429 metastasierte Patientinnen, medianes Alter 53 Jahre, guter Allgemeinzustand, Anthracyclin-naiv, 42% Z. nach adjuvanter Chemotherapie, 62% viszerale Metastasen, bei 41% ≥ 3 Organe befallen.

Tab. 5. Effektivitätsparameter Adriamycin und Paclitaxel im Vergleich zur Kombination

Effektivitätsparameter	Adriamycin	Paclitaxel	Adriamycin + Paclitaxel	
ORR	36%	34%	47%	Sign. Vorteil Kombi vs jede Mono
CR	6%	3%	9%	CR: ns
TTF	5,8 Mo	6 Mo	8,2 Mo	Sign. Vorteil Kombi vs jede Mono
OAS	18,9 Mo	22,2 Mo	22 Mo	ns
Response nach Cross-over	A → P 20%	P → A 22%	–	ns
QoL	=	=	=	ns

Tab. 6. Toxizitätsdaten

	Adriamycin	Paclitaxel	Adriamycin+PaclitaxelP
Neutropenie, %	50	60	55
Thrombopenie, %	5	2	16
Anämie, %	6	10	17
Infektion, %	4	8	13
Neuropathie, %	2	4	11
Letale Komplikationen, %	3	2	2

Tab. 7. Effektivitätsparameter Doxorubicin und Taxotere im Vergleich zur Kombination

	Nach Doxorubicin	Nach Taxotere	Vgl. TAX 306: AT [8]
CR	4%	22%	10%
PR	44%	43%	49%
ORR	48%	65%	60%
Responsedauer	9,1 Monate		k. A.
TTP	11,3 Monate		9 Monate
OAS	31 Monate (41 Pat. ✖)		22,5 Mo

Tab. 8. Toxizitätsauswertung im Vergleich zur Kombination A+T [8]

Toxizitäten Grad III/IV	Doxorubicin (% Pat.)	Taxotere (% Pat.)	Vgl. TAX 306: AT [8]
Übelkeit/Erbrechen	16	–	6%
Stomatitis	10	11	9%
Alopezie	66	75	95%
Asthenie	11	12	9%
Haut	–	8	–
Herzinsuffizienz	5	–	3%
Neutropenie / febr. NP	18/10	15/15	97%/33%

Tab. 9. First-line Taxan-Kombinationen oder Sequenzen in der Übersicht (fett = signifikant)

	ORR, %	TTP, Monate	OAS, Monate
Bonnerterre: FEC vs ET (II)	34,3 vs 63	5,9 vs 7,8	28 vs 34
Nabholtz: AC vs AT (III)	47 vs 59	7,4 vs 8,7	22 vs 23
Paridaens: TA alt. vs T→A (II)	60 vs 67	11 vs 10	20 bzw. 26
Nabholtz: FAC vs TAC (III)	43 vs 54	6,7 vs 7,2	21 vs 22
Sledge: A vs P vs AP (III)	36, 34 vs 47	5,8 vs 6 vs 8,2	19 vs 22 vs 22
Jassem: FAC vs A-P (III)	55 vs 68	6,2 vs 8,3	18,3 vs 23,3
Biganzoli: AC vs AP (III)	54 vs 58	6 vs 6	20,5 bzw. 20,6
Lück: EC vs EP (III)	41 vs 46	7,6 vs 9	17 vs 20
Carmichael: EC vs EP (III)	55 vs 65	6,8 vs 6,5	13,8 vs 13,7

Ergebnisse

Bei einem medianen Follow-up von 49 Monaten mediane Anzahl der Zyklen AT 8, AC 7, RDI je 96%

ORR für AT signifikant höher als für AC (59 vs 47%, $p = 0,009$), auch bei schlechter Prognose:

➤ viszerale Metastasen: 58 vs 41%, ≥ 3 Organe 59 vs 40%.

➤ nach adjuvanter Behandlung 53 vs 41%.

Höherer Anteil kompletter Remissionen unter AT als unter AC (10 vs 7%).

Höherer Anteil Progredienz unter AC als unter AT (15 vs 10%).

Rezidivrisiko um 32% reduziert.

TTP nach AT signifikant länger (37,3 Wochen) als nach AC (31,9 Wochen, $p = 0,014$).

TTF nach AT signifikant länger (25,6 vs 23,7 Wochen, $p = 0,007$).

Überleben tendenziell länger mit AT: 22,5 Monate vs 21,7 Monate nach median 49 Monaten FU.

40% Taxantherapie 2nd line nach AC, 12% nach AT: = 40% «cross-over» im AC-Arm.

Toxizität: Häufigste Toxizitäten: In beiden Gruppen hämatologisch (Neutropenie Grad III/IV 97% vs 88%); Febrile Neutropenien 33% vs 10%, Infektionen 8 vs 2%, Thrombopenie III/IV 4,7 vs 9,1%, Diarrhöe 8 vs 1%, Asthenie 9 vs 2%, Abbrüche wegen AEs unter AT und AC gleich häufig (14 bzw. 13%), Lebensqualität gleich.

III. Wirksamkeit der Polychemotherapie in sequentieller Gabe

Studiendesign und Dosierung

3 Zyklen Doxorubicin 75 mg/m² alle 2 (+ G-CSF) bzw. 3 Wochen gefolgt von 3 × Docetaxel 100 mg/m² alle 3 Wochen [9].

Studienpopulation

Bei 81 metastasierte Patientinnen; medianes Alter 50, guter Allgemeinzustand, 80% max. 2 Metastasenlokalisationen, davon 54% Z. n. adjuvanter Chemotherapie.

Ergebnisse

Medianes Follow-up 19 Monate, mediane Anzahl Zyklen A und T je 6. Bei 75% volle 6 Zyklen.

Doxorubicin + G-CSF q2w nach 35 Patientinnen auf q3w ohne G-CSF verlängert wg. febriler Neutropenie. Dosisreduktionen/Zyklusverschiebungen: A 6% / 8%, T 13,5% / 11,5%, meist wegen Toxizität (Tab. 7).

Toxizitätsauswertung (Tab. 8)

Fazit und Kommentar

TTP und OAS durch die sequentielle Therapie mit Adriamycin → Taxotere, tendenziell besser als die Kombinationstherapie AT.

Die Anthrazyklin-Taxotere-Sequenz ist somit vergleichbar der Kombination, aber hämatologisch besser verträglich

Die Tabelle 9 fasst noch einmal die Ergebnisse wesentlicher Studien zur taxanhaltigen Therapie des metastasierten Mammakarzinoms zusammen.

Eine aktuelle Cochrane Analyse (issue 3, 2003) vergleicht die Wirksamkeit der taxanhaltigen mit anderen Chemotherapie-kombinationen:

Ausgewertet wurden 20 randomisierte Studien mit >6000 Patienten mit folgenden Ergebnissen hinsichtlich der Effektivitätsparameter:

OAS HR 0,90 95%KI 0,84–0,97; $p = 0,009$

TTP HR 0,87 95% KI 0,81–0,93; $p < 0,0001$

ORR OR 1,29 95% KI 1,13–1,47; $p > 0,0001$

die insgesamt für den Einsatz der Taxane gegenüber einer nicht-taxanhaltigen Chemotherapie sprechen. Der Vergleich der Taxane bezüglich des Gesamtüberlebens zeigt einen Vorteil für Taxotere [5 Studien, $n = 1605$: HR 0,88 (0,79–0,99 $p = 0,03$), Taxol, 7 Studien, $n = 2038$: HR 0,92 (0,83–1,02 $p = 0,13$)].

IV. Palliativtherapie nach Anthrazyklinvorbehandlung: Monotherapie der effektivsten Substanzklasse (Taxane) vs Kombinationstherapie Taxane + weitere neue Substanz (Capecitabin)

Studiendesign und- dosierung

Docetaxel (75 mg/m², Tag 1) + Capecitabin 1250 mg/m² (2 × tgl., Tage 1–14) vs Docetaxel 100 mg/m² [10]

Fazit und Kommentar

Docetaxel plus Capecitabin zeigt einen Überlebensvorteil über die Docetaxel-Monotherapie bei anthrazyklinvorbehandelten Patienten, ist also bei hohem Remissionsdruck bei symptomatischer Metastasierung und angezieltem schnellen Therapieerfolg zu indizieren.

Die abschließende Übersicht zeigt die Empfehlungen der AGO zur Monotherapie des metastasierten Mammakarzinoms nach Anthrazyklinvorbehandlung.

Zytostatische palliative Monotherapie nach Anthrazyklinvorbehandlung

(Level of Evidence nach den Oxfordkriterien und Empfehlungsgrad der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, Tab. 10.)

Zusammenfassung und eventuelle Perspektiven

Bei allen positiven Resultaten hinsichtlich des erkrankungsfreien Überlebens und den zunehmenden Möglichkeiten, die schweren und lebensqualitätsbeeinträchtigenden Nebenwir-

Tab. 10. AGO- Empfehlungen zur Therapie des anthrazyklinvorbehandelten metastasierten Mammakarzinoms /LOE Empfehlung nach Oxford Kriterien [12]

	Oxford		AGO
	LOE	GR	
Capecitabin	IIb	B	+
Docetaxel	IIIb	A	+
Experimentelle Therapien in Studien	IIIb	B	+
Gemcitabin	IIIb	B	+
Liposomales Doxorubicin	IIb	B	+
Paclitaxel	IIb	B	+
Vinorelbin	IIb	B	+

Tab. 11. Ergebnisübersicht der Effektivitätsparameter ORR, TTP und OAS

	Overall Response Rate, %	Time-to-Progression, Monate	Overall Survival, Monate
Paridaens: A vs P	41 vs 25, s	7,5 vs 3,9, s	18,3 vs 15,6
Sledge: A vs P vs AP	36 vs 34 vs 47	5,8 vs 6 vs 8,2	19 vs 22 vs 22
Chan: A vs T	33 vs 48, s	5,2 vs 6,5	14 vs 15
Nabholtz: AC vs AT	48 vs 60, s	8 vs 9, s	22 vs 23
Biganzoli: AC vs AP	54 vs 58	6 vs 6	21 vs 21

s = Statistische Signifikanz erreicht.

A = Adriamycin; C = Cyclophosphamid; P = Paclitaxel; T = Taxotere.

kungen durch Supportiva zu minimieren, gilt die ungefähre Gesamtüberlebenszeit von 24 Monaten als nahezu magische Grenze, über die hinaus therapeutische Bemühungen nur in Subgruppen (Low-risk-Metastasierung) Erfolge gezeigt haben (Tab. 11).

Der bisherige Ansatz zytostatischer Behandlung ist in seinen Möglichkeiten aber auch in seinen Grenzen deutlich geworden.

Über derzeitige Standardtherapien hinausgehende Konzepte der Erst- und nachfolgenden Behandlung des metastasierten

Mammakarzinoms stellen die Endpunkte Gesamtüberleben und Lebensqualität zunehmend in den Mittelpunkt der Studiengestaltung.

Der Einsatz neuer nicht-zytotoxischer Substanzklassen wie Tyrosinkinaseinhibitoren, Farnesyltransferaseinhibitoren, Therapiemodulatoren, Antikörper und hocheffektiver Supportiva u.ä.m. werden wohl in den nächsten Jahren die Therapiemöglichkeiten in der palliativen Situation weiter aufklären und hinsichtlich der Verbesserung des therapeutischen Index wirksam werden.

Literatur

- Coates A: Controversies in Metastatic Breast Cancer. Educational Lecture ASCO 2003, Chicago, persönliche Mitschrift
- Chia SKL: The impact of new chemotherapeutic and hormonal agents on the survival of women with metastatic breast cancer. BC, Canada ASCO Proceedings 2003.
- Friedrichs K: Empfehlungen zur endokrinen Therapie des metastasierten Mammakarzinoms. In: Aktuelle Empfehlungen zur Therapie primärer und fortgeschrittener Mammakarzinome. State of the Art Meeting Gravenbruch 2002. W. Zuckschwerdt Verlag 144–152.
- Mouridsen M, Rose C: Studienprotokoll CORE-Studie: Überprüfung der Therapiesequenz Aromatasehemmer-Systemische Chemotherapie vs vice versa beim metastasierten Mammakarzinom (keine Literaturangabe, da neues Studienprotokoll).
- Fossati R, Confalonieri C, Torri V et al: Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31510 women. Clin Oncol 1998: 3439–3460.
- Greenberg PA, Hortobagyi G. et al: Long term follow up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1996:14.
- Sledge et al.: Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel and the combination of doxorubicin and Paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: An intergroup trial (E1193). J Clin Oncol 2003;21: 588–592.
- Nabholtz JM, Falkson C, Campos D, Szanto J, Martin M, Chan S, Pienkowski T, Zaluski J, Pinter T, Krzakowski M, Vorobiof D, Leonard R, Kennedy I, Azli N, Murawsky M, Riva A, Pouillart P; TAX 306 Study Group: Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. J Clin Oncol. 2003;21:968–975. Erratum in: J Clin Oncol. 2003;21:2048.
- Alba E, Ribelles N, Anton A, Perez-Carrion R, Lopez-Vega JM, Llanos M, Pelegri A, Florian J, Menendez M, Godes MJ; GEICAM: Sequential doxorubicin and docetaxel as first-line treatment in metastatic breast cancer: a GEICAM-9801 phase II study. Breast Cancer Res Treat. 2003;77:1–8.
- O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S et al: Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: Phase III trial results. J Clin Oncol 2002;20:2812–2823.
- Chan et al.: Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1999;17:2341–2354.
- Minckwitz v G: Zytostatische Therapie bei metastasierten Mammakarzinom; in Aktuelle Empfehlungen zur Therapie primärer und fortgeschrittener Mammakarzinome. State of the Art Meeting Gravenbruch Zuckschwerdt, 2002.