

Adjuvante Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

N. Harbeck

Frauenklinik der Technischen Universität München

Schlüsselwörter

Polychemotherapie · Anthrazykline · CMF · Taxane · Mammakarzinom

Zusammenfassung

Eine adjuvante Polychemotherapie reduziert – unabhängig vom Lymphknotenstatus – das relative Rezidivrisiko um etwa 25%. Als Standardchemotherapie in der adjuvanten Situation gilt heute ein anthrazyklinhaltiges Schema. In einzelnen Studien konnte jedoch eine Überlegenheit gegenüber CMF nur für anthrazyklinhaltige Polychemotherapien mit mindestens drei Substanzen oder eine Anthrazyklin-CMF Sequenztherapie gezeigt werden. Aktuelle Daten zeigen, dass durch den Einsatz eines Taxans zusätzlich zu einem anthrazyklinhaltigen Schema eine signifikante Verbesserung des Überlebens erreicht werden kann. Beim nodal-positiven Mammakarzinom stellen Taxane aufgrund der vorliegenden Studiendaten eine valide Therapieoption dar. In Deutschland wird der optimale Einsatz der Taxane derzeit in einigen klinischen Studien (z.B. NNBC-3, EC-Doc, ADEBAR) überprüft. Aktuelle, evidenzbasierte Therapieempfehlungen für die adjuvante Chemotherapie finden sich in der S2-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie (AGO) Organkommission «Mamma» (www.ago-online.de) [1].

Key Words

Polychemotherapy · Anthracyclines · CMF · Taxanes · Breast cancer

Summary

Adjuvant Chemotherapy in Primary Breast Cancer
Adjuvant chemotherapy reduces the relative risk of relapse by about 25% – independent of the nodal status. Anthracycline-containing regimens are considered standard for adjuvant chemotherapy. In single studies, superiority to CMF has only been shown for anthracycline-containing polychemotherapies with at least three substances or a sequential anthracycline-CMF therapy. Recent data show that adding taxanes to anthracycline-containing regimens may lead to significant survival advantages. Based on trial results published so far, taxanes are a valid adjuvant therapy option in node-positive breast cancer. In Germany, their optimal use is currently being evaluated in several clinical trials (i.e. NNBC-3, EC-Doc, ADEBAR). Up-to-date evidence-based therapy recommendations for adjuvant chemotherapy can be found in the S2 guidelines of the working group on gynecological oncology (AGO) expert panel 'breast' (www.ago-online.de) [1].

Indikation für eine adjuvante Chemotherapie

Beim *Hormonrezeptor-negativen Mammakarzinom* ist die adjuvante Chemotherapie unabhängig von Alter oder Lymphknotenstatus als Standardbehandlung anzusehen. Beim *Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom* ist prinzipiell eine

endokrine Therapie indiziert. Bei der Entscheidung für die alleinige endokrine Therapie oder eine chemo-endokrine Therapie sollte das individuelle Rezidivrisiko berücksichtigt werden. Prinzipiell sollte die adjuvante Chemotherapie möglichst rasch nach der Operation begonnen werden und vor einer eventuell nötigen Bestrahlung abgeschlossen sein. Eine endo-

krine Therapie sollte *sequentiell* im Anschluss an die Chemotherapie durchgeführt werden, um ihre maximale Wirksamkeit zu garantieren [2].

Junge, *prämenopausale* Frauen unter 35 Jahren haben ein signifikant erhöhtes Risiko, innerhalb von 10 Jahren an ihrer Mammakarzinomerkrankung zu versterben. Für diese Patientinnen ist deshalb bei Hormonrezeptor-positiver Erkrankung eine chemo-endokrine Therapie indiziert [3]. Bei prämenopausalen Frauen über 35 Jahre ist die reine endokrine Therapie eine Alternative zu Chemotherapie gefolgt von Tamoxifen. Zu beachten ist hierbei jedoch, dass sich die Daten, die auf eine Gleichwertigkeit von Chemo- und endokriner Therapie hinweisen, auf Studien mit CMF-Chemotherapie stützen, anthrazyklin- und/oder taxanhaltigen Chemotherapieregime wurden hier nicht untersucht. In dieser Subgruppe gilt – genau wie beim nodal-negativen Karzinom in der Postmenopause – dass die Indikation zur zusätzlichen Chemotherapie bei Hormonrezeptor-positivem Tumor je nach Risikosituation gestellt werden sollte. Der zusätzliche Nutzen einer GnRH-Analoga-Gabe in der chemo-endokrinen Sequenz mit Tamoxifen wurde in St. Gallen 2003 aufgrund fehlender Evidenz nicht als Therapiestandard akzeptiert [4] und wird derzeit in Studien untersucht.

Für *postmenopausale* Patientinnen mit *nodal-negativem*, Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom ist weiterhin die alleinige endokrine Therapie mit Tamoxifen (bzw. Anastrozol bei Tamoxifen-Kontraindikation/Unverträglichkeit) eine Alternative neben der chemo-endokrinen Sequenztherapie. Für postmenopausale Patientinnen mit *nodal-positivem*, Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom gilt die chemo-endokrine Sequenz als Therapie der ersten Wahl. Nur für diejenigen Patientinnen, die keine Chemotherapie erhalten können, ist hier die alleinige endokrine Therapie angezeigt. Die Intergroup-0100-Studie (etwa ein Drittel der Patientinnen ≥ 65 Jahre) zeigt beim nodal-positiven, postmenopausalen Mammakarzinom einen eindeutigen Benefit für eine sequentielle chemo-endokrine Therapie (CAF \rightarrow Tamoxifen) gegenüber Tamoxifen alleine oder der gleichzeitigen chemo-endokrinen Therapie [2]. Auch eine Metaanalyse von 4 CALGB-Studien konnte zeigen, dass ältere Patientinnen über 65 Jahren genauso von einem «Mehr an adjuvanter Chemotherapie» profitieren wie jüngere Patientinnen unter 50 Jahren [5].

Bei *nodal-negativen Patientinnen* spielt die genaue Risikoabschätzung vor Indikationsstellung zur adjuvanter Chemotherapie eine wichtige Rolle, da etwa 70% dieser Patientinnen bereits durch die lokoregionäre Therapie allein als geheilt anzusehen sind. Die etablierten Prognosefaktoren (Alter, Tumorgöße, Grading, Hormonrezeptorstatus) ermöglichen eine genaue Risikoeinschätzung jedoch nur unzureichend. Die Invasionsfaktoren uPA und PAI-1 sind die einzigen neuen, auf höchstem Evidenzniveau validierten Prognosefaktoren, die hier bei der Therapientscheidung weiterhelfen können [6]. Die *Bestimmung von uPA und PAI-1* erfolgt qualitätskontrolliert mittels standardisierter ELISAs im Primärtumorextrakt.

Aus der nicht validierten immunhistochemischen Bestimmung können keine klinischen Konsequenzen abgeleitet werden. Etwa die Hälfte aller nodal-negativen Patientinnen haben niedrige uPA/PAI-1 Konzentrationen im Tumorgewebe. Diese Patientinnen haben eine so gute Prognose (5-Jahres-Überleben zirka 95%), dass eine adjuvante Chemotherapie hier nicht unbedingt indiziert scheint. Nodal-negative Patientinnen mit hohem uPA/PAI-1 im Primärtumor haben ein hohes Rezidivrisiko, profitieren aber von einer adjuvanter Chemotherapie. Im Rahmen der NNBC-3 Studie (Studienleitung: Prof. Thomssen, Hamburg) wird derzeit die optimale Chemotherapie für nodal-negative Hochrisikopatientinnen untersucht.

Therapieregime für die adjuvante Chemotherapie

Standard-Chemotherapie in der adjuvanter Situation ist eine *anthrazyklinhaltige Kombinationstherapie*. In der Oxford Metaanalyse 2000 zeigen anthrazyklinhaltige Schemata im Vergleich zu CMF nach 10 Jahren eine nochmalige Reduktion des absoluten Rezidiv- und Mortalitätsrisikos um etwa 4% [7]. In einzelnen Studien konnte jedoch bisher nur für anthrazyklinhaltige Polychemotherapien mit mindestens 3 Substanzen (z.B. FE₁₂₀C bzw. FE₁₀₀C) [8] oder für eine Anthrazyklin-CMF-Sequenz [9] eine signifikante Überlegenheit gegenüber CMF gezeigt werden. Die NSABP-B-15-Studie zeigte, dass 4 Zyklen A₆₀C und das klassische CMF hinsichtlich des Überlebens als gleichwertig anzusehen sind [10]. Auch durch eine Dosiserhöhung bzw. eine erhöhte Zyklenzahl kann bei einer anthrazyklinhaltigen Zweierkombination kein signifikanter Überlebensvorteil im Vergleich zur Standarddosierung [11] oder gegenüber CMF [12] erreicht werden. Zu beachten ist, dass die Äquipotenz von CMF und 4₆₀C nur für das «klassische CMF-Regime» gilt, bei dem in 6 Zyklen an den Tagen 1 + 8 therapiert wird, und Cyclophosphamid (100 mg p. o.) von Tag 1–14 gegeben wird. Dosiskompromisse und Intervallverlängerungen, die z.B. bei gleichzeitiger Strahlentherapie erforderlich sein können, können den Therapieerfolg gefährden [13]. Für die optimale Wirkung der Anthrazyklintherapie in der adjuvanter Situation ist eine Mindestdosierung von Epirubicin ≥ 30 mg/m²/Woche [12, 14] bzw. Adriamycin ≥ 20 mg/m²/Woche [15] erforderlich.

Aktuelle Daten beim *nodal-positivem Mammakarzinom* deuten darauf, dass durch den Einsatz von Taxanen zusätzlich zu anthrazyklinhaltigen Regimen eine signifikante Verbesserung des Überlebens erreicht werden kann (Tab. 1). Die erste Auswertung der BCIRG-001-Studie nach 33 Monaten medianer Nachbeobachtungszeit [16] zeigte ein signifikant verbessertes rezidivfreies Überleben bei einer Docetaxel-Anthrazyklinhaltigen Kombinationstherapie (TAC) gegenüber dem anthrazyklinhaltigen FAC-Standard-Arm. Dieser Überlebensvorteil war nicht von Hormonrezeptor-Status oder HER2-Status abhängig und wurde insbesondere bei Patientinnen mit 1–3 befallenen Lymphknoten sichtbar, bei denen das Rezidivrisiko

Tab. 1. Stellenwert von Taxanen beim primären Mammakarzinom – Überblick über bisher vorliegende Studienergebnisse (modifiziert nach E. Perez, St. Gallen 2003).

Studie	Indikation	Design	Stellenwert Taxantherapie	Referenz
BCIRG 001	adjuvant, N+	DAC vs FAC	+	[16]
CALGB 9344	adjuvant, N+	AC ± → P	+	[11]
NSABP B-28	adjuvant, N+	AC ± → P	+	[17]
MD Anderson	primär systemisch / adjuvant	P → FAC vs FAC	(+) kleine Studie	[20]
Aberdeen	primär systemisch	CAVP ± → D	+	[21]
NSABP B-27	primär systemisch	AC ± → D	+	[21]

D = Docetaxel; P = Paclitaxel.

um mehr als die Hälfte gesenkt wurde. Für Patientinnen mit höhergradigem Lymphknotenbefall sowie für das Gesamtüberleben zeigte sich ein Trend zugunsten des docetaxelhaltigen Armes, das Signifikanzniveau wurde jedoch nicht erreicht. In der CALGB-9344-Studie zeigte sich nach einer medianen Nachbeobachtung von 69 Monaten ein signifikanter Nutzen hinsichtlich des rezidivfreien und des Gesamtüberlebens bei der zusätzlichen Gabe von 4 Zyklen Paclitaxel nach 4 × AC gegenüber 4 × AC allein [11]. Eine nicht geplante Subgruppenanalyse zeigte den signifikanten Vorteil nur bei Hormonrezeptor-negativen Patientinnen. Die NSABP-B-28-Studie bestätigte nach einer medianen Nachbeobachtung von 64 Monaten den signifikanten Vorteil für zusätzliche Paclitaxel-Gabe in Hinblick auf das rezidivfreie Überleben [17].

In Deutschland wird der optimale Einsatz von Taxanen in verschiedenen Risikokollektiven derzeit im Rahmen von Studien (z.B. NNBC-3, EC-Doc, ADEBAR) überprüft. In den AGO-Leitlinien 2003 werden *Taxane beim nodal-positiven Mammakarzinom* und hier – basierend auf den zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung vorliegenden Daten (CALGB 9344, BCIRG 001) – insbesondere bei Hormonrezeptor-negativen Tumoren als *Therapieoption auch außerhalb von Studien* bewertet. Als Standardtherapie sehen die AGO-Leitlinien 2003 eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie vor. Nur bei Kontraindikationen für diese Therapieoption sollte eine CMF-Therapie erwogen werden.

Eine dosisdichte, Wachstumsfaktor-unterstützte Therapie mit Paclitaxel, Adriamycin und Cyclophosphamid in 14-tägi-

gem Abstand hat sich in der CALGB-9741-Studie nach 3 Jahren im Vergleich zur konventionellen 3-wöchentlichen Durchführung der Therapie als signifikant überlegen gezeigt [18]. Ob die Substanzen dabei in Kombination oder als Sequenztherapie gegeben wurden, scheint keine Rolle für den weiteren Krankheitsverlauf zu spielen. Diese vorläufigen, aber interessanten Daten müssen durch eine längere Nachbeobachtung und unabhängige Studienergebnisse noch bestätigt werden.

Ausblick

Die CALGB-9741-Studie zeigt jedoch, dass nach 3 Jahren eine deutlich geringere Zahl an Rezidiven aufgetreten ist als von Statistikern aufgrund historischer Berechnungen vorausgesagt. Dies deutet daraufhin, dass durch den konsequenten Einsatz wirksamer Chemotherapeutika in der adjuvanten Therapie die Heilungschancen der Patientinnen in den vergangenen Jahren deutlich zugenommen haben. Zu einer ähnlichen Schlussfolgerung kam auch die French Adjuvant Study Group [13], die feststellen konnte, dass Patientinnen, die nach 1992 behandelt wurden, eine signifikant bessere Überlebenschance hatten als Patientinnen, die vor 1992 behandelt worden waren. Auch hier wurde die Art der adjuvanten Chemotherapie neben der konsequenten Durchführung einer endokrinen Therapie als wichtigste Begründung für die verbesserte Überlebenschance gesehen [19].

References

- 1 AGO-Organisationskommission «Mamma». Leitlinien 2003 für die Behandlung des primären und des metastasierten Mammakarzinoms: www.ago-online.de
- 2 Albain KS, Green SJ, Ravdin PM, Cobau CD, Levine EG, Ingle Jn, Pritchard KI, Schneider DJ, Abeloff MD, Norton L, Henderson IC, Lew D, Livingston RB, Martino S, Osborne CK, for SWOG, ECOG, CAALGB, NCCTG, and NCIC-CTG: Adjuvant chemohormonal therapy for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent: Initial results from intergroup trial 0100 (SWOG-8814). Proc ASCO 2002;21:#143.
- 3 Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Collins J, Thurlimann B, Rudenstam CM, Lindtner J, Crivellari D, Cortes-Funes H, Simoncini E, Werner ID, Coates AS, Goldhirsch A: Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen-receptor-positive breast cancer? Lancet 2000;355:1869–1874.
- 4 Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ: Meeting Highlights: Updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. J Clin Oncol 2003;21: July 14 (ePub).
- 5 Muss HB, Woolf SH, Berry DA, Weiss RB, Budman DR, Wood WC, Henderson CI, Hudis C, Winer EP, Norton L, for Cancer and Leukemia Group B (CALGB): Older women with node positive (N+) breast cancer (BC) get similar benefits from adjuvant chemotherapy (Adj) as younger patients (pts): The Cancer and Leukemia Group B (CALGB) experience. Proc ASCO 2003;#11.

- 6 Harbeck N, Schmitt M, Kates RE, Kiechle M, Zenzoum I, Jänicke F, Thomssen C: Clinical utility of uPA/PAI-1 determination in primary breast cancer tissue for individualized therapy concepts. *Clin Breast Cancer* 2002;3:196-200.
- 7 EBCTCG. Adjuvant treatment of breast cancer – 2000 metaanalysis. Konferenzunterlagen Oxford 2000.
- 8 Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, Norris BD, Shepherd LE, Abu-Zahra H, Findlay B, Warr D, Bowman D, Myles J, Arnold A, Vandenberg T, MacKenzie R, Robert J, Ottaway J, Burnell M, Williams CK, Tu D: Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1998;16(8):2651-2658.
- 9 Poole CJ, Earl HM, Dunn JA, Hiller L, Bathers S, Spooner D, Grieve R, Agrawal RK, Foster E, Twelves C, for the NEAT and SCTBG Investigators: NEAT (National Epirubicin Adjuvant Trial) and SCTBG BR9601 (Scottish Cancer Trials Breast Group) phase III adjuvant breast trials show a significant relapse-free and overall survival advantage for sequential ECMF. *Proc ASCO* 2003;#13.
- 10 Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, Poisson R, Redmond C, Margoese RG, Bowman D, Wolmark N, Wickerham DL, Kardinal CG, et al: Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: Results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990;8:1483-1496.
- 11 Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirrincione CT, Goldstein LJ, Martino S, Ingle JN, Cooper MR, Hayes DF, Tkaczuk KH, Fleming G, Holland JF, Duggan DB, Carpenter JT, Frei E 3rd, Schilsky RL, Wood WC, Muss HB, Norton L: Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:976-983.
- 12 Piccart MJ, Di Leo A, Beauduin M, Vindevoghel A, Michel J, Focan C, Tagnon A, Ries F, Gobert P, Finet C, Closon-Dejardin MT, Dufrane JP, Kerger J, Liebens F, Beauvois S, Bartholomeus S, Dolci S, Lobelle JP, Paesmans M, Nogaret JM: Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3103-3110.
- 13 Jackisch C, Jaber M, Burkamp U, Rody A, Rösel S, Raan G, Koch OM, Dame W, Gropp C, Gleumes L, Eiermann W, Schneider HPG: Maintenance of dose intensity in adjuvant chemotherapy of breast cancer in patients treated outside a clinical trial – results of a retrospective study. *Geburtsh Frauenheilk* 2003;63:333-341.
- 14 French Adjuvant Study Group: Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 2001;19:602-611.
- 15 Muss HB, Thor AD, Berry DA, Kute T, Liu ET, Koerner F, Cirrincione CT, Budman DR, Wood WC, Barcos M, et al: c-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med* 1994; 330:1260-1266.
- 16 Nabholz JM, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Vogel C, Weaver C, Walley B, Martin M, Chap L, Tomiak E, Juhos E, Guevin R, Howell A, Hainsworth J, Fornander T, Blitz S, Gazel S, Loret C, Riva A; Breast Cancer Intl Research Group: Phase III trial comparing TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) with FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node-positive breast cancer (BC) patients: Interim analysis of the BCIRG 001 study. *Proc ASCO* 2002;21:36a:141.
- 17 Mamounas EP, Bryant J, Lembersky BC, Fisher B, Atkins JN, Fehrenbacher L, Raich PC, Yothers G, Soran A, Wolmark N: Paclitaxel (T) following doxorubicin/cyclophosphamide (AC) as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: Results from NSABP B-28. *Proc ASCO* 2003;#12.
- 18 Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, Davidson NE, Martino S, Livingston R, Ingle JN, Perez EA, Carpenter J, Hurd D, Holland JF, Smith BL, Sartor CI, Leung EH, Abrams J, Schilsky RL, Muss HB, Norton L: Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: First report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21:1431-1439.
- 19 Coudert B, Ferrand E, Gladieff L, Fumoleau P, Kerbrat P, Pion JM, Namer M, Monnier A, Bardonnat M, Chapelle-Marcillac I, for the French Adjuvant Study Group: Relative survival of early breast cancer (EBC) patients (pts) according to accrual period in French Adjuvant Study Group (FASG) trials: Contribution of epirubicin dose intensity and hormoneotherapy. *Proc ASCO* 2003;#123.
- 20 Buzdar AU, Singletary SE, Valero V, Booser DJ, Ibrahim NK, Rahman Z, Theriault RL, Walters R, Rivera E, Smith TL, Holmes FA, Hoy E, Frye DK, Manuel N, Kau SW, McNeese MD, Strom E, Thomas E, Hunt K, Ames F, Berry D, Hortobagyi GN: Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: Preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin Cancer Res* 2002;8:1073-1079.
- 21 Heys SD, Hutcheon AW, Sarkar TK, Ogston KN, Miller ID, Payne S, Smith I, Walker LG, Eremin O; Aberdeen Breast Group: Neoadjuvant docetaxel in breast cancer: 3-year survival results from the Aberdeen trial. *Clin Breast Cancer* 2002;3(suppl 2): 69-74.
- 22 NSABP: The effect on primary tumor response of adding sequential Taxotere to Adriamycin and cyclophosphamide: Preliminary results from NSABP protocol B-27. *Breast Cancer Res Treat* 2001;69: 210(#5).