

# Palliative Chemotherapie des Mammakarzinoms

Die palliative Chemotherapie ist nach wie vor die Hauptsäule der medikamentösen Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms, entweder als Mono- oder als Kombinationstherapie. Die Einführung neuer Substanzen, vor allem der Taxane, konnte eine Verbesserung des Überlebens erreichen – wie Chia an einer retrospektiven Auswertung zeigen konnte (**Abb. 1**)

**N**ach Abschluss der Primärbehandlung entwickeln 25–40 % aller Patientinnen mit Mammakarzinommetastasen, 105 sind primär metastasiert. Die metastasierte Erkrankung ist – abgesehen von den ca. 3–10 % der Patientinnen, die nur eine einzelne, so genannte „Oligo-metastatic Disease“ haben und die mittels multimodaler Therapie noch einmal kurativ behandelbar sind – palliativ zu behandeln. Chemotherapie bleibt die Hauptstütze der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms. Die Behandlungsziele der Chemotherapie im palliativen Setting sind Überlebensverlängerung, Verminderung oder Vermeidung tumorassoziierter Symptome und damit die Verbesserung der Lebensqualität. Im Gegensatz zur Hormontherapie ist die Chemotherapie jedoch mit mehr Nebenwirkungen verbunden, die zum möglichen Benefit berücksichtigt werden müssen. Palliative Chemothera-

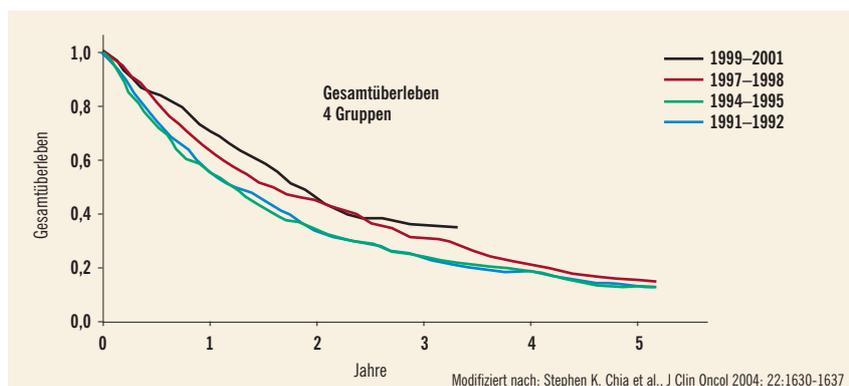
pie sollte generell allen Patientinnen, deren Tumorerkrankung hormonrezeptornegativ oder hormontherapierefraktär ist, angeboten werden. Weitere Kandidaten für Chemotherapie sind ausgedehnte viszerale Metastasierung, starke tumorbedingte Symptomatik oder rasch progrediente Erkrankung, unabhängig vom Hormonrezeptorstatus. Chemotherapie ist die einzige Therapieoption für *triple negative* Mammakarzinome. Vor Beginn der Chemotherapie sollte ein genaues Staging durchgeführt werden, um die Tumorausdehnung zu dokumentieren. Während der Therapie sind Symptomatik und Performancestatus bei jedem Zyklus schriftlich aufzuzeichnen. Um die Verabreichung von ineffektiven Therapien zu vermeiden, sollte das Ansprechen alle 2–3 Zyklen überprüft werden. Laborchemie zur Überwachung der Therapiesicherheit ist vor jedem Chemotherapie-Zyklus zu veranlassen.



**OÄ Dr. Brigitte Mlineritsch**  
Universitätsklinik für Innere Medizin III,  
LKH Salzburg, Universitätsklinikum der PMU

## Erstlinien-Chemotherapie

Es gibt keinen Standard für die Erstlinien-entherapie des metastasierten Mammakarzinoms, trotzdem sind anthrazyklin- und taxanhaltige Kombinationen am wirksamsten und am häufigsten in Verwendung. Bei Patientinnen, die diese Substanzen im adjuvanten oder neoadjuvanten Setting erhalten haben, kann sowohl mit Anthrazyklinen – unter Berücksichtigung der Gesamtdosis – oder mit Taxanen oder mit der Kombination aus beiden reinduziert werden. Neuerdings zeigten liposomale Doxorubicine den gleichen Antitumoreffekt bei geringerer kardialer Toxizität wie konventionelles Doxorubicin (Biganzoli, Crit.Rev Oncol Hemat 2007; Batist, JCO 2001). Bei den Taxanen ist Docetaxel in den meisten Studien zumindest dem 3-wöchentlichen Paclitaxel überlegen (Jones, JCO 2005). Das wöchentliche Paclitaxel scheint bei geringerer Toxizität wirksamer zu sein (Gradishar, JCO 2007). An



**Abb. 1:** Impact neuer chemo- und endokriner Therapien auf das Überleben von metastasierten Brustkrebspatientinnen

neuen Taxanen sind Ixabepilone und albumingebundenes Paclitaxel im Zulassungsverfahren (Gradishar, JCO 2005). Bahnbrechend waren die Studien von O'Shaughnessy und Albain, die in randomisierten Studien zeigen konnten, dass die Kombination von Capecitabin oder Gemcitabin mit Docetaxel das Überleben signifikant verbessern konnten, jedoch mit erhöhter Toxizität einhergingen (Tab.). Beim ASCO 2009 präsentierte Seidman die Studie Capecitabine + Docetaxel versus Gemcitabin + Docetaxel. Die Wirksamkeit war für beide Kombinationen gleich gut, jedoch war die Gemcitabin-Kombination weniger toxisch (Abb. 2 + 3).

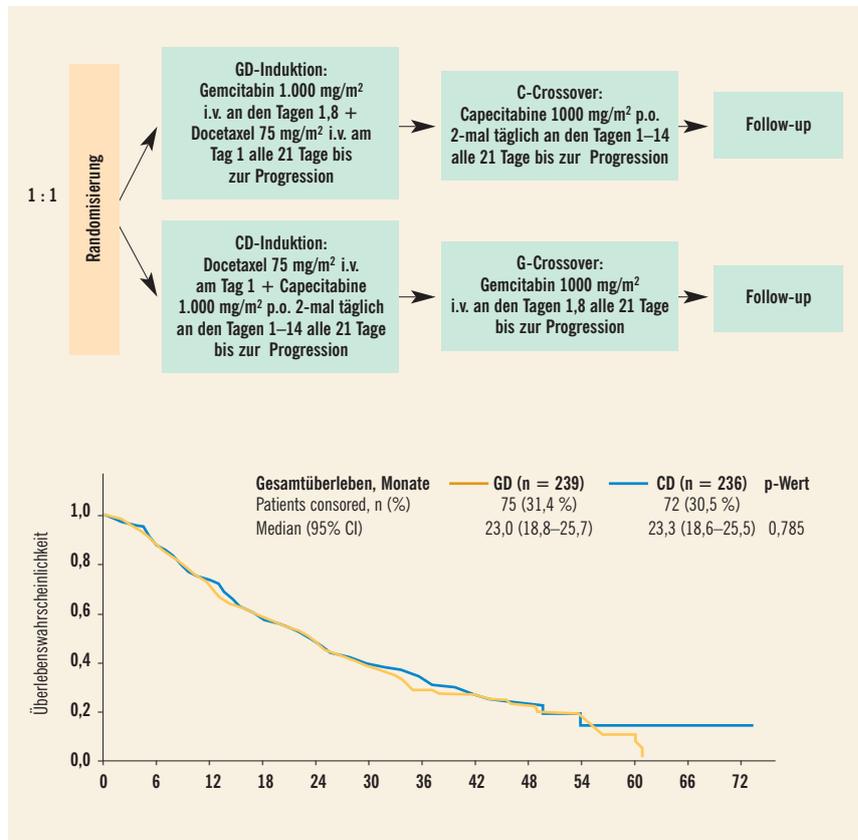
Patientinnen mit einem frühem Relaps < 12 Monate nach Abschluss der neoadjuvanten oder adjuvanten Anthrazyklin-Taxan-Kombination sollte eine alternative Chemotherapie angeboten werden. Dazu bieten sich Antimetaboliten wie Capecitabin und dann noch Gemcitabine oder Vincaalkaloide wie Vinorelbine an.

### Monotherapie vs. Kombinationstherapie

In der Frage „sequenzielle Monotherapie versus Kombinationstherapie“ ergeben randomisierte Studien (Sledge, JCO 2003; Soto, JCO 2006) und Metaanalysen (Fossati, JCO 1998; Cochrane Database 2005; Cardoso, JNCI 2009), dass die Kombinationstherapie höhere Remissionsraten und eine längere Time to Progression, bei nur minimaler, wenn überhaupt, Überlebensverlängerungen ergibt, sodass die sequenzielle Verabreichung von effizienten Monotherapien generell vorzuziehen ist, sofern nicht eine symptomatische, rasch progrediente Erkrankung mit viszeraler Metastasierung vorliegt.

### Dauer der Chemotherapie

Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse von Gennari, die 8 Studien inkludiert, zeigt eine nicht signifikante Mortalitätsreduktion bei längerer Chemotherapie. Trotzdem besteht keine starke Evidenz



**Abb. 2:** Phase-III-Studie mit Gemcitabin + Docetaxel (GD) verglichen mit Capecitabin plus Docetaxel (CD) mit geplantem Crossover auf die jeweils andere Monotherapie bei Patientinnen mit metastastiertem Brustkrebs (MBC).

### Aus der Sicht der Patientin

#### Eindrücke und Befindlichkeiten während der Therapie

Seit mehr als 1 1/2 Jahren (März 2008) stehe ich nun unter Chemotherapie. Allem voran ist mir klar, dass ich ohne diese Behandlung schon längst nicht mehr am Leben wäre. Daher ist meinerseits die Bereitschaft zum Bagatellisieren der unangenehmen Begleiterscheinungen groß. Ich nehme sehr wohl einzelne Beschwerlichkeiten sogar ängstlich wahr, bemühe mich aber, diesen mit rationalen Überlegungen zu begegnen und eventuell eine körperliche Abklärung vorzunehmen (z.B. EKG, Venen).

Die Nebenwirkung, die sich für mich am schwierigsten darstellt, besteht in den polyneuritischen Beschwerden an beiden Füßen und in geringerem Ausmaß an den Fingerkuppen wie Gefühlsstörungen und Schmerzen wechselnder Intensität; die Veränderungen an Finger- und Zehennägeln verliefen zeitweise schmerzhaft.

Mit zunehmender Dauer der Therapie kommt eine starke Leistungseinschränkung (die mich zu einer Reduktion meiner beruflichen Tätigkeit veranlasste) hinzu: rasche Ermüdbarkeit und Verlangsamung, bis zu einem gewissen Grad auch im Denken, insbesondere während der ersten 3 Tage nach der Infusion. Manchmal fällt es mir schwer, einen Spaziergang zu unternehmen, der 30 min dauert; dies kann auch durch reduzierte Muskelkraft bedingt sein. Die psychische Situation hat ihre Wurzeln sicherlich vorwiegend in der Erkrankung selbst und weist bei mir Schwankungen auf, die durch Unsicherheit und Ängstlichkeit, gelegentlich auch durch Niedergeschlagenheit bestimmt ist – insbesondere dann, wenn wichtige Befunde zu erwarten sind.

Abschließend möchte ich nochmals hervorheben, dass ich sehr froh über diese Behandlung bin.

**Tab.: Kombinationschemotherapie vs. sequentielle Monotherapie bei MBC: ausgewählte Studien**

Studie	Vergleich	PFS, Combo vs. Single Agent	OS, Combo vs. Single Agent	% Crossover
O'Shaughnessy J. et al., J Clin Oncol 2002; 20:2812–23	Docetaxel +/- Capecitabin	6,1 vs. 4,2 (p = 0,001)	14,5 vs. 11,5 (p = 0,01)	17 %
Albain K.S. et al., J Clin Oncol 2008 26:3950–7	Paclitaxel +/- Gemcitabin	5,2 vs. 2,9 (p < 0,001)	18,6 vs. 15,8	14 %

Hayes D.F., ASCO 2009

dafür, die Chemotherapie bis zur Progression oder bis zum Auftreten signifikanter Toxizitäten fortzuführen. Die Entscheidung der Therapiedauer sollte vom Ansprechen, der Symptomatik, der Toxizität und auch von der Patientenpräferenz abhängig gemacht werden. Weniger als 4 Zyklen sollten generell nicht durchgeführt werden.

Nach Abschluss der Primärbehandlung entwickeln 25–40 % aller Patientinnen mit Mammakarzinom Metastasen. Die metastasierte Erkrankung ist – ab-

gesehen von den ca. 3 % der Patientinnen, die nur einzelne, die so genannte Oligo-metastatic Disease haben, die mittels Metastasen Chirurgie noch einmal kurativ behandelbar sind – palliativ zu behandeln. Die Behandlungsziele sind vorwiegend Symptomkontrolle, erst an zweiter Stelle Überlebensverlängerung, abhängig von Patientenalter, Performancestatus, Tumorbilogie, Lokalisation und Ausdehnung der Metastasierung und Art der adjuvanten Therapie.

## Molekulare Subtypen und adjuvante Vortherapie

Die Identifizierung des molekularen Subtyps mittels Immunhistochemie oder genauer durch Gene Arrays unterscheidet bestimmte klinische Verläufe und Therapieansprechen der verschiedenen Mammakarzinomentitäten. Chemotherapie ist die einzige Therapieoption für triple negative Mammakarzinome und hormonrezeptorpositive Mammakarzinome, die hormontherapieresistent sind, sei es primär oder erworben.

### FACT-BOX

#### Erstlinientherapie

- Anthrazykline und Taxane oder
- Gemcitabin + Docetaxel

#### Zweitlinientherapie

- Liposomale Doxorubicine
- Capecitabin
- Vinorelbin
- Gemcitabin