Einführung

R. Kreienberg

Universitäts-Frauenklinik Ulm

Mittlerweile blicken wir auf eine mehr als 30-jährige Geschichte der Zytostatikatherapie des Mammakarzinoms zurück. Die ersten Berichte von Cooper [1] stammen aus den 60er und 70er Jahren; sein CMFVP (Cyclophosphamid, Methotrexat/5-Fluorouracil/Vincristin/Prednison)-Regime markierte den Start in eine neue Ära der Chemotherapie. Aufbauend auf den guten Behandlungsergebnissen mit dem CMF-Regime im metastasierten Stadium und bei adjuvanter Indikation, wurde später versucht, durch Integration eines Anthrazyklins bzw. durch den Ersatz von Methotrexat im CMF-Regime durch Doxorubicin (Adriamycin) die Wirksamkeit der Chemotherapie noch zu steigern. Die anthrazyklinhaltigen Schemata wie FAC erzielen tatsächlich bei der Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom höhere Remissionsraten. Leider reicht die Aktivitätssteigerung nicht aus, um die Überlebenszeit der Patientinnen nennenswert zu verlängern. Anthrazyklinhaltige Schemata gelten jedoch bei Risikopatientinnen nach wie vor als die Therapie der Wahl.

Aufgrund ihrer hohen Aktivität beim metastasierten Mammakarzinom wurden Anthrazykline auch in die adjuvante Therapie des frühen Mammakarzinoms eingeführt. Bei dieser Indikation, die die Heilung vom Tumorleiden anstrebt, verlangt allerdings die Kardiotoxizität von Doxorubicin besondere Beachtung. Das weniger kardiotoxische Derivat Epirubicin könnte eine Alternative sein. Tatsächlich wurden in dieser Richtung zahlreiche neue Therapieansätze entwickelt. Aber auch von der neuen liposomalen Darreichungsform von Doxorubicin, wie sie in Caelyx® vorliegt, sind wichtige neue Impulse für die Therapie zu erwarten. Die therapeutische Zurückhaltung gegenüber dem Einsatz der Anthrazykline in der adjuvanten Therapie, die in der Vergangenheit bei den meisten Onkologen zu beobachten war, ist inzwischen einer aufgeschlosseneren Haltung gewichen. Man hat erkannt, dass gerade für die adjuvante Therapie die wirksamsten verfügbaren Medikamente eingesetzt werden müssen, um die einzig in dieser Situation bestehende Heilungschance zu nutzen.

Die neuesten Entwicklungen in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms werden in regelmäßigen Abständen auf der Konsensus-Konferenz in St. Gallen, Schweiz, diskutiert und von den Experten in die aktuellen Therapieempfehlungen eingearbeitet. Die letzte Konferenz Anfang 1998 stärkte die Rolle der Chemotherapie beim nodal positiven Mammakarzinom noch weiter [2]. Für postmenopausale Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven Tumoren, für die bislang die alleinige Hormontherapie mit Tamoxifen empfohlen wurde, gilt jetzt die adjuvante Chemotherapie mit anschließender Tamoxifenbehandlung als bevorzugte Therapie. Nach wie vor ist die Chemotherapie bei negativem Hormonrezeptorstatus ungeachtet des Menopausenstatus die Behandlung der Wahl. In St. Gallen wurden keine Empfehlungen zur Art der Chemotherapie gegeben. Das am häufigsten eingesetzte Schema ist aber nach wie vor CMF.

Randomisierte Studien haben gezeigt, dass die adjuvante Chemotherapie mit anthrazyklinhaltigen Regimes im Vergleich mit CMF einen statistisch signifikanten, wenngleich geringen Überlebensvorteil von absolut 2,7% nach 5 Jahren erbringt (71,5% vs. 68,8%; $2p = 0,02$, Log-rank-Test) [3]. Diese Zahlen gelten für ein weitgehend unselektiertes Patientengut. In bestimmten Patientensubgruppen ist der Überlebensvorteil durch Anthrazykline erheblich größer. Das unterstreicht, dass diese Substanzen die Behandlungsergebnisse in der adjuvanten Therapie definitiv verbessern, vor allem bei Risikopatientinnen.

Entsprechend besteht die Tendenz, die Auswahl des adjuvanten Chemotherapie-Regimes der Risikosituation anzupassen. Ein immer noch zentrales Kriterium zur Risikostratifizierung ist die Zahl der infiltrierten axillären Lymphknoten. Abbildung 1 zeigt die derzeitigen Standardtherapien sowie die in Deutschland geplanten bzw. angelaufenen Studien zur Primärtherapie, in denen neue Ansätze zur Verbesserung der neoadjuvanten und adjuvanten Therapie geprüft werden.

Im nodal negativen Status (N0) wird bislang auf die adjuvante Chemotherapie ganz verzichtet, sofern keine Risikofaktoren

Abb. 1. Neue Ansätze in der Primärtherapie des frühen Mammakarzinoms. CHT = Chemotherapie; F/U = Follow-up; UFK = Universitätsklinikum; ETC = Epirubicin/Cyclophosphamid/Taxan; H = Hormontherapie; GABG = German Adjuvant Breast Cancer Study Group; GnRH/TAM = Gonadotropin-releasing-Hormon/Tamoxifen.

vorliegen, d.h. bei einer Tumorgroße <1 cm, positivem Hormonrezeptorstatus, Alter über 35 Jahren und G1-Tumor. Für Patientinnen mit Risikofaktoren ist trotz N0-Status eine adjuvante Therapie angezeigt. In diese Kategorie fallen z.B. Patientinnen mit «intermediärem Risiko» nach der St.-Gallen-Einstufung. Bei G2-Tumoren und/oder positivem Rezeptorstatus wird in solchen Fällen die alleinige Gabe von Tamoxifen empfohlen. Ist außerdem noch ein Marker aus dem Plasminogen-Aktivator-System wie etwa uPA oder der Plas-

minogen-Aktivator 1 (PAI-1) erhöht, was auf ein erhöhtes Rezidivrisiko hinweist [4], so ist die Chemotherapie Pflicht; zusätzlich kann noch Tamoxifen verabreicht werden. In der Hamburg-Münchner Studie wird derzeit die Bedeutung weiterer Risikoindikatoren wie *HER-2/neu* und *p53* prospektiv untersucht. Weitere Studien verfolgen das Ziel, die Therapie nodal negativer Patientinnen zu optimieren, z.B. durch Epirubicin/Cyclophosphamid (EC) in Standarddosierung oder mit Dosisintensivierung oder mit Hilfe von Taxanen.

Beim nodal positiven Mammakarzinom mit 1–3 befallenen Lymphknoten gilt CMF immer noch als Standard, während bei 4–9 oder mehr positiven Lymphknoten die Hinzunahme eines Anthrazyklins für sinnvoll erachtet wird, z.B. in Form einer sequenziellen Therapie mit EC und nachfolgendem CMF. Eine Dosisintensität von Epirubicin von mindestens 30 mg/m²/Woche wird dabei für erforderlich gehalten. Sämtliche neuen Therapieschemata, die zur Zeit im Rahmen klinischer Studien in Deutschland bei nodal positiven Patientinnen eingesetzt werden, enthalten ein Anthrazyklin. Dieser Umstand verdeutlicht die Renaissance, die diese Zytostatika derzeit erfahren. Ob eine dosisintensivierte kombinierte Anthrazyklin- und Taxantherapie Vorteile bietet, wird derzeit in Ulm mit dem ETC-Protokoll geprüft. In nächster Zukunft werden alle Anstrengungen darauf hinauslaufen, die optimal wirksame adjuvante Therapiekombination unter Einbeziehung gut verträglicher Anthrazykline zu finden, mit der möglichst viele Mammakarzinompatientinnen geheilt werden können.

Literatur

- Cooper RG: Adjuvant chemotherapy for breast cancer: 20 years experience using CVFMP chemotherapy. *Semin Oncol* 1988;15(suppl 3):29–34.
- Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Senn HJ: Meeting Highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1601–1608.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 352:930–942.
- Foekens JA, Peters HA, Look MP, Portengen H, Schmitt M, Kramer MD, Brunner N, Janicke F, Meijer-van Gelder ME, Henzen-Logmans SC, van Putten WL, Klijn JG: The urokinase system of plasminogen activation and prognosis in 2,780 breast cancer patients. *Cancer Res* 2000;60:636–643.