

Adjuvante Chemotherapie beim frühen Mammakarzinom Mit Taxotere® überleben mehr Brustkrebspatientinnen krankheitsfrei

«San Antonio/USA (Dezember 2004)». Bei Frauen mit operablem Lymphknoten-positivem Brustkrebs kann die kombinierte Therapie mit Taxotere® (Docetaxel) als Folgebehandlung zu einem verkürzten Anthrazyklin-Standardregime den Anteil an Patientinnen, die die ersten fünf Jahre krankheitsfrei überleben, signifikant um 17 Prozent steigern (1). Von 100 Patientinnen bleiben bei sequenzieller Behandlung mit drei Zyklen Taxotere® 5 zusätzliche Frauen in den folgenden fünf Jahren rezidivfrei, verglichen mit der bisher in Europa üblichen Therapie mit sechs Zyklen des Standardregimes, nämlich 78.

Auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens profitieren die Patientinnen signifikant vom Einsatz des Taxans Docetaxel in der adjuvanten Chemotherapie beim frühen Mammakarzinom, bestätigen die am 27th Annual San Antonio Breast Cancer Sympo-

sium erstmals vorgestellten Fünfjahres-Ergebnisse der PACS-01-Studie (1). Ein zusätzliches Plus für die Patientinnen: Die Docetaxel-Kombination erwies sich auch als weniger kardiotoxisch als das Anthrazyklin-Standardregime.

Schon BCIRG-001 bewies Überlegenheit von Docetaxel in adjuvanter Situation

Völlig überraschend sind die Ergebnisse von PACS-01 nicht: Schon die am letztjährigen San Antonio Breast Cancer Symposium vorgestellte Studie der Breast Cancer International Research Group (BCIRG-001) hatte in der adjuvanten Brustkrebstherapie eine Kombinations-Chemotherapie mit und ohne Taxan verglichen (2). Auch hier erwies sich die Kombination mit Taxotere® (plus Doxorubicin und Cyclophosphamid) als überlegen.

Die krankheitsfreie Überlebenszeit wurde signifikant verlängert, das Rezidivrisiko gesenkt. Nach fünf Jahren waren in der Docetaxel-Gruppe 75 Prozent der Patientinnen krankheitsfrei, in der Vergleichsgruppe waren es 68 Prozent ($p = 0,001$). Dies äusserte sich auch in den Gesamtüberlebensraten, die bei 87 Prozent in der Taxotere®-Gruppe und bei 81 Prozent in der Vergleichsgruppe lagen ($p = 0,008$).

Trotz der beeindruckenden Ergebnisse, die für eine klare Überlegenheit des Docetaxel-haltigen Regimes in der adjuvanten Chemotherapie sprachen, hatte die BCIRG-001-Studie wenig Konsequenzen für die bei uns in Europa üblicherweise angewandte Behandlung. Der Grund: Als Vergleichsregime war in der BCIRG-001-Studie FAC (5-FU, Doxorubicin, Cyclophosphamid) gewählt worden – eine Kombination, die zwar in den USA häufig eingesetzt wird, bei uns aber eher unüblich ist. Ob ein Taxan-haltiges Regime auch im Vergleich zu der in Europa häufig verwendeten Chemotherapie FEC-100 (Fluorouracil 500 mg/m², Epirubicin 100 mg/m², Cyclophosphamid 500 mg/m²) einen prognostischen Vorteil bringt, sei damit immer noch unklar, argumentierten viele Onkologen.

PACS-01 beseitigt Unklarheiten für europäische Verhältnisse

Aufgrund der nun präsentierten PACS-01-Studienergebnisse (1) ist diese Unklarheit aber nun beseitigt. Drei Zyklen FEC-100 plus drei anschliessende Zyklen Docetaxel (100 mg/m²) bringen in der adjuvanten Chemotherapie klare prognostische Vorteile gegenüber der bisherigen Standardtherapie aus sechs Zyklen FEC-100, belegt die belgisch-französische Studie. Und: Der Prognosevor-

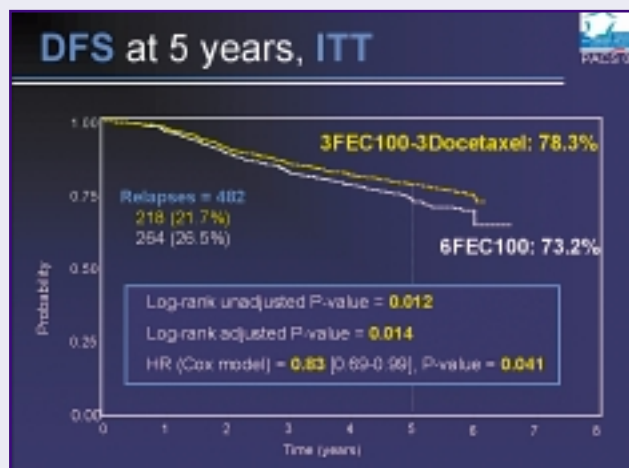


Abbildung 1: In der Gruppe, die nach drei Zyklen des Anthrazyklin-Regimes noch drei Zyklen Taxotere® erhielten, wurde mit 78,3% eine signifikant höhere Rate bezüglich krankheitsfreiem Überleben (Disease Free Survival = DFS) erreicht als in der Gruppe mit der Standardtherapie aus sechs FEC-100-Zyklen (73,2 %).

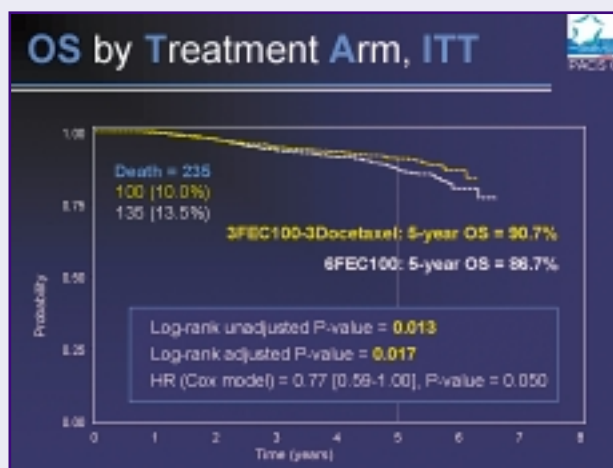


Abbildung 2: Auch in der Gesamtüberlebensrate (Overall Survival = OS) zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der mit Docetaxel Behandelten.

teil geht nicht zulasten einer erhöhten Nebenwirkungsrate.

Insgesamt 1999 Patientinnen mit operablem, Lymphknoten-positivem unilateralem Brustkrebs in den Stadien T1, T2 und T3 aus 85 Krebsbehandlungszentren in Frankreich und Belgien wurden in den Jahren 1997 bis 2000 in die Studie eingeschlossen. Die zwischen 18 und 65 Jahre alten Patientinnen (mittleres Alter 50 Jahre, zu 62% ein bis drei befallene Lymphknoten) erhielten randomisiert postoperativ entweder sechs Zyklen FEC-100 (alle 21 Tage) oder drei Zyklen Docetaxel (alle 21 Tage). Bei allen Frauen erfolgte bis vier Wochen nach dem letzten Chemotherapiezyklus eine Radiotherapie. Hormonrezeptorpositive Brustkrebspatientinnen in der Postmenopause erhielten zusätzlich entsprechend den bestehenden Therapieempfehlungen für fünf Jahre Tamoxifen.

17 Prozent weniger Rezidive, 23 Prozent höhere Überlebensrate

Nach einem mittleren Follow-up von knapp fünf Jahren (59,7 Monate) bestand im primären Endpunkt, dem krankheitsfreien Überleben, eine signifikante Differenz zwischen beiden Behandlungsgruppen – um relativ 17 Prozent (78,3 vs. 73,2%, $p = 0,041$) schnitt die Docetaxel-Gruppe besser ab (Abbildung 1). Beim Gesamtüberleben betrug der Unterschied sogar relativ 23 Prozent (90,7 vs. 86,7%, $p = 0,017$) (Abbildung 2). Ein bislang nicht erklärbarer Zusatzbefund war, dass Frauen über 50 Jahre noch stärker von der Taxan-Therapie profitierten als Frauen unter 50.

Die bessere Wirksamkeit des Docetaxel-Regimes war nicht mit Einbussen bei der Verträglichkeit oder Sicherheit der Therapie assoziiert. Ganz im Gegenteil konnte die Kardiotoxizität der Behandlung – wahrscheinlich aufgrund der verkürzten Applikation potenziell kardiotoxischer Anthrazykline – sogar reduziert werden. So kam es in der 6FEC-100-Gruppe viermal zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz, zweimal zu Arrhythmien und einmal zu einem Herztod. Dagegen war unter dem FEC-100/Taxotere®-Regime nur ein einziger Herztod zu beklagen.

Auch in der Gesamtheit unterschied sich das Nebenwirkungsspektrum der beiden

getesteten Regime (1). Die Rate der Neutropenien war unter dem Taxan insgesamt geringer, sodass seltener die Gabe von G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor) notwendig war. Doch kam es im vierten Zyklus unter Docetaxel vermehrt zu febrilen Neutropenien. Eine Emission war häufiger unter 6FEC-100, dagegen fanden sich unter dem Taxan häufiger eine Stomatitis Grad 3 bis 4, Nagelprobleme und Ödeme. Eine akute Leukämie trat bei drei Frauen unter FEC-100 auf und bei einer Patientin, die Taxotere® bekam.

Taxotere® setzt neue Behandlungsstandards für die adjuvante Therapie

In seiner Zusammenfassung in San Antonio betonte Studien-Hauptautor Dr. Henri Roché, Institut Claudius Regaud, Toulouse, nochmals das um 23 Prozent reduzierte Sterberisiko und das um 17 Prozent gesenkte Risiko für ein erneutes Krankheitsauftreten bei Verwendung des Docetaxel-haltigen Chemotherapieregimes im Vergleich zum bisherigen Standardregime (3). Damit setzte die von der Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer (FNCLCC) organisierte Studie neue Behandlungsstandards. Auch die bisher übliche Behandlung mit sechs Zyklen FEC-100 sei wirksam, doch – so Rochés Vorhersage – wird in Zukunft wohl die Kombination mit Docetaxel zum neuen Standardregime in Frankreich werden (3). Dies gelte zumindest für die älteren Frauen über 50 Jahre.

Dr. Clifford Hudis, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, warnte ebenfalls davor, die Wirksamkeitsdifferenz in den verschiedenen Altersstufen überzubewerten – auch weil es für diesen Unterschied keine Erklärung gebe (4). «Ich würde es nicht für gerechtfertigt halten», so Dr. Hudis, «wenn auf Basis dieser Studie einer jüngeren Patientin die Docetaxel-Therapie vorenthalten würde.» Gerade was die Sicherheit der Taxotere®-Therapie in puncto Kardiotoxizität angeht, könnten jüngere Frauen allein von dieser erhöhten Behandlungssicherheit ganz besonders profitieren. Die Studie bestätigte nicht nur die Ergebnisse von BCIRG-001 und damit den hohen therapeutischen Nutzen von Taxotere® auch in der adjuvanten Situation, hiess es in San Antonio. Dr. O'Shaughnessy

betonte zudem, dass es sich um die erste Phase-III-Studie mit Taxotere® handelte, in der während des Behandlungszyklus ein Crossover vom Anthrazyklin- auf das Docetaxel-Regime stattfand (3). Eine solche «Rotation» zwischen Standard- und Docetaxel-haltiger Chemotherapie ist – wie auch Studien mit anderen Taxanen belegen – ein besonders viel versprechender Ansatz in der adjuvanten Therapie des Lymphknoten-positiven nichtmetastasierenden Brustkrebses. ■

Bericht vom 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, Abstract 27, präsentiert am 10. Dezember 2004 in San Antonio, Texas.

Referenzen:

1. Roché H et al. Five years analysis of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC100 vs 3 cycles of FEC100 followed by 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. SABCS 2004, General Session 4, abs. 27.
2. Martin M et al. TAC improves disease free survival and overall survival over FAC in node positive early breast cancer patients, BCIRG001: 55 months follow-up. SABCS 2003, abs. 43, submitted to JCO in 2004.
3. Salodof MacNeil J. Docetaxel Reduces Relapse Risk in French Crossover trial, www.medscape.com/viewarticle/496016, December 14, 2004.
4. Susman E. SABCS: Sequential Adjuvant Treatment With Docetaxel Improves Outcomes for Node Positive Breast Cancer, [www.docsguide.com http://www.psl-group.com/dg/24835A.htm](http://www.docsguide.com/http://www.psl-group.com/dg/24835A.htm), December 2004.

Docetaxel ist in der Schweiz unter dem Namen **Taxotere®** (Aventis) im Handel erhältlich. Docetaxel (Taxotere®) ist in der Schweiz derzeit nicht zugelassen für adjuvante oder neoadjuvante Therapie von Brustkrebs. Ein positiver Vorbescheid von Swissmedic liegt vor.

Sanofi-Aventis Groupe
Aventis Onkologie
Herostrasse 7
8048 Zürich
Tel. 01-434 25 25
Internet: www.taxotere.ch

Gekürzte Fachinformation Taxotere®

Indikationen: Monotherapie: Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Brustkrebs und nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie. Hormonrefraktäres metastasierendes Prostatakarzinom: in Kombination mit Prednison/Prednisolon. **Dosierung:** Brustkrebs Monotherapie: 100 mg/m², Brustkrebs in Kombination mit Doxorubicin, Lungenkrebs und Prostatakrebs: 75 mg/m² verabreicht als einständige i.v.-Infusion alle 3 Wochen. Prämedikation mit Dexamethason. Kontraindikationen: Bekannte, schwere Überempfindlichkeit auf Taxoide oder Polysorbat 80. Neutrophilenzahl < 1500 mm³. Schwere Leberfunktionsstörung. Schwangerschaft und Stillzeit. **Vorsichtsmassnahmen:** Leberfunktionsstörung. **Unerwünschte Wirkungen:** Neutropenie, Anämie, Thrombopenie, Überempfindlichkeitsreaktionen, reversible Hautreaktionen, Nagelveränderungen, Flüssigkeitsretention, gastrointestinale Nebenwirkungen, neuropsensorische und neuromotorische Symptome, Alopezie, Schwächeerscheinungen, Mukositis, Gelenk- und Muskelschmerzen. **Packungen:** Amp. zu 80 mg und 20 mg + Lösungsmittel. Liste A (Swissmedic). Weitere Informationen siehe «Arzneimittel-Kompodium der Schweiz».