Dosisdichte Therapie verlängert krankheitsfreies Überleben bei Mammakarzinom

In der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms gibt es eine Reihe wichtiger Standardregimes. Jedoch ist der Stellenwert von 5-Fluorouracil (5-FU) im FAC(5-FU/Doxorubicin/Cyclophosphamid)- bzw. FEC(5-FU/Epirubicin/Cyclophosphamid)-Regime nicht ausreichend definiert, ebenso wenig der Nutzen einer dosisdichten Gabe.

In der 4-armigen, randomisierten Phase-III-Studie wurden 2.091 Patientinnen mit nodal positivem, operablem Mammakarzinom behandelt. Sie erhielten adjuvant entweder das Standardregime EC-P (4 Zyklen Epirubicin 90 mg/m² plus Cyclophosphamid 600 mg/m² an Tag 1, gefolgt von 4 Zyklen Paclitaxel 175 mg/m² an Tag 1) alle 3 Wochen (q3w) oder dosisdicht alle 2 Wochen (q2w) mit Pegfilgrastim-Support. In 2 weiteren Armen wurde zu beiden Regimes zusätzlich 5-FU (600 mg/m² an Tag 1) verabreicht.

Etwa die Hälfte der Patientinnen war postmenopausal, gut 90 % hatten einen T1- oder T2-Tumor, knapp zwei Drittel

1–3 befallene Lymphknoten, HER2 war bei etwa einem Viertel überexprimiert und gut drei Viertel hatten einen positiven Hormonrezeptorstatus (Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor-positiv).

Unter dosisdichter Therapie stieg die krankheitsfreie Überlebensrate (DFS) nach 5 Jahren im Vergleich zum Standardintervall von 76 auf 81 % (Hazard Ratio [HR] 0,77; $p = 0,004$). Die Rate für das 5-Jahres-Gesamtüberleben (OS) erhöhte sich von 89 auf 94 % (HR 0,65; $p = 0,001$).

Die Zugabe von 5-FU zu EC-P führte dagegen nicht zu besseren Ergebnissen: Sowohl die 5-Jahres-DFS-Rate als auch die 5-Jahres-OS-Rate lagen im gleichen

Bereich (78 vs. 79 % bzw. 91 vs. 92 %). Allerdings führte die Verdichtung der Dosis häufiger zu einer Grad-3/4-Anämie, zu einem Anstieg der Transaminasen und zu Myalgien. Die Anzahl der Grad-3/4-Neutropenien wurde dank der Gabe von Pegfilgrastim signifikant gesenkt (14,9 vs. 44,0 %). Unter der Zugabe von 5-FU stieg die Zahl der Neutropenien im Vergleich zu EC-P alleine von 24,2 auf 34,5 % an.

Fazit: In der adjuvanten Therapie des frühen, nodal positiven Mammakarzinoms mit EC-P bewirkte die Verkürzung des Intervalls von 3 auf 2 Wochen (dosisdichtes Protokoll) unter Pegfilgrastim-Schutz eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens. Die zusätzliche Gabe von 5-FU zu EC-P führte dagegen nicht zu einem Anstieg des krankheitsfreien Überlebens.

Brigitte Schalhorn

Del Mastro L et al. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2x2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385(9980):1863-72.

Operables Mammakarzinom: 12-Jahres-Daten zur adjuvanten Therapie

Taxan-Typ und Applikationsschema schienen den Erfolg einer adjuvanten Therapie von Patientinnen mit einem operablem Mammakarzinom entscheidend zu beeinflussen. Jetzt liegen dazu Langzeitdaten vor.

In der ECOG-Studie E1199 wurde der Effekt der Taxane Paclitaxel und Docetaxel in 2 unterschiedlichen Behandlungsschemata (3-wöchigem oder 1-wöchigem Intervall) im Rahmen einer adjuvanten Brustkrebstherapie verglichen.

Insgesamt waren 4.954 Frauen mit einem Mammakarzinom im Stadium II–III adjuvant behandelt worden: nach 4 Zyklen Doxorubicin plus Cyclophosphamid hatten sie in einem 2x2-faktoriellen Design randomisiert entweder Paclitaxel oder Docetaxel jeweils mit 4 Dosen q3w oder 12 Dosen qlw erhalten. Primä-

rer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben.

Die 5-Jahres-Ergebnisse zeigten, dass die sequenzielle Therapie mit 12 Zyklen Paclitaxel (qlw) nach 4 Zyklen Doxorubicin/Cyclophosphamid das krankheitsfreie, aber auch das Gesamtüberleben gegenüber der Paclitaxel-Applikation alle 3 Wochen signifikant verbesserte [Sparano JA et al. *N Engl J Med*. 2008; 358(16):1663-71].

Nun liegen die Langzeitdaten vor. Nach einem medianen Follow-up von 12,1 Jahren profitierten nur Patientinnen von einem signifikant günstigeren krankheitsfreien Intervall und einem längeren Gesamtüberleben, die Paclitaxel in 1-wöchigem Rhythmus (Hazard Ratio [HR] 0,84; $p = 0,011$ und HR 0,87; $p = 0,09$) oder Docetaxel alle 3 Wochen (HR 0,78; $p = 0,001$ und HR 0,86; $p = 0,054$) erhalten hatten. Besonders Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom profitierten von

der dosisdichten Paclitaxel-Gabe. Dagegen führte die Dosisverdichtung bei Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem oder HER2-negativem Tumor nicht zu einem besseren Gesamtüberleben. Auch zeigte sich, dass afroamerikanische Ethnie und Fettleibigkeit mit einem höheren Rezidiv- und Mortalitätsrisiko verbunden waren.

Fazit: Die in der ersten E1199-Auswertung beobachteten positiven Effekte einer wöchentlichen Paclitaxel-Therapie entsprachen qualitativ den Ergebnissen nach einem über 10-jährigen Follow-up. Explorativ analysierte Daten legen einen substanziellen Vorteil nur für Patientinnen mit einem triple-negativen Mammakarzinom nahe. Wolfgang Zimmermann

Sparano JA et al. Long-term follow-up of the E1199 Phase III trial evaluating the role of taxane and schedule in operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(21):2353-60.