

# Das metastasierte Mammakarzinom – State of the Art

Karl R. Aigner, Sabine Gailhofer, Emir Selak, Josef Jansa

*Wenigstens ein Drittel der Frauen mit operablem Mammakarzinom bekommt Fernmetastasen trotz adjuvanter Chemotherapie, hormoneller Therapie oder Strahlenbehandlung (1).*

*Die mediane Überlebenszeit dieser Frauen, wenn sie auf Hormontherapie nicht mehr ansprechen und rezeptornegativ sind, liegt bei 1,5–2 Jahren und weniger als 5% überleben die 5-Jahresgrenze (2). Das metastasierte Mammakarzinom gilt per se als unheilbare Erkrankung, unabhängig von Faktoren wie Rezeptorstatus, Metastasierungsmuster, Tumortyp oder Vorbehandlung. Einzelne Faktoren wie guter Allgemeinzustand, langes rezidivfreies Intervall mit spätem Auftreten von Metastasen, rein ossäre Metastasierung oder Hormonrezeptorpositivität sprechen für eine etwas günstigere Prognose und es empfiehlt sich zunächst nur eine endokrine Therapie.*

Im Gegensatz dazu ist in Fällen mit aggressivem Wachstum viszeraler Metastasen und sichtbarer rascher Tumorprogression eine Polychemotherapie indiziert. Ungeachtet besserer oder schlechterer Prognosefaktoren ist die Gesamtprognose jedoch infaust. Somit kommt dem Zuegewinn an lebenswerter Überlebenszeit die größte Bedeutung zu, wie etwa bei antihormonell behandelten hormonrezeptorpositiven Patientinnen mit wenig progredienter Metastasierung. Auch die Behandlung mit Biphosphonaten, die Standard und fester Bestandteil der systemischen Therapie von Knochenmetastasen ist, vermag die Lebensqualität zu verbessern und die symptomfreie Überlebenszeit zu verlängern. Dies trifft nicht bei dosisdichter Chemotherapie, der Kombination von antihormoneller Therapie mit Chemotherapie oder Hochdosischemotherapie zu, wo die Toxizität extreme Ausmaße annehmen und zum Therapieabbruch führen kann.

Eine Neulandmethode stellt die auf Körpersegmente beschränkte regionale Chemotherapie dar, die Zytostatikaresistenzen durchbricht

und unter geringer Toxizität eindrucksvolle Remissionen und Palliation schafft.

## ■ Therapie

### Hochdosischemotherapie

Anfang bis Mitte der 1990er Jahre wurde über verlängerte rezidivfreie Intervalle nach Hochdosischemotherapie berichtet (3, 4, 5, 6). Nur in 1 kontrollierten Studie (7), die allerdings relativiert wurde (8), war über eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit berichtet worden. Die Hochdosischemotherapie war mit erheblichen Kosten und einer schier nicht vertretbaren Toxizität vergesellschaftet. Bis zu 10% der Patientinnen starben daran (3–6, 9). In Medien wurde im Jahr 1996 mit den Schlagzeilen geworben: „Ich weiß, ich werde vergiftet – aber ich weiß, es hilft“. Erstere Aussage traf zu.

Eine vergleichende kontrollierte Studie Hochdosis- vs. Standardchemotherapie konnte schließlich keinen Überlebensvorteil aufzeigen. Die Nebenwirkungen waren in der Hochdosisgruppe allerdings erheblich. 6% der Patientinnen starben an therapiebedingter Toxizität (10).

### Chemotherapeutika

Als wirkungsvollste Chemotherapeutika gelten Anthrazykline und Taxane. Sie werden als Erstlinientherapie häufig in Kombination eingesetzt, wie z.B. Epirubicin und Paclitaxel. Bei Auftreten von Resistenzen werden Kombinationstherapien mit Substanzen wie Capecitabin (Xeloda®), Gemcitabin (Gemzar®), Platinderivate wie Carboplatin, Vinorelbin (Navelbine®), albumingebundenes Paclitaxel (Abraxane®) oder pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx®) o.a. eingesetzt. Letztere Substanz ist wesentlich weniger kardiotoxisch als herkömmliches Doxorubicin.

In der Rezidivsituation nach Erstlinientherapie oder bei Progress innerhalb 6–12 Monaten wird mit Capecitabin noch ein Ansprechen in knapp einem Drittel der Fälle erreicht – bei einer medianen Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Metastasierungsmuster zu Therapiebeginn und der Aggressivität des Tumors von 8–15 Monaten. Die Kombination von Taxotere mit Capecitabin führt ebenfalls zu einem besseren Ansprechen gegenüber der Monotherapie. Die mediane Gesamtüberlebenszeit überschreitet jedoch nicht die 15-Monatsgrenze. Die Nebenwirkungen sind vor allem in Form von starken Diarrhöen und dem Hand-Fuß-Syndrom mit schweren neurologischen Schäden erheblich.

### Zielgerichtete monoklonale Antikörper

#### Trastuzumab

Ein wesentlicher Bestandteil bei der Behandlung des Mammakarzinoms sind die sog. zielgerichteten Therapien. Etwa 20% der Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom sind Her2-neu-Rezeptorpositiv. Bei diesen generell aggressiveren Tumorvarianten ist die Therapie mit entsprechenden Antikörpern wie Trastuzumab (Herceptin®) oder Lapatinib (Tyverb®) indiziert. Trastuzumab wird nach vorangegangener

Chemotherapie über 1–2 Jahre verabreicht. Aufgrund der möglichen Kardiotoxizität ist eine begleitende kardiologische Überwachung mit Kontrolle der Ejektionsfraktion notwendig.

Beim metastasierten Mammakarzinom ist außerdem eine Kombination mit einem Taxan (Paclitaxel®) und Capecitabin (Xeloda®) oder einem Platinderivat (Carboplatin) möglich. Dies steigert neben der Ansprechrate die Toxizität, sodass mitunter ein Therapieabbruch wegen Unverträglichkeit erforderlich ist.

Eine sehr effektive Dreierkombination stellt Trastuzumab mit Docetaxel und Capecitabin dar. So wurden in einer groß angelegten randomisierten Studie Trastuzumab (H) und Docetaxel (T) mit und ohne Capecitabin (X) (HTX vs. HT) verglichen (15). Die Rate der Komplettremissionen betrug 23,2% (HTX) gegenüber 16,4% (HT), das progressionsfreie Überleben wurde um 5 Monate verlängert (17,9 Monate HTX vs. 12,8 Monate HT) und die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug mit der Dreierkombination 75% gegenüber 66% ohne Capecitabin. Die Therapie wird wegen der hohen Nebenwirkungsrate wie Grad-3- oder Grad-4-Neutropenie, febriler Neutropenie, Diarrhö und Hand-Fuß-Syndrom nur für Patientinnen in sehr gutem Allgemeinzustand zu Therapiebeginn empfohlen.

#### Bevacizumab

Bevacizumab (Avastin®), ein gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteter Antikörper, soll die Bildung der Neovaskulatur am Tumor unterbinden bzw. verhindern und somit das Wachstum hemmen. Die Indikation als Initialtherapie ist beim HER2-neu-negativen, metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit einem Taxan gegeben. So verlängerte die Kombination mit Paclitaxel (Taxol®) nicht die Gesamtüberlebenszeit im Vergleich zur Taxol-Monotherapie. Die progressionsfreie

Zeit (PFS) war jedoch um knapp 6 Monate verlängert. Die Kombination Avastin und Taxotere verlängerte ebenfalls nicht die Gesamtüberlebenszeit, allerdings war die PFS um ca. 1 Monat verlängert.

Die Kombination von Bevacizumab mit Capecitabin erzielte gegenüber der Capecitabin-Monotherapie keine Vorteile, weder im PFS noch im Gesamtüberleben.

Die Nebenwirkungen von Bevacizumab sind nicht unerheblich und sollten hinsichtlich des in der spezifischen Situation zu erwartenden Gewinns an Lebenszeit und Lebensqualität für die Patientin abgewägt werden. Neben arterieller Hypertonie, Proteinurie und Diarrhöen stellen spontane Hämorrhagien und intestinale Spontanperforationen durch Mikrozirkulationsstörung in der Darmwand das größere Risiko dar.

### Lebensqualität

Vor dem Hintergrund der schlechten Prognose mit meist nur auf 1–1,5 Jahre begrenzter Lebenserwartung gilt es gegenüberzustellen, wie lange eine Chemotherapie sinnvoll ist, d.h. bis zu welchem Zeitpunkt sie der Patientin wirklich einen Nutzen bringt und ab wann die Nebenwirkungen überwiegen. Keinesfalls sollte eine Patientin unter Druck gesetzt werden, eine sie belastende Therapie weiterzuführen. Der Leidensdruck der Patientin seitens der Toxizität und die Perspektive eventuell zu erwartenden Gewinns an Lebensqualität, möglicher Verlängerung symptomfreien Überlebens und substanzialer Verlängerung des Gesamtüberlebens müssen bei der Indikationsstellung zur Therapie sorgfältig beurteilt werden.

Es ist ganz offensichtlich, dass in der neueren Literatur generell das Behandlungsziel in klinischen Studien – im Gegensatz zu früher – nicht die Gesamtüberlebenszeit, sondern das PFS ist. Die Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit trägt jedoch meist nur 2–3 oder 5 Monate bei gleichbleibender Ge-

samtüberlebenszeit. Dies stößt mitunter auf Kritik wie: „Der Zweck einer medizinischen oder chirurgischen Behandlung sollte sein, die Überlebenszeit oder die Lebensqualität oder beides zu verbessern. Es gibt ansonsten keinen sinnvollen Grund eine Therapie zu empfehlen“ (16) oder „Was nützt eine verlängerte Zeit zur Progression, wenn sie mit zu hoher Toxizität erkaufte wird“ (17).

Der grundsätzliche Ansatz einer systemischen Chemotherapie oder zielgerichteten Therapie wird beim metastasierten Mammakarzinom logischerweise gewählt, weil das Mammakarzinom im Stadium der systemischen Metastasierung eine systemische Erkrankung darstellt. Allerdings reicht die lokale Zytostatikakonzentration in jeder einzelnen Organ- oder Fernmetastase unter systemischer Chemotherapie nicht aus, um diesen Bezirk nachhaltig zu schädigen. Dies erklärt, warum sich alle Therapiestudien im Ergebnis nicht wesentlich – das heißt nur um wenige Monate und nicht um Jahre – unterscheiden, gleichwohl welche Substanzen eingesetzt wurden. Lediglich die dosisintensivierte Therapie vermag aufgrund der höheren Zytostatikaexposition den Zeitpunkt des Auftretens von Rezidiven etwas hinauszuschieben – zum Preis der Unverträglichkeit.

#### Regionale Anwendung

Die regionale Chemotherapie stellt einen nebenwirkungsarmen Ansatz unter Erhaltung der Lebensqualität bei durchwegs schnell eintretender Tumorverkleinerung dar. Sie verfolgt den Zweck, die Zytostatikaexposition in dem zu behandelnden tumorbefallenen Körperteil zu intensivieren. Durch die arterielle Verabreichung über die das Tumoraerial versorgende Arterie über einen kurzen Zeitraum entsteht im betroffenen Gebiet eine hohe Zytostatikaexposition mit hoher Gewebeaufnahme (First-Pass-Effekt). Im venösen Abfluss aus dem Tumoraerial und

somit im systemischen Kreislauf ist die Zytostatikaexposition und damit auch die Toxizität wesentlich geringer.

#### Arteria-subclavia-Infusion

Die arterielle Infusionstherapie über die A. subclavia ist als Induktionstherapie nur beim primären Mammakarzinom oder beim lokal begrenzten Thoraxwandrezidiv sinnvoll. Remissionen treten sehr rasch in Form von sog. Downsizing von T3/T4 nach T1 ein. Die Rate kompletter Remissionen liegt bei 26%. Nebenwirkungen sind nur sehr gering ausgeprägt. Die Patientinnen sind zwischen den Therapiezyklen belastbar und arbeitsfähig (19).

#### Isolierte Perfusionstherapien

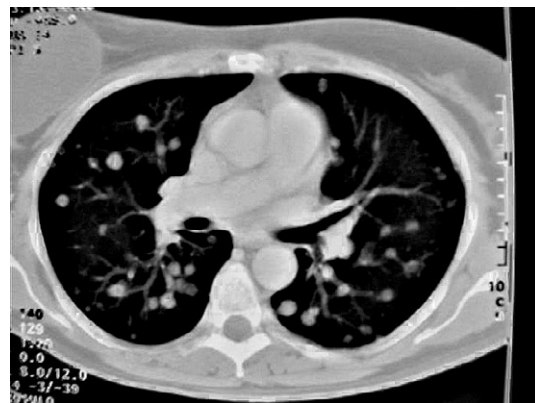
Beim metastasierten Mammakarzinom wird die isolierte Perfusionstherapie als segmentäre Chemotherapie des Thorax und Bauchraums oder Beckens eingesetzt. Sie verfolgt in diesem Fall den Zweck, imminently lebensbedrohliche Tumor-

lokalisationen effektiv und unter Erhalt der Lebensqualität zu behandeln.

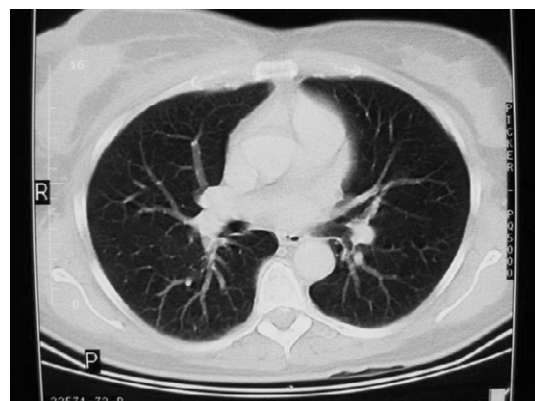
#### Isolierte Thoraxperfusion

Lungenmetastasen und Thoraxwandrezidive treten meist nicht nur im Versorgungsgebiet einer Arterie auf, sondern außerdem außerhalb dessen. Durch spezielle, sog. Stopflow-Kathetersysteme, die über die Leistengefäße eingeführt werden, gelingt es, mit geringem Aufwand den gesamten Thorax einschließlich der Lungen zu isolieren und Zytostatika in hoher Konzentration arteriell über die Aorta zu verabreichen. Die unmittelbar darauffolgende Chemofiltration senkt die systemischen Zytostatikaspiegel weitgehend, sodass bei reduzierter WHO-I- bis WHO-II-Toxizität die Lebensqualität kaum beeinträchtigt wird.

Ansprechraten von Thoraxwandrezidiven und Lungenmetastasen (Abb. 1 und 2) unterscheiden sich kaum. Sie liegen konstant über 70% mit 25% Komplettremissionen, wo-



**Abb. 1** Lungenmetastasen des Mammakarzinoms.



**Abb. 2** Lungenmetastasen des Mammakarzinoms 4 Wochen nach 1. isolierter Thoraxperfusion mit Cisplatin, Adriamycin und Mitomycin C.

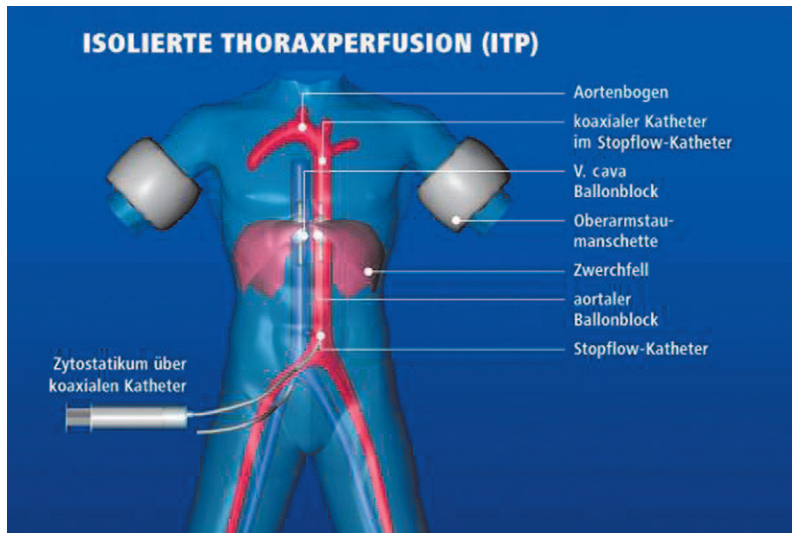


Abb. 3 Schema der isolierten Thoraxperfusion (ITP-F).

bei einzuschränken ist, dass vorbestrahlte Thoraxwandrezidive, bei denen die Bestrahlung länger als 6–8 Monate zurückliegt, infolge der Strahlenfibrose mit reduzierter Blutversorgung kaum bis gar nicht mehr ansprechen.

Die isolierte Thoraxperfusion mit Chemofiltration ist ein 2-stündiger Eingriff und wird unter Vollnarkose protokollgemäß in 4 Zyklen in 4-wöchigen Abständen durchgeführt. Ist nach dem 1. Zyklus kein eindeutiges Ansprechen festzustellen, so wird das Therapieschema gewechselt. Spricht der Tumor auch daraufhin nicht an, so wird die Behandlung nach 2 Zyklen eingestellt. Die Mehrzahl der Patientinnen ist im fortgeschrittenen Stadium und pulmonal diffus metastasiert. Die mediane Überlebenszeit dieses Kollektivs liegt bei 20 Monaten, wobei 25% der Patientinnen 3 Jahre überlebten (21).

Bei der isolierten Thoraxperfusion wird der thorakale Kreislauf durch Ballonkatheter isoliert und die Chemotherapie hochkonzentriert zur Therapie oder Palliation von Lungenmetastasen, Thoraxwandrezidiven oder ossären Metastasen arteriell im reduzierten Blutvolumen verabreicht (Abb.3). So werden beim

pulmonal metastasierenden Mammakarzinom 18% Komplettremission, 27% partielle Remissionen und 39% stabile Erkrankungen nach maximal 3 Therapien erreicht (21). Häufig sieht man nach der 1. Therapie schon eindrucksvolle Remissionen (Abb. 1 und 2).

#### *Lebermetastasen und Peritonealkarzinose*

Zur regionalen Chemotherapie von Lebermetastasen des Mammakarzinoms wurden bisher keine evidenzbasierten Daten publiziert, da das Mammakarzinom als potenziell systemische Erkrankung gilt und damit vorneweg die Indikation zur systemischen Therapie besteht. Das Problem dabei ist nur, dass Lebermetastasen sehr lebensbedrohend sein können und mit einer lokalen Zytostatikaexposition, wie sie bei systemischer Therapie erreicht wird, nur schwer zu beeinflussen sind – und wenn, dann unter Inkaufnahme sehr starker Toxizität. Da Lebermetastasen des Mammakarzinoms meist diffus und in größerer Zahl auftreten, eignet sich zur Induktionstherapie am besten die intraarterielle Infusion oder auch Mikroembolisation, welche angiografisch oder über chirurgisch platzierte Portkatheter

durchgeführt werden. Mit geeigneten Ballonkathedertechniken der isolierten Oberbauch- oder abdominalen Perfusion können regionale Lymphgebiete und peritoneale Herde einer gesteigerten Wirkkonzentration ausgesetzt werden (20). Entscheidend für den Erfolg ist im speziellen Fall wiederum das Chemotherapieschema selbst mit Art, Konzentration und Zeitintervall der Verabreichung. Klinische Daten weisen auf eine eindeutige Korrelation zwischen lokaler Zytostatikaexposition und klinischem Ansprechen hin.

#### *Regionale Anwendungen der Chemotherapie*

Die regionalen Anwendungen der Chemotherapie beim metastasierten Mammakarzinom sind noch als Neulandmethode zu sehen, gleichwohl sie in den wenigen bisher vorliegenden Studien sehr gute Ansprechraten und auch Überlebenszeiten bewirkt haben. Ihr Vorteil ist die geringere Toxizität und Erhaltung der Lebensqualität bei einer Tumorerkrankung, die zurzeit nicht heilbar ist. Eine Studie an systemisch atherapierten Patientinnen in Progression, die sich anschließend einer regionalen Chemotherapie unterzogen, zeigte eine hochsignifikant verbesserte Lebensqualität nach regionaler Chemotherapie (22). Weitere Studien, mit dem Ziel in der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei beschränkter Lebenserwartung zumindest die Lebensqualität wiederherzustellen und zu erhalten, sind erforderlich und im Gange.

#### **Literatur bei den Autoren**

Prof. Dr. Karl R. Aigner  
Medias Klinikum GmbH & Co KG,  
Burghausen  
Abteilung für onkologische Chirurgie  
info@prof-aigner.de