Primär systemische Therapie beim Mammakarzinom

W. Eiermann

Frauenklinik vom Roten Kreuz, München

Seit etwa 25 Jahren wird das Prinzip der primären oder präoperativen bzw. neoadjuvanten Chemotherapie beim Mammakarzinom eingesetzt. Die meisten Studien zu diesem Thema wurden im nationalen Tumorzentrum in Mailand, Italien, und im M.D. Anderson Cancer Center in Houston, Texas, durchgeführt.

Initial beschränkte sich diese Therapiestrategie auf primär nicht operable, lokal fortgeschrittene oder inflammatorische Mammakarzinome. Hauptziel war es, durch die verschiedenen Therapieschemata die Tumore maximal zu verkleinern, um anschließend operieren zu können. Die überraschend hohen Ansprechraten, die auf diese Weise erreicht werden konnten, erweiterten die Indikationen auf Situationen, in denen zwar Operabilität vorlag, dies jedoch primär eine Mastektomie bedeutet hätte. Durch Tumorverkleinerung wurde als weiteres Ziel der primären Chemotherapie somit das brusterhaltende Vorgehen angestrebt.

Ein Vorteil der Applikation der Chemotherapie präoperativ liegt zudem in der Möglichkeit der Beurteilung der Chemosensibilität des Tumors anhand des Ausmaßes der Tumorverkleinerung im Sinne eines In-vivo-Tests. Im Falle des Nichtansprechens eines Tumors, was durch klinische und apparative Beurteilung vor jedem Zyklus bereits nach wenigen Wochen festgestellt werden kann, wird der Patientin ein großer Teil der unwirksamen Chemotherapie erspart und sofort eine Therapieumstellung ermöglicht.

Als mögliche Nachteile einer primär systemischen Therapie wurde der Verlust von klassischen Prognosefaktoren wie Tumorgroße und Nodalstatus diskutiert. Demgegenüber konnte jedoch gezeigt werden, daß die Größe des Residualtumors und der Nodalstatus nach Chemotherapie noch immer wichtige Faktoren zur Prognoseeinschätzung darstellen.

Ein weiterer Punkt, der bezüglich der primär systemischen Therapie noch immer diskutiert wird, ist das operative Vorgehen. Die Meinungen reichen hier von der lediglichen Resektion des Resttumors bis hin zur Entfernung des gesamten Areals des vormaligen Tumorsitzes. Hinzu kommen hier unterschiedliche Möglichkeiten, wie ein Tumor auf die Therapie reagieren kann. Er kann im Idealfall konzentrisch schrumpfen, aber auch zentral an mehreren Stellen einschmelzen, was sich für den Pathologen als verstreute kleine Reste von regressiv

verändertem Tumorgewebe darstellt, womit die ursprüngliche Ausdehnung erhalten bleibt. Eine derartige Situation erschwert unter Umständen auch die Verlaufsbeurteilung während der Therapie, da sich die Tumormetrik nicht ändert, jedoch die Tumorstruktur.

Die klinische Praxis zeigt, daß diese Probleme gelöst werden können, wenn Radiologe, Operateur und Pathologe genügend Erfahrung haben. Daraus ergibt sich die Forderung, daß die primär systemische Therapie von operablen Mammakarzinomen ausschließlich im Rahmen klinischer Studien und nur von erfahrenen Zentren mit entsprechend hohen Fallzahlen durchgeführt werden sollte.

NSABP-B-18

Im Rahmen der NSABP-B-18-Studie (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) wurden 1.523 Patientinnen randomisiert und erhielten 4 Zyklen Doxorubicin (60 mg/m²) / Cyclophosphamid (600 mg/m²) in 3wöchigen Abständen entweder prä- oder postoperativ. Alle Patientinnen über 50 Jahre erhielten zusätzlich nach der Chemotherapie 20 mg Tamoxifen täglich für 5 Jahre [1].

Bei einer Rate an pathologischen Komplettremissionen von 9% zeigten die Ergebnisse dieser Studie erstmals, daß das Gesamtüberleben wie auch das rezidivfreie Überleben, unabhängig vom primären Tumorstadium, gleich ist, egal ob die Chemotherapie vor oder nach einer Operation durchgeführt wurde. Lediglich in den Fällen, in denen sich nach primärer Chemotherapie eine pathologisch nachgewiesene Komplettremission einstellte, konnte ein Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens gezeigt werden. Daraus wurde der Schluß gezogen, daß das Ausmaß des Tumorsprechens auf eine primäre Chemotherapie als Surrogatmarker für die Gesamtprognose der einzelnen Patientin dienen kann. Infolgedessen konzentrieren sich seither alle Studien, in denen eine primäre Chemotherapie eingesetzt wird, darauf, die Rate an pathologischen Komplettremissionen zu erhöhen. Hierzu werden sowohl neuartige Substanzen wie die Taxane, aber auch neue Applikationsformen in mehreren nationalen und internationalen Studien untersucht.

NSABP-B 27

Als Konsequenz aus den Ergebnissen der B-18-Studie hat die NSABP die Studie B 27 durchgeführt, in der Docetaxel mit eingesetzt wurde. Die Rekrutierung war im April 1999 abgeschlossen [1].

In dieser Studie wurden drei Therapiearme bei Patientinnen mit Tumoren größer als 2 cm verglichen:

Vier Zyklen nach dem AC-Schema präoperativ versus 4 Zyklen AC, gefolgt von 4 Zyklen Docetaxel (100 mg/m^2) präoperativ versus 4 Zyklen AC präoperativ, gefolgt von 4 Zyklen Docetaxel postoperativ. Zusätzlich erhalten alle Patientinnen von Anfang an 20 mg Tamoxifen für insgesamt 5 Jahre.

Mit diesem Design wird zum einen die Wertigkeit von Docetaxel in der präoperativen Therapie anhand der Rate der pathologischen Komplettremissionen überprüft und zum anderen der Einfluß von Docetaxel auf das Gesamtüberleben bzw. das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit von dessen prä- oder postoperativem Einsatz ermittelt.

ECTO

Im ECTO-Protokoll (European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer) werden die Patientinnen mit Mammakarzinomen im Stadium T2/3 in drei Therapiearme randomisiert. In zwei Armen besteht die postoperative Chemotherapie entweder aus 4 Zyklen Doxorubicin (75 mg/m^2) in 3wöchigen Abständen, gefolgt von 4 Zyklen CMF ($600/40/600 \text{ mg/m}^2$), Tag 1+8, in ebenfalls 3wöchigen Intervallen oder aus 4 Zyklen Doxorubicin/Paclitaxel ($60/200 \text{ mg/m}^2$), gefolgt von 4mal CMF. Im dritten, dem präoperativen Therapiearm erfolgt die Chemotherapie ebenfalls mit 4 Zyklen Doxorubicin/Paclitaxel, gefolgt von 4 Zyklen CMF. Anschließend erhalten alle Patientinnen täglich 20 mg Tamoxifen für 5 Jahre.

Dieses internationale Protokoll, das vom europäischen Tumorzentrum in Mailand koordiniert wird, geht bislang als erste Studie der Frage der Bedeutung von Paclitaxel in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms nach. Außerdem wird auch hier geprüft, ob der Einsatz eines Taxans präoperativ die Rate der pathologisch kompletten Remissionen erhöhen kann.

GEPARDO

In einer Pilotstudie konnte ein dosisintensiviertes verkürztes Chemotherapieschema mit 4 Zyklen Doxorubicin (50 mg/m^2) und Docetaxel (75 mg/m^2) in 2wöchigen Intervallen eine Gesamtansprechrate von knapp 90% bei Tumoren größer als 3 cm erreichen. Darauf aufbauend wurden zwischen Mai 1998 und

Juni 1999 etwa 250 Patientinnen in der GEPARDO-Studie (German Preoperative Adriamycin and Docetaxel), die im Rahmen der GABG (German Adjuvant Breast Cancer Group) durchgeführt wurde, mit diesem Chemotherapieschema mit G-CSF-Unterstützung behandelt. Dabei wurde randomisiert, ob zusätzlich Tamoxifen präoperativ verabreicht wurde. Postoperativ erhielten alle Patientinnen Tamoxifen für 5 Jahre [2, 3].

GEPARDUO

GEPARDUO ist die Nachfolgestudie der GEPARDO-Studie. Hier wird das 8wöchige Schema aus GEPARDO mit dem 24wöchigen präoperativen Schema der NSABP-B-27-Studie, bestehend aus 4 Zyklen Doxorubicin/Cyclophosphamid alle 3 Wochen, gefolgt von 4 Zyklen Docetaxel in 3wöchigen Abständen, verglichen. Hier erhalten alle Patientinnen von Anfang an täglich 20 mg Tamoxifen für insgesamt 5 Jahre. Die Studiendauer ist von Juni 1999 bis Juni 2002 geplant und sieht die Rekrutierung von 1.000 Patientinnen mit Tumoren größer als 2 cm vor.

Primär endokrine Therapie

In einer weiteren internationalen Studie werden derzeit zwei 4monatige endokrine Therapieformen präoperativ verglichen, indem zwischen dem Antiöstrogen Tamoxifen in der Dosierung von 20 mg täglich und dem selektiven Aromatasehemmer Letrozol in der Dosierung von 250 mg täglich randomisiert wird. Im Anschluß ist die Operation und gegebenenfalls die Bestrahlung vorgesehen.

Das adjuvante ATAC-Protokoll, in dem bis Ende 1998 weltweit über 8.000 Patientinnen eingeschlossen werden konnten, soll ebenfalls als primär systemisches Protokoll durchgeführt werden, um die Effektivität von Tamoxifen 20 mg mit Anastrozol 1 mg sowie mit der Kombination aus beiden Substanzen zu vergleichen.

Insgesamt bietet die Strategie der primär systemischen Therapie des Mammakarzinoms viele Vorteile, die jedoch nur von erfahrenen Zentren ausgeschöpft werden können. Ziel muß es sein, die Rate der pathologischen Komplettremissionen durch effektivere Zytostatikakombinationen zu erhöhen. Hier bieten sich momentan Schemata mit Taxanen an.

Im Hinblick auf die derzeit nicht klar zu beantwortende Frage nach der Therapie von Patientinnen, die kein Ansprechen auf die primär systemische Therapie zeigen, kommt der Untersuchung von Biomarkern, die das Tumorsprechen vorhersagen können, in Zukunft große Bedeutung zu.

Literatur

1 Mamounas EP: Overview of NSABP neoadjuvant chemotherapy studies. *Semin Oncol* 1998;25:31–35.

2 Raab G, v. Minckwitz G, Costa SD: Gepardo (German Preoperative Adriamycin Docetaxel): A randomized, controlled, open phase IIB study comparing a combination of dose-intensified adriamycin and docetaxel with or without tamoxifen as preoperative therapy in patients with operable breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:377.

3 Costa SD, v. Minckwitz G, Raab G: The role of docetaxel (Taxotere) in neoadjuvant chemotherapy of breast cancer. *Semin Oncol* 1999;3:24–31.