Neue Therapiekonzepte mit Docetaxel in der neoadjuvanten (präoperativen) Behandlung des Mammakarzinoms

Docetaxel: New Therapeutic Concepts in the Neoadjuvant (Preoperative) Treatment of Breast Cancer

M. Kaufmann

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt/M.

Rationale der präoperativen Chemotherapie

Noch bis in die 60er Jahre wurde das Mammakarzinom als lokale Erkrankung aufgefasst. Erst in den 70er Jahren setzte sich die Erkenntnis durch, dass die Mehrzahl der Mammakarzinome Systemerkrankungen sind. Dies hatte nachhaltigen Einfluss auf die Entwicklung der Therapiekonzepte. Vor allem wurde die Radikalität des operativen Eingriffs zugunsten systemischer Therapieansätze eingeschränkt. Die Rolle der primären (präoperativen) Chemotherapie wurde in den 80er Jahren ausschließlich darin gesehen, durch Reduzierung der Masse sehr großer Tumoren die Operabilität zu verbessern bzw. die Rate brusterhaltender Eingriffe zu erhöhen. Heute kann durch die präoperative Chemotherapie die Chemosensitivität des Tumors in vivo überprüft werden. Auf diese Weise erhofft man sich, die Effektivität der adjuvanten Chemotherapie erhöhen zu können, denn deren Wirksamkeit lässt sich im postoperativen Zustand nicht unmittelbar beurteilen. Außerdem soll die präoperative Chemotherapie dazu beitragen, die Krankheit systemisch zu bekämpfen, d.h. Mikrometastasen in einem sehr frühen Krankheitsstadium zu eliminieren, wenn die Tumorzellen noch keine Resistenzen entwickelt haben.

Die Fragestellungen beim Einsatz der präoperativen Chemotherapie im Rahmen klinischer Studien lassen sich unmittelbar aus den genannten Zielen ableiten. So gilt es zu klären, ob sich die Rate brusterhaltender Eingriffe durch die Behandlung erhöhen, das rezidivfreie Intervall und die Überlebenszeit verlängern und möglicherweise sogar die Heilungsrate steigern lassen. Darüber hinaus stellt sich die Frage, in welcher Weise die operative und lokoregionäre Vorgehensweise, aber auch postoperative (adjuvante) Maßnahmen die Effektivität des therapeutischen Gesamtkonzepts verbessern können. Des weiteren ist die Identifizierung neuer klinischer oder biologischer Prognosefaktoren beim Einsatz der neoadjuvanten Therapie eminent wichtig, verliert doch der bislang wichtigste Prognosefaktor, der operative Lymphknotenstatus, durch ein präoperatives Downstaging erheblich an Bedeutung.

NSABP-Studien

Eine der Schlüsselstudien zur neoadjuvanten Chemotherapie ist die randomisierte Phase-III-Studie B-18 des National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) [1]. Zwischen Oktober 1988 und April 1993 wurden 1523 Patientinnen mit operablem Mammakarzinom in die Studie aufgenommen. Sie wurden zwischen einem Standardarm mit Operation und vier adjuvanten Zyklen Doxorubicin/Cyclophosphamid (AC) und einem experimentellen Arm mit 4 präoperativen Zyklen AC und anschließender Operation randomisiert. Postmenopausale Patientinnen erhielten außerdem adjuvant Tamoxifen. Die Gesamtansprechrate auf die präoperative Chemotherapie betrug 79% (9% pathologisch komplette Remissionen), und eine brusterhaltende Operation war signifikant häufiger möglich als im Standardarm, vor allem bei den Patientinnen mit ursprünglich großen Tumoren von ≥ 5 cm. Außerdem führte die präoperative Chemotherapie bei 37% mehr Patientinnen zu einem pathologisch negativen Lymphknotenstatus. Wichtigstes Ergebnis war jedoch, dass nach einem 5jährigen Follow-up das rezidivfreie Überleben (jeweils 67%) und das Gesamtüberleben (jeweils 80%) in beiden Therapiearmen identisch war.

Den Ergebnissen dieser Studie zufolge ist die präoperative Chemotherapie beim primär operablen Mammakarzinom eine genauso sichere und wirksame Behandlungsform wie die adjuvante Therapie. Sie induziert in vielen Fällen einen nodalnegativen Lymphknotenstatus und ermöglicht es, häufiger brusterhaltend zu operieren. Eine primäre Tumorprogression ist eine seltene Ausnahme. Andererseits ist das komplette Ansprechen auf die Chemotherapie mit einer besseren Überlebensprognose korreliert.

Konsequenterweise wird in der neoadjuvanten Nachfolgestudie NSABP B-27 in allen drei Therapiearmen eine präoperative Chemotherapie eingesetzt (4 Zyklen AC zusammen mit dem Beginn einer Hormontherapie mit Tamoxifen 20 mg für die Dauer von 5 Jahren). Im ersten Studienarm ist das die

einzigste präoperative Therapie, während im zweiten Arm im Anschluss an AC noch 4 präoperative Zyklen Docetaxel verabreicht werden. Im dritten Studienarm erhalten die Patientinnen 4 Zyklen Docetaxel postoperativ (adjuvant).

Um die Ergebnisse der präoperativen Therapie zu optimieren, gilt es in erster Linie die Rate pathologisch kompletter Remissionen zu erhöhen. Dies erscheint auf verschiedene Arten möglich:

- Kombination bestmöglich aufeinander abgestimmter Tumorstoffe, wobei nach den Erfahrungen in der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms Taxane und Anthrazykline eine wesentliche Rolle spielen werden;
- Dosisintensivierung oder Verlängerung der Therapie;
- individuell ausgerichtete Therapieansätze bei primär resistenten Tumoren.

Aberdeen-Studie

Das Problem der Tumoresistenz fand in einer Studie der Aberdeen Breast Group von Eremi und Mitarbeitern besondere Berücksichtigung. In diese Studie wurden 163 Patientinnen mit großen Primärtumoren (> 3 cm) oder lokal fortgeschrittener Erkrankung (T₃, T₄, T_xN₂) aufgenommen. Alle erhielten in einer ersten Phase präoperativ zunächst 4 Zyklen CVAP (Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Prednisolon). Patientinnen, die auf diese Therapie ansprachen, wurden in der zweiten Studienphase randomisiert: Entweder weitere 4 präoperative Zyklen CVAP oder stattdessen 4 Zyklen Docetaxel. Patientinnen, die in der ersten Studienphase durch CVAP nicht in eine Remission gelangten, erhielten alle ohne Randomisierung in der zweiten Phase 4 präoperative Zyklen Docetaxel. Erste Ergebnisse dieser Studie wurden auf dem Breast Cancer Symposium 1999 in San Antonio vorgestellt. Auf die ersten 4 präoperativen Zyklen CVAP sprachen 65% der Patientinnen an, 14% mit einer kompletten Remission. Von den 49 Non-Respondern sprachen immerhin noch 47% auf Docetaxel an, 10% erreichten sogar eine komplette Remission. In den beiden randomisierten Studienarmen (d.h. bei den primären CVAP-Respondern) ergab sich folgende Situation: Mit 4 weiteren Zyklen CVAP wurde schließlich bei 33% der Patientinnen eine Komplettremission erreicht (Gesamtansprechrate 67%), mit Docetaxel jedoch bei 61% der Patientinnen (Gesamtansprechrate 94%). Dieser Unterschied war signifikant (p=0,001) [2].

GEPARDO und GEPAR-DUO

In Deutschland initiierte die GABG V (German Adjuvant Breast Cancer Group) die randomisierte Phase-II-Studie GEPARDO, deren Rekrutierungsphase im Juni 1999 nach nur 14 Monaten abgeschlossen werden konnte. Die insgesamt 250 Patientinnen (T_{≥3 cm} N₀₋₂ M₀) wurden zwischen zwei Studienarmen randomisiert: 4 präoperative dosisintensivierte Zyklen ADoc (Doxorubicin 50 mg/m² + Docetaxel 75 mg/m² alle 2 Wochen, G-CSF an den Tagen 6–10 jedes Zyklus) mit oder ohne präoperatives Tamoxifen (30 mg/m² p.o. 1× täglich ab dem ersten Tag der Chemotherapie). Nach der Operation

Tab.1. Ansprechen des Primärtumors auf die präoperative Chemotherapie mit 4 Zyklen Doxorubicin und Docetaxel (ADoc) mit oder ohne Tamoxifen. Ergebnisse der GEPARDO-Studie (mod. nach Kaufmann)

Methode	Response, %				
	n	CR	PR	SD	PD
Palpation	247	27,9	52,9	16,3	2,9
Histologie	240	7,9	66,3	23,0	2,8
Ultraschall	178	9,7	–	–	–

CR = Complete response, PR = partial response, SD = stable disease, PD = progressive disease.

(und einer Strahlentherapie bei brusterhaltend operierten Chemotherapie-Respondern) erhalten alle Patientinnen für 5 Jahre Tamoxifen. Das 2wöchige ADoc-Schema war zuvor in einer Pilotstudie auf seine Praktikabilität hin geprüft worden und hatte sich als gut verträglich und hochwirksam erwiesen [3] (Remissionsrate 93% bei palpatorischer bzw. 67% bei sonographischer Auswertung der Tumorgroße). Dies wurde durch die GEPARDO-Daten bestätigt. Die palpatorisch beurteilte Gesamtansprechrate betrug 81% mit 28% kompletten Remissionen. Die sonographisch bzw. histologisch bestimmte CR-Rate lag bei 8 bzw. 10% [4] (Tab. 1).

Diesen Ergebnissen zufolge ist die Kombination ADoc ein mäßig toxisches, praktikables und hochwirksames Chemotherapieregime für die neoadjuvante Therapie des primär operablen Mammakarzinoms. Durch die schnelle Zyklusfolge können die Patientinnen bereits 9–10 Wochen nach Beginn der Chemotherapie operiert werden. Die Verträglichkeit wird durch die zusätzliche Verabreichung von Tamoxifen nicht beeinflusst. Die Beurteilung der Wirksamkeit (rezidivfreies und Gesamtüberleben) in Abhängigkeit vom Therapiearm steht noch aus. Aus den Erfahrungen dieser Studie wurde aber bereits das Konzept der neuen Phasen-III-Studie GEPAR-DUO entwickelt. Die Rekrutierung für diese Studie, die insgesamt 1000 Patientinnen mit einer Tumorgroße von ≥ 2 cm umfassen soll, wurde im Juni 1999 begonnen. Bislang wurden etwa 300 Patientinnen aufgenommen. Die Behandlung im ersten Therapiearm entspricht der der GEPARDO-Studie (4 Zyklen ADoc alle 2 Wochen), die im zweiten Arm dem sequenziellen Protokoll der Studie NSABP B-27 mit 4 Zyklen AC (Doxorubicin 50 mg/m² + Cyclophosphamid 600 mg/m²) alle 3 Wochen, gefolgt von 4 Zyklen Docetaxel 100 mg/m² alle 3 Wochen. Alle Patientinnen erhalten ab dem ersten Tag der Chemotherapie Tamoxifen.

Schlussfolgerungen

Die präoperative Chemotherapie ist nach wie vor eine experimentelle Behandlungsform, die jedoch auf einem soliden theoretischen Fundament steht und durch die bislang vorliegenden klinischen Ergebnisse gestützt wird. Für die Verbesserung der neoadjuvanten Therapie und die Identifizierung prädiktiver Responsemarker sind jedoch weitere großangelegte randomisierte Studien erforderlich. Für deren rasche Durch-

führung ist die Mitarbeit möglichst vieler Ärzte und die zügige Rekrutierung von Patientinnen unumgänglich. Docetaxel ist derzeit eines der wirksamsten Zytostatika beim metastasierten Mammakarzinom, so dass auch auf seiner Integration in

präoperative Therapieregime bei Patientinnen mit großen Primärtumoren bzw. lokal fortgeschrittener Erkrankung große Hoffnungen ruhen.

Literatur

1 Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, Cruz AB Jr, Fisher ER, Wickerham DL, Wolmark N, DeCillis A, Hoehn JL, Lees AW, Dimitrov NV: Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Clin Oncol 1997;15:2483-2493.

2 Hutcheon A, Ogston K, Heys S, Smith I, Whitaker T, Miller I, Payne S, Ah-See A, Eremin O, Eggleton P: Primary chemotherapy in the treatment of breast cancer: Significantly enhanced clinical and pathological response with docetaxel. Proc Am Soc Clin Oncol 2000;317.

3 von Minckwitz G, Costa SD, Eiermann W, Blohmer JU, Tulusan AH, Jackisch C, Kaufmann M: Maximized

reduction of primary breast tumor size using preoperative chemotherapy with doxorubicin and docetaxel. J Clin Oncol 1999;17:1999-2005.

4 von Minckwitz G, Costa SD, Raab G, et al: Randomized trial on preoperative dose-intensified Adriamycin-docetaxel (ADoc) vs. ADoc + tamoxifen in primary operable breast cancer. 22nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, 8.-11.12.1999; Poster 247.