

Neoadjuvante (primär-systemische) Therapie des operablen Mammakarzinoms

Prof. Dr. Michael Untch, Helios Klinikum Berlin-Buch



Die primär-systemische Therapie ist auch für Patientinnen mit operablem Mammakarzinom viel versprechend. Zwar liegen noch keine generellen Empfehlungen vor, jedoch bieten umfassende prospektive, randomisierte Studien bereits jetzt eine hervorragende Grundlage für Therapieentscheidungen.

Während die neoadjuvante, primär-systemische Therapie (PST) bis vor einigen Jahren Patientinnen mit primär inoperablem oder inflammatorischem Mammakarzinom vorbehalten war, wird sie in den letzten Jahren zunehmend auch bei operablen Tumoren angewandt. Denn die PST entspricht als frühestmöglicher Einsatz einer systemischen Behandlung dem Verständnis von Brustkrebs als Systemerkrankung mit früher Dissemination von Tumorzellen. Die präoperative Systemtherapie kann durch eine zytostatische Therapie oder, in ausgewählten Fällen, durch eine Antihormontherapie erfolgen. Erste viel versprechende Daten liegen mittlerweile auch für die Immuno-Chemotherapie mit dem anti-HER2-neu-Antikörper Trastuzumab bei Frauen mit HER2/neu-überexprimierenden Tumoren vor.

Vorteile der PST

Bei vergleichbaren Überlebensraten mit denen einer adjuvanten Therapie bietet die PST die weiteren folgenden Vorteile [1]:

- erhöht die Operabilitätsrate bei primär inoperablen Tumoren (Oxford: 1b; AGO-Empfehlung ++)
- erhöht die Rate brusterhaltender Therapien (BET) (Oxford: 1b; AGO-Empfehlung ++)
- liefert prognostische und prädiktive Informationen
- pathologische Komplettremission (pCR) als Surrogatparameter für das Überleben
- bietet Möglichkeit des Therapieeffekt-Monitorings (in vivo Chemosensibilitätstestung)

Präoperative Chemotherapie: Ergebnisse klinischer Studien

Wegweisend für die Etablierung des präoperativen Chemotherapiekonzeptes war die NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project)-B18-Studie, die eine präoperative Gabe von 4 Zyklen Doxorubicin (60 mg/m²) und Cyclophosphamid (600 mg/m²) mit der adjuvanten Gabe des identischen Schemas in einer randomisierten Studie mit über 1.500 Patientinnen verglich [2, 3]. Nach einer Nachbeobachtungszeit von zehn Jahren zeigten die Daten ein vergleichbares rezidivfreies und Gesamtüberleben nach PST und adjuvanter Chemotherapie. Zudem war die BET-Rate in der PST-Gruppe deutlich höher als unter adjuvanter Therapie. Das Ansprechen des Primärtumors auf die neoadjuvante Behandlung korrelierte mit der Prognose; bei histologisch nachgewiesener kompletter Remission waren die Überlebenschancen besonders gut. Diese Ergebnisse wurden von weiteren großen primär-systemischen Therapieprotokollen der ECTO-(European-Cooperative-Trial-in-Operable-Breast-Cancer-)Studie [4], NSABP-B-27-Studie [5], im AGO-Protokoll [6] und in der GEPARQUATTO-Studie (German Preoperative Adriamycin Docetaxel Study Group) [7] bestätigt.

Mögliche Therapieschemata

Mögliche Therapieschemata zur primären Systemtherapie umfassen:

- sequenzielle Gabe einer Anthrazyklin-haltigen Therapie, gefolgt von einem Taxan
- Anthrazyklin-haltige Schemata
- Zyklenzahl > 4

Indikationen zur primären Chemotherapie

Nach den aktuellen Empfehlungen der AGO (Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie) ist derzeit eine absolute Indikation zur Durchführung einer primären Systemtherapie nur beim primär inoperablem und inflammatorischem Mammakarzinom gegeben (Oxford: 1c bzw. III; AGO-Empfehlung ++ [1]).

Die Datenlage zur Behandlung operabler Mammakarzinome ist bereits durch umfassende prospektive, randomisierte Studien sehr gut und bietet eine hervorragende Grundlage für Therapieentscheidungen. Eine generelle Empfehlung für den Einsatz einer PST in dieser Situation kann jedoch noch nicht gegeben werden. Optionale Indikationen bestehen bei Patientinnen mit primär operablem Tumor laut AGO-Empfehlungen daher bei chirurgischer Notwendigkeit zur Mastektomie mit dem Wunsch nach Brusterhaltung sowie bei Hormonrezeptor-negativem Karzinom und Tumoren ab 2 cm Größe [1].

Operation nach PST

Die lokale Tumorfreiheit nach einer PST sollte durch die Resektion in sano der invasiven und nicht-invasiven Tumorreste angestrebt werden. Die Operation durch einen versierten Operateur ist daher integraler und obligater Bestandteil einer PST. Es gilt als gesichert, dass die Resektion des Tumors in den neuen Tumorgrenzen erfolgen kann, da kein nachteiliger Effekt dieser Strategie auf das Gesamtüberleben zu verzeichnen ist.

Neue Konzepte

Neue PST-Schemata integrieren moderne Behandlungskonzepte, wie die dosisdichte, dosisintensivierte, sequenzielle sowie die zielgerichtete Therapie mit Trastuzumab in die PST, um eine Verbesserung des Ansprechens zu erreichen und die pCR zu erhöhen.

Die TECHNO-(Taxol-Epirubicin-Cyclophosphamid-Herceptin-Neoadjuvant-)Studie der AGO bindet das Prinzip des Rezeptortargetings mit ein. 230 Patientinnen mit HER2-positivem (IHC 3+ oder FISH im Zentrallabor), lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom (mediane Tumorgröße 3,7 cm) erhielten präoperativ 4 Zyklen Epirubicin und Cyclophosphamid (EC; alle drei Wochen), gefolgt von 4 Zyklen Paclitaxel alle drei Wochen in Kombination mit Trastuzumab (Initialdosis 8 mg/kg KG i. v. Tag 1, anschließend 6 mg/kg KG i. v. q3w) [8]. Die Antikörper-Therapie wurde nach der

Operation in der Erhaltungsdosierung dreiwöchentlich über insgesamt neun Monate fortgesetzt. Bei 72 der insgesamt bisher 174 ausgewerteten Patientinnen (41,4 %) induzierte dieses Protokoll eine pCR als primärem Endpunkt, 73 % der Studienteilnehmerinnen wiesen zum Zeitpunkt der Operation histologisch negative axilläre Lymphknoten auf. Bei 67 % der Patientinnen konnte eine brusterhaltende Therapie trotz lokal fortgeschrittener Erkrankung durchgeführt werden.

Zur Zeit wird in Deutschland in der randomisierten Phase-III-Studie GeparQuattro der German Breast Group (GBG) und der AGO die Effektivität einer simultanen oder sequenziellen Gabe von Capecitabin zum EC-Docetaxel-(DOC-)Regime mit oder ohne Trastuzumab als primär-systemische Behandlung des Mammakarzinoms untersucht (Abb. 1). Vorteil dieses Therapieprinzips ist der frühestmögliche Einsatz des Antikörpers bei Diagnose eines invasiven, Her2/neu überexprimierenden Mammakarzinoms. Die GeparQuattro-Studie ist nach wie vor offen und behandelt derzeit 1000 Patientinnen aus 100 aktiven Zentren (Stand August 2006).

Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO) Organkommission Mammakarzinom, Stand 2006.
2. Fisher B et al.; J Clin Oncol 1997; 15: 2483-2493.
3. Mamounas E et al.; SACBS 2003; Abstract 35.
4. Gianni L et al.; ASCO 2005; Abstract 513.
5. Bear D et al.; SABCs 2004; Abstract 26.
6. Untch M et al.; ASCO 2002; Abstract 133.
7. von Minckwitz G et al.; J Clin Oncol 2005; 23: 2676-2685.
8. Untch M et al.; SABCs 2005; Abstract 1064.

PROGRAMM

Freitag, 1. September 2006
14.00-15.30, Großer Saal

Mammakarzinom: Neoadjuvanz - aber wie?
Vorsitz: M. Kaufmann (Frankfurt)
M. Untch (Berlin)

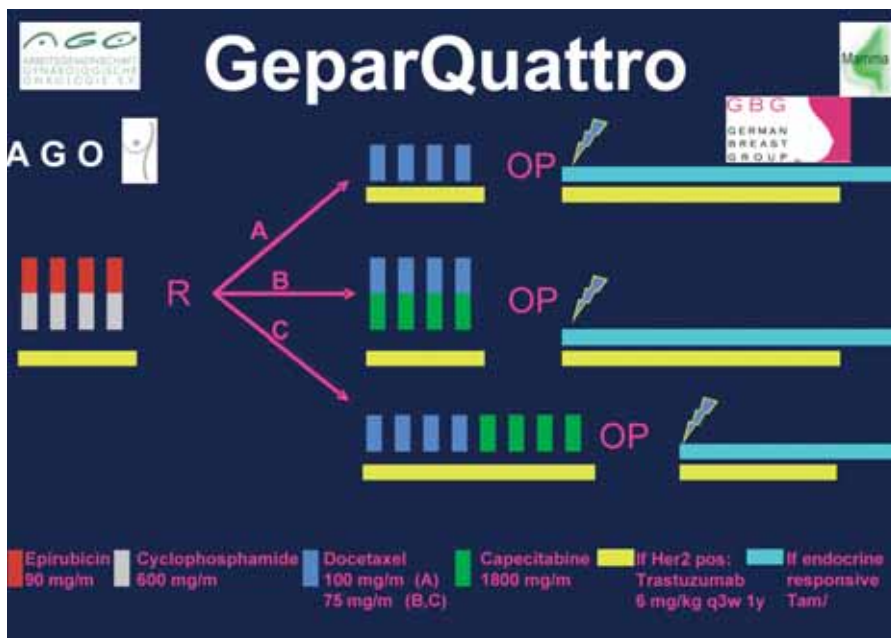


Abb. 1

Design der GeparQuattro-Studie zur primär-systemischen Therapie des Mammakarzinoms