

Standards und Perspektiven der neoadjuvanten Therapie des Mammakarzinoms

Prof. Dr. Gunter von Minckwitz, Neu-Isenburg

For the preoperative Subboard of the GBG (Bloher JU., Costa SD, Denkert C, Eidtmann H, Gerber B, Hanusch C, Hilfrich J, Huober J, Jackisch Ch, Kaufmann M, Loibl S, Schneeweiss A, Vogel P, von Minckwitz G)



Das Mammakarzinom ist in den westlichen Industrieländern die häufigste maligne Erkrankung. Trotz steigender Inzidenz ist ein Abfall der Mortalität zu verzeichnen, was vor allem auf verbesserte Therapieoptionen zurückzuführen ist.

Die neoadjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms (NACT), früher nur bei primär inoperablen und inflammatorischen Karzinomen eingesetzt, ist neben der adjuvanten Therapie zu einem gleichberechtigten Standard geworden. Gründe für den Einsatz der NACT sind neben der Verbesserung der Operabilität bzw. der Erhöhung der Rate an brusterhaltenden Operationen der Erkenntnisgewinn über die Wirksamkeit der Therapie und die Möglichkeit im Rahmen der neoadjuvanten Studien individuelle Therapieansätze zu entwickeln.

Aktueller Standard

Studien haben gezeigt, dass sich bezüglich des Langzeitüberlebens keinerlei Unterschiede zwischen neoadjuvanter und adjuvanter Therapie zeigen. In einigen Studien scheint das Lokalrezidivrisiko erhöht, wobei hier z. T. ineffektive bzw. heute nicht mehr moderne Chemotherapieregime Anwendung fanden. Die Bestimmung der pathologischen Komplettremission (pCR) nach Durchführung der NACT ist in Studien als valider Surrogatmarker für das Langzeitergebnis anerkannt (3, 4). Die Daten der GeparDuo- und GeparTrio-Studie (mit einer Gesamtrekrutierung von 3.480 Patientinnen) zeigen, dass Patientinnen mit einer Tumorremission um mehr als 50 % nach zwei Zyklen eines Taxan-Antrazyklin-haltigen Regimes eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit auf eine pCR habe (22,9 %) als Patientinnen, die diese Remission nicht aufweisen.

Aktuelle Leitlinien empfehlen zurzeit für die NACT die Anwendung Taxan-Antrazyklin-haltiger Schemata, wobei noch nicht abschließend geklärt ist, ob die Sequenz oder die Kombinationstherapie günstiger ist. Neuere Zytostatika wie Foläureantagonisten Capecitabin und Gemcitabine werden derzeit in der Neoadjuvanz überprüft. Die NACT sollte mindestens aus sechs Zyklen bestehen und komplett vor der Operation verabreicht werden. Das Ansprechen sollte 6–9 Wochen nach Beginn zum ersten Mal überprüft werden. Ein Nichtansprechen ist prognostisch ungünstig. Bei Progredienz unter der Therapie sollte ein Therapieabbruch mit anschließender Operation und Radiatio erfolgen oder die Therapie auf ein nicht kreuzresistentes Schema umgestellt werden. Eine weitere Chemotherapie postoperativ ist nicht sinnvoll. Möglicherweise profitieren aber Patientinnen mit unzureichendem

Ansprechen nach neoadjuvanter Therapie von der Gabe eines Bisphosphonats, wie es derzeit in der NATAN-Studie der GBG überprüft wird.

Durch den Einsatz von Trastuzumab bei HER-2/neu-positiven Frauen bereits parallel zur NACT konnte ein signifikanter Anstieg der pCR erreicht werden. Die Trastuzumabgabe sollte nach der Operation auf ein Jahr komplettiert werden. Die parallele Applikation von Trastuzumab mit Antrazyklinen mit geringerer kardiotoxischen Potenz (Epirubicin, Pegliposomales Doxorubicin) scheint nicht mit einer erhöhten Kardiotoxizität vergesellschaftet zu sein.

Die endokrine Therapie sollte auf alle Fälle erst nach der Operation gemäß dem derzeitigen Standard durchgeführt werden.

Der beste Prädiktor für ein Ansprechen ist der negative Hormonrezeptorstatus. pCR-Raten von bis zu 40 % konnten bei Patientinnen mit ER- und PR-negativem Tumor erzielt werden. Bei Nicht-Ansprechen nach zwei Zyklen eines Taxan-Antrazyklinhaltigen Regimes kann die Umstellung auf ein weniger nebenwirkungsreiches nicht-kreuzresistentes Schema sinnvoll sein, wie dies in der Gepartrio-Studie gezeigt werden konnte. Hier zeigt die Kombination aus vier Zyklen Navelbine/Capecitabin bei Nicht-Ansprechen nach zwei Zyklen Docetaxel/Adriamycin/Cyclophosphamid die gleiche Effektivität wie die Fortsetzung des Taxan-Antrazyklinen-haltigen Regimes bei geringerer Toxizität.

Die neoadjuvante endokrine Therapie (NAET) kann bei postmenopausalen Patientinnen mit hoch Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom erfolgen, bei denen eine Chemotherapie und/oder OP kontraindiziert ist. Im Vordergrund stehende Ziele der NAET sind das Erreichen einer besseren Operationssituation oder eines lang anhaltenden Tumorstillstandes, welche mit einem Aromataseinhibitor besser erreicht werden als mit Tamoxifen (14, 15). Die pCR-Rate ist für die NAET kein geeigneter Endpunkt zur Beurteilung der Effektivität, da sie nur bei 1–2 % der Patientinnen zu beobachten ist. Die Therapiedauer sollte bei 4–6 Monaten liegen. Die neoadjuvante, endokrine Therapie der prämenopausalen Patientin sollte nur im Rahmen von Studien erfolgen.

Nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie sollte die Patientin eine operative Therapie erhalten, die in den neuen Tumorgrenzen erfolgen kann. Bei einer

klinischen Komplettremission nach neoadjuvanter Therapie sollte die Exzision der ehemaligen Tumorlokalisation erfolgen, um sicher zu gehen, dass auch hier eine pathologische komplette Remission vorliegt. Auf die Operation nach neoadjuvanter Therapie kann nach dem heutigen Wissensstand nicht verzichtet werden. Eine sentinel node biopsy (SNB) nach neoadjuvanter Therapie bei klinisch unauffälliger Axilla kann nach den entsprechenden Leitlinien durchgeführt werden. Ebenso ist die SNB zur Bestimmung des Lymphknotenstatus auch vor Beginn der neoadjuvanten Therapie, am besten unter Studienbedingungen, möglich.

Die Indikationen zur postoperativen Radiotherapie sollte der nach adjuvanter Therapie entsprechen und orientiert sich am prätherapeutischen Ausgangsbefund.

Neue Therapieoptionen für die Zukunft

Zur weiteren Verbesserung der neoadjuvanten Therapie werden neue Optionen gesucht. Hier stellt die Integration sog. „biologicals“ eine Alternative zu weiteren Chemotherapeutika dar. Zu den viel versprechendsten Substanzen gehören die Angiogenesehemmer, die die Bildung von Tumor versorgenden Gefäßen hemmen. So bindet der monoklonale Antikörper Bevacizumab hochspezifisch an VEGF und verhindert das Andocken an den entsprechenden Rezeptor und damit die Stimulation der Tumorangiogenese. Die Kombination mit Paclitaxel zur First-line-Therapie des metastasierten Mammakarzinoms konnte in einer Phase-III-Studie eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) zeigen. Jedoch konnte mit dem Einsatz bei stärker vorbehandelten Patientinnen wie in der Studie mit Capecitabin zwar die Ansprechrate verbessert werden, nicht jedoch das PFS. Dies spricht dafür, Bevacizumab möglichst frühzeitig einzusetzen. Sorafenib ist ein Multikinasehemmer, der in die Angiogenese eingreift und in einer Studie beim metastasierten Mammakarzinom

in der Monotherapie verabreicht wurde. Ein weiterer Ansatz zur Behandlung des Her-2-positiven Mammakarzinoms ist der Einsatz von Lapatinib, das spezifisch am EGFR(Her-1)- und HER-2-Rezeptor wirkt. Seine Effektivität konnte bei Trastuzumab-refraktären, HER-2/neu-positiven Mammakarzinompatientinnen in Phase-II und -III-Studien gezeigt werden. Der mTor Inhibitor Rad 001 (Everolimus) zeigt in vitro vielfältige antitumorale Eigenschaften (Proliferationshemmung, Antiangiogenese, Re-sistenzmodulation). Erste Ergebnisse beim metastasierten Mammakarzinom zeigen einen klinischen Benefit in 60 % der Patientinnen.

Diese neuen Therapieansätze haben auch Eingang in die neuen Therapiestudien der German Breast Group (GBG) gefunden (Studiendesigns siehe www.germanbreastgroup.de).

GeparQuinto

Die Teilnehmerinnen der GeparQuinto-Studie, einem Phase-III-Studienprogramm, werden entsprechend des HER-2-Status und des Ansprechens nach vier Zyklen EC drei unterschiedlichen Settings zugeführt, in welchen jeweils die experimentellen Behandlungen mit Bevacizumab, Lapatinib und Everolimus (RAD001) in Kombination mit einer Chemotherapie erfolgen. Geplant ist die Rekrutierung von 2.547 Patientinnen in 125 Zentren.

Sofia

Sofia-Studie ist eine Phase-II-Studie zur neoadjuvanten Behandlung mit EC und Sorafenib gefolgt von Paclitaxel und Sorafenib bei primärem Mammakarzinom. Die Rekrutierung zu der Sofia-Studie beginnt in Kürze und soll innerhalb eines Jahres 62 Patientinnen aus zehn Zentren rekrutieren.

Neo-ALTO

NEO-ALTO ist eine internationale neoadjuvante Phase-III-Studie der BIG zur Applikation von Lapatinib, Trastuzumab und deren Kombination plus Paclitaxel bei Frauen mit HER2/ErB2-positivem, primärem Mammakarzinom. 450 Patientinnen sollen weltweit innerhalb der nächsten zwei Jahre rekrutiert werden, in Deutschland ist die Teilnahme von 20–25 Zentren geplant.

Literatur beim Verfasser

PROGRAMM

Donnerstag, 21. Juni 2007

17.00–18.30 Uhr, Konzertsaal

Update: neoadjuvante Therapie

Vorsitz: M. Kaufmann

(Frankfurt/Main)

M. Untch (Berlin)

G. von Minckwitz (Neu-Isenburg, Frankfurt/Main)

www.senologie.org

Auf der Homepage der Deutschen Gesellschaft für Senologie finden Sie aktuellste Informationen zur Gesellschaft.

Um als Mitglied der Gesellschaft Zugang in den Online-Bereich „Für Mitglieder“ zu haben, fordern Sie bitte unter www.senologie.org Ihre persönlichen Zugangsdaten per E-Mail an.