

2 Klinik des Mammakarzinoms

2.1 Epidemiologie und Mortalität

Das Mammakarzinom ist die häufigste maligne Neubildung bei der Frau. Die Weltgesundheitsorganisation schätzt, dass derzeit pro Jahr etwa 250.000 Frauen weltweit an diesem Malignom versterben (9). Betrachtet man die jährliche Erkrankungsrate, so finden sich auffällige geographische Unterschiede. Am häufigsten ist das Mammakarzinom in den westlich geprägten Industrieländern, mit Ausnahme von Japan. Auffällig ist, dass sich sowohl in den USA und Kanada als auch in den westeuropäischen Ländern ein Nord-Süd-Gefälle nachweisen lässt und dass Frauen, die aus Ländern mit einem niedrigen Mammakarzinomrisiko stammen, in der zweiten Generation nach Auswanderung mit der gleichen Häufigkeit erkranken wie Frauen ihrer Umgebung. (9) Man führt dies vor allem auf Ernährungsgewohnheiten zurück, vornehmlich auf einen erhöhten Fettverbrauch, der eine Veränderung des hormonellen Milieus bewirken könnte.

Nach einer Studie von *Paterok (134)* hat sich der Altersgipfel von Brustkrebspatientinnen in Bayern von früher zwischen 55 bis 59- und 65- bis 69jährigen Frauen seit 1983 auf zwischen 40- und 50jährige Frauen verschoben. Die relative Mammakarzinom - Mortalität stieg im Zeitraum von 1977 bis 1990 an. Von allen neu gemeldeten Karzinomerkrankungen bei Frauen macht das Mammakarzinom mit etwa 20% vor Hautmalignomen (17,1%) derzeit in Deutschland den größten Anteil aus und ist sogar häufiger als die anderen malignen Organumoren des weiblichen Genitale (10,8%) (1).

Dies spiegelt sich auch in den Mortalitätszahlen wider. 1982 wurden in der BRD 12.833 Mammakarzinomsterbefälle registriert. Das sind 15% aller Karzinomtodesfälle. Die anderen Malignome des weiblichen Genitale haben zusammen mit 11.611 daran Verstorbenen weniger Todesfälle bewirkt als das

Mammakarzinom (9). Vom Bundesgesundheitsamt wurden 1989 in Folge eines Mammakarzinoms 14.704 Todesfälle registriert. Für 1993 schätzt man in Deutschland mehr als 20.000 Todesfälle im Jahr und etwa 35.000 Neuerkrankungen an Brustkrebs. Die Mortalitätsziffer des Mammakarzinoms liegt derzeit weltweit bei etwa 55% der Erkrankten (149).

Die Mammakarzinompatientin stirbt an ihrer generalisierten Metastasierung, die bereits zum Zeitpunkt der Primärtherapie vorgegeben ist. Selbst wenn der Vorteil einer adjuvanten, systemischen Therapie beim Mammakarzinom - betrachtet man einzelne Chemotherapiestudien - statistisch bescheiden erscheint, bedeutet doch die Vermeidung von 12 Todesfällen im Jahr bei 100 Frauen im Stadium II und etwa 6 Todesfällen im Stadium I immerhin bei 1 Millionen Krankheitsfällen eine Vermeidung von mindestens 100.000 Todesfällen in 10 Jahren (24).

2.2 Ätiologische Faktoren des Mammakarzinoms

Die Ätiologie des Mammakarzinoms ist unbekannt. Bislang wurden jedoch eine große Zahl von Risikofaktoren evaluiert, die mit einer Zunahme der Mammakarzinominzidenz verbunden sind. Dazu gehören bekannte benigne Dysplasien wie die Mastopathie Grad Prechtel III (fünffach erhöhtes Risiko gegenüber dem Normalkollektiv), bereits bekannte in situ Karzinome der Brustdrüse (vier- bis fünffach erhöhtes Risiko) sowie kontralateral bereits aufgetretene Karzinome (fünf- bis zehnfach erhöhtes Risiko) (114).

Auch das hormonelle Milieu spielt eine bedeutende Rolle. So wird die These diskutiert, dass ein über einen längeren Zeitraum hinweg wirksames östrogendominiertes Milieu, welches nicht durch progesterondominierte Phasen unterbrochen wird, einen Risikofaktor darstellt (9). So haben Frauen mit Oligomenorrhöe, Nullipara, späte (>35 Jahre) Erstpara, Frauen mit früher (12 Jahre) Menarche und Frauen mit später (>52 Jahre) Menopause ein um das Doppelte erhöhtes Risiko. In der zur Zeit heftig diskutierten Studie von Colditz *et al* (30) an 1935 postmenopausalen Frauen, zeigten jene, welche mehr als fünf Jahre eine Hormonsubstitution (Östrogene allein, sowie Östrogene in Kombination mit Gestagenen) erhielten, eine signifikante Erhöhung des relativen Risikos an Brustkrebs zu erkranken auf 1,46 gegenüber nicht substituierten Frauen.

Immer gesicherter scheint ein Zusammenhang zwischen dem Fettkonsum und dem Erkrankungsrisiko an Brustkrebs. Dieser basiert auf epidemiologischen und tierexperimentellen Studien. In diesen konnte gezeigt werden, dass ein hoher Anteil an ungesättigten Fettsäuren und Linolsäure für die Wachstumsstimulation verantwortlich sind (37). Inwieweit eine fettarme Diät Einfluss auf die Prognose einer an Mammakarzinom erkrankten Frau hat und eine systemische Therapie zu unterstützen hilft, ist Gegenstand laufender Studien des NCI.

Familiäre Anhäufungen von Brustkrebsfällen sind seit langem bekannt, so dass auch genetische Faktoren diskutiert werden. Das Erkrankungsrisiko ist um ein Vierfaches erhöht, wenn Verwandte ersten Grades prämenopausal an Mammakarzinom erkrankten und um ein Neunfaches erhöht, wenn Erkrankungen an einem bilateralen Karzinom bestehen. Im September 1994 (115) gelang die Aufsehen erregende Isolierung des seit mehreren Jahren auf dem langen Arm des Chromosoms 17 georteten BRCA 1 - Genes. Einige, in den untersuchten Familien vorkommende, Mutationen dieses Tumorsuppressorgenes wurden bereits beschrieben. Es ist zur Zeit noch nicht möglich zu beurteilen, wie viele Brustkrebsfälle pro Jahr auf vererbte Genmutationen zurückzuführen sind und welche neu gefundenen Mutationen auch mit einem Funktionsverlust des Genes einhergehen. In nur etwa 45% der Familien mit vererbten Brustkrebserkrankungen sind Mutationen des BRCA 1 - Genes zu finden (72). Zur Zeit wird an der Isolierung eines zweiten Genes BRCA 2 gearbeitet, das auf dem Chromosom 13 lokalisiert ist.

Es wird geschätzt, dass nur etwa 5 % der Brustkrebserkrankungen familiäre Häufungen sind, die auf die Wirkung eines dominanten Genes zurückzuführen sind. Der überwiegende Anteil (95%) der Mammakarzinome sind sporadisch (32).

2.3 Grundlagen zur prognostischen Beurteilung eines Mammakarzinoms

Die prognostische Beurteilung des Mammakarzinoms hat die Abschätzung des Malignitätsgrades zur Voraussetzung, der einen Komplex pathomorphologischer, biochemischer und immunologischer Eigenschaften darstellt. Gradmesser sind Prognosefaktoren, die sich sowohl aus dem Ausbreitungsstadium wie aus den tumoreigenen Texturen ergeben, wozu vor allem die histopathologische Klassifikation, die Invasivität, das Tumorgrading, die TNM Klassifikation, der Rezeptorstatus und die Wachstums- und Proliferationsfaktoren gehören.

2.3.1 Histologische Klassifikation

Frühere Einteilungen waren histomorphologisch weitgehend deskriptiv. In der neuen Nomenklatur der WHO 1981 unterscheidet man zwischen nichtinvasiven und invasiven Karzinomen, weiterhin berücksichtigt man den Entstehungsort der Malignome sowie spezielle Differenzierungsformen mit günstigerer Prognose.

Zu den nichtinvasiven Karzinomen werden die intraduktalen Karzinome (DCIS), sowie die Carcinomata lobulare in situ (CLIS) gezählt. Die Aussage "nichtinvasiv" ist aber unsicher, müsste man doch dabei jeden diskreten invasiven Vorgang ausschließen. In 2 bis 6% der so genannten in situ Karzinome werden dennoch axilläre Lymphknotenmetastasen beschrieben (9).

Das von dem Epithel der Terminalen Abschnitte der Milchdrüsengänge ausgehende invasiv duktales Karzinom ist mit etwa 85% der häufigste Karzinomtyp der Brustdrüse (192). Die Prognose ist abhängig von der Größe des Tumors sowie vom Befall der axillären Lymphknoten.

Das von intraduktalen malignen Epithelproliferationen ausgehende Komedo-Karzinom wächst häufig mit ausgedehnten zentralen Nekrosen und Verkalkungen. Seine Prognose hängt im Wesentlichen vom Verhältnis des intraduktalen zum invasiven Anteil ab.

Das invasiv lobuläre Karzinom ist ein Tumor, der von den basalen Zellreihen der Azini eines Lobulus ausgeht. Multizentrisches Wachstum ist relativ häufig. Die meisten lobulären Karzinome sind Östrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptor positiv (9). Häufiger tritt dieser Tumortyp bei perimenopausalen und postmenopausalen Frauen auf.

Zu den Brustkrebs-Sonderformen, die in der Regel eine bessere Prognose haben als die invasiv wachsenden duktales oder lobulären Karzinome gehören das tubuläre Karzinom (unter 1% Häufigkeit) mit hohem Differenzierungsgrad (meist G I) der Tumorzellen; das papilläre Karzinom, mit Sitz meistens zentral unter der Mamille; das zellreiche und stromaarme medulläre Karzinom mit insgesamt günstiger Prognose (mehr als 70% Überlebenswahrscheinlichkeit nach 10 Jahren (57) sowie das aus uniformen Tumorzellen bestehende und exzessiv schleimbildende muzinöse Karzinom, mit bevorzugtem Auftreten in der Postmenopause.

Das Cystosarcoma phylloides ist ein seltener Mammamisch tumor mit einem im Mittel relativ großen Durchmesser. Lokale Rezidive sind häufig, Metastasen dagegen selten (192).

Die schlechteste Prognose aller Mammamalignome hat das inflammatorische Karzinom. Seine klinischen Zeichen sind wie bei einer Mastitis nonpuerperalis eine vergrößerte, warme, erythematöse und ödematöse Brust. Der häufig schwer abgrenzbare Tumor ist meist undifferenziert (histologisches Grading 3) und weist eine auffallend lymphangische Ausbreitung auf. Eine primäre chirurgische Therapie erscheint nicht sinnvoll. Zunächst wird eine gewisse Rückbildung mit einer aggressiven Zytostase oder einer Radiatio versucht (150).

2.3.2 Histologisches Grading

Bloom und *Richardson* veröffentlichten 1957 eine Studie über 1409 Frauen mit Brustkrebs - von denen 359 über 15 Jahre verfolgt werden konnten - in der sie den Grad der Zelldifferenzierung bezüglich der Wertigkeit zur Prognose des Karzinomleidens untersuchten. Zur histologischen Beurteilung der epithelialen Elemente des Tumors für ein Grading benutzten sie die Methode von Patey und Scharff (GB 1928). Im Einzelnen werden dabei drei Aspekte wie folgend bewertet:

die Ausprägung der tubulären Gangformationen

- leicht 1 P
- mäßig 2 P
- leicht 3 P

die Pleomorphie der Zellkerne

- leicht 1 P
- mäßig 2 P
- schwer 3 P

die Häufigkeit von Hyperchromasie und Mitosen

- wenig 1 P
- mäßig 2 P
- viel 3 P

Diese wurden zusammengefasst in

- Grad 1 (low) 3-5 Punkte - gute Zelldifferenzierung
- Grad 2 (intermediate) 6-7 Punkte - mittlere Zelldifferenzierung
- Grad 3 (high) 8-9 Punkte - geringe Zelldifferenzierung.

Bloom und *Richardson* zeigten in ihrer Studie signifikante Unterschiede in den 5, 10 und 15 Jahre Überlebensraten entsprechend dem histologischen Grading. Die Patientinnen mit Grad 1 hatten in allen Fällen die höchste Überlebensrate (75%, 47%, 32%). Patientinnen mit Grad 3 die schlechteste (31%, 16%, 10%). Dabei unterschied sich der Grad 1 deutlicher von Grad 2 und 3 als diese sich untereinander (17). Das Grading des Primärtumors und das der axillären Lymphknotenmetastasen ist in über 80% identisch. Gleiche Ergebnisse brachten mehrere andere Studien (16, 133). Sie alle stimmten überein, dass der Grad der Malignität eines Mammakarzinoms in den histologischen Strukturen des Tumors, die nach der oben beschriebenen Klassifikation bestimmt werden, reflektiert ist. Das Grading scheint ein Maß für das Tempo zu sein, in dem Metastasen und Rezidive zu erwarten sind und somit die Prognose des Mamakarzinoms entscheidend zu beschreiben.

Es scheint so, dass gerade jüngere, prämenopausale Frauen signifikant häufiger an einem schlecht differenzierten Mammakarzinom erkranken als ältere, postmenopausale, welche öfter einen gut differenzierten Tumor aufweisen (62). Dies scheint auch mit einer größeren Inzidenz von Östrogenrezeptor-positiven Tumoren bei älteren Frauen zu korrelieren

2.3.3 Bestimmung der Wachstumsfraktion mit KI – 67

Die im vorigen Kapitel beschriebene Klassifikation des histologischen Gradings ist bis heute gültig und wird weltweit angewandt. Sie hat aber einen entscheidenden Nachteil: das Zählen der Mitosen in einem Routine-Paraffinschnitt ist schwierig und zeitlich sehr aufwendig. Außerdem unterliegt es in der Bewertung der

Einzelfaktoren einem gewissen subjektiven Einfluss. Inter-observer-tests ergaben Differenzen bis zu 20% (8).

1983 veröffentlichte die Gruppe *Gerdas Schwab, Lemke und Stein* einen Bericht über die Produktion eines Maus-Monoklonalen Antikörpers, der ein Zellkern-Antigen erkennt, welches mit der Zellproliferation assoziiert ist. Sie nannten diesen monoklonalen Antikörper Ki-67. Er wurde in Studien zur Produktion von Antikörpern gegen nukleäre Antigene von Hodgkin und Sternberg-Reed Zellen erstellt. Es konnte aber gefunden werden, dass der Ki-67 Antikörper auch mit anderen proliferierenden Zellen wie kortikale Thymozyten, undifferenzierte Spermatogonien und andere reagiert, nicht aber mit ruhenden Zellen wie Lymphozyten, Hepatozyten, etc. (69).

So könnte dem monoklonalen Antikörper Ki-67 eine bedeutende Rolle für die einfache und schnelle Evaluierung des Anteils an proliferierenden Zellen in einem Tumor zufallen. In einer weiteren Studie (68) wurden 160 Mammakarzinome und 30 benigne Mammatumoren hinsichtlich ihres histologischen Gradings und ihres Gehaltes an sich mit Ki-67 anfärbenden Zellen untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem histologischen Grading (im Paraffinschnitt nach *Bloom* und *Richardson* untersucht) und der immunhistologischen Färbbarkeit mit Ki-67 in Gefrierschnitten besteht. Grad 1 Tumoren zeigten im Mittel 9%, Grad 2 Tumoren 16% und Grad 3 -Tumoren 26% proliferierende Zellen.

Verschiedene Studien zeigten, dass es eine wichtige Korrelation zwischen dem Proliferationsstatus eines Tumors und den individuellen Überlebensraten der Patientinnen als auch der Wirkung von adjuvanter Chemotherapie gibt (33).

2.3.4 T N M - Klassifikation

In dieser Klassifikation werden die Größe des Primärtumors, der axilläre Lymphknotenbefall, sowie eine Fernmetastasierung erfasst. Diese Kriterien bestimmen die Prognose einer an einem Mammakarzinom erkrankten Frau und sind eng miteinander korreliert. Nicht miterfasst ist jedoch die häufig zum Zeitpunkt der Diagnose bereits eingetretene Mikrometastasierung, das heißt ein diagnostisch noch okkultes Organbefall

2.4.1.1. Tumorgröße

Die Größe des Primärtumors ist von besonderer Bedeutung für die Prognose eines Mammatumors. Es wird davon ausgegangen, dass in der Regel etwa sieben Jahre vergehen, bis aus einer Tumorzelle durch 30 Volumenverdopplungen ein Tumor mit 1cm Durchmesser entsteht. Dieser wird meistens dann erst diagnostizierbar. Danach sind nur noch ca. 10 Verdopplungen (drei bis fünf Jahre) erforderlich, bis eine Tumormasse erreicht ist, die nicht mehr mit dem Leben der Patientin vereinbar ist (9). Tumorgröße und Lymphknotenmetastasierung sind miteinander verknüpft. Bei einem Durchmesser des Primärtumors von weniger als 0,5 cm lassen sich in 17% der Fälle, bei einem Durchmesser von 0,5 bis 0,9 cm in 20%, bei Tumoren von 1,0 bis 1,9 cm in etwa 29% der Fälle und bei Tumoren von 2,0 bis 2,9 cm in 41% Streuherde in den axillären Lymphknoten finden (164).

2.4.1.2. Lymphknotenbefall

Durch eine stadiengerechte operative Therapie gelingt es in den meisten Fällen, ein Mammakarzinom lokal zu sanieren. Die definitive Prognose hängt jedoch entscheidend davon ab, ob zum Zeitpunkt der Operation bereits eine Dissemination des Tumors stattgefunden hat. Somit ist der Befall der axillären, ipsilateralen Lymphknoten wohl der wichtigste und schwerwiegendste Parameter für die Prognose einer Patientin mit Mammakarzinom. Auch die Anzahl der karzinomatösen Lymphknoten spielt für die Prognose und Therapie eine wichtige Rolle (61). Der Prozentsatz rezidivfreier Patientinnen nach 10 Jahren beträgt für Lymphknoten-negative Frauen 80%, bei einem bis drei positiven Lymphknoten 53% und bei vier und mehr Lymphknotenmetastasen zwischen 13 und 29% (9).

Sicher hängt die klinische Bewertung des pathologischen Befundes auch davon ab, wie viele Lymphknoten bei der axillären Dissektion durch den Operateur gewonnen werden und damit der pathologischen Untersuchung zur Verfügung stehen.

Besondere Beachtung sollte aber auch dem Karzinomeinbruch in Lymphspalten und Blutgefäßen geschenkt werden. Diese Lymphangiosis carcinomatosa stellt eine prognostisch ungünstige Konstellation dar (9).

In dem NSABP-Protokoll (*National Surgical Adjuvant Breast Project*) Nr.04 wurde gefunden, dass eine extranodale Ausbreitung von Tumorzellen signifikant häufiger in der II Gruppe der Patientinnen mit vier und mehr befallenen Lymphknoten auftritt (61). In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass eine extranodale Ausbreitung in der Axilla einen prognostisch ungünstigen Wert für die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patientinnen in der Gruppe der Frauen mit einem bis drei befallenen Lymphknoten hat. Während in der Gruppe von mit vier und mehr karzinomatösen Lymphknoten die extranodale Manifestation keinen

signifikanten Unterschied hinsichtlich des Überlebens gegenüber den Fällen ohne extranodale Ausbreitung besitzt (110).

2.4.1.3. Brustkrebs-Metastasierung

Das lymphogene Ausbreitungsmuster hängt von der Quadrantenlokalisierung des Tumors ab. Der obere, äußere Quadrant der Brust ist mit 50% die häufigste Lokalisation der Mammakarzinome. Diese Karzinome siedeln sich in die chirurgisch gut erreichbaren axillären Lymphknoten ab (192).

Zentral um die Mamille, der obere innere als auch der untere äußere Quadrant sind mit je 12 bis 16% gleich häufig Sitz eines Mammakarzinoms.

Die schlechteste Prognose mit 46% Überlebenschance nach 5 Jahren haben Karzinome mit Sitz im inneren unteren Quadranten der Brust. Sie breiten sich in die Tiefe aus, so dass durch die Thoraxwand hindurch die Pleura, das Mediastinum und auch die kontralaterale Mamma mit Tumorzellen besiedelt werden können. Diese Lokalisation ist mit ca. 6% die seltenste (9).

Die hämatogene Metastasierung folgt in der Regel der lymphogenen. Sie ist ubiquitär, aber mit bestimmten, bevorzugten Lokalisationen. Zum Zeitpunkt der ersten Diagnose sind dies die lokoregionäre Ausbreitung vor dem Skelettsystem und der viszeralen Metastasierung in Lunge und Leber (178).

2.3.5 Multizentrität

Multizentrisches Wachstum, das heißt mehrere Karzinomherde in einer Mamma findet sich beim Mammakarzinom häufig. Multizentrische Karzinome oder Karzinome mit multifokalen Herden stellen eine Kontraindikation zur brusterhaltenden Behandlung dar (141). Relativ oft finden sich multizentrische Herde bei dem invasiv duktalem und bei dem invasiv lobulärem Karzinom, bei den Carcinomata lobulare in situ sogar in 70% der Fälle (9). In einer NSABP-Studie wurden in 13% der Fälle (n=904) multizentrisches Wachstum beobachtet (60). Die Angaben über Häufigkeiten multizentrischen Wachstums schwanken in der Literatur von 13% bis 74% (9) und machen die Schwierigkeit deutlich, histologisch zu unterscheiden, ob es sich bei weiteren Karzinomherden um Ausläufer eines Primärherdes oder um unabhängig voneinander entstandene Karzinome handelt. In einer Studie wurden 282 Mastektomiepräparate auf Multizentrität und ihre räumliche Entfernung vom Primärherd untersucht. Dabei fand sich in 63% der Fälle multizentrisches Wachstum. In 20% der Fälle lagen die aufgefundenen Herde innerhalb eines Abstandes von 2 cm um den Primärherd; in 43% der Fälle in einem größeren Abstand. Eine Beziehung zwischen Größe des Primärherdes und Multizentrität konnte nicht gezeigt werden (85).

2.3.6 Östrogen - und Progesteronrezeptoren

Die Steroidhormonrezeptoren für Östrogen und Progesteron sind zelluläre Proteine die spezifisch für die Bindung der einzelnen Steroidhormone und Voraussetzung für die Antwort der Zelle auf ein hormonelles Signal sind. Seit dem biochemischen Nachweis von Östrogenrezeptoren im Mammakarzinomgewebe durch *Jensen* 1970 und *Maas* 1972 ist in zahlreichen Studien die biologisch-klinische Bedeutung der Hormonrezeptor- Interaktion untersucht worden.

Neben den Prognosefaktoren wie Tumorgröße und Lymphknotenstatus sowie dem histologischen Grading der Tumorzellen hat der positive Hormonrezeptor - Nachweis im primären Mammakarzinom eindeutige Einflüsse auf die Überlebenszeit und das rezidivfreie Intervall der Patientinnen ergeben (107).

Williams und Mitarbeiter wiesen in einer Untersuchung von 704 Fällen eine bessere Überlebensrate für Östrogenrezeptor-positive Patientinnen nach. (190).

Therapiemaßnahmen bei metastasierten Mammakarzinomen zeigten, dass bei rezeptornegativen Tumoren praktisch nicht mit einer Remission unter hormoneller Therapie gerechnet werden kann. Dagegen betrug die Ansprechrate bei Östrogenrezeptor-positiven Mammakarzinomen 60% der Fälle (107). Dabei korrelierte die Empfindlichkeit für eine endokrine Therapie mit der Höhe des Wertes für den nachgewiesenen Östrogenrezeptor (111). Weiter erhöhte sich die Ansprechrate noch, wenn zusätzlich Progesteronrezeptoren nachgewiesen werden (83).

In der NSABP - Studie B14 berichtete *Bernard Fisher* über 1318 nodalnegative Östrogenrezeptor-positive Frauen mit einer hormonellen Therapie im Vergleich mit einer Kontrollgruppe von 1326 Frauen. Hierbei fand sich eine signifikant höhere krankheitsfreie Überlebensrate von 83% gegenüber 77% der

Kontrollgruppe. Dieser Effekt war bei jüngeren Patientinnen (49 J.) mit 85% deutlicher als bei älteren Patientinnen mit 79% rezidivfreien Überlebens nach vier Jahren (56).

Die Frage, warum bei positivem Hormonrezeptorbefund und endokriner Therapie dennoch ca. 30 - 40% der Patientinnen eine Tumorprogression aufweisen, wird derzeit noch nicht befriedigend beantwortet. *Beck* diskutiert zwei ausschlaggebende Faktoren: zum einen, dass das Karzinomgewebe in den meisten Fällen heterogene Subpopulationen von Tumorzellen enthält, die in unterschiedlichem Ausmaß Rezeptorproteine besitzen und zum anderen, dass der positive Hormonrezeptorgehalt der Gewebeprobe nicht zwangsläufig den Nachweis einer ungestört ablaufenden biochemischen Reaktionskette auf zellulärer Ebene beinhaltet (11).

Etwa zwei Drittel aller Mammakarzinome enthalten positive Rezeptoren für Östrogen und / oder Progesteron. Dabei haben häufiger gut differenzierte Karzinome positive Rezeptoren als schlecht differenzierte Karzinome und häufiger postmenopausale Patientinnen als prämenopausale einen positiven Rezeptorstatus (83).

Für die Bestimmung des Östrogenrezeptorgehaltes an Tumorzellen stehen unter anderem zwei meistgebräuchliche Methoden zur Verfügung. Die biochemische Hormonrezeptorbestimmung ist ein Mehrpunktsättigungs-Essay mit Scatchard-Plot Auswertung der Bindungsarten unter Verwendung radioaktiv markierter Liganden (H^* -Östradiol). Die Grenzmenge, ab welcher ein Rezeptor als positiv angesehen wird, liegt in der Regel bei 10 mol/mg zytosolischem Protein (185).

Zum anderen wird die *ER-ICA* - Färbung verwendet, ein estrogen-receptor-immunocytochemical-assay. Dieses Testsystem benutzt einen von *Green* 1980 entwickelten monoklonalen Antikörper der Ratte gegen das Östrogenrezeptorprotein aus MCF-7Mammakarzinomzellen.

In einer Untersuchung an 95 Mammakarzinomen konnten *Beck* und Mitarbeiter eine gute Übereinstimmung zwischen biochemischer Rezeptorbestimmung und dem *ER-ICA-Test* (84,2% seiner Fälle) zeigen (11).

2.3.7 Zusammenfassung aller prognostischen Parameter mit Wertung

Für die Bewertung von prognostischen Faktoren können die Evidenzniveaus und Empfehlungsgrade für therapeutische Interventionen nicht angewandt werden. Deshalb wurde auf die publizierten Evidenzniveaus für die klinische Einsatzmöglichkeit von Tumormarkern („Levels of evidence“) und klinischen Nutzen von Tumormarkern („Utility Score, US“) zurückgegriffen (9).

Zur Bestimmung der Prognose ist die Erhebung des TNM-Status (Tumorgroße, axillärer Lymphknotenbefall, Fernmetastasierung), des histologischen Typs, des Gradings sowie die Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus obligat (LOE I, US +++)⁵. Von den „neueren“ tumorbiologischen Prognosefaktoren ist nur die Bestimmung der Proteolysefaktoren uPA / PAI-1 im Primärtumorgewebe bei nodalnegativen Patientinnen für den klinischen Einsatz ausreichend validiert (LOE I, US ++)⁶. Die Anwendung ist aber bislang durch die eingeschränkte Verfügbarkeit aufgrund der Bestimmung mittels ELISA an schockgefrorenem Material limitiert.

Die einzigen evidenzbasierten prädiktiven Faktoren, die nach heutigem Kenntnisstand zur Erstellung von Therapiekonzepten beim Mammakarzinom eingesetzt werden sollten, sind der Östrogen- /Progesteronrezeptorstatus (LOE I, US +++)⁷ und HER2-Status. Der Her2-Status ermöglicht vor allem die Indikationsstellung für eine Behandlung mit Trastuzumab im metastasierten Stadium (LOE I, US +++)⁸ und gibt möglicherweise Hinweise für das unterschiedliche Ansprechen auf bestimmte endokrine oder zytotoxische Substanzen (LOE III, US +).

Für alle übrigen diskutierten prognostischen oder prädiktiven Faktoren rechtfertigten die aktuell publizierten Daten keine klinische Anwendung oder die Ableitung klinischer Konsequenzen außerhalb von Studien

Eine zusammenfassende Bewertung der Faktoren gibt Tabelle 2.

Tabelle 1: Evidenzniveaus (Level of Evidence, LOE)¹ und Empfehlungsgrade² zur Bewertung von Therapieempfehlungen:

Niveau (LOE)	Voraussetzungen für die Evidenz
I	Meta-Analyse von multiplen, gut geplanten, kontrollierten Studie. Eine randomisierte Studie mit niedrigem falsch-positivem und niedrigem falsch negativem Fehler (hohe Power)
II	mindestens eine gut geplante, kontrollierte experimentelle Studie oder randomisierte Studien mit hohem falsch-positivem und/oder hohem falsch-negativem Fehler (niedrige Power)
III	gut geplante, nicht randomisierte, kontrollierte Einzelgruppen, prä-post Kohorten, Zeit- oder Fall-Kontrollstudien
IV	gut geplante, vergleichende oder korrelierende, deskriptive oder Fallstudien
V	Fallberichte und klinische Beispiele

Grad	Voraussetzung für die Empfehlung
A	Hohe Evidenz die Empfehlung zu unterstützen, dass eine Intervention/Behandlung in einer spezifische Situation regelmäßig eingesetzt werden sollte.
B	Mäßiggradige Evidenz die Empfehlung zu unterstützen, dass eine Intervention / Behandlung in einer spezifische Situation regelmäßig eingesetzt werden sollte.
C	Unzureichende Evidenz, eine Intervention / Behandlung für eine spezifische Situation zu empfehlen oder von ihr abzuraten. Empfehlung aus anderen Gründen.
D	Mäßiggradige Evidenz die Empfehlung zu unterstützen, dass eine Intervention / Behandlung in einer spezifische Situation unterlassen werden sollte.
E	Hohe Evidenz die Empfehlung zu unterstützen, dass eine Intervention / Behandlung in einer spezifischen Situation unterlassen werden sollte.

Tabelle 2: Evidenzniveaus (Level of Evidence, LOE) und Bewertung der Einsatzmöglichkeit („Utility score“, US) zur Bewertung von prognostischen und prädiktiven Tumormarkern³

I	Einzelne prospektive Studie – Marker primäres Studienziel – mit hoher Fallzahl (mit therapeutischer Implikation) oder Metaanalyse
II	Prospektive Studie, Marker sekundäres Studienziel
III	große retrospektive Studien
IV	kleine retrospektive Studie, „matched pair“- Analyse, etc.
V	kleine Pilotstudien, Korrelation mit anderen bekannten Markern

Score	Einsatzmöglichkeit
0	Daten zeigen keinen Nutzen
+/-	Daten lassen einen Nutzen vermuten – routinemäßiger Einsatz des Marker nicht empfohlen
+	Daten zeigen eine Nutzen – aber: hohe Korrelation mit bekannten Markern, keine klinische Konsequenz oder niedriges Evidenzniveau - routinemäßiger Einsatz des Marker nicht empfohlen
++	Marker hat in ausgewählten Situationen einen klinischen Nutzen
+++	Marker kann als alleiniges Kriterium für eine klinische Entscheidung benutzt werden

Tabelle 3: Parameter, die im Rahmen der Primärbehandlung bei Mammakarzinom erhoben werden sollten. („LOE“ = Level of evidence, „US“ = Utility Score). Literatur unter www.ago-online.de

Parameter	Subgruppen	Bedeutung, Bemerkungen	LOE / US
Etablierte und traditionelle Faktoren			
Alter der Patientin	≤ 35 Jahre ≤ 70 Jahre	Indikation und Auswahl operativer, radiotherapeutischer und systemischer Therapieverfahren	III / +++
Allgemeinzustand	ECOG 0-1 ECOG ≥2	dito, unabhängiger Prognosefaktor bei metastasierter Erkrankung	II / ++
Anamnese und allgemeiner körperlicher Untersuchungsbefund, Röntgen-Thorax, Sonographie der Leber, Skelettszintigraphie	M0 M1	Basis-Staging (Metastasierung?); plausibles Vorgehen, durch Evidenz z.T. widerlegt:	III / +++
Menopausenstatus	prä-/perimenopausal postmenopausal	Indikation und Auswahl hormoneller Therapieverfahren (Ovarialsuppression)	I / +++
Tumorgröße	1 cm vs. 3 cm vs. ≤ 6 cm	Indikation und Auswahl der operativen Therapie, der primär systemischen Therapie, der adjuvanten Therapie	I / +++
Resektionsränder	Frei vs. <1 mm fokal vs. ausgedehnt involviert	Ausmaß der Operation; Indikation zur Nachresektion	III / +++
Multifokalität, Multizentrität	Unizentrisch Multifokal (Herde in einem Quadrant) Multizentrisch (Herde in mehreren Quadranten)	Indikation und Auswahl der operativen Therapie, primär systemischen Therapie	IV / +++
Histologischer Typ	Invasiv duktal Invasiv lobulär Sonstige Typen	Zusatzhinweis zur Wachstumsdynamik	III-IV / +
Grading (Differenzierung)	G1 (gut) vs. G2 (mäßig) vs. G3 (schlecht)	Indikation und Auswahl der systemischen adjuvanten Therapie	I / +++
Intraduktale Komponente (EIC)	Keine vs. fokal vs. ausgedehnt	Ausmaß der Operation	III / ++
Anzahl entfernter Lymphknoten	N=	Qualitätssicherung des Nodalstatus, axilläre Rezidivwahrscheinlichkeit	III / +/-
Anzahl tumor-befallener Lymphknoten	N=	Zur Zeit stärkster Prognosefaktor	II / +++
Level-Angabe des Lymphknotenbefalls (nach Berg)	I vs. II vs. III	Prognostische Bedeutung; Indikation zur supraklavikulären Radiatio	III / ++
Gefäßinvasion	Vorhanden Nicht vorhanden		III / +
Östrogen-Rezeptorstatus (ER)	Negativ Positiv (Cut-off?)	Indikation hormoneller Therapien	III / +++
Progesteron-Rezeptorstatus (PR)	Negativ Positiv (Cut-off?)	Indikation hormoneller Therapien	III / +++
„Neue“ tumorbiologische Parameter			
Plasminogenaktivator vom Urokinasetyp (uPA) und Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI-1)	uPA: ≤ vs. > 3 ng / mg Protein PAI-1: ≤ vs. > 14 ng / mg Protein	Adjuvante Therapie beim nodalnegativen Mammakarzinom: Identifikation von Patientinnen, die keiner adjuvanten Chemotherapie bedürfen.	I / ++

c-erbB-2 Expression (HER-2/neu)	IHC / FISH negativ IHC / FISH positiv (3+ (/ > 2 Genkopien)	Hinweise zur Auswahl systemischer Therapieverfahren <ul style="list-style-type: none"> • a) Anthrazykline (IHC) • b) Tamoxifen (IHC) • c) Herceptin[®] (metastasiert) (FISH (IHC)) 	a) III / ++ b) III / + c) I / +++
Proliferationseigenschaften (S-Phase-Fraktion, Mitotic Index, Mitosezahl, Ki-67, TLI)	Niedrig vs. hoch	Zusatzhinweise zur Biologie des Tumors, prädiktiver Faktor ?	I / +
Nachweis disseminierter Tumorzellen im Knochenmark	nicht vorhanden vorhanden	Prognose	III / +

2.3.8 Potentiell neue Prognosefaktoren

Diese berücksichtigen morphologische, biochemische, zellkinetische und genetische Aspekte. Für die einzelne Patientin ist entscheidend, ob diese Faktoren - von denen weit über 100 in der Literatur diskutiert werden - zuverlässige Vorhersagen über den Krankheitsverlauf (rezidivfreies und Gesamtüberleben) erlauben und ob durch diese Faktoren Therapieentscheidungen beeinflusst werden.

Die Anforderungen an einen neuen Prognosefaktor, der sinnvoll Eingang in die Routinediagnostik finden sollte, sind hoch, da die Berücksichtigung nicht relevanter Faktoren nur zu einer Verunsicherung der betroffenen Patientin und ihrer behandelnden Ärzte führt. Voraussetzung für die Anerkennung eines neuen Prognoseparameters ist, dass seine Relevanz statistisch einwandfrei und reproduzierbar in unabhängigen Studien belegt werden kann. Dies beinhaltet auch, dass für den entsprechenden Faktor eine unabhängige Relevanz in multivarianter Analyse gezeigt werden muss, d.h., er muss eine prognostische Aussagekraft haben, die unter alleiniger Berücksichtigung der bislang gesicherten Faktoren nicht erreicht wird.

Für die Kriterien, die erfüllt sein sollten, bevor neue Prognosefaktoren in Therapieentscheidungen außerhalb von Studien eingehen können, gibt es eindeutige internationale Empfehlungen (Tabelle 1).

Es gibt nur wenige neuere Prognosefaktoren, deren klinischer Nutzen durch entsprechende Publikationen evidenz-begründet (s.o.) ist und deren Bestimmung beim primärem Mammakarzinom daher sinnvoll erscheint:

Tumorassoziierte Proteolysefaktoren wie der Plasminogenaktivator vom Urokinasetyp (uPA) und sein Inhibitor PAI-1 (Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ 1) sind die einzigen neuen Faktoren, die den höchsten Level of Evidence (LOE 1) erreicht haben und für die alle Kriterien zur Evaluierung prognostischer Faktoren erfüllt sind.

uPA und PAI-1 sind am Abbau des Tumorstromas und der Basalmembran beteiligt und tragen so zur Invasions- und Metastasierungsfähigkeit der Tumorzellen bei. Gemeinsam mit dem uPA-Rezeptor (uPA-R) ermöglichen sie die gerichtete Invasion der Tumorzellen und spielen eine wichtige Rolle bei Adhäsion und Migration von Tumorzellen (3). Die Bestimmung von uPA und PAI-1 erfolgt mittels standardisierter ELISAs im Tumorgewebeextrakt. Klinisch relevante immunhistochemische Daten liegen derzeit nicht vor.

Tabelle 1. Kriterien für die Evaluierung prognostischer Faktoren

- Biologische Hypothese
- Einfache, standardisierte und reproduzierbare Nachweismethode
- Biostatistische Planung der Durchführung
- Überprüfung der Korrelation zu etablierten Faktoren
- Optimierte Schwellenwerte zur Unterscheidung in Niedrig- und Hochrisikogruppe
- Unvariante und Multivariante Analyse (Unabhängigkeit, Gewichtung von Faktoren)
- Validierung in einem anderen Patientenkollektiv durch andere Untersucher
- Klinische Studie, Auswirkung auf die Therapie
- Überführung in die klinische Praxis

Tabelle 2. Klinischer Nutzen von Tumormarkern: "Levels of evidence (LOE'S)⁴¹ (nach 2).

- Einzelne prospektive Studie mit hoher statistischer Power, die entworfen wurde, um den Nutzen eines spezifischen Markers zu testen (auch mit therapeutischer Implikation) oder Metaanalyse
- Prospektive Studie mit Tumormarkeranalyse als sekundärem Studienziel
- Große retrospektive Studien
- Kleine retrospektive Studien, "Matched-Pair"-Analysen etc.
- Kleine Pilotstudien, Korrelationen zu anderen bekannten Faktoren

Von vielen internationalen Arbeitsgruppen wurde übereinstimmend gezeigt, dass hohe Konzentrationen von uPA und /oder PAI-1 im Primärtumor mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko und einem kürzeren Gesamtüberleben einhergehen. Eine Metaanalyse (n = 8377) bestätigt diese Daten (77). Nodalnegative Patientinnen mit niedrigem uPA und PAI-1 im Primärtumor haben eine sehr gute Prognose (78), so dass eine adjuvante Chemotherapie bei diesen Patientinnen nicht indiziert scheint.

Eine multizentrische prospektiv randomisierte Therapiestudie ("Chemo N0), bei der nodalnegative Patientinnen mit hohem uPA und/oder PAI-1 im Primärtumor für eine adjuvante CMF-Chemotherapie oder in die Beobachtungsgruppe randomisiert wurden, wurde 1993-1999 auch an Mitgliedsinstitutionen der Projektgruppe Mammakarzinom des Tumorzentrums München durchgeführt. Die erste Zwischenauswertung dieser Studie bestätigt die unabhängige signifikante prognostische Bedeutung dieser Faktoren und zeigt eine deutliche, jedoch noch nicht statistisch signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens durch die adjuvante CMF-Therapie bei Patientinnen mit hohem uPA und/oder PAI-1 (94). Eine internationale Nachfolge-Therapiestudie für Patientinnen mit einem nodalnegativem Mammakarzinom und hohem uPA und/oder PAI-1 im Primärtumor ist in Planung.

Der immunzytochemische Nachweis disseminierter epithelialer Tumorzellen im Knochenmark (Knochenmark-Status) hat unter dem nicht unproblematischen Terminus M1 als fakultativer Faktor bereits Eingang in die TNM-Klassifikation gefunden (191). Besonders geeignet für den Nachweis dieser Zellen sind Antikörper gegen Zytokeratinkomponenten, da diese zum Zytoskelett epithelialer Zellen und davon abstammender Tumorzellen gehören und in Zellen der Hämatopoese normalerweise nicht exprimiert werden. Aufgrund der publizierten Daten ist von einer hohen Spezifität und Sensitivität der Nachweismethode auszugehen.

Solange jedoch eine Standardisierung der Methodik nicht erreicht ist, sollte die Bestimmung des Knochenmarkstatus noch spezialisierten Zentren vorbehalten bleiben. Eine generelle Therapieempfehlung lässt sich aus dem Knochenmarkbefund derzeit noch nicht ableiten. Weitere mögliche klinische Einsatzgebiete sind - derzeit nur im Rahmen von Studien - die Charakterisierung der im Knochenmark nachgewiesenen Tumorzellen hinsichtlich therapierelevanter Antigene (z.B. HER-2/neu, uPA-R, MHC-Klasse 1) sowie das Monitoring konventioneller und tumorbiologischer systemischer Therapien mittels wiederholter Knochenmarkpunktion.

In der Mehrzahl der Studien fand sich eine positive Korrelation zwischen dem Knochenmarkstatus und dem axillären Lymphknotenstatus. Die zusammenfassende statistische Bewertung der prognostischen Bedeutung dieses Faktors beim Mammakarzinom ergibt ein gering erhöhtes relatives Risiko von 1,34 (95 % Konfidenz-Intervall 1,27-1,42) für ein kürzeres rezidivfreies Überleben von Patientinnen, bei denen zum Zeitpunkt der Primärtherapie disseminierte Tumorzellen im Knochenmark nachgewiesen wurden. Daten, die eine sichere Aussage zur prognostischen Relevanz in Bezug auf das Gesamtüberleben erlauben, müssen noch in unabhängigen klinischen Studien erarbeitet werden (66).

Die Rekrutierungsphase einer kontrollierten, prospektiven Studie, in der der Nachweis zytokeratinpositiver Zellen im Knochenmark bei nodalnegativen Patientinnen als Stratifikationskriterium für die Randomisierung in einen Therapiearm (adjuvant Tamoxifen oder CMF) bzw. einen Kontrollarm benutzt wurde, ist an Mitgliedsinstitutionen der Projektgruppe Mammakarzinom im Tumorzentrum München abgeschlossen worden.

Alle weiteren neuen Prognosefaktoren, wie andere tumorassoziierte Proteolysefaktoren (z.B. Kathepsine, Matrixmetalloproteasen) oder zellkinetische Parameter (z.B. S-Phase, Ploidie, Ki67, M1B1, PCNA) sind derzeit noch Gegenstand der Forschung und sollten außerhalb von Studien nicht bestimmt werden. Aus der Bestimmung solcher Faktoren leiten sich derzeit keine klinischen Konsequenzen ab.

Onkogene Voraussetzung für die Entstehung eines Tumors ist eine Fehlfunktion normaler zellulärer Mechanismen, die zumeist die Wachstumsregulation betreffen. Der Begriff des Onkogens geht ursprünglich auf die Entdeckung Krebs auslösender Gene in Retroviren zurück. Mittlerweile ist bekannt, dass diese von normalen Zellgenen abgeleitet sind, die man Proto-Onkogene nennt. Die meisten dieser Gene kodieren Bestandteile der zelleigenen Signalübertragungswege. Es finden sich hierbei Beispiele fast aller Molekülklassen, die normalerweise in komplexen Transduktionswegen der Weiterleitung von Signalen dienen, die bei physiologischem Bedarf für die Entstehung neuer Zellen sorgen. Durch Mutationen können sie sich aber so verändern, dass sie auch aktiv sind, wenn sie nicht gebraucht werden. Die Grundtypen genetischer Veränderungen, die ein Proto-Onkogen zum Onkogen machen, umfassen die Punktmutation, die Chromosomentranslokation und die Überexpression durch eine Genamplifikation. Aufgrund des komplexen Kontrollsystems, das Überleben und Vermehrung von Zellen reguliert, verursacht eine einzige Mutation alleine keine Tumorentstehung, sondern erst das Zusammenwirken verschiedener Onkogene (104).

Das HER2neu-Onkoprotein ist ein transmembraner Wachstumsfaktorrezeptor vom Tyrosinkinase-Typ. Ca. 25% der invasiven Mammakarzinome zeigen eine Überexpression des HER-2/ neu- Onkoproteins. Dies ist offenbar in den meisten Fällen auf eine Amplifikation des HER-2/Neu-Gens zurückzuführen. Eine HER-2/Neu-Überexpression ist zwar in der Regel mit einem aggressiveren Verlauf der Tumorerkrankung korreliert, die unabhängige prognostische Relevanz einer HER-2/Neu-Überexpression ist allerdings derzeit nicht endgültig geklärt. Dies gilt auch für die Bedeutung einer HER-2/Neu-Überexpression als prädikativer Marker für die Resistenz oder Sensitivität gegenüber der konventionellen systemischen Therapie beim Mammakarzinom. Retrospektive Analysen deuten daraufhin, dass eine HER-2/Neu-Überexpression mit einer Tamoxifenresistenz einhergeht (28). Eine CMF-Wirksamkeit ist auch bei HER-2/Neu-Überexpression gegeben, jedoch scheint eine anthrazyklinhaltige Therapie bei diesen Patientinnen wirksamer zu sein (131). Prospektive Studien stehen hier noch aus. Insgesamt erscheint es derzeit noch nicht gerechtfertigt, den HER-2/Neu-Status in der adjuvanten Therapieplanung als entscheidend zu bewerten (136).

Eine möglichst frühzeitige Bestimmung des HER-2/Neu-Status ist allerdings empfehlenswert im Hinblick auf eine spätere Therapie mit dem humanisierten Antikörper Herceptin[™] (Trastuzumab), der gegen das HER2/neu-Onkoprotein gerichtet ist. Nach den bislang vorliegenden Daten ist der Behandlungseffekt von Herceptin[™] von der Proteinüberexpression des HER-2/neu abhängig. Somit besteht die Aufgabe, durch eine geeignete Analyse des Tumorgewebes, diejenigen Patientinnen zu ermitteln, die von einer solchen Therapie profitieren könnten.

Die einzigen evidenzbasierten prädiktiven Faktoren, die nach heutigem Kenntnisstand zur Erstellung von Therapiekonzepten beim Mammakarzinom eingesetzt werden sollten, sind Östrogen- Progesteronrezeptorstatus (Tamoxifentherapie) und HER-2/neu-Status (Herceptin Therapie).

2.4 Therapeutische Maßnahmen

2.4.1 Historie

Erste Konzepte für die Diagnostik und Behandlung des Mammakarzinoms wurden bereits 1700 bis 1500 Jahre v. C. im Papyrus Smith bzw. Papyrus Ebers beschrieben. Die moderne Geschichte der Mammakarzinom- Therapie begann in der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts.

Bis zur Mitte des 19. Jahrhunderts war die Palliative Tumorentfernung die einzige Therapieform und der Tod der meisten Frauen infolge der Erkrankung oder der Operation die Regel .

Der englische Arzt Charles H. Moore konnte 1867 zeigen, dass die radikale Tumorentfernung zu einer Reduzierung der Rezidivrate führte. Er definierte Prinzipien der Mammachirurgie, die teilweise bis heute gültig geblieben sind: Entfernung des Tumors im Gesunden. Mitnahme der umgebenden Haut, der Lymphknoten, des Fettgewebes und der Pektoralismuskulatur.

Die Bedeutung der axillären Lymphonodektomie wurde von Lister in Glasgow 1870 [302] und von Banks in Liverpool 1882 [20] besonders hervorgehoben. Richard von Volkmann in Halle erkannte als erster die Bedeutung der Pektoralisfaszie als lokale Barriere für das Tumorwachstum und etablierte eine Operationsmethode, die von Billroth in Wien übernommen und später von Halsted in Baltimore weiterentwickelt wurde.

Mit William S. Halsted begann die Ära der radikalen Brustchirurgie, die aus einer kompletten Mastektomie mit Entfernung des M. pectoralis major (später auch des M. pectoralis minor), der gesamten Haut und aller axillären Lymphknoten en bloc einschließlich der Lymphknoten oberhalb der V. axillaris bis zur Klavikula bestand. Halsted verbesserte die 3-Jahres-Überlebensrate von 4,7% (Billroth) auf 42,3 %, wobei allerdings in die Statistik die wesentlich niedrigere perioperative Mortalität

mit einging, die durch die Einführung des atraumatischen Operierens und der Antiseptik beeinflusst wurde [196].

Halsted ging also davon aus, dass das Mammakarzinom zum Zeitpunkt der Diagnose im Regelfall eine lokale, unizentrische Erkrankung ist, die sich primär zentrifugal und lymphogen ausbreitet. Unter dieser Prämisse war es folgerichtig, ein Therapie- Konzept einzusetzen, das das Hauptaugenmerk auf die lokal radikale Tumorentfernung einschließlich der Lymphabflusswege legte. Dieses Konzept wurde über Jahrzehnte konsequent weiterverfolgt und führte in der Folgezeit zu ultraradikalen Eingriffen, in der Hoffnung, das Mammakarzinom chirurgisch heilen zu können. Man stellte jedoch fest, dass die Entfernung sämtlicher axillären, zervikaler und retrosternaler Lymphknoten (Spaltung des Sternums) zwar mit einer hohen perioperative Mortalität (13 %) behaftet war, nicht aber zu einer Verringerung der Zahl von Fernmetastasen führte [108].

Retrospektiv kann man feststellen, dass das Konzept der ultraradikalen Operation des Mammakarzinoms falsch war und besonders darunter litt, dass der frühen hämatogenen Aussaat der Mammakarzinomzellen keine Beachtung geschenkt wurde. Allerdings ist dies aus historischen Gründen verständlich, da die Möglichkeit einer hämatogenen Metastasierung eines malignen Tumors, so auch eines Mammakarzinoms, von den führenden Pathologen der damaligen Zeit, wie z.B. von Virchow, zunächst verkannt und erst viel später akzeptiert wurde als die kontinuierliche, lymphogen Ausbreitung. Waldeyer kommt das Verdienst zu, erstmals 1872 erkannt zu haben, dass Tumormetastasen auch durch Verschleppung von Karzinomzellen auf dem Blutweg zustande kommen können.

Die Erkenntnis, dass eine hämatogene Metastasierung bei der Mehrzahl der Mammakarzinome, d.h. bei 70% aller lymphknoten-positiven und bei 20 bis 30% aller lymphknoten-negativen Fälle, schon zum Zeitpunkt der Primärdiagnose, wenn auch okkult, stattgefunden hat, somit der weitere Erkrankungsverlauf bereits vorgezeichnet und nicht mehr durch eine noch so radikale Operationstechnik korrigierbar ist, führte 1965 dazu, Mammakarzinome schon primär als systemische Erkrankungen aufzufassen.

B. Fisher formulierte diese These und leitete eine Kehrtwendung in der chirurgischen Radikalität ein. Fisher in den USA und Veronesi in Mailand konnten zeigen, dass durch brusterhaltende Operationsverfahren (Quadrantektomie bzw. Tumorektomie im Gesunden mit axillärer Lymphonodektomie und postoperativer Bestrahlung) die gleichen Ergebnisse wie nach radikalen Mastektomien erzielt werden.

Eine doktrinäre Betrachtungsweise (lokal vs. systemisch) des Mammakarzinoms wird jedoch nicht allen Patientinnen gerecht. Ein umfassendes intermediäres Konzept wurde zuletzt von Harris und Hellman formuliert und berücksichtigt sowohl das lokale als auch das systemische Krankheitsgeschehen [67]. Da es Mammakarzinome gibt, die über viele Jahre lokalisiert bleiben und solche, die früh zu Metastasen führen, werden die besten Ergebnisse dadurch erzielt, dass eine optimale lokale Tumorkontrolle mittels Operation und Radiotherapie durch eine adjuvante systemische Therapie mit Zytostatika und/oder Hormonen ergänzt wird.

Die moderne Therapie des Mammakarzinoms wird individualisiert unter Berücksichtigung sog. Prognoseparameter durchgeführt. Die Therapieplanung richtet sich nach Alter, Menopausenstatus, Tumorstadium und Tumorbiologie. Nur durch die präoperative bzw. prätherapeutische Abschätzung der malignen Potenz des Mammakarzinoms kann eine patientengerechte und individualisierte Behandlungsweise geplant und nach dem Grundsatz: "soviel wie nötig, aber so wenig wie möglich" verfahren werden.

Die Kuration bleibt daher immer das oberste Ziel. Die wichtigsten Fortschritte auf dem Sektor des Mammakarzinoms wurden in den letzten Jahren bei der Früherkennung erzielt. In vielen Ländern führten eine verbesserte Mammographietechnik und zum Teil randomisiert angelegte Screening-Programme nicht nur zur früheren Erkennung der Karzinome (55 % der Karzinome unter 1 cm in der MaJmö-Studie [8]), sondern auch zur Senkung der Mortalitätsrate um bis zu 60 %.

Einen völlig neuen Aspekt stellt die molekulargenetische Aufdeckung von Tumor-Suppressor-Genen und deren Fehlvarianten (BRCA1, 2 usw.) dar, dessen Auswirkungen allerdings noch nicht absehbar sind. Hinsichtlich der medikamentösen Therapie sind Fortschritte bislang nur langsam erzielbar.

Auf dem Sektor der hormonellen Therapie sind dies neben neuen Antiöstrogenen vor allem Antigestagene, Tumor-Aromatasehemmer der 2. und 3. Generation GnRH- Superagonisten. Auf dem Sektor der zytostatischen Therapie sind dies weiterentwickelte Anthrazyklinderivate und Taxane, ferner die primäre, neoadjuvante Chemotherapie und die Hochdosis-Chemotherapie mit peripherem Knochenmark-Stammzell-Support, vor allem in der adjuvanten Hochrisikosituation. Alle zur Verfügung stehenden Substanzen versagen aber hinsichtlich der Kuration, sobald Metastasen aufgetreten sind.

Das Hauptziel der Metastasentherapie ist daher die Linderung von Symptomen unter Erhalt einer möglichst hohen Lebensqualität. Das Hauptaugenmerk der Forschung richtet sich gegenwärtig auf experimentelle Immun- und/oder Gentherapien, die uns möglicherweise dem Ziel einer kausalen Behandlung näher bringen werden.

2.4.2 Chirurgische Therapie

Operative Bemühungen, den Krebs der weiblichen Brust zu behandeln, sind seit altersher bekannt. Schon im 7. Jahrhundert beschreibt und empfiehlt der Byzantiner *Paulus von Agina* die Abnahme der Brust mit Kauterisation und Unterbindung der stark blutenden Gefäße als Therapie des Mammakarzinoms. Die Extirpation der beim Brustkrebs befallenen axillären Lymphknoten propagierte als erster der deutsche Chirurg *Wilhelm Fabrizius Hildanus* (1560-1634), Unter den Kautelen fehlender Asepsis und nicht ausreichender Anästhesie waren diese operativen Bemühungen begleitet von vielen Rückschlägen und Gefahren für die Patientinnen.

Der amerikanische Chirurg *William Stewart Halsted* (1852-1922) entwickelte die inzwischen klassische Radikaloperation und führte sie 1896 zum ersten Mal am John Hopkins Hospital in Baltimore bei einer laktierenden Frau mit Mammakarzinom durch. Die Prinzipien seiner Operationsmethode sind: Weite Exzision der Haut, Entfernung der karzinomatösen Brust, Entfernung beider Musculi pectorales, und en-bloc-Dissektion der Axilla. Im gleichen Jahr veröffentlichte *H. Rotter* in der Berliner Klinischen Wochenschrift den Hinweis auf die zu entfernenden Lymphdrüsen zwischen Pectoralis minor und Major die noch heute seinen Namen tragen. Zu der Zeit als *Rotter* und *Halsted* die Primärtherapie des Mammakarzinoms inaugurierten, war die herrschende Auffassung, dass das Mammakarzinom eine lokale, unizentrische Erkrankung ist, die sich primär zentrifugal entlang den Lymphgefäßen ausbreitet und folglich nur durch radikale, lokale Maßnahmen ausreichend sicher therapiert werden könne und müsse.

Die Möglichkeit der hämatogenen Aussaat von karzinomatösen Tumorzellen wurde von den führenden Pathologen erst viel später akzeptiert als die kontinuierliche und lymphogene Ausbreitung. Da sich mit der radikalen Mastektomie nach *Rotter-Halsted* auch durch Kombination mit einer

Strahlentherapie im Laufe der Jahrzehnte die Behandlungsergebnisse nicht verbessern ließen, versuchte man immer radikalere Eingriffe. So nahmen *Urban* 1952 die Entfernung der Lymphknoten entlang der Arterie *mammaria interna* und *Veronesi* zusätzlich die Entfernung der supraclaviculären Lymphknoten mit in die Therapie auf. Die Folgen für die Patientinnen aus der Kombination extremer Dissektion und Bestrahlung waren oft ein massives Lymphödem und Funktionseinschränkungen durch die Entfernung der *Musculi pectorales*. *Bernard Fisher* stellte in einer Analyse von 1970 fest, dass die Patientinnen mit diesen Operationen nicht besser behandelt waren als mit der Halsted'schen radikalen Mastektomie.

Allmählich entwickelte sich ein neues Konzept über die Ausbreitung maligner Tumoren. Heute wissen wir, dass es sich beim Mammakarzinom bereits zum Zeitpunkt der Diagnose um eine disseminierte Erkrankung handelt. Es ist von Anfang an eine systemische Erkrankung, und die Lymphknotenmetastasierung ist nicht nur eine Etappe in der Tumorausbreitung als vielmehr ein wichtiger Indikator für die Aggressivität des Tumors und die Abwehrlage des Körpers.

1948 begann *Patey* mit der Demontage der Radikaloperation. Er demonstrierte anhand anatomischer Studien, dass die *Pectoralisfaszie* nur wenige Lymphbahnen enthält und eher eine Barriere darstellt. Er ließ also den *Musculi pectoralis major* intakt, entfernte den *pectoralis minor* aber weiter, um die axilläre Lymphknotenextraktion beibehalten zu können. Diese modifizierte radikale Mastektomie nach *Patey* entwickelte sich nachfolgend zur Standardoperation. Die Mastektomie unter Mitnahme nur der *Pectoralisfaszie* ist mit dem Namen *Madden* verbunden. Aufgrund der Erkenntnis, dass das Mammakarzinom bereits in der Frühphase eine disseminierte Erkrankung darstellt, werden heute radikale chirurgische Eingriffe immer mehr zugunsten adjuvanter Therapieverfahren eingeschränkt. *Veronesi* begann 1973 in Mailand eine Studie mit insgesamt 700 Patientinnen des Stadiums T1, N0, in der er die Radikaloperation nach *Rotter-Halsted* mit der Quadrantenektomie plus axilläre Dissektion und postoperative Radiatio verglich. Beide Gruppen zeigten keine Unterschiede in der Überlebensrate. Heute wird bezüglich der Frage nach einer brusterhaltenden

Operation nicht mehr das Diktum des T1, N0 Status gestellt, sondern die Tumorgröße in Bezug auf die Größe der gesamten Brustdrüse in den Vordergrund gerückt. Damit gewinnt die Multizentrität von Mammakarzinomen eine gewichtige Rolle. Die Dissektion der Axilla gehört weiterhin zum operativen Standardverfahren beim Mammakarzinom. Die klinische Beurteilung von axillären Lymphknotenmetastasen ist sehr unzuverlässig, aber die genaue Kenntnis über den axillären Lymphknotenstatus und die Anzahl metastasenbefallener Noduli sind von grundlegender Notwendigkeit für die Einteilung prognostischer Untergruppen der Mammakarzinompatientinnen (*nach 2, 100*).

2.4.3 Strahlentherapie

Im Jahre 1897 - knapp zwei Jahre nach der Entdeckung der so genannten X-Strahlen durch *WC.Röntgen* - berichtete der Hamburger Assistenzarzt Gocht über die ersten zwei Fälle von Mammakarzinom, welche in Deutschland mit dieser neuen Strahlung im Sinne einer Schmerzreduktion behandelt wurden. Die damals erzeugte Röntgen-Strahlung hatte nur wenig Energie und eine geringe Eindringtiefe. Aber sie war in der Lage, oberflächlich liegende Tumoren zu verkleinern. *Beck* 1902 und *von Mikulicz* 1903 berichteten über Adenokarzinome der Mamma, die durch Strahlentherapie degenerierten.

Der Bostoner Arzt *Williams* berichtete 1906 bereits über 2000 Fälle von Mammakarzinom, die er primär bestrahlt hatte. Aus der Überlegung heraus, dass auch nach Radikaloperationen intraoperativ occulte Karzinomherde zurückgelassen werden, entwickelte sich die postoperative Bestrahlung nach der Halsted'schen Mastektomie zur Routine, die schon ab 1910 durch *Meyer* propagiert wurde.

Seit dem gab es zahlreiche Neuerungen in der Technik der Strahlentherapie, wie die Einführung der fraktionierten Bestrahlung durch *Coutard* in Frankreich, die Brustwandbestrahlung durch Tangentialfelder, die Ablösung der

Röntgentiefentherapie durch Kobalt-60-Gammastrahlen, Telecaesiumgeräte, die Entwicklung von Betatrons und Linearbeschleunigern (100).

Zahlreiche Studien über die Bedeutung und Wertigkeit der postoperativen Radiatio sind seit ihrer Einführung in das Therapiekonzept des Mammakarzinoms erschienen. So beschrieben Sarrazin et al (148) die Ergebnisse von 209 Patientinnen mit radikaler Mastektomie in einer Studie mit Nachbestrahlung versus ohne. Die Häufigkeit der Lokalrezidive lag für die Gruppe mit Bestrahlung (3,0%) deutlich geringer als die der Gruppe ohne Radiatio (17,0%). Zu ähnlichen Ergebnissen kam die Gruppe um *de Schryver* in Stockholm, die 84 Frauen mit modifiziert radikaler Mastektomie gegenüber 175 Frauen mit zusätzlicher Radiatio beobachteten (93). Die postoperative Radiotherapie ist effektiv zur Verhinderung eines späteren Lokalrezidives. Eine Verbesserung der Überlebenschancen durch die adjuvante Strahlentherapie ist aber wahrscheinlich nicht möglich (93).

An Gewicht gewann die Beurteilung der adjuvanten Strahlentherapie wieder bei der Frage um brusterhaltende Operationen. Hier gilt die postoperative Radiotherapie als indiziert (94). Des Weiteren unbestritten ist der Einsatz in der Therapie des inflammatorischen Mammakarzinoms. *Schäfer et al.* verglichen 21 Patientinnen mit einem inflammatorischen Mammakarzinom, von welchen 14 Frauen zusätzlich zur Chemotherapie eine lokoregionäre Nachbestrahlung erhielten. Nur eine von ihnen entwickelte ein Lokalrezidiv, während sämtliche sieben Frauen mit alleiniger Chemotherapie nach Mastektomie ein Rezidiv erlitten (92). Unbestritten wirksam hat sich die Radiatio auch in der palliativen Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms etabliert, hier vor allem bei Knochen- und Hirnmetastasen.

2.4.4 Ovarausschaltung

Der Freiburger Chirurg *Schinzinger* empfahl 1889 in seiner Arbeit "Über Carcinoma mammae als erster die beidseitige Ovariectomie bei der jungen Frau.

Erstmals erfolgte dieser Eingriff 1895 bei einer Patientin mit metastasiertem Mammakarzinom in Glasgow durch Thomas *Beatson*. Im Jahre 1900 beurteilte *Boyd* 54 Patientinnen mit Ovariectomie, von denen 35% in eine Remission kamen. 1914 forderte *Meyer* die Röntgenkastration beim Mammakarzinom, was der Erlanger Radiologe *Winter* ab 1918 bei prämenopausalen Patientinnen zum Teil auch prophylaktisch eingesetzt hatte (100).

Spätere Studien über eine adjuvante Ovarausschaltung bei prämenopausalen, lymphknotenpositiven Frauen sind nur vereinzelt und widersprüchlich. 1970 berichtet *Ravdin* in einer randomisierten NSABP-Studie über keinen Nutzen durch die Ovarausschaltung. Er verglich 43 mastektomierte Frauen mit 78 Frauen, welche zu der Mastektomie eine Ovariectomie erfahren hatten und fand in dem metastasenfremen Überleben eine Verschlechterung durch die Ovariectomie (37% versus 42%) wie auch in der Überlebenschwarscheinlichkeit mit 51% versus 56% (82). Damit kam die Diskussion um eine ablative Ovariectomie zum Erliegen.

Bonadonna verglich die Ergebnisse seiner Milano-Studien mit den Ergebnissen von *Ravdin* und kam zu dem Schluss, dass die adjuvante CMF- Therapie der Ovariectomie hinsichtlich des Gesamt- und des metastasenfremen Überlebens weit überlegen ist. Aber er stellte einen, wenn auch nicht signifikanten Unterschied im metastasenfremen Überleben seiner CMF- Patientinnen fest: Frauen mit einer reversiblen oder permanenten Zytostatika-induzierten Amenorrhoe hatten bessere Ergebnisse als Frauen ohne Amenorrhoe (10). 1990 wies *Goldhirsch* in einer randomisierten Untersuchung von 387 Frauen eine signifikant bessere metastasenfreme Überlebenszeit für Patientinnen mit Zytostase-induzierter Amenorrhoe gegenüber Frauen mit Zytostase und ohne Amenorrhoe nach (73).

Die *International Breast Cancer Study Group* veröffentlichte im gleichen Jahr eine Untersuchung über eine additive Wirkung der Ovarausschaltung zur Chemotherapie. Sie fanden eine Verbesserung im rezidivfremen Überleben vor allem bei östrogenrezeptor-positiven Frauen, welche besonders nach mehreren Jahren zu beobachten ist (91).

Seit der Veröffentlichung der 10-Jahres-Daten von 133 randomisierten Mammakarzinom Studien im *Lancet* 1992 erfährt die Ovarausschaltung bei prämenopausalen Frauen eine neue Beurteilung. Studien mit Ovarausschaltung führten wie Studien mit Polychemotherapie zu einer Senkung der Sterblichkeit um etwa ein Viertel. Ein zusätzlicher Vorteil wird erreicht, wenn Ovarausschaltung und Chemotherapie kombiniert eingesetzt werden. Die Ovarausschaltung ist eindeutig wirksam und hat einen dauerhaften, langfristigen Nutzen und sollte als Alternative zur Chemotherapie ernsthaft in Betracht gezogen werden (51).

2.4.5 Adjuvante Hormontherapie

Das Antiöstrogen Tamoxifen wurde zuerst in England 1973, in den USA 1977 und in Deutschland im Jahre 1981 für die Therapie des Mammakarzinoms zugelassen. 1962 wurde es im Rahmen eines Forschungsprogrammes unter Leitung von *A. Walpole* zur Untersuchung der Fertilitätshemmung als postkoitales Kontrazeptivum bei der Ratte entdeckt. Erste Studien am Menschen folgten, wobei sich aber herausstellte, dass es eine eher ovulationsauslösende Wirkung besitzt. *Walpole* entdeckte, dass das Tamoxifen aus zwei optischen Isomeren besteht und nur das Trans-Isomer antiöstrogene Wirkung besitzt.

Es folgten tierexperimentelle Studien am Mammakarzinom der Ratten und erste klinische Studien durch *Mary Cole* 1971 (100).

Peto stellte 1984 in London neben einer Sammelstatistik gepoolter adjuvanter Chemotherapiestudien auch sämtliche kontrollierten Hormonstudien mit Tamoxifen vor (eine Synopsis von 16.528 Fällen). Die Frühmortalitätssenkung mit

antiöstrogener Therapie fiel gegenüber der mit CMF behandelten Gruppe deutlich bescheidener aus (13% im Mittel versus 35%). Postmenopausale Patientinnen profitierten mit einer Senkung der Frühmortalitätswahrscheinlichkeit um 16 +/-4% gegenüber der Kontrollgruppe, während die Gruppe der prämenopausalen Frauen nur eine Reduktion von 2 +/-10% aufwies (95). Cummings et al stellten 1986 eine Doppel-Blind-Studie von 181 postmenopausalen Patientinnen vor, in der sie nachweisen konnten, dass in dieser Gruppe vor allem Frauen mit vier oder mehr karzinomatösen Lymphknoten und Frauen mit positivem Östrogenrezeptor-Befund profitieren (43).

1988 erschien die von der Group of the University of Naples 1978 begonnene Studie, in der sie bei prämenopausalen nodalnegativen Patientinnen und postmenopausalen Patientinnen eine Tamoxifen-Behandlung mit einer Kontrollgruppe ohne diese verglichen. Die 10-Jahres-Ergebnisse brachten ein signifikant besseres Ergebnis hinsichtlich der rezidivfreien und der Gesamtüberlebenschance für postmenopausale, lymphknotenpositive Frauen, nicht aber für postmenopausale lymphknotennegative oder für prämenopausale Frauen. In einer zweiten Studie untersuchten sie, ob Tamoxifen einen additiven Effekt zu der CMF-Behandlung prämenopausalen, lymphknotenpositiver Frauen hat. Sie fanden keine signifikanten Unterschiede (6. Ebenso wenig konnte ein additiver Effekt von Tamoxifen bei prämenopausalen, nodalpositiven Frauen zuzüglich einer Chemotherapie mit Cyclophosphamid, 5-Fluorouracil und Prednison gezeigt werden (90).

Bernard Fisher konnte 1989 in Fortsetzung der NSABP-Studie Protokoll 9 zeigen, dass Frauen, die Tamoxifen zuzüglich Melphalan und Fluorouracil erhielten, besser abschnitten als jene Frauen mit Chemotherapie allein. Sie taten dies aber erst nach einem dritten Jahr der Tamoxifen-Behandlung und es betraf nicht die Frauen unter einem Alter von 49 Jahren (54). Aufgrund dieser Daten wurde eine adjuvante Behandlung mit Tamoxifen für prämenopausale Patientinnen, da sie keinen Vorteil davontragen, nicht empfohlen (9).

Umso erstaunlicher waren die Ergebnisse einer weiteren NSABP-Studie B 14 (38). In ihr wurden 1318 nodalnegative Frauen mit Tamoxifen behandelt und einer Kontrollgruppe von 1326 Patientinnen gegenübergestellt. Die Gesamtüberlebensraten waren gleich (92% versus 93%). In der Behandlungsgruppe fand sich jedoch eine signifikant höhere krankheitsfreie Überlebensrate von 83% gegenüber 77% in der Kontrollgruppe. Und dieser positive Effekt war bei den jüngeren Patientinnen (<50 Jahre) mit 85% versus 73% deutlicher als bei den älteren Patientinnen mit 82% versus 79%.

Die Auswertung von 133 randomisierten Studien von Frauen mit einem Mammafrühkarzinom 1992 durch die *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* ergab bei den Tamoxifen-Studien eine hochsignifikante Senkung der Mortalität in den ersten fünf Jahren und auch eine Senkung des krankheitsfreien Überlebens. Dieser Effekt war sowohl für nodalpositive und für nodalnegative Frauen als auch für post- und für prämenopausale Frauen ausgeprägt. Es profitierten auch Östrogenrezeptor-negative Frauen von Tamoxifen, wenn auch geringer als die Östrogenrezeptor-positiven, so doch immer noch signifikant (50).

2.4.6 Adjuvante Chemotherapie

Die erste zytostatische Therapie erfolgte 1945 durch *Gilman* in den USA. Er behandelte mit Lost eine Lymphogranulomatose. Das ursprünglich als Kampfgas entwickelte Stickstoff-Lost besitzt eine außerordentlich hohe Toxizität. Diese konnte durch Verdrängung des dritten Substituenten am Stickstoff erniedrigt werden. Daraus entstand das stabile und somit auch oral applizierbare

Cyclophosphamid. Erst in der Leber wird diese alkylierende Verbindung durch das Cytochrom P 450-System zur zytostatisch wirksamen Substanz metabolisiert.

1965 begannen *Nilsen-Meyer et al* eine Studie, in der erstmals Cyclophosphamid als adjuvante Monotherapie gegeben wurde, verabreicht schon wenige Stunden nach der Mastektomie während sechs Tagen je 5 mg Endoxan pro kg Körpergewicht parenteral appliziert wurde. Die meisten Patientinnen wurden anschließend nachbestrahlt. Die Gruppe berichtete über eine 19%ige Verbesserung der Rezidivrate (126).

1964 legten *Skipper* und *Schabel* Thesen zur Tumorzellkinetik vor, die am Modell der Mäuseleukämie erarbeitet wurden und eine fundierte theoretische Basis für die zytostatische Therapie gaben. Danach ist nur der proliferierende Anteil eines Tumors für die Chemotherapie empfindlich, nicht aber die G 0 Population, welche für Zytostatika unsensibel ist. Der G 0 Anteil ist bei Mammatumoren besonders hoch. Mit drei Kursen von Chemotherapie gelingt es, 10¹² Tumorzellen auf die inapparente Masse von 10⁸ zu reduzieren. Dies bedeutet klinisch eine Remission.

Konsequent weitergeführte Chemotherapie könnte theoretisch die restliche Tumormasse auf die Zellzahl 0 reduzieren, was Heilung bedeuten würde. Abbruch der Therapie dagegen führt rasch zu erneutem Wachstum. Tumorprogredienz trotz Chemotherapie ist Ausdruck von Resistenzentwicklung der Tumorzellen (100). Ziel der adjuvanten Chemotherapie ist die Reduktion der nach einer lokalen Operation in den inapparenten Bereich gekommenen Tumorzellzahl. Denn bereits bei klinischer Nachweisbarkeit (also nach etwa 30 Zellzyklen) ist das Mammakarzinom als fortgeschritten zu betrachten. Schon während der subklinischen Proliferationsphase kommt es in vielen Fällen zur Absiedlung mikroskopisch kleiner Fernmetastasen (80).

1958 hatte *Bernard Fisher* die *Eastern-Cooperative-Oncology-Group* ins Leben gerufen und die erste adjuvante Chemotherapie-Studie bei Mammakarzinom initiiert: Er verabreichte das Alkylans Thiotepa versus Placebo. 1962 lagen die Ergebnisse vor: 20% Senkung der Rezidivrate bei nodalpositiven Frauen (100).

1972 begann *Fisher* eine kooperative Studie (NSABP-05), in der 37 Institute aus den USA und Kanada mitarbeiteten. Es ist die erste NSABP-Studie mit L-PAM, ebenfalls eine alkylierende Substanz. Er verabreichte eine Monotherapie mit Melphalan über 24 Monate oder bis zum Auftreten eines Rezidivs. Die randomisierten, nodalpositiven Patientinnen erhielten alle sechs Wochen - beginnend zwei bis vier Wochen nach der radikalen Mastektomie - fünf Tage lang täglich 0,15 mg/kg KG L-PAM. 1975 wurden die ersten Ergebnisse nach 18 Monaten vorgestellt. 22% der Placebo-Gruppe erlitten Rezidive, aber nur etwa 10% der mit L-PAM behandelten Gruppe. In der Gruppe der prämenopausalen Frauen waren die Ergebnisse noch beeindruckender. 30% der mit Placebo behandelten nodalpositiven Patientinnen erlitten ein Rezidiv und nur 3% der mit L-PAM behandelten Gruppe. Dieser Trend war auch bei den postmenopausalen Patientinnen zu beobachten, mit 21% versus 11% aber nicht signifikant (39). Diese Studie wurde in Amerika wegen der beeindruckenden Ergebnisse vorzeitig abgebrochen.

Die am Anfang gebräuchliche Monotherapie wurde bald zugunsten einer Polychemotherapie aufgegeben. Die erste Polychemotherapie-Studie wurde von *Greenspan* 1963 durchgeführt. Er setzte die Kombination von Thiotepa und Methotrexat, einem Folsäure-Antimetaboliten, beim metastasierten Mammakarzinom ein (100). Die theoretische Grundlage für dieses Therapiekonzept besteht in der Überlegung, dass verschiedene Zytostatika mit unterschiedlichen Angriffspunkten im Zellmechanismus effektiver sind. Da dadurch jedes einzelne Präparat niedriger dosiert werden kann, ist gleichzeitig die Toxizität geringer.

In einer weiteren NSABP-Studie untersuchte *Fisher* die Wirkung der Polychemotherapie (Protokoll B 07). Axilla positive Frauen wurden randomisiert zwischen alleiniger Alkeran (L-PAM) Behandlung und Alkeran in Kombination mit 5-Fluorouracil in 6 wöchigen Zyklen während zweier Jahre. Das rezidivfreie Überleben nach 30 Monaten unterscheidet sich signifikant zwischen der Polychemotherapie (75%) und der Monochemotherapie (66%), ebenso das Gesamtüberleben (83% versus 71%). Aufgeschlüsselt profitierten in dieser Studie allerdings nur die postmenopausalen Frauen mit vier und mehr befallenen Lymphknoten von der Polychemotherapie signifikant (124).

Die vielzitierte CMF-Studie, 1973 bis 1975 am Nationalen Tumorinstitut in Mailand von *Bonadonna* durchgeführt, verhalf der adjuvanten Chemotherapie zum Durchbruch. Es wurden dabei 386 Patientinnen untersucht, die nach einer Halsted'schen Mastektomie entweder ohne weitere Therapie (n=179) als Kontrolle, oder adjuvant mit CMF (n=207) behandelt wurden. Die Chemotherapie setzte innerhalb von zwei bis vier Wochen nach der Operation ein. Cyclophosphamid wurde die ersten 14 Tage oral gegeben (100 mg/m²) Methotrexat (40mg/m²) und 5-Fluorouracil (600mg/m²) am ersten und achten Tag intravenös. Nach 27 Monaten zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den Rezidivraten zugunsten der Patientinnen mit Polychemotherapie. Es hatten 5,3% der CMF-Patientinnen gegenüber 24,0% der allein operierten Patientinnen einen Rückfall. Die Ergebnisse waren für prä- und für postmenopausale Patientinnen vergleichbar. Patientinnen mit einem bis drei befallenen Lymphknoten hatten eine geringere Rezidivrate (3,6% CMF versus 16,8% Kontrolle) als Patientinnen mit vier und mehr befallenen Lymphknoten (8,8% versus 40,7%).

Als häufigste Nebenwirkungen traten bei 67% der Frauen eine Leukopenie, bei 57% eine Thrombozytopenie, reversibler Haarverlust bei 55% und in 54% der prämenopausalen Frauen eine Amenorrhoe auf. Im Ganzen wurde diese Form der Chemotherapie aber gut vertragen, so dass die meisten Frauen auch während der Therapie ihre Arbeit fortsetzen konnten (19).

Die 10-Jahres-Ergebnisse dieser Studie zeigen eine höhere metastasenfreie Überlebenswahrscheinlichkeit für die CMF-Behandelten Patientinnen mit 43,4% gegenüber der Kontrollgruppe mit 31,4%. Dieser Unterschied war für prämenopausale Frauen deutlicher ausgeprägt (48,3% versus 31,4%) als für postmenopausale Patientinnen (38,2% versus 32,2% nicht signifikant). Die Unterschiede im Gesamtüberleben waren nur in der Gruppe aller prämenopausalen Frauen signifikant (59,0% versus 44,8%). Eine weitere Untersuchung hatte den Zusammenhang zwischen Dosierung und der Prognose bezüglich des rezidivfreien Überlebens nach 5 Jahren zum Inhalt. Es wurde in drei Dosierungslevel unterteilt, welche den prozentualen Anteilen der gegebenen gegenüber der geplanten Dosierung entsprachen. Dabei zeigte sich bereits bei einer Dosisreduktion unter 85% eine signifikante Erhöhung der Rezidivgefahr (13). Zu ähnlichen Ergebnissen bezüglich der Korrelation zwischen Dosis und Rezidivgefahr kommt die OSAKO-Studie in St. Gallen mit 6 Zyklen CMF (157).

In einer zweiten CMF-Studie des Mailänder Institutes im Jahre 1975 wurde an 459 Patientinnen die optimale Dauer der Chemotherapie untersucht. Es wurden 12 Zyklen gegen 6 Zyklen CMF-Therapie gegeben. Es fand sich bei den 8-Jahres-Ergebnissen sowohl für das rückfallfreie Überleben, als auch für die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit ein deutlich besseres Abschneiden in der Gruppe der mit 6 Zyklen CMF behandelten Patientinnen (54,8% versus 46,1%; bzw. 67,6% versus 54,7%). Das betraf sowohl prä- als auch postmenopausale Patientinnen.

Dies zeigt, dass die meisten Tumorzellen während der ersten Chemotherapiezyklen abgetötet werden. Am meisten profitierten die Gruppe der Frauen mit mehr als 10 positiven Lymphknoten und die Gruppe der Frauen mit vier und mehr befallenen Lymphknoten von dieser Verkürzung der Therapiedauer (20).

Immer wieder wurde auf Grund der ersten Milano-Studie von *Bonadonna* und der NSABP-05-Studie von *Fisher* behauptet, die adjuvante Chemotherapie nütze nicht den Frauen in der Postmenopause. Diese Generalisierung ist unzutreffend. Wenngleich auch nicht so beeindruckend, so profitieren doch auch postmenopausale Patientinnen von der adjuvanten Chemotherapie. Sie taten dies auch in der ersten CMF-Studie, sofern sie 85% und mehr der Dosis erhielten (158).

Bereits in den 60er Jahren führte die Erkenntnis, dass Chirurgie und Radiotherapie allein keine weiteren Erfolge bei der Therapie des Mammakarzinoms erbrachten, zu der Überlegung, dass das Mammakarzinom schon zum Zeitpunkt der Primärtherapie in vielen Fällen eine disseminierte Erkrankung darstellt. Dies führte zu einer Änderung des Therapiekonzeptes. Bereits bei einer Größe des Primärtumors von 10 mm Durchmesser, die eine diagnostische Grenze darstellt, muss in 30% der Fälle mit okkulten Fernmetastasen gerechnet werden (4). Ziel der adjuvanten Therapie ist die Vernichtung dieser Mikrometastasen. Neben den ersten, oben skizzierten, wegweisenden Studien über eine adjuvante Chemotherapie gab es eine Fülle von weiteren Chemotherapiestudien, sowohl in der adjuvanten als auch in der primär therapeutischen Anwendung. Viele unterschiedliche Kombinationen wurden ausprobiert, unterschiedlichste Ergebnisse publiziert und nicht unumstritten diskutiert. Gerade die Vielzahl von klinischen Studien über adjuvante Chemotherapie beim Mammakarzinom führte wohl zu einer sehr unsicheren Beurteilung ihrer Ergebnisse.

Erst durch die Synopsis von 10.000 adjuvant chemotherapierten Patientinnen, Ende 1984 in London, wurde die Stagnation in der Beurteilung der Effektivität der Chemotherapie überwunden. Es war dies das Verdienst des britischen Biostatistikers *Dr. Peto*. Sämtliche Daten aller internationalen kontrollierten Adjuvansstudien (Chemotherapie und Hormontherapie) wurden in einer Sammelstatistik zusammengefasst und anschließend von einem Ausschuss des National Institute of Health (USA) in eine Empfehlung umgearbeitet. Es zeigten

alle Chemotherapiestudien zusammen gegenüber den allein chirurgisch behandelten Frauen eine Senkung der Frühmortalität um 24%. Besonders die CMF-Studien belegten eine noch höhere Mortalitätssenkung von 35% gegenüber anderen Polychemotherapien (24%) oder der Monotherapie (16%). Bei den CMF-Studien profitierten Frauen in der Prämenopause mit fast 50% Senkung der Frühmortalität mehr als Frauen in der Postmenopause mit 26% Frühmortalitätssenkung. Die Mortalitätssenkung mit antiöstrogener Therapie fiel demgegenüber deutlich bescheidener aus. Auch Frauen, die älter als 50 Jahre waren, profitierten von ihr mit 16 +/-4 % deutlich weniger als von der adjuvanten Chemotherapie mit CMF (26 +/-8 %).

Stark diskutiert wurde auch die Frage nach der Spättoxizität der Chemotherapie in Form von iatrogen induzierten Zweit-Tumoren. Dies ist eher unwahrscheinlich. In mehreren Prospektivstudien (*Bonadonna*: CMF, *OSAKO*: LMF, *Rubens*: PAM et al.) wurde die extramammäre Zweittumorraten nach Chemotherapie mit einem allein chirurgisch therapierten Kontrollarm verglichen. Sie ist im Mittel sogar kleiner für die Gruppe der zytostasetherapierten Patientinnen. Dies gilt für solide Tumoren als auch für akute Leukämien (158).

Nicht alle Untergruppen von Patientinnen scheinen in gleicher Weise von der adjuvanten Chemotherapie zu profitieren. Deren Wirkung ist bei Frauen mit einem bis drei befallenen Lymphknoten eindrucksvoller als bei Frauen mit vier und mehr Lymphknoten. Weitere Studien widmeten sich dem Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie bei nodalnegativen Frauen, von denen nicht alle eine gute Prognose haben. Mindestens die nodalnegativen Frauen, die einen negativen Hormonrezeptorgehalt des Tumors haben, sind in der Prognose den lymphknotenpositiven Patientinnen gleichzusetzen (158).

Von 1981 bis 1985 wurden in der Ludwig-Studie V 1275 nodalnegative Patientinnen mit einem Zyklus CMF und Leukovorin, 36 Stunden nach Mastektomie und am 8.Tag parenteral appliziert, gegen einen chirurgischen Kontrollarm von 1453 Frauen verglichen. Es zeigte sich in den 4-Jahres-Überlebensraten ein signifikant besseres Überleben für die mit Chemotherapie behandelten Frauen (77% versus 73%). Dieses Ergebnis war für

prä- wie auch für postmenopausale Patientinnen gleich und deutlicher für Östrogenrezeptor-negative Frauen (66).

1989 wurden die Ergebnisse des NSABP-Protokolls B 13 veröffentlicht. Hier wurden 339 lymphknotennegative Frauen mit negativem Östrogenrezeptor mit adjuvanter Zytostase therapiert. Sie erhielten 12 Zyklen Methotrexat, Fluorouracil und Leukovorin. Kontrolliert wurde diese Gruppe mit 340 allein chirurgisch behandelten Frauen. Es zeigte sich in den 4-Jahres-Ergebnissen kein Unterschied im Gesamtüberleben (87% versus 86%), wohl aber ein signifikanter Unterschied im metastasenfreien Überleben (80% für die chemotherapierten Frauen gegen 71% der Kontrollgruppe). Auffallend war, dass dieser Effekt für jüngere Patientinnen (<49 Jahre) mit nur 66% rezidivfreiem Überleben geringer ausgeprägt ist als für ältere Frauen (>49 Jahre) mit 78% rezidivfreiem Überleben nach 4 Jahren (43).

Eine weitere Studie aus Mailand zeigte in den 7-Jahres-Ergebnissen einen Gewinn für nodalnegative Östrogenrezeptor-negative Frauen, welche mit 12 Zyklen CMF behandelt wurden im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (85% versus 42% für das rezidivfreie Überleben und 88% versus 58% für das Gesamtüberleben). Diese Ergebnisse waren nicht unterschiedlich für prä- bzw. postmenopausale Patientinnen.

Zusammen mit dem NSABP B13 Protokoll und vier anderen Studien wurde diese Milano-Studie 1990 auf einer Konsensus-Konferenz des NCI (National Cancer Institute) diskutiert (11).

Januar 1992 wurde im Lancet die zweite große Metaanalyse adjuvanter Therapiemaßnahmen beim Mammakarzinom vorgestellt. Sie umfasst 75.000 Frauen aus 133 randomisierten Studien. Ein überraschendes Ergebnis dieser Studienausswertung war vor allem, dass der eindeutige Gewinn hinsichtlich der Überlebensrate durch eine Chemotherapie nach 10 Jahren noch größer war als nach 5 Jahren (34). Bei einer Unterteilung der Studien nach solchen mit prolongierter Polychemotherapien nach Studien mit prä- oder perioperativer

Chemotherapie und nach Studien mit prolongierter Monochemotherapie zeigte sich, dass eine prolongierte Polychemotherapie den größten therapeutischen Effekt besitzt. Bei einem Vergleich der Dauer der Langzeit Chemotherapie zwischen durchschnittlich 6 und durchschnittlich 16 Monaten war kein signifikanter Unterschied erkennbar. Bei dem rezidivfreien Überleben macht sich der Unterschied hauptsächlich während der ersten 5 Jahre bemerkbar (58,8% für Polychemotherapie versus 49,6% Kontrolle), danach nimmt der Zugewinn weder zu noch ab. Anders ist das Ergebnis bei dem Gesamtüberleben. Die typische Senkung des jährlichen Sterberisikos im 5. Jahr mit 3,2% hat sich im 10. Jahr auf 6,3% verdoppelt. Der Einfluss der Polychemotherapie ist also nach 10 Jahren weitaus deutlicher als nach 5 Jahren. Insgesamt betrachtet ergibt sich eine statistisch signifikante Tendenz in Richtung einer besseren Wirkung der Polychemotherapie bei jüngeren Frauen als bei älteren Frauen. Dies gilt für das rezidivfreie Überleben als auch - etwas schwächer ausgeprägt - für das Gesamtüberleben. Aber selbst bei der älteren Gruppe verzögert die Polychemotherapie das Auftreten von Rezidiven noch signifikant um 20% und verringert die Mortalität um 13% (34).

Diese zweite Metaanalyse umfasst die größte Anzahl randomisierter Studien, die jemals zusammengetragen wurde, um den Einfluss von therapeutischen Maßnahmen auf den Langzeitverlauf zu ermitteln. Daher kann die hochsignifikante Wirkung der Polychemotherapie auf den 10-Jahres-Verlauf glaubwürdig dargetan werden. Insgesamt gesehen deuten die Ergebnisse darauf hin, dass je größer das Risiko eines Rezidivs im Einzelfall ist, desto größer ist auch der absolute Nutzen der adjuvanten Chemotherapie.

2.4.7 Neoadjuvante Chemotherapie

2.4.1.4. Allgemeine Grundlagen

Die präoperative Chemotherapie hat mittlerweile einen festen Stellenwert in der Behandlung des Mammakarzinoms. Dennoch muss die Rolle neuer Zytostatika, insbesondere der Taxane, ebenso wie ihr optimales Applikationsprotokoll noch

abschließend definiert werden. Auch die Etablierung prädiktiver Faktoren steht noch aus. Erste Daten zur Effektivität einer primären antiöstrogenen Behandlung lassen auf einen weiteren viel versprechenden Therapieansatz hoffen, welcher derzeit jedoch noch als experimentell betrachtet werden muss.

Im Folgenden soll der aktuelle Stand der neoadjuvanten Systemtherapie des Mammakarzinoms ebenso dargestellt werden, wie die noch offenen Fragen zu dieser Therapieform und die Studienprotokolle, welche diese hoffentlich im Laufe der nächsten Jahre beantworten werden.

Nachdem die Therapie des Mammakarzinoms in der ersten Hälfte dieses Jahrhunderts durch radikale Operationen geprägt war, sind aktuelle Therapiestandards durch die Einbettung der operativen Therapie in ein Gesamtkonzept aus chirurgischen, strahlentherapeutischen und medikamentösen Maßnahmen gekennzeichnet. Durch den Einsatz der adjuvanten endokrinen und zytostatischen Therapie, die Entwicklung neuer Zytostatika und deren Applikationsschemata hat sich die Prognose des Mammakarzinoms so deutlich gebessert; dass die Indikation zur adjuvanten Brustkrebstherapie mittlerweile (Konsensustreffen St. Gallen 1998) auf alle Patientinnen mit einem Rezidivrisiko von über 10% erweitert wurde.

Ausgehend von der Erkenntnis, dass die meisten Patientinnen von einer endokrinen oder zytostatischen Therapie profitieren (3,4), entwickelte sich das Konzept, die systemische Therapie zur Optimierung der Tumorkontrolle als präoperative, d.h. primär neoadjuvante Behandlungsmaßnahme des Mammakarzinoms einzusetzen.

2.4.1.5. Rationale für die primäre neoadjuvante Therapie des Mammakarzinoms

Verschiedene Überlegungen sprechen für die Durchführung einer neoadjuvanten Systemtherapie beim Mammakarzinom.

Aus tumorbiologischer Sicht stellt die neoadjuvante systemische Therapie ein viel versprechendes Verfahren dar: Um das Auftreten zytostatika-resistenter Zellklone in einer wachsenden Tumorzellpopulation zu begrenzen, erscheint eine frühestmögliche Zerstörung vorhandener Tumorzellen durch eine präoperative Systemtherapie sinnvoll (8). Tierexperimente konnten belegen, dass sich die chemotherapeutische Behandlung vor der operativen Sanierung eines Karzinoms sowohl auf die Tumorkinetik als auch das Überleben positiv auswirkte (6).

Entsprechend hofft man, mittels neoadjuvanter Chemotherapie das Überleben von Mammakarzinompatientinnen durch die frühzeitige Eliminierung okkulten Metastasen zu verbessern. Ein großer Vorteil der neoadjuvanten Systemtherapie liegt in der Möglichkeit, das Ansprechen des individuellen Karzinoms auf die normalerweise erst postoperativ verabreichte Medikation zu überprüfen. Schließlich wird eine höhere Effektivität der eingesetzten Substanzen bei intakter Gefäßversorgung des Tumorbettes, wie sie nur präoperativ gewährleistet ist, postuliert.

Für die Patientin steht oftmals das Ziel des Brusterhaltes im Vordergrund, welcher durch eine präoperative medikamentöse Reduktion des Tumolvolumens deutlich erleichtert wird. Lokal fortgeschrittene und inflammatorische Mammakarzinome gelten schon seit längerem als Indikationen zur neoadjuvanten Chemotherapie, da bei solchen Befunden die Operabilität oft erst durch die Systemtherapie gewährleistet werden kann.

Vor Einleitung einer primär systemischen Brustkrebstherapie muss das Vorliegen eines invasiven Karzinoms histologisch gesichert werden. Hier ist die Durchführung von sonographisch oder mammographisch gesteuerten Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsien das Mittel der Wahl: Die Stanzbiopsie hat in

erfahrenen Händen eine Treffsicherheit von über 90% (11) und erlaubt über den Malignitätsnachweis hinaus die Beurteilung der histologischen Tumorklassifikation und des Tumorgrading. Eine rein zytologische Sicherung der Tumordiagnose im Sinne einer Feinnadelaspiration ist aus Gründen der diagnostischen Sicherheit weniger geeignet.

Am Stanzzyylinder können auch immunhistologische (z.B. erbB2-Expression), molekularbiologische und/oder DNA-zytometrische Untersuchungen (Ploidie, S-Phase) durchgeführt werden. Mit Ausnahme der Bestimmung des Hormonrezeptorstatus vor Einleitung einer präoperativen endokrinen Therapie ist die Analyse solcher Faktoren derzeit allerdings noch von rein akademischem Interesse; die Etablierung prädiktiver Marker für die Chemotherapie ist eines der Hauptanliegen der Mammakarzinomforschung.

Im Allgemeinen werden 4-6 Zyklen der neoadjuvanten Therapie unter regelmäßiger Kontrolle der Tumorgröße durchgeführt. Die meisten Protokolle beruhen auf Anthrazyklinhaltigen Schemata; aktuelle Studien (Abb.1) prüfen auch den neoadjuvanten Einsatz der Taxane. Ob die verschiedenen Substanzen in Kombination oder sequentiell effektiver sind, wird ebenso noch geprüft.

Die Durchführung einer Mammografie zu Therapiebeginn und vor operativer Sanierung gilt als Standard. Sind mammographisch ausgedehnte Mikroverkalkungen als Zeichen einer großen in situ Komponente des Mammakarzinoms darstellbar, ist der Einsatz einer präoperativen Chemotherapie kritisch zu hinterfragen: Eine solche in situ Komponente bildet sich unter neoadjuvanter Chemotherapie erfahrungsgemäß nur schlecht zurück. Zur Beurteilung des Tumolvolumens im Therapieverlauf hat sich die Kombination von klinischer und sonographischer Untersuchung zu jedem Zyklus bewährt. Der Einsatz von Magnetresonanzmammographie (MRM) oder Positronen-Emissionstomographie (PET) zur Verlaufskontrolle einer Brustkrebserkrankung

gilt derzeit noch als experimentell, könnte jedoch in Zukunft von klinischer Relevanz sein.

Zeichnet sich eine Resistenz des Mammakarzinoms gegen die präoperative Chemotherapie ab, sollte die Therapie abgebrochen und die Patientin zügig der Operation zugeführt werden. In diesen Fällen muss in der postoperativen Behandlung dann gezielt auf andere Substanzgruppen, so zum Beispiel die Taxane, zurückgegriffen werden.

2.4.1.6. Präoperative Chemotherapie – Neue Ansätze

Eine der derzeit interessantesten Fragestellungen ist, ob der Einsatz von Taxanen, welche in der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms eine hervorragende Wirksamkeit bewiesen haben, die Effektivität einer neoadjuvanten Therapie weiter steigern kann. Die größten internationalen Studien zu diesem Thema sind die amerikanische NSABP-B27, welche im April 1999 abgeschlossen wurde, sowie die europäische ECTO-Studie (European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer). In Deutschland laufen noch zwei weitere Studien, welche die Effektivität der Taxane in sequentiellen Applikationsprotokollen überprüfen: Zum einen eine von der Münchner Frauenklinik initiierte Untersuchung, zum anderen das aktuelle GEPARDUO-Protokoll der GABG (German Adjuvant Breast Cancer Group) (Abb. 1).

Abb. 1:

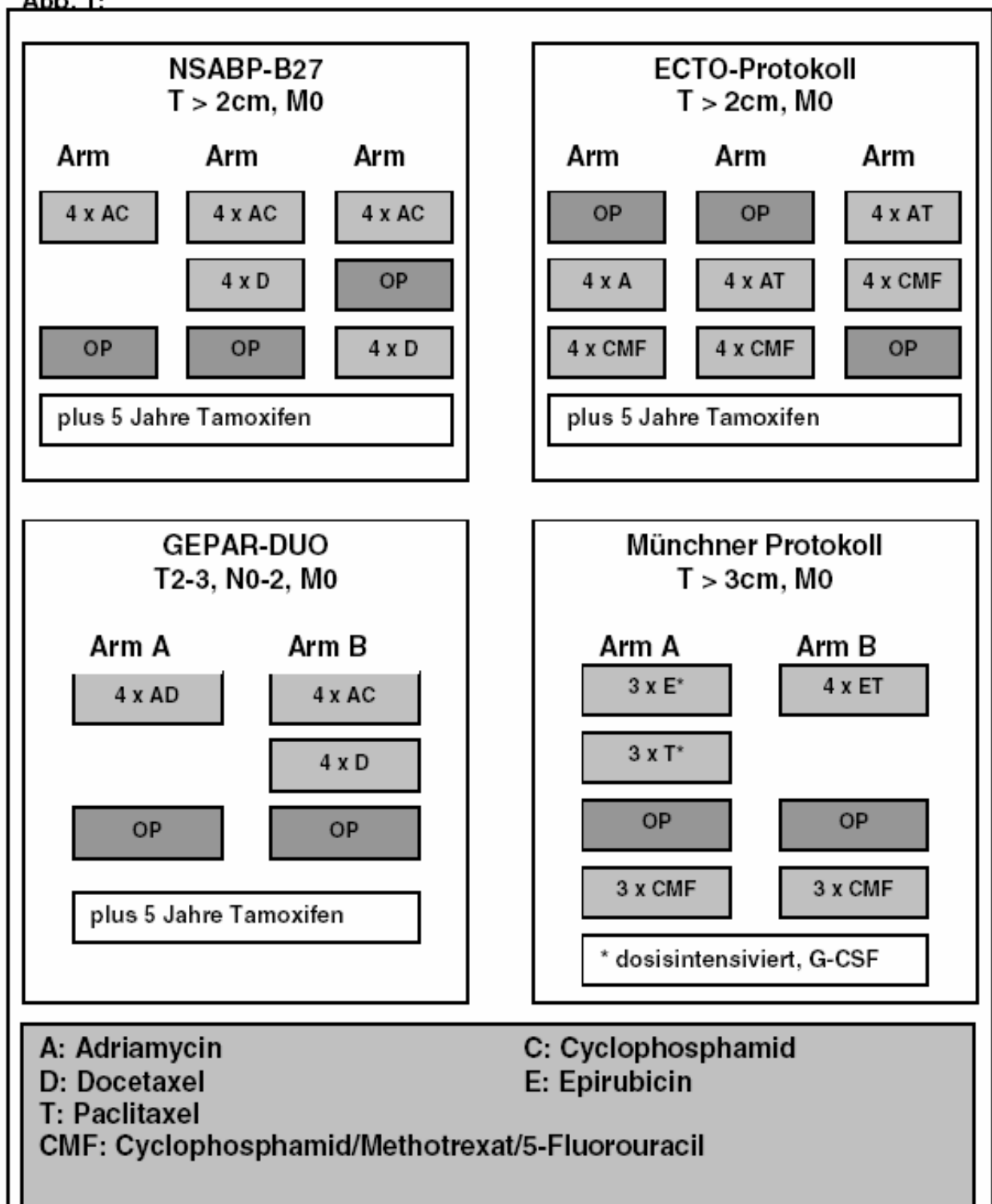


Abbildung 1 Studienübersicht

2.4.1.7. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18

Die bislang größte Studie zur neoadjuvanten Chemotherapie wurde von Fisher et al. im Rahmen des National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project 1988 initiiert (NSABP-B18). Bei mehr als 1500 Patientinnen mit Mammakarzinomen T1-3, N0-1 wurde die prä- und postoperative Gabe von 4 Zyklen Adriamycin/Cyclophosphamid randomisiert verglichen. Die Ergebnisse konnten den Stellenwert der präoperativen Chemotherapie in der Behandlung des Mammakarzinoms auf internationaler Ebene festigen: In 80% der neoadjuvant behandelten Patientinnen ließ sich eine Größenreduktion des Tumors, in 36% eine komplette klinische und in 9% eine komplette histopathologische Remission verzeichnen. Entsprechend stieg die Rate an brusterhaltenden Operationen um insgesamt 12% gegenüber dem Kontrollkollektiv. Besonders hinzuweisen ist auf die Ergebnisse bei Frauen mit Tumoren ≥ 5 cm: Hier konnte die Rate der brusterhaltenden Operationen durch die präoperative Chemotherapie um 175% gesteigert werden!

Bezüglich des Auftretens von loko-regionären Rezidiven ergaben sich im Rahmen 5-jähriger Verlaufskontrollen keine signifikanten Unterschiede zwischen neoadjuvant und adjuvant behandelten Patientinnen. Die lokale Kontrolle der Erkrankung wurde somit durch das Verschieben der chirurgischen Sanierung zugunsten der Chemotherapie nicht beeinträchtigt. Auch im Hinblick auf die systemische Tumorkontrolle unterschied sich die rezidivfreie und Gesamtüberlebenszeit der neoadjuvant therapierten Frauen in der NSABP B-18 Studie nicht vom Kontrollkollektiv.

Studiendesign

NSABP B-18

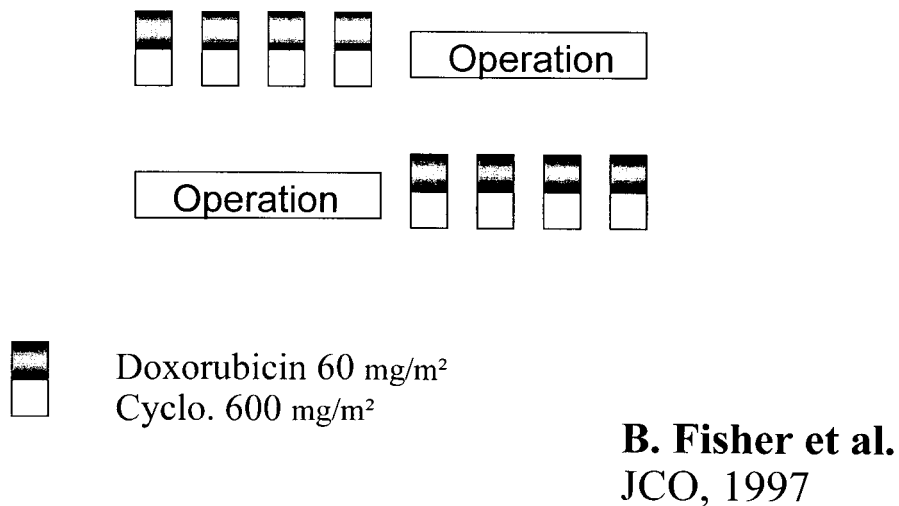


Abbildung 2 NSABP B-18

In der folgenden Tabelle werden die verschiedenen Studienarme bezüglich der Überlebensrate (9-JÜR), krankheitsfreies Überleben (DFS), Rezidivrate, brusterhaltenden Therapien (BET + Radiatio), und des Lymphknotenstatus verglichen.

NSABP B-18	<i>Chemo präoperativ</i>	<i>Chemo postoperativ</i>
Follow up	9 Jahre	
9- JÜR	69%	70 %
DFS	55	53
Rezidivrate	10,7	7,6 (nicht signifikant)
BET + Radiatio	67.8%	59.8%
N Status	41%	57%

Fazit

Mit der B-18 Studie des National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects (NSABP) wurde gezeigt, dass die präoperative primäre Behandlung mit 4 Zyklen Doxorubicin / Cyclophosphamid (AC) gefolgt von der Operation dem Vorgehen Operation gefolgt von Chemotherapie bezüglich der Überlebensrate ebenbürtig ist.

Hinsichtlich der Rate an brusterhaltender Therapie unterscheiden sich beide Konzepte zugunsten der primären präoperativen neoadjuvanten Chemotherapie.

2.4.1.8. German Preoperative Adriamycin Docetaxel Study Group (GEPARDO-Studie)

Primäres Zielkriterium der Studie war die Bestimmung der Rate pathologisch kompletter Remissionen nach einer präoperativen, dosis-intensivierten Chemotherapie mit Adriamycin und Docetaxel mit oder ohne Tamoxifen bei Patientinnen mit operablem Mammakarzinom. Sekundäre Zielkriterien waren die Bestimmung der Rate klinischer kompletter und partieller Remissionen, brusterhaltender Operationen, die Nebenwirkungen der Chemotherapie mit oder ohne Tamoxifen. Die Patientinnen mussten folgende Kriterien für eine Studienteilnahme erfüllen: operables Mammakarzinom ($T \geq 3\text{cm}$ N0-2), mittels core-cut oder Inzisionsbiopsie histologisch bestätigte Diagnose und eine mit Mammographie oder Ultraschall oder MRT messbare Läsion der Brust. Nach schriftlicher Einwilligung zur Studie wurde die Patientin zu einem der Studienarme randomisiert. Alle Patientinnen erhielten 4 Zyklen einer Kombinationschemotherapie mit Adriamycin 50 mg/m^2 (15-min i.v. Infusion) und Docetaxel 75 mg/m^2 (1-h i.v. Infusion. Patientinnen der Gruppe I erhielten ab dem 1. Tag der Chemotherapie zusätzlich Tamoxifen $30\text{ mg p.o. 1 x täglich}$ während Patientinnen der Gruppe II nur die Chemotherapie erhielten. Die Zyklen wurden alle 14 Tage wiederholt, so dass 8 Wochen nach Therapiebeginn die Operation durchgeführt werden konnte. Die Operation bestand aus der Entfernung des verbliebenen Tumors (Brusterhaltende Therapie oder Mastektomie) und einer Axilladisektion. Hatte keine Größenreduktion des Tumors stattgefunden, war die weitere Therapie nicht vorgeschrieben, es sollte jedoch das Follow up entsprechend dem Protokoll fortgeführt werden. Im Falle einer partiellen oder kompletten Remission, sollte eine Bestrahlung der Restbrust nach Brusterhaltender Therapie erfolgen und alle Patientinnen über 5 Jahre mit Tamoxifen behandelt werden. Das klinische Ansprechen wurde nach jedem Zyklus bestimmt, bildgebend sollte es zwischen dem 4. Zyklus und der Operation mit der Methode bestimmt werden, die am besten für eine Verlaufsbeurteilung geeignet erschien.

Studiendesign

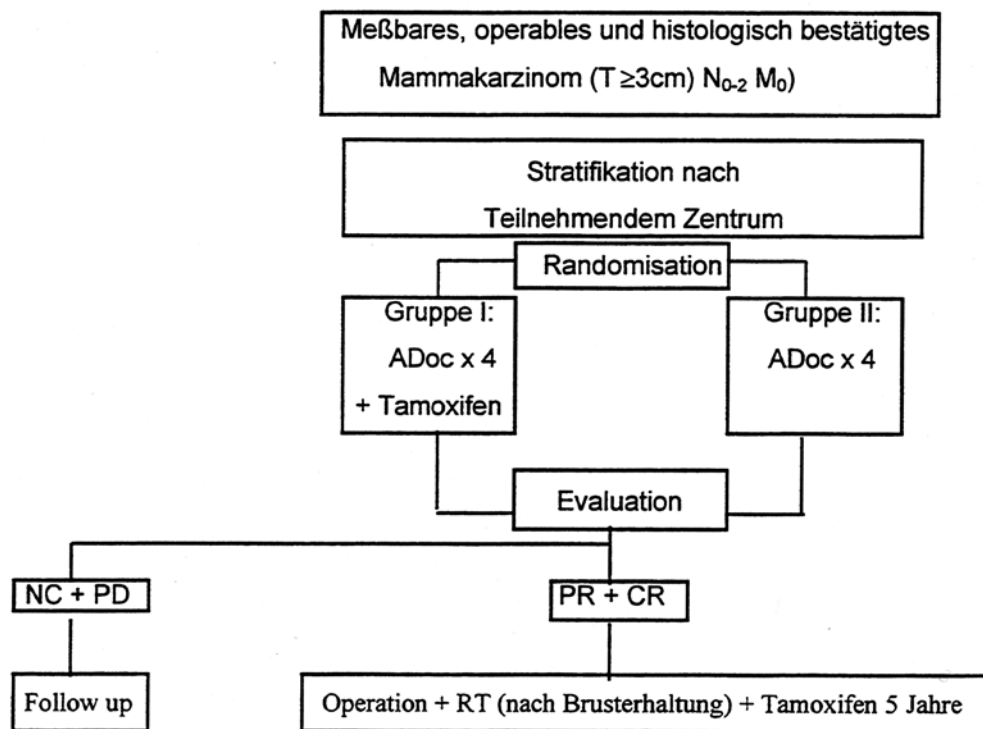


Abbildung 3 GEPARDUO Design

Einschlusskriterien

- Schriftliche Einverständniserklärung und gegebene Compliance der Patientin für Behandlung und Follow Up
- Einseitiges, histologisch gesichertes (Core oder Tru-Cut, FNP nicht ausreichend) Mammakarzinom
- Zweidimensional messbares Mammakarzinom (Mammographie oder Ultraschall oder MRT)
- Brusttumor ≥ 3 cm, (Bei Pt. Mit multifokalem oder multizentrischem Mammakarzinom soll der größte Durchmesser gemessen werden)
- Alter als 18 Jahre und jünger als 70 Jahre
- Karnofsky Index $\geq 70\%$
- Lebenserwartung von mind. 10 Jahren

- Adäquate hämatologische, renale und hepatische Funktion (Leukozyten > 4000, Thrombozyten > 100000, Bilirubin, Kreatinin i.S. , und Transaminasen im Normbereich)
- Normale Herzfunktion mit LVEF \geq 70% (Echokardiographie oder MUGA-scan)
- Gewebekblock für zentrale Her2-Bestimmung (FISH) verfügbar
- Negativer Schwangerschaftstest und ausreichende nicht hormonelle Kontrazeption für potentiell gebärfähige Frauen

Ausschlusskriterien

- Mammakarzinom T4, oder inflammatorisch
- Metastasen
- Vorangegangene Chemotherapie jeglicher Indikation
- Vorangegangene Radiotherapie oder Operation wegen Brustkrebserkrankung (die diagnostischen Eingriffen wurden ausgeschlossen)
- schwanger oder stillend (adäquate, nicht hormonelle Konzeptionsverhütung bei potentiell gebärfähige Frauen)
- Bestehende motorische oder sensorische Neurotoxizitäten (\geq Grad 2 WHO)
- Andere schwere Krankheiten wie Herzinfarkt oder Angina Pectoris, psychiatrische Krankheiten, unkontrollierte Infektionen u.a.
- Andere Krebserkrankung als Mammakarzinom, oder nicht invasiven Mammaerkrankungen wenn das krankheitsfreie Intervall kürzer ist als 10 Jahre
- Aktuelle Behandlung mit Sexualhormonen (Behandlung muss vor Studieneintritt gestoppt werden)
- Behandlung mit einer anderen Krebstherapie
- Bekannte Hypersensibilität mit den Studienmedikamenten
- Männliche Patienten

In den folgenden Tabellen werden die sowohl Patientencharakteristik, als auch das Auftreten von Unverträglichkeiten zwischen den beiden Studienarmen unterschieden.

GEPARDUO	ADocT	ADoc
Alter < 35 J	9 (7.4)	10 (8.0)
TumorgroÙe ≥ 5 cm	28 (23.0)	30 (23.8)
Nodalstatus positiv	64(52.5)	58 (46.0)
Grading 3	56 (45.9)	45 (35.7)
ER-Status negativ	41 (33.6)	39 (31.0)
PR-Status negativ	44 (36.0)	44 (34.9)
pt	122	128
BET	83 (68,6 %)	88 (69,8%)
pCR	11 (9,1%)	13% (10,3/126)
Anämie		
G I/II	78 (65%)	75 (60%)
G III/IV	3 (2.5%)	3 (2.5%)
Neutropenie		
G I/II	34 (28.3%)	41 (32.8%)
G III/IV	38 (31.7%)	28 (22.4%)
Thrombopenie		
G I/II	9 (7.5%)	13 (10.4%)
G III/IV	2 (1.7%)	0
Mukositis		
G I/II	96 (80%)	101 (81.5%)
G III/IV	5 (4.2%)	4 (3.2%)
Allergische Reaktionen		
G I/II	14 (11.7%)	9 (7.3%)
G III/IV	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Nägel / Haut		
G I/II	85 70.8%)	89 (71.8%)
G III/IV	8 (6.7%)	3 (2.4%)
Infektionen		
	44 (36.7%)	55 (44.4%)
	8 (6 .7%)	2 (1.6%)

Fazit

Die Pilotphase der GEPARDO-Studie lieferte Daten, nach denen sich vier Zyklen Doxorubicin / Docetaxel +- Tamoxifen als effektiv und wenig toxisch erweisen.

Insgesamt waren in die Pilotstudie 42 Brustkrebspatientinnen mit einem Durchschnittsalter von 50 Jahren eingeschlossen. Die Tumorgöße betrug median 4 cm und der Allgemeinzustand wurde als gut beschrieben (Karnofsky Index ≥ 70 %). 71 % der Patientinnen hatten einen axillären Lymphknotenbefall. Kardiologische Auffälligkeiten wurden nicht dokumentiert.

Die hohe antineoplastische Aktivität von Docetaxel schlug sich in hohen Ansprechraten nieder. Die klinische und ultrasonographische Responserate lag bei 93% respektive 67%.

Bei 2 Patientinnen war auch histologisch kein Tumor mehr nachweisbar. Die Verträglichkeit war gleichfalls gut. Es trat keine Grad-4- Toxizität auf. Außer der Alopezie wurde kaum Grad-3- Unverträglichkeiten beobachtet. Wichtig für die Kombinationsfähigkeit beider Substanzen sind das Fehlen jeglicher Kardiotoxizität und die Tatsache, dass keine Flüssigkeitsretention beobachtet wurde. Die Hämatotoxizität -Leuko- bzw. Neutropenie -konnte durch G-CSF- Support vermieden werden.

2.4.1.9. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-27

Studiendesign

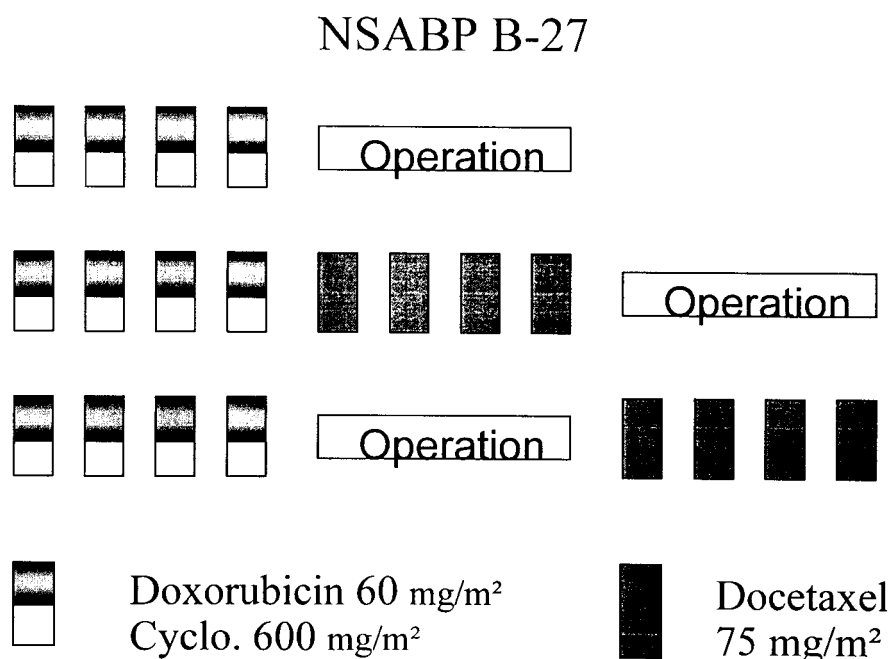


Abbildung 4 Studiendesign NSABP B-27

Einschlusskriterien

- Einseitiges, histologisch gesichertes (Core oder Tru-Cut, FNP nicht ausreichend) Mammakarzinom
- Der Tumor muss palpabel sein, und muss entweder in Brust oder in der Brust und ipsilateralen Achselhöhle begrenzt werden. Für Patienten mit klinisch negativen axillären Lymphknoten (N0) muss die primäre Tumor-Größe > 1cm (T1c - T3) sein. Für Patienten mit klinisch positiven axillären Lymphknoten ist jede primäre Tumor-Größe (T1-3) annehmbar.
- Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren,

- Der Abstand zwischen zytologischer oder histologischer Diagnose des Brustkrebses und der Randomisation darf nicht länger als 63 Tage sein.
- Patienten mit Knochenschmerz sind für die Einbeziehung in der Studie geeignet, wenn szintigraphische oder röntgenologische Untersuchungen keine Metastasen nachgewiesen haben. Suspekte Befunde müssen als gutartig durch Röntgen, MRT, oder Biopsie bestätigt werden.
- Patienten mit vorherigen Karzinomerkrankungen sind geeignet, wenn sie für 10 Jahre oder länger krankheitsfrei gewesen sind. Patienten mit Hautkarzinom oder Carcinoma in situ der ipsilateralen oder kontralateral Mamma, die effektiv behandelt worden ist.
- Adäquate hämatologische, renale und hepatische Funktion
- Schriftliche Einverständniserklärung und gegebene Compliance der Patientin

Ausschlusskriterien

- Männlich, schwanger oder stillend
- Ulzeration, Erythem, Infiltration der Haut, peau d'orange, oder Hautödeme jeder Größe
- Patienten mit benigner Hyperbilirubinämie
- Bilateraler Malignität oder malignitätsverdächtiger Tumor in der kontralateralen wenn es mit Biopsie nicht ausgeschlossen worden ist. Suspekte Knoten in der kontralateralen Achselhöhle oder supra- bzw. infra-klavikulär. Patienten in diesen Fällen werden als ungeeignet betrachtet, wenn durch Biopsie die Malignität nicht ausgeschlossen wurde.

- Vorangegangene Chemo-/ Immun- oder Strahlentherapie jeglicher Indikation.
- laufende Behandlung mit Geschlechtshormonen (muss vor der Randomisation beendet werden)
- Nichtbösartige systemische Erkrankungen (kardiovaskulär, renal, hepatisch, usw.) die eine Behandlungsoption nicht zulassen würden.
- Aktive Herzkrankheit, die den Gebrauch von Adriamycin ausschließen würde. Das schließt ein:
 - Jeden undokumentierten Herzinfarkt
 - Behandlungsbedürftige Angina pectoris
 - Dokumentierte kongestive Herzerkrankung
 - Patienten mit Arrhythmie sind geeignet, wenn die Arrhythmie keine kardiale Dysfunktion hervorruft.
 - Klappenvitium mit dokumentierter Herzfunktionsstörung
 - Patienten mit Herzvergrößerung im Röntgen-Thorax, oder ventrikuläre Hypertrophie auf EKG, mit LVES ≤ 45
 - nicht eingestellte Hypertonie
- Psychiatrische Erkrankungen oder Drogenabhängigkeiten, welche die Patienteninformation und Einverständniserklärung beeinträchtigt

Die NSABP-Studie B-27 hat den Stellenwert einer zusätzlichen Taxotere-Gabe zu Adriamycin + Cyclophosphamid in der Adjuvanttherapie des Mammakarzinoms untersucht. Beim San Antonio Breast Cancer Symposium wurden die Ergebnisse für die sekundären Studienendpunkte vorgestellt.

Die NSABP-Studie B-18 hat ergeben, dass der Zeitpunkt der adjuvanten Chemotherapie (prä- versus postoperativ) mit Adriamycin + Cyclophosphamid (AC) keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben hat. Mit der zusätzlichen Gabe eines Taxans ist eine erhöhte Wirksamkeit zu erwarten und damit stellt sich die Frage, ob im Rahmen eines derartigen Kombinationsschemas der Zeitpunkt der Taxan-Applikation für das progressionsfreie Überleben von Bedeutung ist. Dies zu untersuchen war primäre Zielsetzung der NSABP-Studie B-27. Weiters sollte diese Studie untersuchen, ob die zusätzliche Gabe eines Taxans (Taxotere)

die Antitumorwirkung verbessert und die Chance für eine brusterhaltende Operation erhöht.

Methodik und Patienten

In der Studie wurden 2.411 Patienten mit primärem Mammakarzinom randomisiert drei unterschiedlichen Therapiestrategien zugeordnet: präoperative Gabe von 4 x AC alleine, präoperative Gabe von 4 x AC + 4 x Taxotere, präoperative Gabe von 4 x AC und postoperative Therapie mit 4x Taxotere. Die Therapie mit Tamoxifen wurde in allen drei Studienarmen präoperativ begonnen.

Die eingeschlossenen Patientinnen waren zu über 80% im Alter unter 60 Jahre. Die mittlere Tumorgroße betrug im Mittel 4,5cm. Ein Lymphknotenbefall war bei einem Drittel der Patientinnen nachzuweisen. Eine brusterhaltende Operation erschien bei Aufnahme in die Studie bei der Hälfte der Patientinnen möglich. Deutlicher Vorteil zugunsten der Kombination bei CR Zur Toxizität ist zusammenfassend festzuhalten, dass mit der AC-Therapie (n=2.400) 2 Todesfälle in Zusammenhang gebracht wurden, verglichen mit 6 Todesfällen unter der Kombination mit Taxotere (n = 1.494. Grad-4-Toxizitäten waren unter AC bei 10% zu beobachten, unter der Kombination mit Taxotere bei 24%.

Zum Zeitpunkt der Operation war in der AC-Gruppe eine klinische Ansprechrate von 86% nachzuweisen, verglichen mit 91% unter AC + Taxotere (Tab.).

NSABP-Studie B-27		
	AC	AC + Taxotere
Klinisch CR + PR	86%	91%
Klinisch CR	40%	65%
Pathologisch CR	13,7%	25,6%
Lymphknoten negativ	51%	58%
Mastektomie	38%	37%

Tab.: Ergebnisse für die sekundären Endpunkte der NSABP-Studie B-27

Abbildung 5 NSABP B-27 vorläufige Ergebnisse

Fazit

Ein deutlicher Vorteil zugunsten der Kombination zeigte sich bezogen auf die Häufigkeit kompletter Remissionen (65% versus 40%). Auf die Operationsstrategie hatte die zusätzliche Gabe von Taxotere keinen entscheidenden Einfluss. In der AC + Taxotere Gruppe wurde bei 37% eine Mastektomie durchgeführt, in der AC-Gruppe bei 38%. Die pathologische Beurteilung ließ einen signifikanten Vorteil zugunsten der Taxotere-Kombination erkennen, d.h. im Vergleich zu AC konnte die Rate kompletter Remissionen (kein Tumor oder nur DCIS) fast verdoppelt werden (13,7% versus 25,6%). Die pathologische Evaluierung des Lymphknotenstatus ergab für die AC + Taxotere-Kombination in 58% der Fälle einen negativen Befund, verglichen mit 51% für AC alleine.

Bemerkenswert erscheint, dass der Lymphknotenstatus mit dem Ansprechen des Primärtumors korrelierte. War pathologisch eine CR nachzuweisen, fanden sich nur bei 13% positive Lymphknoten. Eine klinisch diagnostizierte CR war hingegen in 55% der Fälle mit einem Lymphknotenbefall vergesellschaftet. Im Vergleich zu einer klinischen PR (61% positiv) oder stabilen Erkrankung (59% positiv) bedeutete dies nur einen geringfügigen Vorteil. Die Kombination von AC-Docetaxel hat nicht nur zu einer Erhöhung der pCR-Rate schlechthin, sondern zu einer Verdoppelung gegenüber dem AC-Arm (13,7 %) geführt.

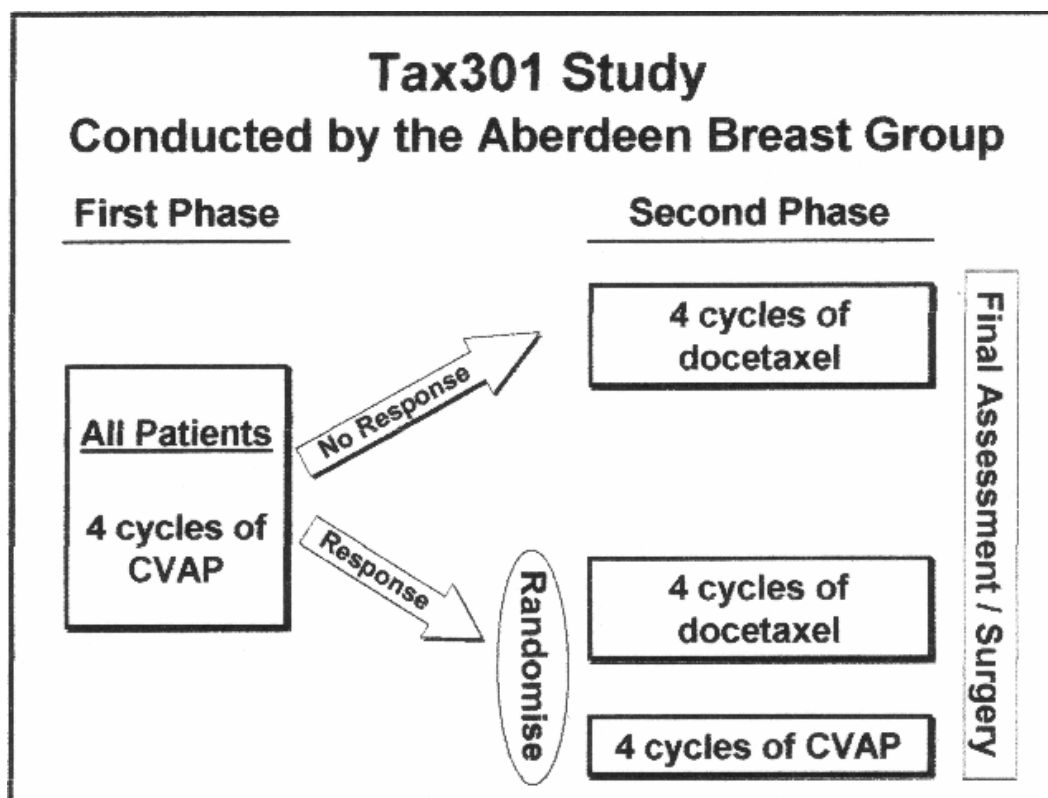
Erste Ergebnisse der NSABP-B-27- Studie belegen, dass das Taxan Docetaxel (Taxotere®) die präoperative Chemotherapie bei Patientinnen mit operablem Mamma-Ca bereichert, so Raab. In dieser Phase-III-Studie des US-amerikanischen National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project wird bei über 2000 Patientinnen mit operablem Mamma-Karzinom eine präoperative Chemotherapie mit vier Zyklen Doxorubicin plus Cyclophosphamid gegen eine zunächst gleiche aber im Anschluss um vier Zyklen des Taxans erweiterte Therapie geprüft.

Nach einer ersten Auswertung der Daten hatten 26 Prozent der mit dem Taxan behandelten Frauen eine pathologisch gesicherte Komplettremission, das heißt, der Brusttumor hatte sich vollständig zurückgebildet. Das war jedoch nur bei 14 Prozent der Frauen in der Vergleichsgruppe der Fall. Eine pathologisch gesicherte Komplettremission wird als wichtiger prognostischer Marker für ein langfristiges krankheitsfreies Überleben diskutiert. Eine klinische Komplettremission hatten 65 Prozent der Frauen in der Taxan-Gruppe, aber nur 40 Prozent derjenigen in der Vergleichsgruppe. Außerdem: Nur 40,5 Prozent der Frauen aus der Taxan-Gruppe hatten einen positiven axillären Lymphknotenbefund. Das waren deutlich weniger Frauen als in der Vergleichsgruppe (48,5 Prozent).

Allerdings: In der Taxan-Gruppe hatten 40 Prozent der Frauen toxische Nebenwirkungen der WHO Grade drei und vier, jedoch nur 23 in der anderen Gruppe. Gemessen an dem Nutzen der Therapie sei dies jedoch durchaus vertretbar.

2.4.1.10. Aberdeen- Breast cancer Studie

Studiendesign



Dr. Hutcheon und Mitarbeiter wollten prüfen, ob neoadjuvant Chemotherapie mit Docetaxel das gesamte Überleben verbessern würde. Für die Studie erhielten Frauen mit großem oder lokal fortgeschrittenem Brustkrebs (T2 größer als 4 cm, T3, oder T4) vier Zyklen von CVAP (Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Prednisolone) Chemotherapie. Patienten mit einer darauf folgenden vollständigen oder partiellen Remission wurden randomisiert, um entweder weitere vier Zyklen von CVAP oder vier Zyklen von Docetaxel zu erhalten. Alle Frauen, die auf die anfängliche CVAP Chemotherapie nicht reagierten, erhielten vier Zyklen von Docetaxel. Von 167 Pt. wurden 102 randomisiert. Das mediane Follow up war 38 Monate.

Es zeigte dass die klinische Responstrate und die komplette pathologische Responstrate im Docetaxel Arm höher war. Die klinische Responstrate war 94 Prozent in Frauen mit Docetaxel behandelt gegen 66 Prozent bei Frauen die zusätzlich weitere 4 Zyklen CVAP erhielten, während die pCR 34 Prozent und 18 Prozent für die zwei Gruppen waren.

Das dreijährige krankheitsfreie Überleben war 90 Prozent in der Docetaxel Gruppe und 77 Prozent in der CVAP Gruppe. Die 3-JÜR waren 97 Prozent für die Docetaxel und 84 Prozent für die CVAP Gruppe.

Folgende Tabelle vergleicht die beiden Studienarme hinsichtlich der Remissionsraten.

Aberdeen	Docetaxel	CVAP	Nicht randomisiert
cCR + cPR	94%	68%	51%.
pCR + pPR	78%	58%	36%.
pCR	34	18	
N pos.	43%	36%	40%
3-JÜR	97	84	
3-J DFS	90	77	
BET	67 %	48 %	
Leukopenie	48 %	59 %	
Neutropenie	60 %	69 %	

Grafik clinical Response

Fazit

Die Patienten welche randomisiert wurden, um Docetaxel zu erhalten, hatten auch einen höheren Anteil an Brusterhaltender Therapie.

Patientinnen, welche präoperativ CDVP- Taxotere erhielten hatten einen signifikanten Vorteil bezüglich 3- Jahresüberlebensrate, rezidivfreier 3- Jahresüberlebensrate, klinischer und pathologischer Ansprechrates sowie der Rate an brusterhaltender Therapie.

Diese Patientinnen hatten ein signifikant geringeres Auftreten von Leukozytopenien und Granulozytopenien als die Gruppe, welche 8 Zyklen Taxotere erhielten.

Diese Daten unterstützen den Gebrauch von neoadjuvant Anthracycline und Docetaxel in der Behandlung des großen und lokal fortgeschrittenen Mammakarzinoms.

2.4.1.11. German Preoperative Adriamycin Docetaxel Study Group (GEPARDUO- Studie)

In einer ersten Phase II a – Studie konnten wir die Durchführbarkeit einer dosisdichten Kombination von Adriamycin und Docetaxel (ADOC: Adriamycin 50mg/m² Docetaxel 75mg/m² q 14d _ 4 G-CSF) als präoperative Therapie beim Mammakarzinom demonstrieren (v.Minckwitz et al. J Clin Oncol 17:1999–2005 (1999)). In einer weiteren Phase II b – Studie mit 248 Patientinnen konnte gezeigt werden, dass bei operablen Tumoren die pathologische komplette Remissionsrate (PCR) von ADOC mit und ohne Tamoxifen bei 9.7% liegt (v.Minckwitz et al. J Clin Oncol 2001 in press. Methode: In der Studie soll die Äquivalenz des ADOC – Regimes mit einem sequentiellen Regime (AC-DOC: Adriamycin 60mg/m² Cyclophosphamid 600mg/m² q 21d _ 4 gefolgt von Docetaxel 100mg/m² q21d _ 4) vor der Operation bezüglich der pCR, Operabilität und Toxizität gezeigt werden.

Die Therapie erfolgt mit zwei der nach heutiger Kenntnis wirksamsten Medikamente (Adriamycin und Docetaxel), die in 90 % der Fälle zu einer deutlichen Rückbildung des Knotens führt. In den USA werden die Medikamente hintereinander gegeben (8 Behandlungstage im Abstand von jeweils drei Wochen). In Deutschland werden die Medikamente zusammen gegeben (4 Behandlungstage im Abstand von jeweils zwei Wochen).

Zielsetzung der Untersuchung:

- Verbesserung der Rückbildungsrate des Knotens
- Erhöhung der Zahl von brusterhaltenden Operationen
- Vergleich des amerikanischen mit dem deutschen Vorgehen

Einschlusskriterien

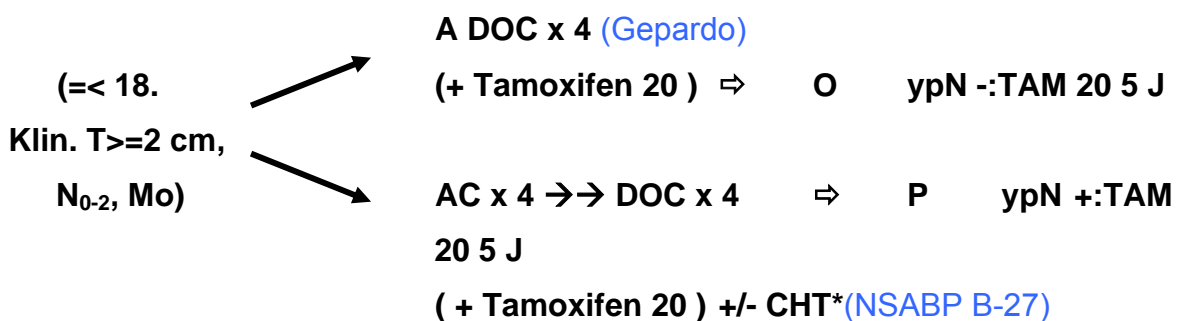
- Pre-Study-Screening laut Protokoll
- Einseitiges, histologisch gesichertes Mammakarzinom (Core oder Tru-Cut, FNP nicht ausreichend)
- Zweidimensional messbares Mammakarzinom (Mammographie oder Ultraschall oder MRT)
- Tumor ≥ 2 cm im größten Durchmesser (klinisch oder Bildgebend)
- Keine distalen Metastasen (Rö-Thorax, Knochenszintigraphie, US-Leber)
- Lebenserwartung ≥ 10 Jahre (Mammakarzinom-Erkrankung nicht berücksichtigt)
- Karnofsky Index $\geq 70\%$
- 18 Jahre oder älter
- Adäquate hämatologische, renale und hepatische Funktion
- Normale Herzfunktion (UKG oder MUGA-SCAN)
- Negativer Schwangerschaftstest und adäquate, nicht hormonelle Konzeptionsverhütung
- Schriftliche Einverständniserklärung und gegebene Compliance der Patientin und Follow Up
- Einverständnis von Patientin, Pathologen und Prüfarzt zur Weitergabe von Tumormaterial für zentrale Auswertung und Bestimmung prädikativer Faktoren

Ausschlusskriterien

- T4-Tumoren, zweiseitiges, metastasiertes Mammakarzinom
- Vorgegangene Therapie des Mammakarzinoms (Inzisionsbiopsie erlaubt)
- Vorgegangene Krebserkrankung mit einem Krankheitsfreien Intervall < 10 Jahre

- Vorangegangene Chemotherapie jeglicher Indikation
- Vorbestehende Neuropathie > Grad II (WHO)
- Aktive Infektion oder andere Erkrankungen, welche die Verträglichkeit der Therapie beeinflussen könnten
- laufende Behandlung mit Geschlechtshormonen (muss vor Start der systemischen Therapie beendet werden)
- Psychiatrische Erkrankungen oder Drogenabhängigkeiten, welche die Patienteninformation und Einverständniserklärung beeinträchtigt

GEPARDUO- Studiendesign



A DOC: Doxorubicin 50mg/m² I.V. q 14 d Docetaxel 75 mg/m² I.V. q 14 d

AC: Doxorubicin 60mg/m² I.V. q 21d Cyclophosphamid 600 mg/m² I.V. q 21d

DOC: Docetaxel 100mg/m² I.V. q 21 d

In der folgenden Tabelle werden sowohl Nebenwirkungen, als auch die Rate an brusterhaltender Therapie in den beiden Therapiearmen gegenübergestellt.

GEPARDUO	ADoc	AC-Doc
Patienten	395	
BET	71,85 %	79,75%
Neutropenie	39.8 %	69.3%
Übelkeit	6.3%	15.3%
Haut	5.2%	10.8%
Neurotoxizität	3.7%	7.4%

Fazit

Die bis dato vorhandenen Zwischenanalysen zeigen, dass die intensivierete Therapie (AC- DOC) die Anzahl der brusterhaltenden Operationen erhöht, bei gleichzeitigem Anstieg der Nebenwirkungen. Sie stellt eine effiziente Alternative dar, es sind allerdings die Langzeitergebnisse abzuwarten um eine endgültige Aussage machen zu können.

2.4.1.12. ET / CMF- Protokoll (Münchner Protokoll)

Diese multizentrische, randomisierte Phase III-Studie untersucht die Wirksamkeit der Kombination Epirubicin und Paclitaxel in der neoadjuvanten Therapie des Mammakarzinoms. Es soll der Einfluss einer Dosisintensivierung auf das Ansprechen des Primärtumors, auf die Rate der brusterhaltenden Therapien, sowie auf das rezidivfreie und Gesamtüberleben untersucht werden. Patientinnen mit einem histologisch gesicherten primären Mammakarzinom klinisch >3 cm oder inflammatorischem Mammakarzinom erhalten entsprechend der Randomisierung und Stratifizierung eine der folgenden Therapien:

Therapiearm A:

Im dosisintensivierten Arm A erhalten die Patientinnen in sequentieller Applikation zunächst drei Zyklen Epirubicin 150 mg/m² 2 14tägig gefolgt von 3 Zyklen Paclitaxel 250 Mg/M² /3 Std. 14tägig Es erfolgt hier parallel eine prophylaktische G-CSF-Gabe. Zwei Wochen nach dem letzten Paclitaxelzyklus erfolgt nach hämatologischer Rekonstitution die Primäroperation. Postoperativ sind sowohl bei nodal positiven wie auch nodal negativen Patientinnen 3 Zyklen CMF 500/40/600 Mg/rn2 Tag 1 und 8 in 4wöchentlichem Abstand vorgesehen.

Therapiearm B:

Im Therapiearm B erhalten die Patientinnen neoadjuvant 4 Zyklen Epirubicin/Paclitaxel 90/175 mg/m² 3wöchentlich. Nach hämatologischer Rekonstitution erfolgt die Operation. Postoperativ sind sowohl bei nodal positiven wie auch nodal negativen Patientinnen 3 Zyklen CMF 500/40/600 Mg/rn2 Tag 1 und 8, 4wöchentlich vorgesehen.

Im Therapiearm A wird neoadjuvant die Dosisintensität gesteigert erstens durch eine Erhöhung der Absolutdosis pro Zyklus, zweitens durch eine Verkürzung des Zyklusintervalls und drittens durch die sequentielle Applikation der Medikamente.

STUDIENZIELE

Der Einfluss der dosisintensivierten und sequentiell applizierten taxanhaltigen neoadjuvanten Chemotherapie oder der taxanhaltigen neoadjuvanten Chemotherapie in Standarddosierung auf die klinische Remissionsrate sowie auf die histologisch komplette Remissionsrate ist ein primäres Zielkriterium.

Der Vergleich der Rate brusterhaltender Therapie in beiden Studienarmen ist sekundäres Zielkriterium.

Die Erfassung der Sicherheit und Verträglichkeit der dosisintensivierten sequentiellen taxanhaltigen neoadjuvanten Therapie ist sekundäres Zielkriterium.

Die Korrelation der klinisch-apparativen und histologischen Remissionsrate des Primärtumors mit dem rezidivfreien und Gesamtüberleben in beiden Studienarmen ist sekundäres Zielkriterium.

Rationale für vorliegendes Studienkonzept

Der Einfluss einer präoperativen Applikation auf die Effektivität der Chemotherapie war Gegenstand der NSABP-B 1 8-Studie und wird derzeit in drei großen internationalen Studien weiter untersucht (NSABP-B27, Milan Trial, EORTC-Studie). Sicher ist, dass die neoadjuvante Therapie keinen Nachteil gegenüber der adjuvanten Therapie darstellt. Im Studienprotokoll sollte daher nicht eine neoadjuvante mit einer adjuvanter Therapie verglichen werden, vielmehr sollten innovative Konzepte aus der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms Eingang in die neoadjuvante Therapie bekommen und in einem randomisierten Vergleich untereinander bewertet werden. Paclitaxel und Epirubicin gelten als effektivste Substanzen in der Therapie des

Mammakarzinoms. Sie sollten daher in beiden neoadjuvanten Therapien des Protokolls Anwendung finden. In der Studie soll die Effektivität einer Dosisintensivierung in der neoadjuvanten Therapie untersucht werden. Die Steigerung der Dosisintensität wurde durch eine Erhöhung der Absolutdosis pro Zyklus, durch eine Verkürzung des Zyklusintervalls und durch die sequentielle Applikation der Medikamente erreicht.

4.0 STUDIENDESIGN

Prospektiv randomisierte Multizenter Phase III-Studie
Eine schematische Übersicht gibt die folgende Abbildung.

Abbildung 4: Studiendesign

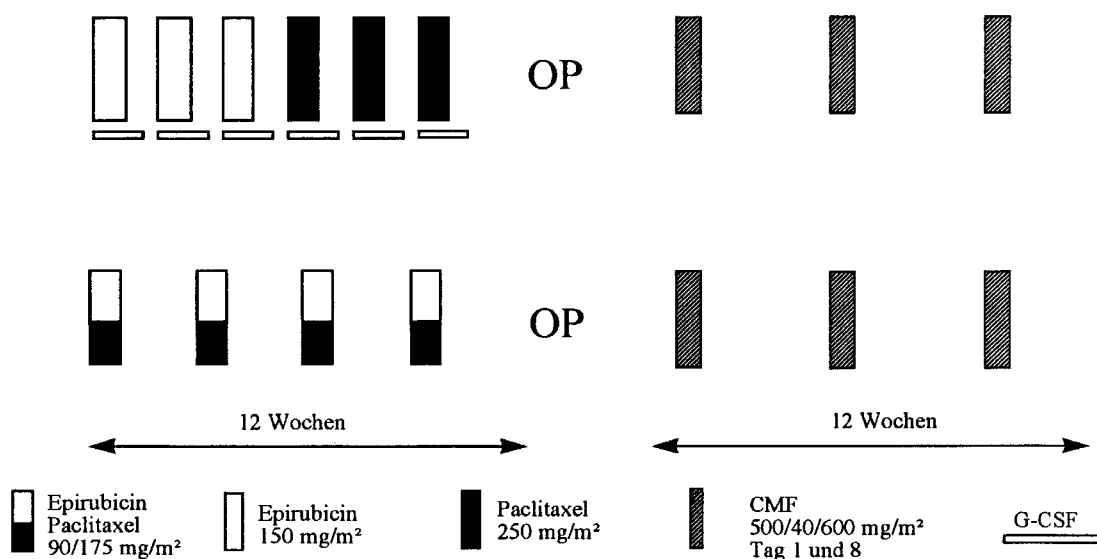


Abbildung 6 Studiendesign ET / CMF

Einschlusskriterien

- Histologisch gesichertes Mammakarzinom: 3 Hochgeschwindigkeitsstanzen.
- Primärtumor klinisch apparativ >3 cm oder Vorliegen eines inflammatorischen Mammakarzinoms.
- Keine systemische Metastasierung, gesichert durch Röntgen Thorax, Oberbauchsonographie und Skelettszintigraphie.
- Alter > 18 Jahre und <65 Jahre.
- ECOG <2/WHO 0-1
- Adäquate Organfunktion, definiert als GOT und Bilirubin <1,5x oberer Grenzwert, Leukozyten >3 G/l Neutrophile >1 G/l, Thrombozyten >100 G/l Kreatinin im Serum <2,0 mg/dl.
- Unauffälliges Herzecho - keine floride Hepatitis
- Schriftliches Einverständnis an der Studienteilnahme.

Ausschlusskriterien

- Multizentrität in verschiedenen Quadranten
- Bekannte Allergie gegen E.coli erzeugte Medikamente - Bekannte Allergie gegen Cremophorhaltige Medikamente (z.b. Cyclosporin A) - Patientinnen unter immunsuppressiver Therapie - Fehlendes Einverständnis nach Aufklärung
- Fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe der persönlichen Krankheitsdaten im Rahmen des Protokolls
- Schwangerschaft, Stillzeit
- Sekundärer Tumor, ausgenommen kurativ behandeltes Basaliom der Haut oder Ca in situ der Zervix
- Therapierefraktäre kardiale Vorerkrankung, KHK, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz.

Vorgehen bei Verdacht auf Multifokalität

Multifokalität, also verschiedene Herde in einem Quadranten, sollen nicht allgemein als Ausschlusskriterien gewertet werden. Alle suspekten Areale sollten aber nach neoadjuvanter Therapie operativ entfernt werden, ggf. ist hierzu eine Markierung erforderlich. Vor Randomisierung einer Patientin mit Verdacht auf Multifokalität sollte Rücksprache mit dem Studienleitzentrum genommen werden.

ERGEBNISSE

Es wurden insgesamt 631 Pt. Eingebunden, momentan liegen die Ergebnisse für die ersten 475 vor. (A n=242, B n=233).

Die pCR wurde als Fehlen von invasiven Anteilen im Tumorbett definiert.

ET / CMF	Arm A	Arm B	p
BET	66%	55%	0.016
pCR	18%	10%	0.030
Nodal negativ	51%	42%	0.098
Neutropenie *	0	0	
Thrombopenie	7%	2%	
Anämie *	1%	1%	
Periphere Neurotoxizität *	1%	1%	

Fazit

Im dosisintensivierten Arm A kam es gegenüber dem konventionellen Arm B zu einer signifikanten Erhöhung sowohl der pCR und der damit durchgeführten brusterhaltenden Therapien, als auch der nodalen Negativität.

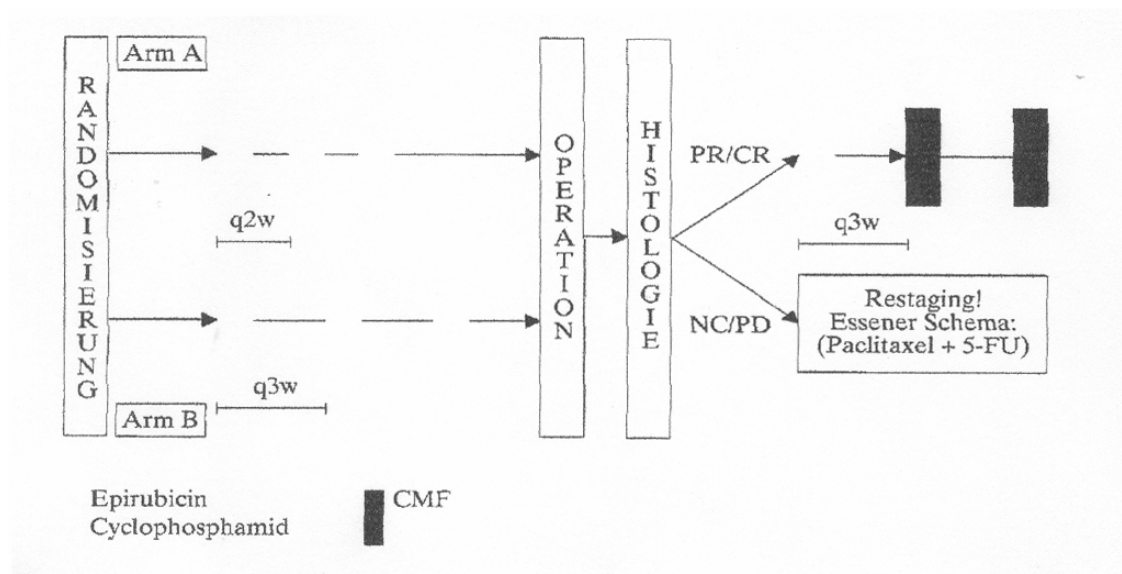
Bezüglich der Toxizität musste man eine Erhöhung der Thrombopeniefälle in Kauf nehmen.

2.4.1.13. Bayreuther Protokoll, (Offen-randomisierte, multizentrische Phase III-Studie)

Bei dem Bayreuther Protokoll handelt es sich um eine primäre, dosisintensivierte Chemotherapie mit Epirubicin/Cyclophosphamid bei primär nicht brusterhaltend zu operierendem lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom T2- T4/N0-N2/M0. Diese Studie vergleicht die dosisintensivierte Kombinationstherapie mit der dosisintensivierten, intervallverkürzten Kombinationstherapie

STUDIENZIELE

- Einfluss der dosisintensivierten primären Chemotherapie in den zwei Studien armen auf die klinische Remissionsrate sowie auf die histologisch komplette Remissionsrate
- Ermöglichung der BET
- Vergleich der Chemotherapiewirksamkeit bezüglich histologischer, molekulargenetischer und immunhistologischer Faktoren.
- Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit einer dosisintensivierten, anthracyclinhaltigen Chemotherapie 14tägiger Zyklus im Vergleich zum '21tägigen Zyklus.
- Vergleich von lokalrezidivfreier Überlebenszeit im short time Arm (Zykluslänge 14 Tage) mit long time Arm (Zykluslänge 21 Tage).
- Vergleich von tumorfreier Überlebenszeit im short time Arm (Zykluslänge 14 Tage) mit long time Arm (Zykluslänge 21 Tage).
- Vergleich von Gesamtüberlebenszeit im short time Arm (Zykluslänge 14 Tage) mit long time Arm (Zykluslänge 21 Tage).
- Beurteilung des Gesamtüberlebens während 5 Jahren.



Arm A: (Präoperativ):

Epirubicin	120 mg/m ² KOF. i. v.,
Cyclophosphamid	600 mg/m ² KOF, i. v.
Therapieintervall:	Tag 1, q2w
Zykluszahl:	3

Arm B: (Präoperativ):

Epirubicin	120 mg/m ² KOF i.v.
Cyclophosphamid	600 mg/m ² KOF i. v.
Therapieintervall:	Tag 1, q3w
Zykluszahl:	3

Postoperativ nach Restaging

PR/CR:

Epirubicin	120 mg/m ² KOF, i. v.
Cyclophosphamid	600 mg/m ² , i. v.
Therapieintervall:	Tag 1
Zykluszahl:	1

gefolgt von (Tag 22):

Cyclophosphamid	600 mg/m ² KOF
Methotrexat	40 mg/m ² KOF
5-Fluorouracil	600 mg/m ²
Therapieintervall:	Tag 1, q3w
Zykluszahl:	2

NC/PD: Paclitaxel + 5-FU (Essener Schema)

Paclitaxel	175 mg/m ² , i.v., über 3h
Therapieintervall:	Tag 1,22

Folinsäure	500 mg/m ² , i. V., über 2h gefolgt von
5-Fluorouracil	2 g/m ² KOF, i. V., über 24h
Therapieintervall:	Tag 1,8, 15,22,29,36

Wiederholung des Therapieblocks nach Tag 50

ERGEBNISSE

Die Studie befindet sich momentan im Stadium der Patientenrekrutierung, erste Daten zur Toxizität werden im Jahr 2003 erwartet.