

4 Diskussion

In der Behandlung lokal fortgeschrittener oder inflammatorischer Mammakarzinome gilt die neoadjuvante Chemotherapie schon lange als Standard. Dass diese Therapieform in Hinblick auf die lokoregionale Tumorkontrolle, das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben einer adjuvanten Therapie gleichwertig ist, wurde mittlerweile hinreichend bewiesen. Ein Vorteil der neoadjuvanten Behandlung ist ferner die Visualisierung eines Therapieeffektes, welche in der adjuvanten Situation ausbleibt.

Da durch eine systemische „Vorbehandlung“ die Rate von brusterhaltenden Eingriffen deutlich erhöht werden kann, wird der Stellenwert der neoadjuvanten Therapie nun auch bei kleineren Karzinomen geprüft. Aktuelle Studienprotokolle untersuchen ferner die Rolle von Taxanen in der präoperativen Brustkrebstherapie: Ausgehend von der hohen Wirksamkeit dieser Substanzklasse beim metastasierten Mammakarzinom erhofft man sich im neoadjuvanten Bereich Verbesserungen des Ansprechens gegenüber den etablierten Anthrazyklinhaltigen Schemata.

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. 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 5 cm: Hier konnte die Rate der brusterhaltenden Operationen durch die Tumoren \geq 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.

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 \geq 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 ist das Fehlen jeglicher Kardiotoxizität und die Tatsache, dass keine Flüssigkeitsretention beobachtet wurde. Die Hämatotoxizität, Leuko- bzw. Neutropenie -konnte durch G-CSF- Support vermieden werden.

Eine neue neoadjuvante Studie der NSABP ist zurzeit im Gange (B-27) mit drei Armen: 4 x AC mit anschließender Operation (als neuer Standardarm) oder 4 x AC plus 4 x Docetaxel mit anschließender Operation oder 4 x AC mit anschließender Operation und dann 4 x Docetaxel. Anschließend erhalten die Patientinnen Tamoxifen für fünf Jahre.

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. Die Ergebnisse der NSABP-B-27- Studie belegen, dass das Taxan Docetaxel (Taxotere®) die präoperative Chemotherapie bei Patientinnen mit operablem Mamma-Ca bereichert. 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.

Die Aberdeen Breastcancer- Studie unterstützen den Gebrauch von neoadjuvant Anthracycline und Docetaxel in der Behandlung des großen und lokal fortgeschrittenen Mammakarzinoms. Hinsichtlich der Toxizität sind noch keine Daten verfügbar

Die GEPARDUO- Studie zeigte, dass die intensivierete Therapie (AC- DOC) die Anzahl der brusterhaltenden Operationen erhöht, bei gleichzeitigem Anstieg der Nebenwirkungen. Sie stellt eine effiziente Alternative dar.

Im dosis-intensivierten Arm A des Münchner Protokolls (ET / CMF) 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.

Die in der Frauenklinik des Universitätsklinikum Benjamin Franklin im Rahmen der GEPARDUO und ET / CMF- Studien behandelten Patienten zeigten hinsichtlich der Remissionsraten und der Toxizität ähnliche Ergebnisse wie in der Weltliteratur

beschrieben. Sie unterstrichen die zunehmende Bedeutung der primären neoadjuvanten Therapie des Mammakarzinoms, sowie die große Bedeutung der Taxane in dieser Therapie.

Weitere Studie, wie zum Beispiel die HERA- Studie wird nun weitere Kombinationsmöglichkeiten im Rahmen der primären Therapie überprüfen. Es ist aber zweifelsohne festzustellen, dass Patienten, auch mit einem kleineren Mammakarzinom, wesentlich von der primären präoperativen Therapie profitieren.

All dies sollte dazu veranlassen, Patientinnen, welche von den viel versprechenden Möglichkeiten der neoadjuvanten Therapie profitieren sollen, in entsprechende Studienprotokolle einzubringen.