

5 Zusammenfassung

In den Zeiten der Behandlungsoptimierung wird immer häufiger der Begriff der primären systemischen Chemotherapie angesprochen.

Diese Dissertation gliedert sich in zwei Teile: der erste Abschnitt befasst sich mit den theoretischen Grundlagen der primären systemischen Chemotherapie, von den ersten grundlegenden Schritten unter dem Begriff neoadjuvante Chemotherapie bis zu den letzten veröffentlichten Daten und die State of the Art Therapie des Mammakarzinoms.

Zweites Ziel dieser Dissertation ist es, die Daten aus den primären systemischen Therapien im Rahmen von Studien und den anschließenden Mammaoperationen retrospektiv zu analysieren und eventuelle neue Aspekte zu beleuchten. Dafür werden die Behandlungen, die in der Frauenklinik des Universitätsklinikums Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin in den Zeitraum vom 1. Juli 1999 bis zum 31. Dezember 2001 durchgeführt worden sind, anhand der vorhandenen Akten untersucht. Darüber hinaus, werden die eigenen Daten mit den Erfahrungen aus mehreren Studien verglichen.

Die Daten dieser Dissertationsarbeit unterstreichen den therapeutischen Nutzen einer präoperativen (neoadjuvanten) Chemotherapie unter Einbeziehung von Docetaxel bei Mammakarzinom-Patientinnen (Abb. 1). Das Taxan gilt gegenwärtig als eine der wirkungsvollsten Einzelsubstanzen in der Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinomen.

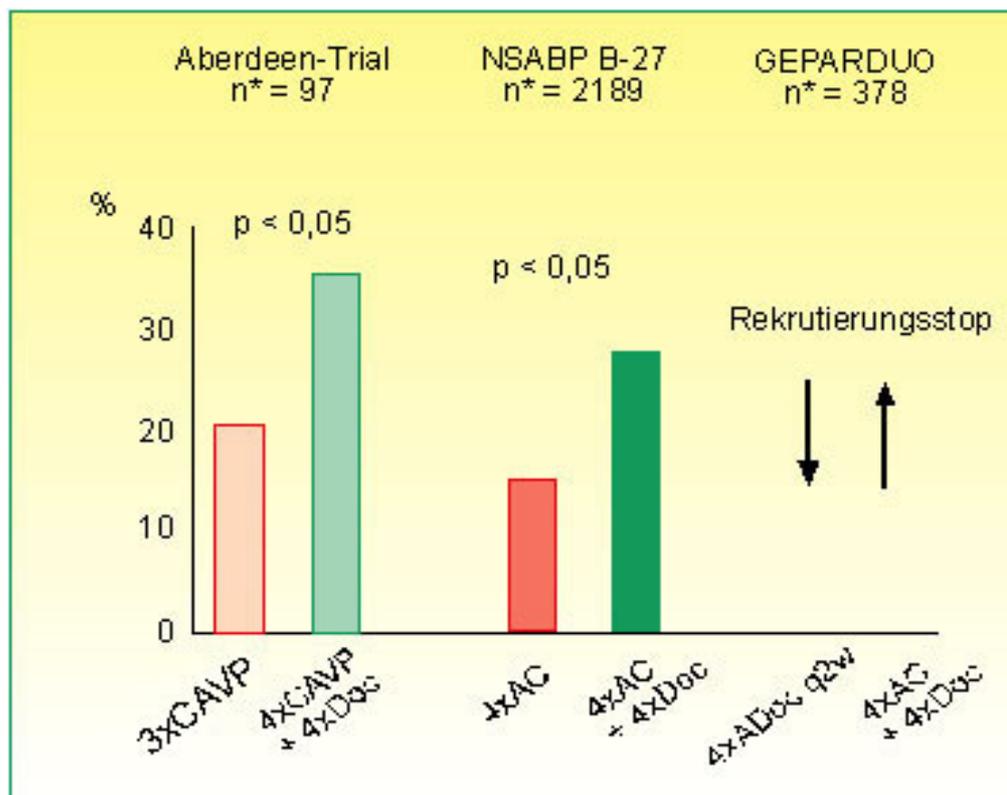


Abb. 1: Rate an Komplettremissionen in den verschiedenen Studien:

Sowohl die Ergebnisse der NSABP B-27-Studie als auch die des Aberdeen-Trial weisen eine deutlich höhere Rate an pathologisch verifizierten Komplettremissionen für die Kollektive aus, bei denen Docetaxel (Doc) in die präoperative Chemotherapie einbezogen worden war. CAVP = Cyclophosphamid/ Doxorubicin/ Vincristin/ Prednisolon; AC = Doxorubicin/Cyclophosphamid; ADoc = Doxorubicin/Docetaxel

Auch in der Behandlung von Patientinnen mit operablem Mammakarzinom gewinnt die primär systemische Chemotherapie zunehmend an Bedeutung. Als Vorteile dieser Vorgehensweise gelten:

- Die Bekämpfung von (Mikro-)metastasen erfolgt zum frühest-möglichen Zeitpunkt.
- Die Wirksamkeit einer Chemotherapie kann zunächst klinisch, dann aber auch nach der Operation direkt pathologisch beurteilt werden.

- Mit der Verringerung der Größe des Primärtumors erhöht sich die Chance auf eine brusterhaltende Operation.

Der noch relativ junge Standard in der präoperativen Chemotherapie besteht darin, in vier Zyklen Doxorubicin/Cyclophosphamid (AC) zu verabfolgen. Dieses Schema beruht auf Ergebnissen einer Studie des amerikanischen National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-B-18).

In dieser Studie wurden verschiedene Parameter nach einer prä- bzw. postoperativen Behandlung mit AC in vier Zyklen miteinander verglichen. Es ergab sich bei vergleichbaren Gesamtüberlebensraten in einer wenn auch nur geringfügig höheren Anzahl der präoperativen Fälle die Möglichkeit eines brusterhaltenden operativen Vorgehens.

Ein weiteres Ergebnis dieser vergleichenden Untersuchung ließ allerdings aufhorchen: In den präoperativ mit AC behandelten Fällen, in denen eine pathologisch verifizierbare Komplettremission (pCR), d.h. eine vollständige Eliminierung aller Tumorzellen erzielt werden konnte, überlebten die Patientinnen im Durchschnitt auch signifikant länger als alle anderen Studienteilnehmerinnen. Daher muss es das Ziel einer primär systemischen Therapie sein, den Anteil an pCR noch weiter deutlich zu erhöhen. Man hofft, dadurch eine gesteigerte Elimination von Mikrometastasen zu erreichen und als Folge davon das krankheitsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben verlängern zu können.

Das gesteckte Ziel, den Anteil an pathologisch verifizierbaren Komplettremissionen bei einer Chemotherapie deutlich zu erhöhen, wurde bei einer bereits im Dezember 1995 gestarteten großen randomisierten Phase-III-Studie (NSABP B-27; Abb. 2) erreicht.

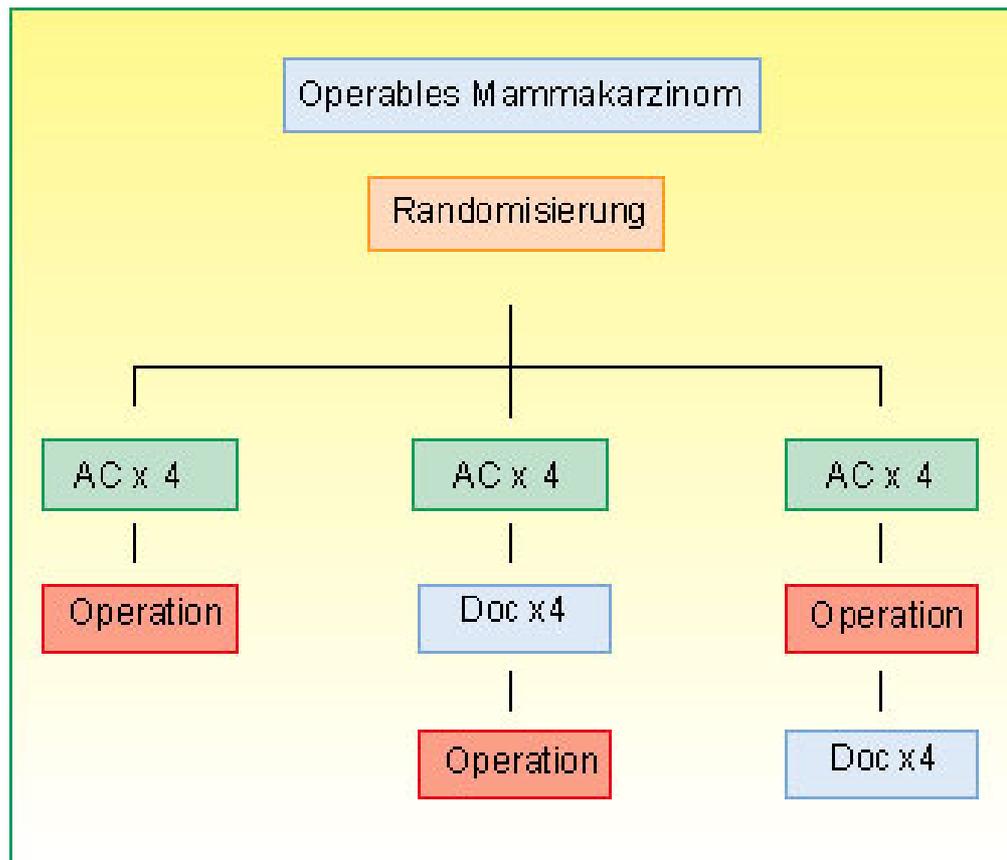


Abb. 2: Studiendesign von NSABP B-27:

Einschlusskriterium war ein durch Feinnadelpunktion oder Stanzbiopsie gesichertes Mammakarzinom mit oder ohne klinisch erkennbaren Befall axillärer Lymphknoten. Die einzelnen Chemotherapie-Zyklen erfolgten jeweils in dreiwöchigen Abständen. Alle Patientinnen erhielten ab Beginn der Chemotherapie zudem Tamoxifen (20 mg/die) für fünf Jahre. Nach brusterhaltender Operation wurde bei allen diesen Frauen die Brust nachbestrahlt. Wurde postoperativ noch mit Docetaxel behandelt, erfolgte die Bestrahlung erst danach

In dieser Studie wurde an 2411 Patientinnen mit einem operablem Mammakarzinom nachgewiesen, daß die Einbeziehung von Docetaxel in ein präoperatives, sequentielles Therapekonzept zu besseren Ergebnissen führt als eine Behandlung mit AC allein. Denn wurde präoperativ nicht nur AC in vier Zyklen gegeben, sondern zusätzlich noch Docetaxel in vier Zyklen führte dies zu

einer höheren klinischen Ansprechrate des Primärtumors (91% versus 85,9%) als auch zu einem höheren Anteil klinischer Vollremissionen (65% versus 40%).

Entscheidend ist aber, dass der angestrebte höhere Anteil an Komplettremissionen erreicht wurde (18,7% versus 9,8%). Zudem war bei 7% der Patientinnen nach der Chemotherapie mit AC, gefolgt von einer Therapie mit Docetaxel, nur noch nicht-invasives Tumorgewebe nachweisbar, so dass sich die Rate vollständiger Tumorrückbildungen damit de facto auf 25,6% erhöhte.

Die Rate brusterhaltender Operationen lag in beiden Therapiearmen vergleichbar über 60%. Bezüglich der Fragestellung, ob bzw. inwieweit sich die signifikante bessere Wirksamkeit der Docetaxel-enthaltenden Regime hinsichtlich der krankheitsfreien und Gesamtüberlebenszeit auswirken, liegen jedoch noch keine Ergebnisse vor.

Von der Aberdeen Breast Group wurde an einem allerdings kleinen Kollektiv ebenfalls untersucht, inwieweit sich die Effektivität der primär systemischen Therapie durch den Einsatz von Docetaxel steigern lässt und ob sich daraus Auswirkungen auf die Gesamtüberlebensspanne ergeben (Abb. 3.):

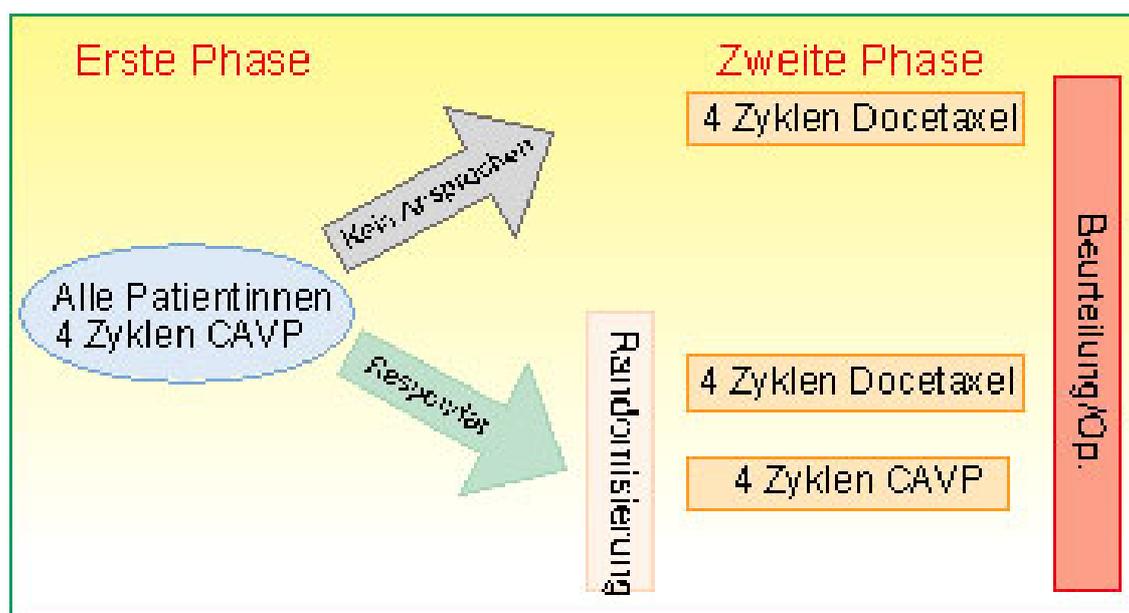


Abb. 3: Design der Studie der Aberdeen Breast Group (Tax301-Study):

145 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom wurden präoperativ mit der Kombination Cyclophosphamid/ Doxorubicin/ Vincristin/ Prednisolon (CAVP) behandelt. Wenn ein Ansprechen des Tumors festgestellt wurde, wurde randomisiert entweder in vier Zyklen mit denselben Chemotherapeutika oder in vier Zyklen mit Docetaxel weiterbehandelt.

Die pCR-Rate stieg durch den Einsatz von Docetaxel auf 34%, während ohne Docetaxel nur eine PCR-Rate von 18% zu verzeichnen war. Die Rate an brusterhaltenden Operationen betrug 67% gegenüber 48%.

Selbst bei den Patientinnen, bei denen nach den ersten vier Zyklen mit Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednisolon (CVAP) kein Ansprechen des Tumors feststellbar war, wurde unter Einsatz von Docetaxel noch eine klinische Gesamtansprechrage von 55% erreicht.

Die deutliche Effektivitätssteigerung durch Docetaxel wirkte sich offensichtlich auch positiv auf das Gesamtüberleben aus (Abb. 4).

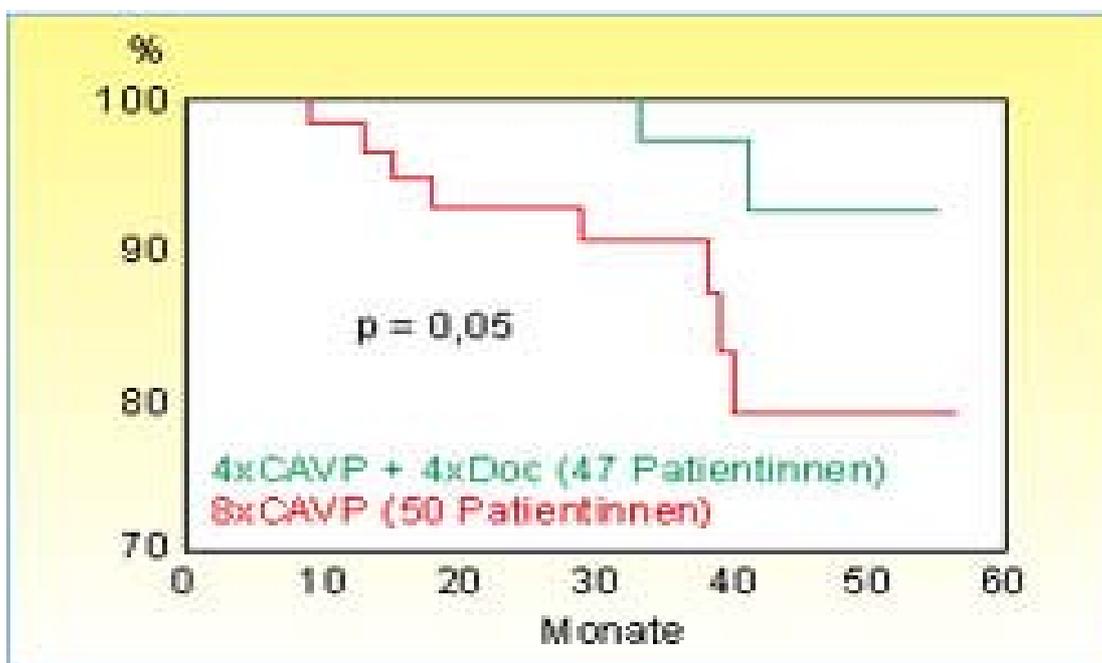


Abb. 4: Ergebnisse der Aberdeen-Trial:

Aus der Einbeziehung von Docetaxel in eine präoperative Chemotherapie haben sich tatsächlich Überlebensvorteile ergeben.

Es müssen bei zusätzlichem Einsatz von Docetaxel allerdings in gewissem Umfang verstärkt Nebenwirkungen in Kauf genommen werden.

Im Kreis der German Adjuvant Breast Cancer Study Group (CABG) wurde die Geparduo-Studie initiiert (German preoperative Adriamycin Docetaxel (Abb. 5). Man will in dieser Studie untersuchen, ob eine auf acht Wochen Gesamtdauer stark verkürzte und intensiviertere Therapie vergleichbar gute Ergebnisse erbringt wie die sequentielle Therapie über 24 Wochen, die dem Arm II der NSABP B-27-Studie entspricht.

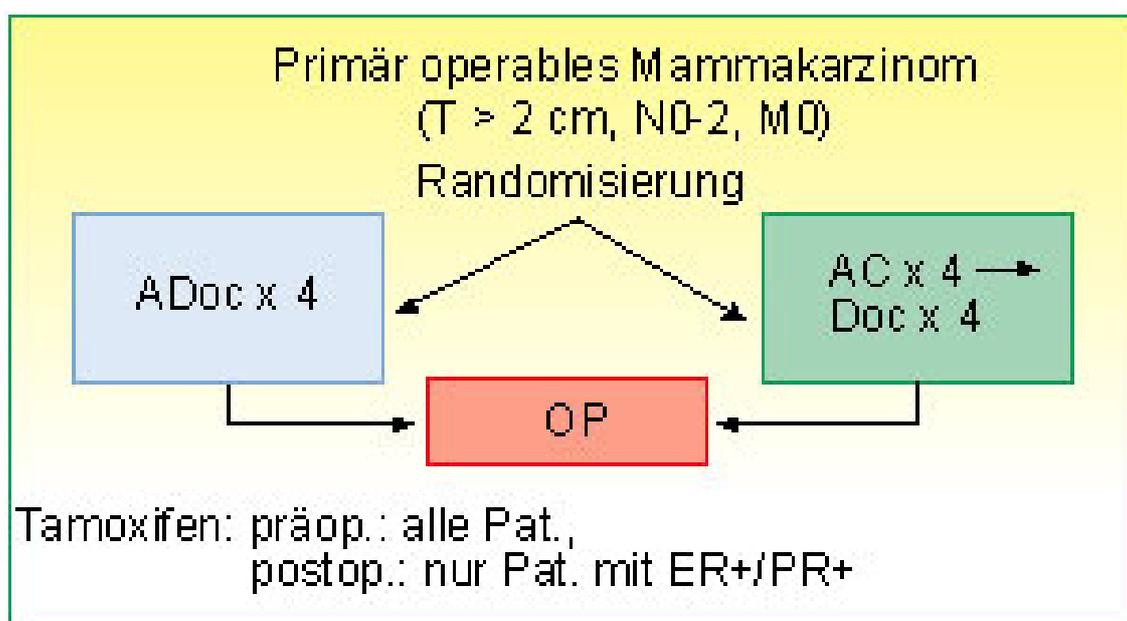


Abb. 5: Studiendesign der GEPARDUO-Studie:

Mehr als 900 Patientinnen mit Tumoren ab 2cm Durchmesser erhielten präoperativ in vier dosisdichten Zyklen Doxorubicin/Docetaxel (ADoc: 50/75 mg/m², alle zwei Wochen, plus G-CSF), oder aber sie wurden sequentiell in vier Zyklen mit AC (60/600 mg/m², alle drei Wochen), gefolgt von vier Zyklen mit Docetaxel (100 mg/m², alle drei Wochen) behandelt. In beiden Therapiearmen wurde zusätzlich Tamoxifen (20 mg/die) verabreicht.

Bisher wurden im Rahmen der GEPARDUO-Studie 380 Operationen dokumentiert, von denen drei Viertel brusterhaltend durchgeführt werden konnten. Die pCR-Rate bezogen auf Mammae und Axillae betrug insgesamt 14,8%.

Diese Arbeit unterstreicht anhand ihrer Ergebnisse die Vorteile der primären Chemotherapie beim Mammakarzinom und die deutliche Effektivitätssteigerung durch den Einsatz neuerer Medikamenten wie die Taxane:

in vivo Verifizierbarkeit des Therapieerfolges

Durch die anschließende Operation und die daraus resultierende histologische Klassifikation, ist es in kürzester Zeit möglich, das Ansprechen des Tumors auf die applizierte Chemotherapie aufzuzeigen.

Erreichbarkeit einer Komplettremission

Eine pathologische Komplettremission (pCR), d.h. histopathologisches Verschwinden des Tumors wird durch den Einsatz von Docetaxel auf bis zu 25% (abhängig vom Studiendesign) erreicht, was eine relative Effektivitätserhöhung von 87% im Vergleich zu konventionellen Chemotherapieschemata entspricht. Dies wirkt wiederum positiv auf das Gesamtüberleben aus.

Reduktion der Anzahl an Mastektomien

Durch die präoperative Tumorrreduktion, ist es möglich die Anzahl der brusterhaltenden Operationen deutlich zu erhöhen und so den Prozentsatz an Mastektomien und Rekonstruktionseingriffen zu verringern.

Günstiges Effektivität- / Toxizität-Verhältnis.

Durch Erhöhung der Dosis und der Dosisdichte, sowie den Einsatz neuer Substanzen bewirkt man eine deutliche Effektivitätssteigerung bei nur geringer Erhöhung der Toxizitätsrate.

Betrachtet man die Entwicklung der primären Therapie beim Mammakarzinom könnte man sich in nicht all zu weiter Zukunft vorstellen, dass eine Patientin nach histologischer Sicherung des Mammakarzinoms nur noch mit einer neuen Kombination aus Chemo- und Antikörpertherapie behandelt wird und es so keines invasiven Eingriffes bedarf. Mittelfristig ist es zu erwarten, dass nach Auswertung aller Studienergebnisse es zu einer Konsensempfehlung betreffend einer Erweiterung des Indikationspektrums (z.B. Tumorgröße kleiner 2 cm) für den Einsatz der primären Chemotherapie kommen wird.