

# Stellenwert der primären Chemotherapie beim Mammakarzinom

Bernd Gerber<sup>1</sup>, Gunter von Minckwitz<sup>2</sup>, Günter Raab<sup>3</sup>, Martin Schütte<sup>4</sup>,  
Jörn Hilfrich<sup>5</sup>, Jens-Uwe Blohmer<sup>6</sup>, Serban Costa<sup>7</sup>, Holger Eidtmann<sup>8</sup>, Christian Jackisch<sup>9</sup>,  
Andreas du Bois<sup>10</sup>, Manfred Kaufmann<sup>2</sup>

## Zusammenfassung

Die primäre (neoadjuvante) Chemotherapie wurde lange Zeit nur bei inoperablen Karzinomen angewandt. Heute werden auch primär operable Tumoren zunächst mit einer Chemotherapie behandelt, um den Tumor zu verkleinern und so brusterhaltend operieren zu können. In mehreren randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass die primäre Chemotherapie hinsichtlich des Überlebens einer adjuvanten Therapie gleichwertig ist. Neben der Erhöhung der Rate brusterhaltender Operationen, erlaubt das Ansprechen auf die Chemotherapie eine Aussage zur Prognose. Patientinnen mit einer kompletten histopathologischen Tumorremission haben dabei die beste Prognose. Viel wesentlicher erscheint jedoch der Aspekt des In-vivo-Chemosensitivitätstestes. Wissenschaftliche Fragestellungen lassen sich mit der primären Chemotherapie wesentlich schneller beantworten. Das Ansprechen auf die Therapie ist auch für die Patientin erkennbar und erhöht die Compliance. Andererseits kann

bei fehlender Tumorresponse das Chemotherapierégime gewechselt werden. Möglicherweise kann hierdurch ein Überlebensvorteil erzielt werden. Auch wenn durch die St. Galler Konsensuskonferenz die primäre Chemotherapie als eine „valid option“ bezeichnet wurde, sollten geeignete Patientinnen innerhalb von Studien, beispielsweise Gepartrio, behandelt werden.

**Schlüsselwörter:** Mammakarzinom, Krebstherapie, systemische Therapie, Zytostatikum, Kombinationstherapie

## Summary

### Primary Chemotherapy in Breast Cancer

For a long period primary (neoadjuvant) chemotherapy was used only in patients with locally advanced breast cancer. Today also operable breast cancers are treated by primary chemotherapy with the aim of tumour reduction and to increase the chance of breast conserving therapy. Randomized studies have shown that

both primary and adjuvant chemotherapy are equivalent in terms of overall survival. Additionally to increased rates of breast conserving operations with primary chemotherapy, the response to chemotherapy correlates with prognosis. Patients with a complete response are known to have the best prognosis. Of more importance is to assess in vivo chemosensitivity. Scientific questions will be answered faster by primary chemotherapy. The response to primary chemotherapy is visible for the patient and increases compliance. Furthermore, chemotherapy drugs can be changed if the tumour does not respond. On these grounds an overall survival advantage could be possible. During the last St. Gallen consensus conference primary chemotherapy was confirmed as a "valid option". Nevertheless suitable patients should be treated in study protocols, for example the Gepartrio-protocol.

**Key words:** breast cancer, therapy of cancer, systemic therapy, cytostatic agent, combination therapy

Noch vor wenigen Jahren war das Ziel der primären Systemtherapie, die Rate an brusterhaltenden Therapien zu erhöhen. Heute werden zunehmend auch primär brusterhaltend operable Tumoren vor der Operation systemisch behandelt. In den ersten randomisierten Studien zur primären Chemotherapie war die Äquivalenz einer primären Therapie gegenüber der etablierten adjuvanten Therapie hinsichtlich dem rezidivfreiem Überleben und Gesamtüberleben nachgewiesen worden (1, 4, 5, 10). Die Hoffnung auf eine Steigerung der Rate brusterhaltender Operationen und eine Verbesserung des Gesamtüberlebens nach primärer Systemtherapie konnte bisher nicht überzeugend beantwortet werden. Derzeit wird die primäre Systemtherapie als das beste In-vivo-Modell für die Effektivität einer Systemtherapie gesehen. So können aufgrund der histopathologisch bestimmten Ansprechraten (pathologische Ansprechraten) neue Substan-

zen, Kombinationen oder Sequenzen auf ihre Effektivität überprüft werden. In den letzten Monaten sind die Ergebnisse mehrerer Studien zur primären Chemotherapie vorgestellt worden. Dazu gehört

auch die GEPAR-DUO-Studie, (3, 13) die mit rund 900 randomisierten Patientinnen die größte in Deutschland durchgeführte Studie zu dieser Thematik ist, sowie die Interimsanalyse der neoadjuvanten Therapiestudie der AGO (Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie) mit 475 Patientinnen.

Der prognostische Wert, das heißt die Vorhersage des Krankheitsverlaufes aufgrund der Remission des Primärtumors beziehungsweise von befallenen Lymphknoten, ist gut untersucht (2). Rouzier et al. (9) konnten kürzlich zeigen, dass die pathologische Komplettremission von histologisch nachgewiesenem Lymphknotenbefall neben dem Alter der Patientin der bedeutendste Prädiktor für eine günstige Prognose ist. In die primäre Chemotherapie war initial die Hoffnung gelegt worden, die Überlebenszeit zu verlängern und die Rate der brusterhaltenden Operationen zu erhöhen. Die meisten der bislang durchgeführten Stu-

<sup>1</sup> Universitäts-Frauenklinik (Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Friese), Ludwig-Maximilians-Universität, München

<sup>2</sup> Frauenheilkunde und Geburtshilfe (Direktor: Prof. Dr. med. Manfred Kaufmann), Universitätsklinikum Frankfurt

<sup>3</sup> Gynäkologie und Geburtshilfe (Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Eiermann), Frauenklinik vom Roten Kreuz, München

<sup>4</sup> Frauenklinik (Direktor: Dr. med. Martin Schütte), Evangelisches Bethesda Krankenhaus, Essen

<sup>5</sup> Frauenklinik (Direktor: Prof. Dr. med. Jörn Hilfrich), Henriettenstiftung, Hannover

<sup>6</sup> Gynäkologie und Geburtshilfe (Direktor: Prof. Dr. med. Werner Lichtenegger), Charité Berlin Mitte

<sup>7</sup> Frauenklinik (Direktor: Priv.-Doz. Dr. med. Klaus Wernicke), St. Markus Krankenhaus, Frankfurt

<sup>8</sup> Frauenklinik (Direktor: Prof. Dr. med. Walter Jonat), Universitätsklinikum, Kiel

<sup>9</sup> Frauenklinik (Direktor: Prof. Dr. med. Uwe Wagner), Universitätsklinikum, Marburg

<sup>10</sup> Frauenklinik (Direktor: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas du Bois), Dr. Horst-Schmidt-Kliniken GmbH, Wiesbaden

Tabelle

Klinische Remissionen vor Operation: Ergebnisse aus der GEPAR-TRIO-Pilot-Studie (15)

	Früh-Responder		Spät-Responder	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Anzahl der Patientinnen	113	72	44	28
Klinische komplette Remission	61	54	11	25
Klinische partielle Remission	52	46	24	54
Klinisch stabile Erkrankung	–	–	8	18
Klinisch fortschreitende Erkrankung	0	–	1	3

dien konnten keine Verbesserung des Gesamtüberlebens nachweisen, was aber vor allem am Studiendesign gelegen haben dürfte. In der kürzlich publizierten Aberdeen-Studie (11) wurde erstmals der prädiktive Stellenwert des klinischen Tumoransprechens berücksichtigt. 145 Patientinnen mit Brustkarzinomen von mehr als 3 cm Größe wurden nach vier Zyklen einer Anthrazyklin-haltigen Kombination (CVAP; Cyclophosphamid 1000 mg/m<sup>2</sup>, Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, Vincristin 1,5 mg/m<sup>2</sup>, Prednisolon 40 mg) und klinisch ermittelter Tumorrückbildung zu vier weiteren CVAP- oder vier Zyklen Docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup>) randomisiert. Bei fehlender Wirkung auf den Tumor erhielten die Patientinnen ebenfalls vier Zyklen Docetaxel. Die klinische (66 versus 94 Prozent) und pathologische (18 versus 34 Prozent) Remissionsrate war nach Docetaxel-Gabe signifikant ( $p < 0,001$ ) besser. Bei der rezidivfreien 3-Jahres-Überlebensrate (77 versus 90 Prozent) und dem Gesamtüberleben (84 versus 97 Prozent) schnitten die mit Docetaxel behandelten Patientinnen signifikant ( $p < 0,05$ ) besser ab. Von besonderer klinischer Bedeutung war, dass Patientinnen nach vier Zyklen CVAP und fehlender Tumorrückbildung von der nachfolgenden Docetaxelgabe profitierten.

### Neues Studienprotokoll

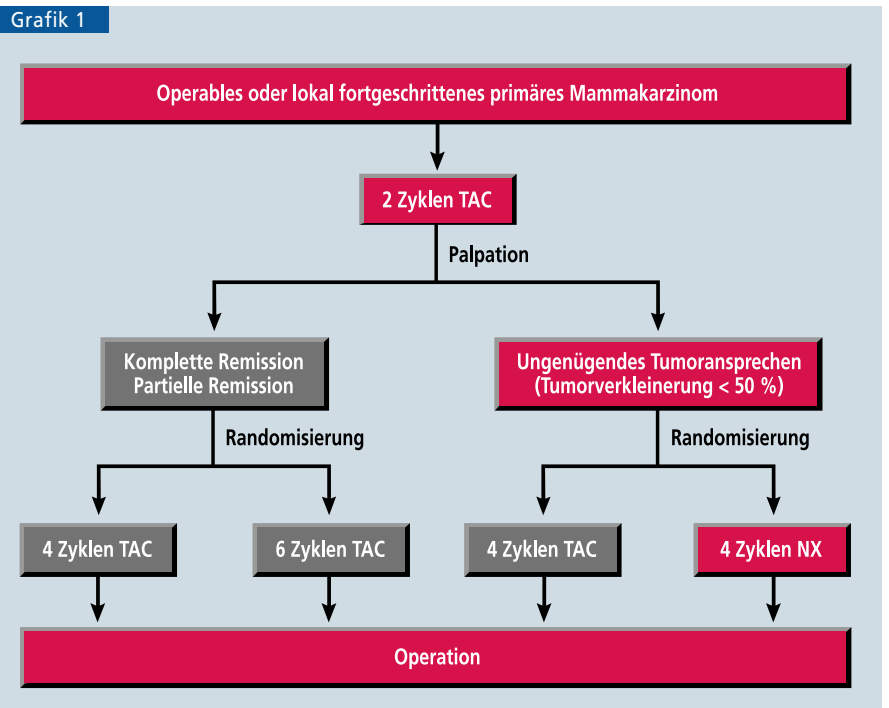
Die GABG verfolgt mit dem aktuellen GEPAR-TRIO-Protokoll einen analogen Ansatz (Grafik 1). Nach zwei TAC-Zyklen (T, Docetaxel; A, Doxorubicin; C, Cyclophosphamid) und ungenügendem klinischen Tumoransprechen (Tumorverkleinerung um weniger als 50

Prozent) wird bei den Patientinnen vor der Randomisierung der Herceptin-2-Rezeptor-Status mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) bestimmt. Anschließend erfolgt eine weitere TAC- oder aber NX-Behandlung (N, Vinorelbin, X, Capecitabin). Die Kombinationstherapie findet ihre Rationale in den Ergebnissen der BCIRG-001-Studie, die eine Verlängerung des rezidivfreien Überlebens und Gesamtüberlebens für adjuvant mit TAC behandelte und nodal-positive Mammakarzinom-Patientinnen nachweisen konnte (6). Bei initialem Ansprechen auf die TAC-Therapie werden die Patien-

tinnen in weitere vier oder sechs TAC-Zyklen randomisiert. Die GEPAR-DUO-Studie hatte zeigen können, dass die dosisdichte Kombination von Docetaxel und Doxorubicin (ddAT) mit einer Gesamttherapiedauer von nur 2 Monaten gegenüber einer sechsmonatigen Therapie zu signifikant weniger pathologischen Komplettremissionen führt (Grafik 2). Die in den drei gezeigten Studien eingesetzte Sequenz aus Anthrazyklin und Taxan resultierte in einer nahezu doppelt so hohen pathologischen Remissionsrate wie in den Vergleichsarmen (Grafik 2).

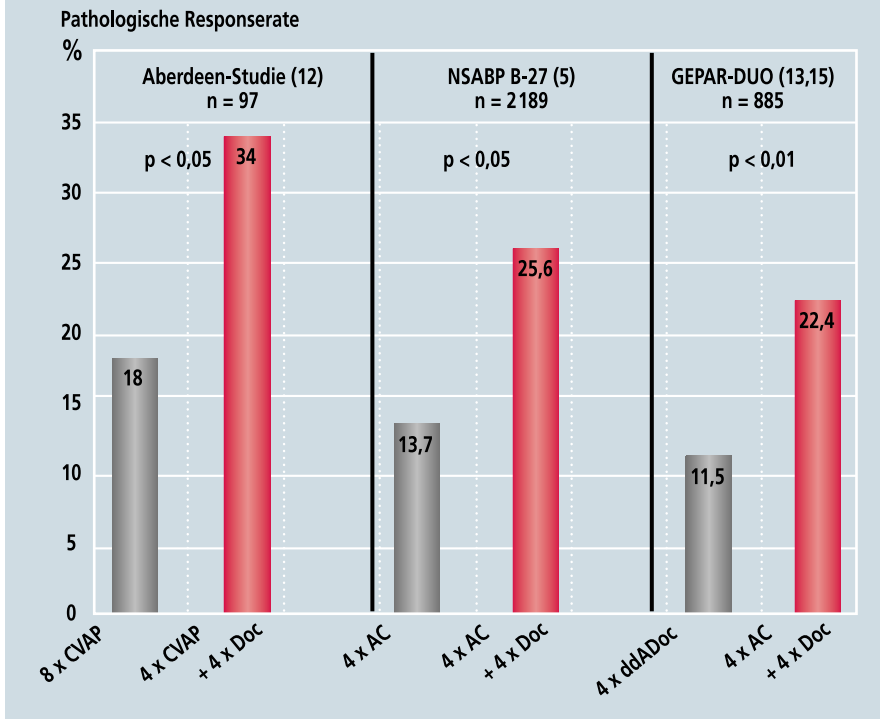
In den meisten Studien stieg mit Zunahme der Rate an pathologischen Komplettremissionen auch die Rate brusterhaltender Operationen signifikant an. In der NSABP B-27-Studie (5) waren die Unterschiede zwischen beiden Armen mit 61 und 63 Prozent allerdings nicht signifikant verschieden. Dies wird vordergründig mit der konservativen Einstellung amerikanischer Chirurgen, die durch die höheren Lokalrezidivraten verunsichert sind, begründet. Die GEPAR-DUO-Studie hat eine signifikant erhöhte Rate brusterhaltender Operationen (74,9 versus

Grafik 1



Konzeption der GEPAR-TRIO-Studie, TAC, Taxotere, Adriamycin und Cyclophosphamid in einer Konzentration von 75/50/500 mg/m<sup>2</sup>; NX, Navelbin (25 mg/m<sup>2</sup> iv Tag 1 und 8) und Capecitabin (2000 mg/m<sup>2</sup> per os Tag 1 bis 14)

Grafik 2



**Pathologische Tumoransprechraten bei einer primären Chemotherapie mit Docetaxel; CVAP, Cyclophosphamid-Vincristin-Adriamycin-Prednison-Schema; Doc, Docetaxel; AC, Adriamycin-Docetaxel-Schema, ddADoc, dosisdichtes Adriamycin und Docetaxel**

65,5 Prozent) mit erhöhtem pathologischen Tumoransprechen bestätigt. So sank die Nachresektionsrate von 21 Prozent in der GEPARDO-Studie (14) auf 18 Prozent (kurzer Arm) beziehungsweise 16 Prozent (langer Arm) in der GEPAR-DUO-Studie, wobei die pCR-Rate (pCR, pathologische Vollremission) im langen Arm nahezu doppelt so groß war.

Es ist noch nicht endgültig geklärt, ob nach primärer Chemotherapie in den alten oder neuen Tumorgrenzen operiert werden soll, da häufig nicht von einem zentrischen Tumorschrumpfen ausgegangen werden kann. In älteren Untersuchungen (12) mit insuffizienter primärer Chemotherapie fanden sich in 16 Prozent multiple Herde im ehemaligen Tumorbereich. Rouzier et al. (8) berichteten über 5- und 10-Jahres-Lokalrezidivraten von 16 beziehungsweise 21 Prozent, die über der von der EUSOMA (7) geforderten Lokalrezidivrate (15 Prozent bei 10 Jahren) liegt. Die erhöhten Lokalrezidivraten wurden nur bei Patientinnen mit ungenügendem klinischen Anspre-

chen, also Tumoren mit hohem Rezidivrisiko, beobachtet. In der Gesamtpopulation der NSABP-B-18-Studie betrug die 9-Jahres-Rezidivrate in der operierten Brust 10,9 Prozent (16). Für diese Population von Tumoren mit einem medianen Durchmesser von 3,6 cm würde die Lokalrezidivrate im Rahmen der EUSOMA-Forderungen liegen.

Nachdem auf der 8. internationalen Konsensuskonferenz zur „Primary Therapy of Early Breast Cancer“, die in St. Gallen, Schweiz stattfand, die primäre Chemotherapie als eine „valid-mögliche Option“ in der Behandlung des operablen Mammakarzinoms bewertet wurde, wird sich diese Anwendung weiter verbreiten. Eine Vielzahl von zu klärenden Fragen in der Therapie des Mammakarzinoms kann durch innovative Studienkonzepte für die primäre Chemotherapie rasch beantwortet werden. Optimismus besteht auch hinsichtlich verbesserter Heilungsraten. Interessierte Kliniken können sich zur Teilnahme an der GEPARTRIO-Studie in der Studienzentrale

in Frankfurt melden (GABG, Klinikum der J. W. Goethe-Universität, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt).

Manuskript eingereicht: 14. 1. 2003, revidierte Fassung angenommen: 19. 5. 2003

Zitierweise dieses Beitrags:  
Dtsch Arztebl 2003; 100:A 2378–2382 [Heft 37]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das beim Verfasser erhältlich oder im Internet unter [www.aerzteblatt.de/lit3703](http://www.aerzteblatt.de/lit3703) abrufbar ist.

Anschrift für die Verfasser:  
**Prof. Dr. med. Bernd Gerber**  
I. Frauenklinik der LMU München  
Maistraße 11  
80337 München  
E-Mail: [bernd.gerber@fk-i.med.uni-muenchen.de](mailto:bernd.gerber@fk-i.med.uni-muenchen.de)

## Referiert **ERCP in der Schwangerschaft**

Die diagnostische endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) hat durch die Magnetresonanztomographie (MRCP) Konkurrenz bekommen; der Stellenwert der therapeutischen ERCP ist jedoch nach wie vor unumstritten.

Die Autoren berichten über ihre Erfahrungen bei 15 Patientinnen, bei denen während der Schwangerschaft zwischen der 12. und 33. Woche eine ERCP, meist aus therapeutischer Indikation durchgeführt wurde. Die durchschnittliche Durchleuchtungszeit betrug 3,2 Minuten, die geschätzte fetale Expositionszeit 310 mrad. Der weitere Schwangerschaftsverlauf war für Mutter und Kind unauffällig, doch betonen die Autoren, dass eine strenge Indikationsstellung bei der therapeutischen ERCP zu beachten sei. **w**

Tham T C K, Vandervort J, R C K Wong R C K et al.: Safety of ERCP during pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 308–311

Dr. Tony C. K. Tham, Consultant Gastroenterologist, Ulster Hospital, Dundonald, Belfast BT16 1RH, Nord Irland