

SPECULUM

Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen

Eiermann W, Kaiser C

Primäre systemische Therapie des Mammakarzinoms

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2009; 27 (3)
(Ausgabe für Österreich), 7-14*

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2009; 27 (3)
(Ausgabe für Schweiz), 7-7*

Homepage:

www.kup.at/speculum

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031112 M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Primäre systemische Therapie des Mammakarzinoms

W. Eiermann, C. Kaiser

Die primäre systemische Therapie (PST) umfasst alle medikamentösen Therapieformen, die nach histologischer Diagnosestellung eines Mammakarzinoms vor Durchführung der operativen Maßnahmen verabreicht werden. Synonym werden die Begriffe „neoadjuvante“ und „präoperative“ Therapie verwendet.

Standard ist die PST bei der Behandlung des inflammatorischen und des lokal weit fortgeschrittenen bzw. inoperablen Mammakarzinoms, da mit operativen Maßnahmen allein keine ausreichende lokale Tumorkontrolle erreicht wird. Zudem stellt die PST eine Behandlungsoption für Patientinnen dar, die bei großem Primärtumor bzw. ungünstiger Relation zwischen Tumorgröße und Brustgröße eine Brusterhaltung wünschen. In retrospektiven Untersuchungen

konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass durch den Einsatz der PST nicht nur die Operabilität verbessert werden konnte, sondern das Therapieansprechen mit dem krankheitsfreien Intervall (DFS) und dem Gesamtüberleben (OS) korrelierte. Nach S3-Leitlinie besteht die Option der PST für jedes Mammakarzinom, bei dem nach klinischer, bildgebender und histologischer Beurteilung der Prognosefaktoren von der Notwendigkeit einer adjuvanten Chemotherapie auszugehen ist.

Die Äquieffektivität der PST zur adjuvanten Chemotherapie wurde in großen prospektiv randomisierten Studien (NSABP B-18, NSABP B-27 sowie ECTO) bewiesen. Im Protokoll B-18 wurden je 4 Zyklen Doxorubicin und Cyclophosphamid (AC) prä- mit postoperativ bzgl. einer Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) und Gesamt-

Tabelle 1: Histopathologische Komplettremission, Schemata und Rate an brusterhaltenden Operationen für HER-2/neu-negative Tumoren.

Studie	n	Protokoll	pCR (%)	pCR (+yTis)	BET-Rate (%)
NSABP B-18	1523	4 × AC (60/600)	9	13	67 (präop. Cht) vs. 60 (postop. Cht) (p = 0,002)
NSABP B-27 2001	2286	4 × AC vs. 4 × AC → 4 × Doce	9,6 vs. 18,9 (s)	13,7 vs. 26,1 (s)	61,6 vs. 63,7 (n.s.)
ECTO	893	<u>Arm A:</u> 4 × A → 4 × CMF (postop Cht) vs. <u>Arm B:</u> 4 × APAC → 4 × CMF (postop Cht) vs. <u>Arm C:</u> 4 × APAC → 4 × CMF (präop Cht)	17	23	35 vs. 33 vs. 63 (p < 0,001)
GEPARTRIO	2090	(Responder) 4 × TAC vs. 6 × TAC	21,0 vs. 23,5 (n.s.)	28,6 vs. 33,2 (n.s.)	68,5 vs. 67,5 (n.s.)
		(non-responder) 4 × NX vs. 4 × TAC	6,0 vs. 5,3 (n.s.)	7,7 vs. 11,1 (n.s.)	59,8 vs. 57,3 (n.s.)

überlebens (OS) verglichen. Das B-27-Protokoll untersuchte durch die Hinzunahme von Docetaxel (T) die Auswirkung auf Tumoransprechen, DFS und OS.

In beiden Studien waren die Behandlungsarme hinsichtlich Patientenanzahl und -charakteristika gut ausgeglichen. In der Auswertung von B-18 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im DFS und OS. Dennoch war ein Trend nachweisbar zugunsten der präoperativen Chemotherapie in der Altersgruppe ≤ 50 Jahren (DFS und OS; hazard ratio [HR] = 0,85; $p = 0,09$ für DFS; HR = 0,81; $p = 0,06$ für OS) sowie im 5-Jahres-DFS (HR = 0,81; $p = 0,053$).

Die B-27-Ergebnisse zeigten keinen signifikanten Effekt auf DFS und OS durch die Hinzunahme von T zu AC. Chemotherapie mit T und AC führte allerdings zu einer signifikanten Steigerung, d. h. Verdoppelung, der pathologischen Komplettremission (pCR) (26 % vs. 13 %; $p < 0,0001$).

In beiden Studien hatten Patientinnen mit einer pCR ein signifikant besseres DFS und OS. In der ECTO-Studie (prospektiv-randomisierte Multicenter-Studie an 31 europäischen Zentren) wurden insgesamt 1355 Patientinnen mit einem operablen Mammakarzinom (T_2-T_3 , N_0-N_1 , M_0) in 3 Behandlungsarme randomisiert: Arm A: OP gefolgt von adjuvanter Chemotherapie mit 4 Zyklen Doxorubicin 75 mg/m² KOF und sequenziell 4 Zyklen CMF (600/40/600 mg/m² KOF) versus Arm B: OP gefolgt von 4 Zyklen Doxorubicin 60/Paclitaxel 200 mg/m² KOF und sequenziell 4 Zyklen CMF versus Arm C: präoperative Chemotherapie mit 4 Zyklen Doxorubicin 60/Paclitaxel 200 mg/m² KOF und sequenziell 4 Zyklen CMF gefolgt von der OP. Es konnte gezeigt werden, dass vermehrt Lokalrezidive bei den Patientinnen auftraten, bei denen kein ausreichendes Therapieansprechen verzeichnet worden war, sodass in dieser Studie im Gegensatz zu den anderen Untersuchungen nicht die primäre Tumorgroße, sondern vielmehr das Ansprechen unter der PST als Indikator für Rezidivfreiheit angesehen werden konnte.

Die Rate der brusterhaltenden Operationen war statistisch signifikant höher in der Gruppe der präoperativen Chemotherapie (6 % vs. 34 %; $p < 0,001$). Die Hinzunahme von Paclitaxel im adjuvanten Arm verbesserte signifikant das rezidivfreie Überleben (HR = 0,73; $p = 0,03$) und das metastasen-

freie Überleben (HR = 0,70; $p = 0,027$), nicht jedoch das Gesamtüberleben. Es ließ sich kein signifikanter Unterschied im rezidivfreien Überleben hinsichtlich präoperativer versus postoperativer Verabreichung von Doxorubicin/Paclitaxel/CMF nachweisen (HR = 1,21; $p = 0,18$).

Folgende Ziele der PST können zusammenfassend formuliert werden:

- Überführung eines primär inoperablen in ein operables Mammakarzinom,
- Erhöhung der Rate an brusterhaltenden Operationen sowie Reduktion der chirurgischen Morbidität,
- Erreichen einer möglichst hohen pCR-Rate als Surrogatmarker für DFS und OS (In-vivo-Chemosensitivitätstestung, Integration translationaler Forschungsergebnisse),
- Nachweis des Therapieeffektes für Arzt und Patientin; ein Therapieansprechen kann einen positiven Effekt auf die Compliance der Patientin und die Akzeptanz von Nebenwirkungen haben.

Die bislang bekannten prädiktiven Faktoren für eine pCR wurden durch Daten einer neuen deutschen Metaanalyse [1] an 6402 Patientinnen bestätigt. Demnach profitieren insbesondere Patientinnen mit G3-Karzinomen, Hormonrezeptor-negativen und HER-2/neu-negativen Tumoren (triple-negativ), HER-2/neu-positiven Tumoren (bei additiver Trastuzumab-Therapie) sowie Patientinnen mit einer objektiven Tumorremission nach 2 Zyklen TAC, Patientinnen mit Tumoren < 5 cm Tumordurchmesser und junge Patientinnen.

Operatives Vorgehen

Nach abgeschlossener bildgebender Diagnostik erfolgt die histologische Sicherung inklusive Analyse der Hormonrezeptoren sowie des HER-2/neu-Status durch die Stanzbiopsie. Bereits vor Start der PST sollte das wahrscheinliche operative Vorgehen (BET, MRM, primärer oder sekundärer Wiederaufbau) abgeschätzt und mit der Patientin besprochen werden. Für die spätere Operationsplanung und -durchführung kann nützlich sein, wenn der Tumor bereits im Rahmen der Stanzbiopsie Clip-markiert wird bzw. vor Beginn der Therapie die Lokalisation des Tumors auf der Brust angezeichnet und fotodokumentiert wird. Insbesondere in Fällen klinischer Komplettremissionen oder signifikanter Tumorteilremis-

sionen kann andernfalls die topographische Bestimmung des ursprünglichen Tumorsitzes bzw. des Resttumors Schwierigkeiten bereiten, da klinisch und apparativ ein fraglicher Resttumor häufig nicht von dem nach PST regressiv veränderten, narbig indurierten Gewebe zu unterscheiden ist. Auch die Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie wird vor Einleitung einer PST gestellt und orientiert sich am prätherapeutischen Ausgangsbefund; somit ist sie relativ unabhängig vom klinischen oder histopathologischen Ansprechen auf die PST.

Das klinische Ansprechen des Tumors auf die PST sollte nach jedem Zyklus evaluiert werden. Während der Therapie muss regelmäßig eine Tumorprogression ausgeschlossen werden. Nach Ende der PST wird nach der aktualisierten bildgebenden Diagnostik das endgültige operative Vorgehen festgelegt. Eine Tumorsektion in den „neuen“ Tumorgrenzen ist möglich, sofern histologisch ausreichende Sicherheitsabstände analog dem primär operativen Vorgehen gewährleistet sind. Nach PST sollte von einer Beurteilung des Gewebes in einer intraoperativen Schnellschnittdiagnostik abgesehen werden. Die Entscheidung, ob eine Brusterhaltung möglich oder eine Mastektomie notwendig ist, sollte somit nicht intraoperativ getroffen werden. Bei unklaren Situationen ist ggf. ein zweizeitiges operatives Vorgehen zu präferieren. Auch bei klinischer Komplettremission ist eine operative Sicherung der pathologischen Komplettremission unabdingbar.

Drei bis vier Wochen nach Verabreichung des letzten Chemotherapiezyklus erscheint als günstiger Zeitpunkt für die Operation. Meist hat sich die Knochenmarksfunktion dann soweit erholt, dass unter perioperativer Antibiotikaphylaxe nicht mit einer erhöhten Rate an postoperativen Infektionen bzw. Wundheilungsstörungen zu rechnen ist. Die axilläre Lymphonodektomie im Level I und II nach PST ist bislang die operative Therapie der Wahl, insbesondere bei klinisch auffälligen Lymphknoten vor PST. Bei Frauen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten, wird in 20 % der Fälle ein positiver Nodalstatus durch die systemische Therapie in einen negativen Nodalstatus konvertiert (axilläres Downstaging). Etwa 40 % der Frauen weisen nach PST histologisch einen negativen Lymphknotenstatus auf. Für diese Patientinnen stellt die axilläre Lymphonodektomie letztlich eine Übertherapie dar. Die Bedeutung

der SLNB im Rahmen neoadjuvanter Therapiekonzepte wird derzeit in nationalen Studienprotokollen (SENTINA-Subprotokoll) geklärt. Die Validität des „Lymphatic Mapping“ nach PST ist bisher noch unzureichend überprüft. Bis endgültige Daten vorliegen, stellt die SLNB nach PST keine klinische Routinemaßnahme dar. Keinesfalls sollte eine SLNB nach PST beim inflammatorischen Mammakarzinom erfolgen, da hierzu Hinweise auf eine erhöhte Falsch-Negativ-Rate des SLN vorliegen.

Histopathologische Beurteilung nach PST

Im Einklang mit der verfügbaren Literatur setzt eine histopathologische Komplettremission (pCR) das vollständige Fehlen von Tumorzellen voraus – üblicherweise im Bereich des Primärtumors und der axillären Lymphknoten. Der Nachweis residualer intraduktaler Tumorzellen schließt somit eine pCR aus. Allerdings wurden in der Veröffentlichung der aktualisierten Ergebnisse der NSABP B-18-Studie [2] entgegen der pathomorphologischen Definition auch Fälle mit intraduktalen Tumorresten (yp-TIS) als pCR gewertet. Dieser willkürlichen Begriffsänderung haben sich in der Zwischenzeit viele Gruppen angeschlossen. Es ist anzumerken, dass hierdurch der Vergleich von publizierten Studienergebnissen erschwert ist, wenn nicht eindeutig gekennzeichnet ist, in welchem Sinne der Begriff „pCR“ jeweils verwendet wird. Da bislang keine internationalen Standards für eine pathomorphologische Aufarbeitung von Resektionspräparaten nach primärer Chemotherapie vorliegen, ist zu empfehlen, sich an den Leitlinien für die pathomorphologische Begutachtung nach primärer Operation zu orientieren. Die yp-TNM-Klassifikation sollte angewendet werden (Biedenkopf Konsens 2006) [3].

Primäre Chemotherapie: Medikamente

Die histopathologische Komplettremission (pCR) korreliert signifikant mit einer günstigen Prognose. Ziel der PST und ihres Einsatzes in Studien muss somit die Erhöhung der Rate der pCR sein. Aus vorläufigen Erfahrungen aus der adjuvanten Situation wurden in den vergangenen Jahren verschiedene nationale und internationale Studienprotokolle konzipiert, mit denen in der präoperativen Situation die Fragen der Zyklus-häufigkeit, der Dosisintensivierung und der

Tabelle 2: Histopathologische Komplettremission, Schemata und Rate an brusterhaltenden Operationen für HER-2/neu-positive Tumoren.

Studie	n	Protokoll	pCR (%)	pCR (+yTis)	BET-Rate (%)
GEPARQUATTRO 2008 (Phase III)	1512	4 × EC → 4 × Doc bzw. 4 × Doc/Xel bzw. 4 × Doc → 4 × Xel + Trastuzumab	31,8	n.d.	62,6
NOAH 2009 (Phase III)	327	3 × APac → 4 × Pac → 3 × CMF + Trastuzumab	n.d.	43	63

Sequenz sowie auch der Einsatz neuer Zytostatika und Zytostatikakombinationen überprüft wurden.

In der ECTO-Studie, die eine pCR-Rate von 23 % erreichen konnte, führte die Hinzunahme eines Taxans jedoch nach einer Nachbeobachtung von 5 Jahren nicht zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens. Die Lokalrezidivrate war unabhängig vom Zeitpunkt der Operation (neoadjuvant versus adjuvant) nicht signifikant unterschiedlich:

In San Antonio 2004 wurden die aktualisierten Daten der NSABP B-27 vorgestellt. Hierbei wurden verglichen: 4 × AC präoperativ versus 4 × AC + 4 × Docetaxel präoperativ versus 4 × AC präoperativ + 4 × Docetaxel postoperativ. Hierbei bestätigte sich, dass die pCR mit dem Überleben korreliert und dass die höchste pCR mit 4 × AC + 4 × Docetaxel präoperativ zu erreichen ist. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 6 Jahren zeigte sich jedoch in keinem der 6 Studienarme ein Unterschied im Gesamtüberleben. Es zeigte sich weiterhin, dass die Sandwich-Chemotherapie mit prä- wie postoperativer Chemotherapie keinen Überlebensvorteil bietet. Zu erwägen ist lediglich, eine Chemotherapie postoperativ abzuschließen, wenn die Behandlungsdauer oder -dichte präoperativ unzureichend war. Wurde die Chemotherapie jedoch bei unzureichendem Tumoransprechen abgebrochen, sollte diese nicht adjuvant fortgesetzt werden.

Aus den vorliegenden Daten ergeben sich die höchsten Ansprechraten (pCR) für eine sequenzielle Anthrazyklin-haltige Chemotherapie, gefolgt von einem Taxan oder der Kombination aller 3 Substanzen (DAC).

Ergebnisse von dosisintensivierten und sequenzverkürzten Chemotherapien mit Anthrazyklin- und Taxan-haltigen Schemata mit teilweiser vermehrter Zykluszahl müssen

noch abgewartet werden. Außerhalb von Studien ist in ausgewählten Einzelfällen, nach sorgfältiger Aufklärung und Dokumentation, in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO Kommission Mamma) die Anwendung folgender Studienarme zu vertreten: 3 × Epirubicin 120–150 mg/m² gefolgt von 3 × Paclitaxel 225–250 mg/m² in 14-tägigen Abständen (AGO) oder 4 × Adriamycin/Cyclophosphamid 60/600 mg/m² gefolgt von 4 × Docetaxel 100 mg/m² in jeweils 3-wöchigen Abständen (GEPARDUO).

Bei Tumorprogression unter Anthrazyklinen ist entweder die Chemotherapie auf ein Taxan umzustellen oder die Operation vorzuziehen, bei Tumorprogression unter Anthrazyklin + Taxan sollte die Operation erfolgen. Nur in seltenen, weit fortgeschrittenen Stadien wird die primäre Radiatio zu diskutieren sein. Zu diesem Ansatz (PST gefolgt von Radiatio, gefolgt von OP) liegen nur spärliche Literaturdaten vor. Ebenso sollte als Alternative bei positiven Rezeptoren eine endokrine Therapie diskutiert werden.

Nach Abbruch der PST wegen Progression liegen keine Daten vor, welche weitere Chemotherapie postoperativ (adjuvant) indiziert ist. Ebenso wird die Frage, welche Systemtherapie bei Tumorresiduen nach PST angewendet werden kann, derzeit in Studien (NATHAN) untersucht.

Primärer Einsatz von „targeted therapies“

Die Ergebnisse der NSABP-B-27-Studie deuten an, dass die Tumorgröße als alleiniges Einschlusskriterium („operables Mammakarzinom“ oder „Mammakarzinome > 2 cm“) nicht ausreichend sein kann. Unter Berücksichtigung tumorbiologischer Prognosefaktoren können durch die PST nicht nur neue

Medikamentenkombinationen, neue Dosierungen und neue Sequenzen überprüft werden, sondern unter Berücksichtigung prädiktiver Faktoren wie HER-2/neu-Überexpression kann die Indikation zum neoadjuvanten Einsatz von Trastuzumab gestellt werden. So konnten Buzdar et al. [4] zeigen, dass die pCR nach präoperativer Kombination von Paclitaxel und FEC mit Trastuzumab signifikant höher lag als im Kontrollarm, der nur die identische Chemotherapie ohne Antikörper enthielt (Phase-II-Studie). Diese Studie musste nach der ersten Zwischenauswertung nach nur 34 Patientinnen wegen eines signifikanten Unterschiedes abgebrochen werden.

Hervorzuheben sind die Ergebnisse der NOAH- (NeOAdjuvant-Herceptin-) Studie, der weltweit größten prospektiv randomisierten Phase-III-Studie zum Einsatz von Trastuzumab (primär systemische Therapie bei lokal fortgeschrittenem Brustkrebs) [5]. In dieser Studie erhielten Patientinnen mit Her-2/neu-positivem lokal fortgeschrittenem (inklusive inflammatorischem, 27 % der Her-2/neu-positiven Population) Mammarkarzinom 3 Zyklen Doxorubicin und Paclitaxel, gefolgt von 4 Zyklen Paclitaxel und 3 Zyklen CMF entweder mit oder ohne Trastuzumab. Als Vergleichsgruppe diente ein Her-2/neu-negatives Kollektiv, welches die oben genannte Chemotherapie ohne Antikörper erhielt. Die pCR betrug in der Trastuzumab-Gruppe 43 % und in der Her-2/neu-positiven Gruppe, die kein Trastuzumab erhalten hatte, 23 %. Das ereignisfreie Überleben (primäres Endziel) war bei den Patientinnen mit Trastuzumab signifikant besser (70,1 % vs. 53,3 %; HR 0,56; $p = 0,006$). Im Gesamtüberleben zeigte sich ein Trend zur Verbesserung (85,3 % vs. 80,4 %; HR 0,65; $p = 0,18$). Das ereignisfreie Überleben der beiden Kollektive ohne Trastuzumab wies erst nach einem längeren Zeitraum eine Divergenz zugunsten der Her-2/neu-negativen Patientinnen auf. Die kardiale Toxizität war in allen 3 Behandlungsarmen vergleichbar niedrig.

Tabelle 1 und 2 zeigen einen Überblick über die pCR- und BET-Raten für unterschiedliche Chemotherapieschemata bei HER-2/neu-negativen und HER-2/neu-positiven Tumoren.

Im Anschluss an eine stadiengerechte Operation sollte die adjuvante Systemtherapie bei Her-2/neu-positiven Tumoren mit Trastuzumab bis zur Vollendung von 1 Jahr und bei hormonrezeptorpositiven Tumoren

die antihormonelle Therapie gemäß den heute gültigen Vorgaben erfolgen.

Weitere neuere Substanzen wie z. B. Lapatinib, Bevacizumab und andere werden derzeit in Studien untersucht.

Primäre endokrine Therapie

Die Wirksamkeit der endokrinen Therapieformen bei der postmenopausalen Patientin mit einem hormonrezeptorpositiven Tumor ist bewiesen. Die Verträglichkeit der endokrinen Therapie ist im Vergleich zur Chemotherapie deutlich besser. Viele Chemotherapieregime haben ein vorhersagbares Nebenwirkungsprofil, das für ältere und morbid Patientinnen nicht tolerabel ist. Die Oxford-Metaanalyse 2005 zeigt, dass die Effektivität einer adjuvanten Chemotherapie mit dem Alter abnimmt. Bei Frauen > 70 Jahren ist sie aufgrund mangelnder Daten nicht eindeutig. Bei hormonrezeptorpositiven Tumoren („endocrine responsiveness“) ist es daher plausibel, auch endokrine Therapieverfahren als PST in bestimmten Situationen (ältere Patientin, Operationsfähigkeit nicht gegeben, Ablehnung der Operation durch die Patientin, Wunsch nach brusterhaltender Therapie bei Vorliegen eines primär nicht brusterhaltend zu operierenden Tumors) einzusetzen.

Für den Einsatz von Aromatasehemmern liegen eine Reihe von Phase-II-Studienresultaten vor, die alle eine klinische Ansprechrate von durchschnittlich 70–80 %, bei allerdings geringen Patientenzahlen, nachweisen konnten. In einer randomisierten Studie wurden 324 Patientinnen entweder mit Letrozol oder mit Tamoxifen behandelt [6]. Hierbei war die klinische Ansprechrate unter Letrozol signifikant ($p = 0,004$) höher, was in dieser Gruppe auch zu einer erhöhten Rate an BET führte ($p = 0,036$). Die Rate an pathologischen Komplettremissionen betrug jedoch nur 1,5 %. Die endokrin bedingten Ansprechraten sind sicherlich auch von der Dauer der Applikation abhängig, möglicherweise war die Studiendauer mit 4 Monaten zu kurz konzipiert worden. Als optimale Therapiedauer werden heute 4–8 Monate angesehen (Konsensus St. Gallen 2009).

In der IMPACT-Studie (Phase III, doppelblind, randomisiert), in die postmenopausale (mittleres Alter 73 Jahre), hormonrezeptorpositive operable Frauen ohne Fernmetastasen eingeschlossen wurden, konnte

bei Patientinnen, bei denen ursprünglich eine Mastektomie durchgeführt werden sollte, nach einer 12-wöchigen Anastrozol-Therapie signifikant häufiger als nach Tamoxifen eine BET erreicht werden (unter Anastrozol 44 % BET und unter Tamoxifen 31 % BET). Bei den HER-2/neu-positiven Frauen lag die Ansprechrate für Anastrozol bei 58 % und für Tamoxifen bei 22 %, was jedoch bei einer Teilnehmerzahl von 34 Frauen nicht signifikant war.

Für den Einsatz einer primären endokrinen Therapie bei prämenopausalen Patientinnen existieren keinerlei Daten.

Der Effekt einer neoadjuvanten Hormontherapie sollte nach 3 Monaten evaluiert werden, sofern es hierunter nicht zu einem offensichtlichen Tumorprogress gekommen ist. Spricht die Therapie an, sollte sie für mindestens 4–8 Monate fortgeführt werden. Auch wenn derzeit Daten randomisierter Studien fehlen, sollte postoperativ die endokrine Therapie mit der Substanz fortgeführt werden, die präoperativ ein gutes Tumoransprechen gezeigt hat.

LITERATUR

1. Von Minckwitz G, Kaufmann M, Kümmel S, Fasching P, Eiermann W, Blohmer J-U, Costa SD, Sibylle L, Dietmar V, Untch M. Integrated meta-analysis on 6402 patients with early breast cancer receiving neoadjuvant anthracycline-taxane ± Trastuzumab containing chemotherapy. *Cancer Res* 2009; 69 (Suppl. 2): Abstr. 79.
2. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, Wickerham DL, Begovic M, DeCillis A, Robidoux A, Margolese RG, Cruz AB Jr, Hoehn JL, Lees AW, Dimitrov NV, Bear HD. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2672–85.
3. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, Blohmer JU, Eiermann W, Jackesz R, Jonat W, Lebeau A, Loibl S, Miller W, Seeber S, Semiglazov V, Smith R, Souchon R, Stearns V, Untch M, von Minckwitz G. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1940–9.
4. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, Pusztai L, Green MC, Arun BK, Giordano SH, Cristofanilli M, Frye DK, Smith TL, Hunt KK, Singletary SE, Sahin AA, Ewer MS, Buchholz TA, Berry D, Hortobagyi GN. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: Results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3676–85.
5. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, Porta VG, Semiglazov V, Lluch A, Zambetti M, Sabadell D, Raab G, Cussac AL, Bozhok A, Martinez-Agullo A, Greco M, Byakhov M, Lopez JJ, Mansutti M, Valagussa P, Bonadonna G. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant or primary systemic therapy: european cooperative trial in operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2474–81.
6. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J, Mauriac L, Ellis M, Lassus M, Chaudri-Ross HA, Dugan M, Borgs M, Letrozole Neo-Adjuvant Breast Cancer Study Group. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001; 12: 1527–32.

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

- Balu-Maestro C, Chapellier C, Bleuse A, Chanalet I, Chauvel C, Largillier R. Imaging in evaluation of response to neoadjuvant breast cancer treatment benefits of MRI. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 72: 145–52.
- Bauerfeind I, Kühn T, SENTINA-Studiengruppe. Stellenwert der Sentinel-Node-Biopsie im Rahmen neoadjuvanter Therapiekonzepte beim Mammakarzinom: Überblick und aktuelles Studienkonzept. *Geburtsh Frauenheilk* 2007; 67: 22–7.
- Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B, Margolese R, Theoret H, Soran A, Wickerham DL, Wolmark N. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4165–74.
- Buchholz TA, Huang EH, Berry D, Pusztai L, Strom EA, McNeese MD, Perkins GH, Schechter NR, Kuerer HM, Buzdar AU, Valero V, Hunt KK, Hortobagyi GN, Sahin AA. HER-2/neu-positive disease does not increase risk of locoregional recurrence for patients treated with neoadjuvant doxorubicin-based chemotherapy, mastectomy, and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 1337–42.
- Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Oswald MJ, Outlaw ED, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Ross MI, Singletary SE, Ames FC, Feig BW, Sahin AA, Perkins GH, Schechter NR, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2303–12.
- Coudert BP, Largillier R, Arnould L, Chollet P, Campone M, Coeffic D, Priou F, Gligorov J, Martin X, Trillet-Lenoir V, Weber B, Bleuse JP, Vasseur B, Serin D, Namer M. Multicenter phase II trial of neoadjuvant therapy with trastuzumab, docetaxel and carboplatin for human epidermal growth factor receptor-2-overexpressing stage II or III breast cancer: results of the GETN(A)-1 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2678–84.
- Ellis MJ, Tao Y, Luo J, A'Hern R, Evans DB, Bhatnagar AS, Chaudri-Ross HA, von Kameke A, Miller WR, Smith I, Eiermann W, Dowsett M. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer

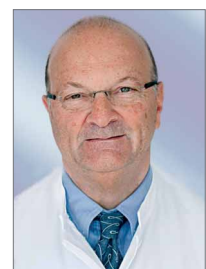
- based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1380–8.
- EUSOMA Guidelines Quality control in the loco-regional treatment of breast cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37: 447–53.
- Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, Cruz AB Jr, Fisher ER, Wickerham DL, Wolmark N, DeCillis A, Hoehn JL, Lees AW, Dimitrov NV. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from national surgical adjuvant breast and bowel project B-18. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2483–93.
- Formenti SC, Volm M, Skinner KA, Spicer D, Cohen D, Perez E, Bettini AC, Groshen S, Gee C, Florentine B, Press M, Danenberg P, Muggia F. Preoperative twice-weekly paclitaxel with concurrent radiation therapy followed by surgery and postoperative doxorubicin-based chemotherapy in locally advanced breast cancer: a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 864–70.
- Garg AK, Strom EA, McNeese MD, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Kuerer HM, Perkins GH, Singletary SE, Hunt KK, Sahin A, Schechter N, Valero V, Tucker SL, Buchholz TA. T3 disease at presentation or pathologic involvement of four or more lymph nodes predict for locoregional recurrence in stage II breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 138–45.
- Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas GM, Lluch A, Tjulandin S, Feyereislova A, Valagussa P, Baselga J. Neoadjuvant Trastuzumab in patients with Her2-positive locally advanced breast cancer: primary efficacy analysis of the NOAH trial. *Cancer Res* 2009; 69 (Suppl. 2): Abstr. 31.
- Jackisch C, von Minckwitz G, Eidtmann H, Costa SD, Raab G, Blohmer JU, Schutte M, Gerber B, Merkle E, Gademann G, Lampe D, Hilfrich J, Tulusan AH, Caputo A, Kaufmann M. Dose-dense bi-weekly doxorubicin/docetaxel versus sequential neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin/cyclophosphamide/docetaxel in operable breast cancer: second interim analysis. *Clin Breast Cancer* 2002; 3: 276–80.
- Makris A, Powles TJ, Kakolyris S, Dowsett M, Ashley SE, Harris AL. Reduction in angiogenesis after neoadjuvant chemoendocrine therapy in patients with operable breast carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 1996–2000.
- McIntosh SA, Ogston KN. Local recurrence in patients with large and locally advanced breast cancer treated with primary chemotherapy. *Am J Surgery* 2003; 185: 525–31.
- Moneer M, El-Didi M, Khaled H. Breast conservative surgery: is it appropriate for locally advanced breast cancer following downstaging by neoadjuvant chemotherapy? A pathological assessment. *Breast* 1999; 8: 315–9.
- Patel NA, Piper G, Patel JA, Malay MB, Julian TB. Accurate axillary nodal staging can be achieved after neoadjuvant therapy for locally advanced breast cancer. *Am Surg* 2004; 70: 696–9; discussion 699–700.
- Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, Margolese RG, Hoehn JL, Vogel VG, Dakhil SR, Tamkus D, King KM, Pajon ER, Wright MJ, Robert J, Paik S, Mamounas EP, Wolmark N. Preoperative Chemotherapy: Updates of national surgical adjuvant breast and bowel project protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26: 778–85.
- Rieber A, Brambs HJ, Gabelmann A, Heilmann V, Kreienberg R, Kuhn T. Breast MRI for monitoring response of primary breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy. *Eur Radiol* 2002; 12: 1711–9.
- Rouzier R, Mathieu MC, Sideris L, Youmsi E, Rajan R, Garbay JR, Andre F, Marsiglia H, Spielmann M, Delaloge S. Breast-conserving surgery after neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy for large breast tumors. *Cancer* 2004; 101: 918–25.
- Scholl SM, Fourquet A, Asselain B, Pierga JY, Vilcoq JR, Durand JC, Dorval T, Palangie T, Jouve M, Beuzeboc P et al. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving

Prof. Dr. med. Wolfgang Eiermann

Jahrgang 1947. Studium in Tübingen und München (LMU). Studienaufenthalt am Beth Israel Hospital, Boston/USA. Stationen der Universitätsfrauenklinik München. Seit 1991 Chefarzt an der Frauenklinik des Rotkreuzklinikums München. Seit 2001 Ärztlicher Direktor der Frauenklinik. **Schwerpunkte:** Geburtshilfe: Frauenklinik (Perinatalzentrum) mit insges. > 3400 Geburten p. a. größte Geburtsklinik Bayerns. Risikoschwangerschaften (z. B. Mehrlinge, Frühgeburt) & Vorsorge. Traditionelle und sanfte Geburtshilfe inkl. z. B. schmerzarme Geburt, Akupunktur, Homöopathie, Kaiserschnitt, Wendung bei Beckenendlage. Pränataldiagnostik. Brustkrebs (Mammakarzinom): EUSOMA-zertifiziertes Brustzentrum führend in Deutschland. Teilnahme an nationalen und internationalen Studien. Diagnose sowie operative und medikamentöse Therapie bösartiger Tumoren der Brustdrüse (ca. > 500 Mammakarzinom-Erstdiagnosen pro Jahr). Onkologische Tagesklinik. Bestrahlung des frühen Mammakarzinoms während der OP (intra-operativ). Gynäkologische Chirurgie: endoskopische Operationen, stadiengerechte Therapie aller gynäkologischen Tumoren. Urogynäkologie: Inkontinenzbehandlung und -chirurgie, Bandenlagen. Plastische Chirurgie. Allgemeine Gynäkologie. **Mitgliedschaften und Besonderheiten:** Mitvorsitzender der German Adjuvant Breast Group. Vorstandsmitglied Bayrischer Krebsgesellschaft, Breast Cancer International Research Group und Walter-Schulz-Stiftung für medizinische Krebsforschung. Mitglied nationaler und internationaler Fachgesellschaften. Herausgeber „Onkologie heute“. Redaktioneller und wissenschaftlicher Beirat diverser Fachzeitschriften. Mitglied im Tumorzentrum München.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Wolfgang Eiermann, Ärztlicher Direktor der Frauenklinik vom Roten Kreuz, D-80637 Neuhausen-Nymphenburg, München, Taxistraße 3, E-Mail: wolfgang.eiermann@swmbrk.de



- surgery: preliminary results of a randomised trial: S6. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 645–52.
- Shenkier T, Weir L, Levine M, Olivotto I, Whelan T, Reyno L. Steering committee on clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ* 2004; 170: 983–94.
- Singletary SE, McNeese MD, Hortobagyi GN. Feasibility of breast-conservation surgery after induction chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Cancer* 1992; 69: 2849–52.
- Untch M, Möbus V, Kuhn W, Muck BR, Thomssen C, Bauerfeind I, Harbeck N, Werner C, Lebeau A, Schneeweiss A, Kahlert S, von Koch F, Petry KU, Wallwiener D, Kreienberg R, Albert US, Lück HJ, Hinke A, Jänicke F, Konecny GE. Intensive Dose-Dense Compared With Conventionally Scheduled Preoperative Chemotherapy for High-Risk Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2938–45.
- van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the european organization for research and treatment of cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4224–37.
- Van Praagh I, Cure H, Leduc B, Charrier S, Le Bouedec G, Achard JL, Ferriere JP, Feillel V, De Latour M, Dauplat J, Chollet P. Efficacy of a primary chemotherapy regimen combining vinorelbine, epirubicin, and methotrexate (VEM) as neoadjuvant treatment in 89 patients with operable breast cancer. *Oncologist* 2002; 7: 418–23.
- Veronesi U, Bonadonna G, Zurrada S, Galimberti V, Greco M, Brambilla C, Luini A, Andreola S, Rilke F, Raselli R et al. Conservation surgery after primary chemotherapy in large carcinomas of the breast. *Ann Surg* 1995; 222: 612–18.
- Von Minckwitz G, Kümmel S, Vogel P, Hanusch C, Eidtmann H, Hilfrich J, Gerber B, Huober J, Costa SD, Jackisch C, Loibl S, Mehta K, Kaufmann M, German Breast Group. Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: Phase III randomized GeparTrio study. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 552–62.
- Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from national surgical adjuvant breast and bowel project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 30: 96–102.
- Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cormier JN. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surgery* 2006; 93: 539–46.

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung