

## 5.1 Primär-systemische Therapie triple-negativer und HER2-positiver Mammakarzinome – eine Datenanalyse aus dem Klinischen Krebsregister

Peter Ledwon<sup>1</sup>, Constanze Schneider<sup>2</sup> für die AG Mammakarzinom Brandenburg

<sup>1</sup> Städtisches Klinikum Brandenburg, Frauenklinik, Hochstraße 29, 14770 Brandenburg an der Havel

<sup>2</sup> Klinisches Krebsregister für Brandenburg und Berlin

### 5.1.1 Einleitung

Das Prinzip der primär-systemischen Therapie, also der medikamentösen Therapie vor der definitiven Tumorchirurgie, setzt sich bei Patientinnen mit Mammakarzinom zunehmend durch. Den Weg dafür haben u.a. die Ergebnisse der verschiedenen GEPAR-Studien der German Breast Group [1] bereitet. Als wesentliche Vorteile dieser Behandlungssequenz gelten u.a. die bessere Operabilität der so behandelten Tumoren, die hierdurch mögliche höhere Rate an brusterhaltenden Operationen [2] sowie eine Prognoseabschätzung für den weiteren Verlauf der Erkrankung [3]. Das Behandlungskonzept hat folgerichtig Eingang in die S3 Leitlinie der AWMF zur Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms sowie in die jährlich aktualisierten Empfehlungen der Organkommission Mamma der AGO [4, 5] gefunden.

### 5.1.2 Fragestellung

Die Daten des Klinischen Krebsregisters für Brandenburg und Berlin mit dem Datenstand 04.11.2019 wurden dahingehend analysiert, ob sich das Prinzip der primär-systemischen Therapie in der Behandlungsrealität der meldenden Institutionen in Brandenburg bereits zeigt. Des Weiteren wurde analysiert, ob sich wesentliche Vorteile dieses Vorgehens, wie das weniger radikale operative Vorgehen und niedrigere Tumorstadien zur Operation, bereits jetzt in den analysierten Daten widerspiegeln.

### 5.1.3 Methodik

Es wurden die dem Klinischen Krebsregister gemeldeten Neuerkrankungen mit invasivem Mammakarzinom der Diagnosejahre 2000–2018 mit Wohn- und Behandlungsort Brandenburg in die Analyse einbezogen. Der Behandlungsort wurde als Land der Tumorresektion definiert, bei Fällen ohne Tumorresektion ist Brandenburg Behandlungsort, wenn dort die Diagnose oder eine Chemotherapie oder Strahlentherapie in der Primärtherapie erfolgte. Im Zeitraum 2000–2018 wurden 83,5 % der Fälle (n=31.179) mit invasivem Mammakarzinom oder in-situ-Karzinom mit Wohnort Brandenburg in Brandenburg behandelt (Abb. 5.1-1).

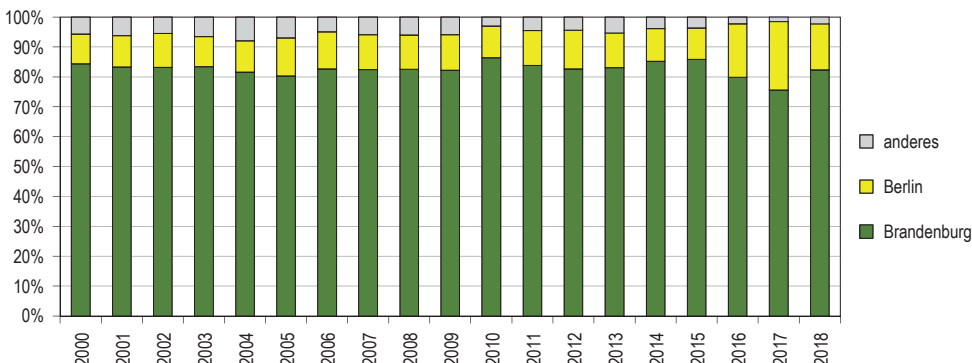


Abb. 5.1-1: Behandlungsort der Patientinnen und Patienten, invasive Mammakarzinome und in-situ-Karzinome, Wohnort Land Brandenburg, Diagnosejahre 2000–2018, n=37.742

Analysiert wurde die Entwicklung der durchgeführten primär-systemischen Therapien bei Frauen mit triple-negativem und HER2-positivem invasivem Mammakarzinom, die zwischen 2000 und 2018 in Brandenburg behandelt wurden. Diese beiden Untergruppen wurden deshalb betrachtet, da bei diesen, im Unterschied zu den luminalen Tumoren, nahezu immer eine Chemo- bzw. kombinierte Chemo-/Antikörpertherapie erforderlich ist, und sie somit in ihrer Gesamtheit

für das Konzept der primären Systemtherapie geeignet sind. Für den Zeitraum 2000–2018 findet sich ein Anteil von 9,3% triple-negativen Karzinomen (n=2.689) und ein Anteil von 15,8% (n=4.557) HER2-positiven Karzinomen (Abb. 5.1-2).

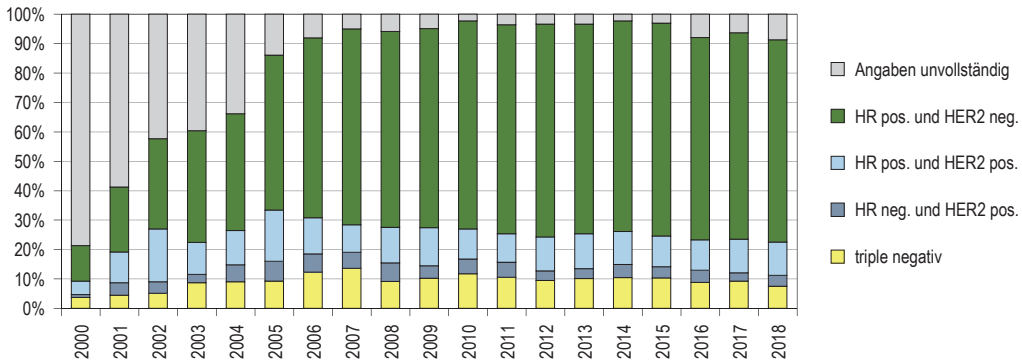


Abb. 5.1-2: Rezeptoren, invasive Mammakarzinome, Frauen, Behandlungsort Land Brandenburg, Diagnosejahre 2000–2018, n=28.812

## 5.1.4 Ergebnisse

### 5.1.4.1 Anteil neoadjuvant behandelter Patientinnen mit triple-negativem Karzinom oder HER2-positivem Karzinom

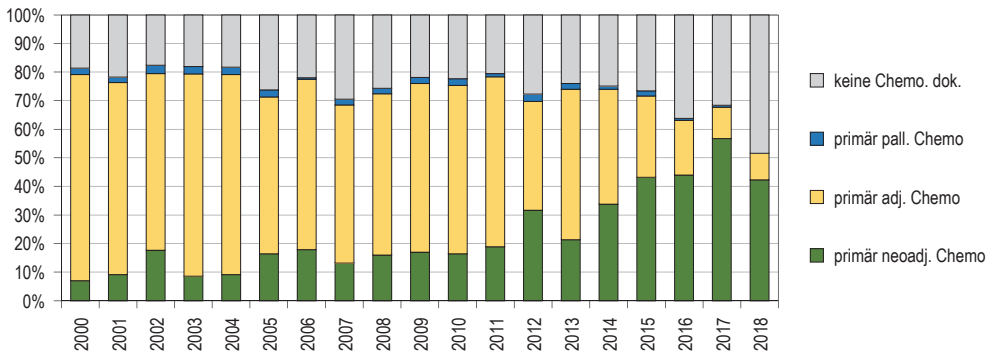


Abb. 5.1-3: Primäre Chemotherapie, triple-negative invasive Mammakarzinome, Frauen, Behandlungsort Land Brandenburg, Diagnosejahre 2000–2018, n=2.689

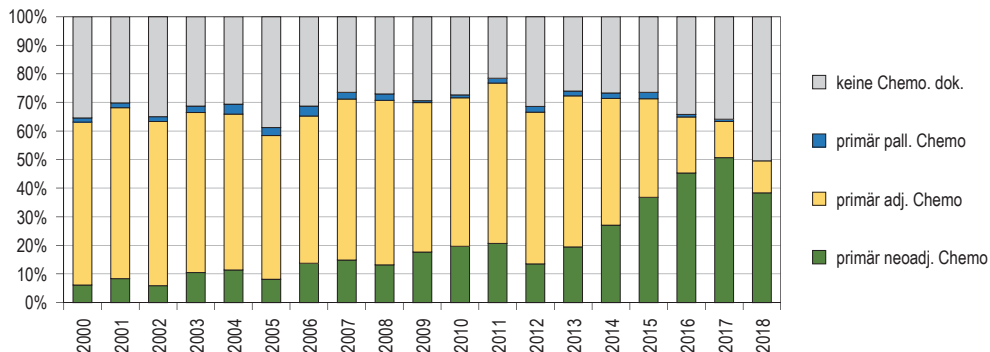


Abb. 5.1-4: Primäre Chemotherapie, HER2-positivem invasive Mammakarzinome, Frauen, Behandlungsort Land Brandenburg, Diagnosejahre 2000–2018, n=4.569

5.1.4.2 Pathologische Tumorstadien im Vergleich von primär operierten zu primär systemisch behandelten Patientinnen

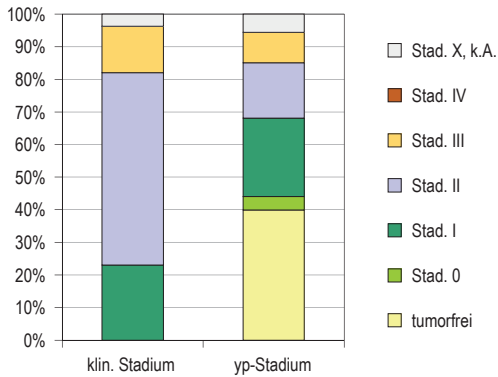


Abb. 5.1-5: Klin. und path. Stadium, triple-neg. Mammakarzinome mit neoadj. Ther., Behandlungsort Land Brandenburg, Diagnosejahre 2008–2017, n=461

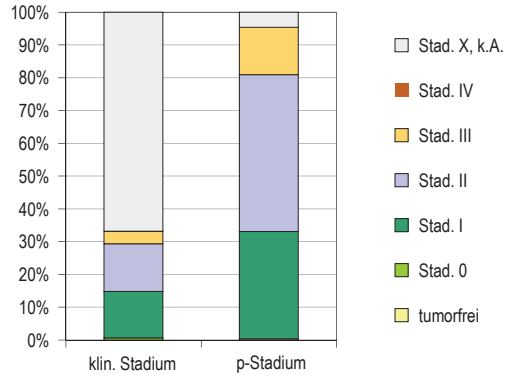


Abb. 5.1-6: Klin. und path. Stadium, triple-neg. Mammakarzinome ohne neoadj. Ther., Behandlungsort Land Brandenburg, Diagnosejahre 2008–2017, n=1.082

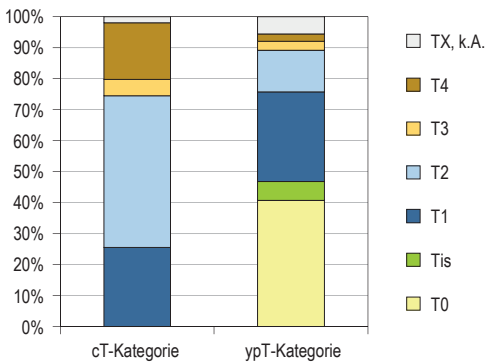


Abb. 5.1-7: Klin. und path. T-Kategorie, HER2-pos. Mammakarzinome mit neoadj. Ther., Behandlungsort Land Brandenburg, Diagnosejahre 2008–2017, n=592

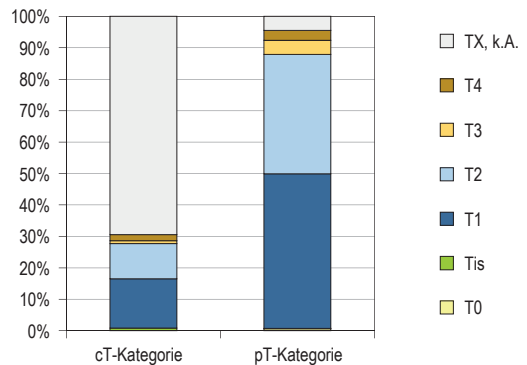


Abb. 5.1-8: Klin. und path. T-Kategorie, HER2-pos. Mammakarzinome ohne neoadj. Ther., Behandlungsort Land Brandenburg, Diagnosejahre 2008–2017, n=1.718

5.1.4.3 Rate an brusterhaltend operierter Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom im Vergleich der Untergruppen mit primärer OP und primärer Systemtherapie

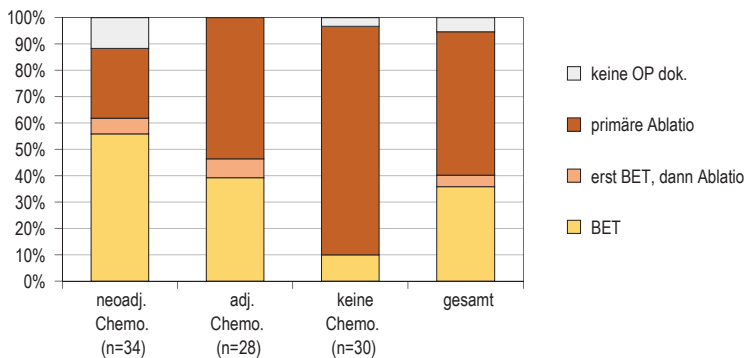


Abb. 5.1-9: T3-Karzinome, Operation und primäre Chemotherapie, triple-negative invasive Mammakarzinome ohne Fernmetastasierung, Frauen, Behandlungsort Land Brandenburg, Diagnosejahre 2008–2017, n=92

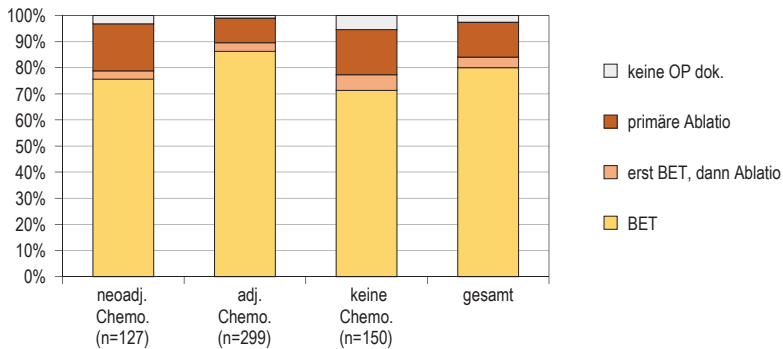


Abb. 5.1-10: T1-Karzinome, Operation und primäre Chemotherapie, triple-negative invasive Mammakarzinome ohne Fernmetastasierung, Frauen, Behandlungsort Land Brandenburg, Diagnosejahre 2008–2017, n=576

#### 5.1.4.4 Rate an brusterhaltend operierter Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom nach Diagnosejahren

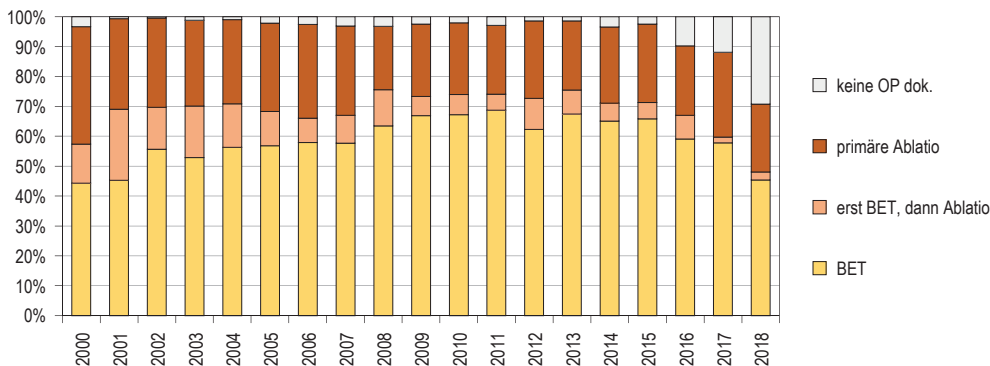


Abb. 5.1-11: Tumorresektion, HER2-positive invasive Mammakarzinome Stad. I–III, Frauen, Behandlungsort Land Brandenburg, Diagnosejahre 2000–2018, n=4.125

#### 5.1.5 Fazit

Das Konzept der primär-systemischen Chemo-/Antikörpertherapie setzt sich in den Behandlungseinrichtungen in Brandenburg durch. In der betrachteten Gruppe der triple-negativen und HER2-positiven Karzinome, die sich zu fast 100 % für dieses Therapiekonzept eignen, ist seit 2014 ein deutlicher Anstieg zu erkennen. Das Diagnosejahr 2018 wird wegen noch unvollständiger Meldung und Dokumentation nicht berücksichtigt. Im Diagnosejahr 2017 liegt der Anteil einer dokumentierten primären Chemotherapie bei triple-negativen Karzinomen bei 56,8 %, bei HER2-positiven Karzinomen bei 50,5 %. Berücksichtigt man nur Fälle mit dokumentierter systemischer Therapie, so wurden rund 80 % (triple-negativ: 83,0 %, HER2-positiv: 78,9 %) der systemischen Therapien im neoadjuvanten Setting appliziert (Abb. 5.1-3, 5.1-4).

In der Auswertung der Krebsregister-Daten der letzten 10 Jahre 2008–2017 für Brandenburg bestätigten sich die Zahlen aus den Zulassungsstudien insofern, als dass in den beiden Gruppen triple-negative und HER2-positive invasive Mammakarzinome bei rund 40 % der primär-systemisch behandelten Frauen eine histopathologisch nachgewiesene Komplettremission erreicht wurde (Abb. 5.1-5, 5.1-7). Eine pCR gilt als prognostisch günstiges Kriterium für den weiteren Krankheitsverlauf und als ein wichtiges Entscheidungskriterium für eine postneoadjuvante Systemtherapie [3].

Durch die Datenanalyse wird auch gezeigt, dass in den Fällen mit initial größerem/weiter fortgeschrittenem Primärtumor weniger radikal operiert werden musste und die Rate an brusterhaltenden Operationen durch den Einsatz der primären Systemtherapie offenbar erhöht wird (Abb. 5.1-9, beispielhaft triple-negative Karzinome). Bei initialen T1-Tumoren zeigt sich dies nicht (Abb. 5.1-10). Über alle Tumorstadien nimmt der Anteil brusterhaltender Therapie gegenüber den ersten Berichtsjahren zwar zu, liegt aber in den letzten 10 Jahren mit leichten Schwankungen bei ca. 66 % der operierten Mammakarzinome der beiden dargestellten Gruppen triple-negative und HER2-positive Mammakarzinome

(Abb. 5.1-11, beispielhaft HER2-positive Karzinome). Ein Effekt auf die Rate axillärer Operationen lässt sich aus den Daten des Krebsregisters (noch) nicht ablesen. Dies stimmt mit der nach wie vor uneinheitlichen Empfehlungs- bzw. Datenlage für das Vorgehen bezüglich axillärer Interventionen nach primärer Systemtherapie überein [4].

Zusammenfassend lässt sich aus der Datenanalyse erkennen, dass das Konzept der primären Systemtherapie in den Kliniken des Landes zunehmend eingesetzt wird. Erste positive Effekte sind messbar. Weitere Analysen vor allem hinsichtlich Auswirkungen auf das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) sollten folgen.

#### Literatur:

1. Huober J, et al. Effect of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the GeparTrio study. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124; 133
2. Kaufmann M, et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19; 1508
3. von Minckwitz G, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012; 30; 1796
4. Diagnostik und Therapie des frühen und fortgeschrittenen Mammakarzinoms AGO, Kommission Mamma, Februar 2020
5. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.3 – Februar 2020, AWMF-Registernummer: 032-045OL