

01. Mai 2004

1. Regensburger Post-San-Antonio-Meeting

Die San Antonio Breast Cancer Conference, in den Anfangszeiten nicht viel mehr als ein „amerikanisches Garagenmeeting“, hat letztes Jahr mehr als 6000 Teilnehmer aus aller Welt mobilisiert. Das Besondere an der Veranstaltung ist der hohe Qualitätsstandard. Die Selektion der wissenschaftlichen Beiträge ist extrem streng. Mit dabei waren letztes Jahr drei deutsche wissenschaftliche Arbeiten zur neoadjuvanten Therapie des Mammakarzinoms, die als Poster präsentiert wurden, berichtete PD Dr. Gunter von Minckwitz aus Frankfurt - einer der Referenten, die Prof. Olaf Ortmann zum 1. Regensburger Post-San-Antonio-Treffen eingeladen hatte.

Primär systemische Therapie des Mammakarzinoms

Standardbehandlung ist die neoadjuvante Therapie inzwischen beim inoperablen (Stadium IIIA/IIIB oder T3/T4-Erkrankung) sowie inflammatorischen Mammakarzinom. Mittlerweile besteht auch eine gute Datenlage zur primär systemischen Therapie beim operablen Mammakarzinom. Als Alternative zur adjuvanten Therapie gilt sie, wenn Patientinnen, bei denen eine Mastektomie vorgesehen ist, eine Brusterhaltung wünschen, bei Wunsch auf Verzögerung der Operation oder wenn ein Monitoring des Ansprechens auf eine Chemotherapie gewünscht wird.

Die präoperative Chemotherapie ist im Vergleich zur adjuvanten Therapie mit keiner erhöhten Lokalrezidivrate verbunden, wie die 10-Jahresdaten der NSABP-18-Studie belegen. Nach aktuellen Auswertungen dieser Studie ist der histologische Nodalstatus der wichtigste Prognosefaktor für die Entstehung eines Lokalrezidivs. Ohne histologischen Lymphknotenbefall beträgt das Lokalrezidivrisiko 10,3%, bei 1-3 befallenen Lymphknoten 18,1%, sind mehr als 4 Lymphknoten befallen 22%.

Rolle der Taxane

Einer der Höhepunkte der San Antonio Breast Cancer Conference waren nach Ansicht von Dr. Stefan Paepke, München, zweifelsohne die in den „Late Breaking News“ vorgestellten 55 Monate Follow-up-Daten der BCIRG 001 Studie (TAC vs. FAC bei nodalpositiven Patientinnen). Es konnte gezeigt werden, dass die Kombination Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamid (TAC) im Vergleich zur Standardtherapie FAC das Rezidivrisiko um 28% reduziert - obwohl in der TAC-Gruppe mehr Patientinnen mit größeren Karzinomen waren. Das Mortalitätsrisiko reduzierte sich unter TAC um 30% im Vergleich zu FAC.

In einer ersten Analyse zeigte sich, dass Patientinnen mit 1-3 positiven Lymphknoten mehr profitieren als Patientinnen mit mehr als 4 positiven Lymphknoten. Dieser „Cut-off-Value“ ist laut Paepke allerdings sehr willkürlich, bedenkt man dass in der 4+-Gruppe auch Patientinnen mit 10 und mehr positiven Lymphknoten und entsprechend schlechter Prognose waren. Unabhängig ist das bessere Ergebnis von TAC von den gängigen Prognosefaktoren - rezeptorpositive sowie rezeptornegative und HER-2neu- positive Patientinnen profitierten gleichermaßen.

Sehr beschäftigt hat Paepke die in San Antonio vorgestellte Stammzellhypothese. Daten aus der

Grundlagenforschung sprechen inzwischen dafür, dass das stochastische Tumorzellmodell, auf dem bislang alle therapeutischen Überlegungen basieren, nicht stimmt. Deshalb würde man sich zukünftig noch stärker an den zielgerichteten Therapien orientieren müssen – z. B. mit EGFR-Inhibitoren, Tyrosinkinase- oder Farnesykinaseinhibitoren.

Rolle der Aromatasehemmer

Intensiv diskutiert wurde in San Antonio über die Aromatasehemmer in der adjuvanten Therapie, berichtete Prof. Olaf Ortmann, Regensburg. Nachdem vor 2 Jahren die ATAC-Studie gezeigt hat, dass Anastrozol auch das rezidivfreie Überleben von Patientinnen in der adjuvanten Situation nach Primärtherapie gegenüber Tamoxifen verbessert, werden die Aromatasehemmer zur Zeit in einer großen Anzahl von Studien in der adjuvanten Therapie geprüft. Eine in San Antonio vorgestellte retrospektive Analyse der ATAC-Studie zeigte erstaunliche Unterschiede bezüglich der Zeit bis zum Rezidiv in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus. Patientinnen mit positivem Östrogen- und Progesteronrezeptor (ER+PR+) hatten eine Hazard-Ratio von 0,82, profitierten also eindeutig mehr von Anastrozol als von Tamoxifen. Noch stärker ausgeprägt war der Nutzen einer Anastrozol-Therapie bei Patientinnen mit positivem Östrogenrezeptor und negativem Progesteronrezeptor (ER+PR-). Ihr Rezidiv-Risiko wurde durch Anastrozol vs. Tamoxifen um etwa 50% gesenkt. Patientinnen mit ER-PR+ hatten eine Hazard-Ratio von 0,79.

Geprüft wird derzeit in mehreren Studien, ob die Sequenz Tamoxifen gefolgt von einem Aromatasehemmer effektiver ist als die Dauerbehandlung mit Tamoxifen. Die Ergebnisse einer kleineren italienischen Studie mit 426 Patientinnen liefert einen Hinweis, dass dem so sein könnte. Die Patientinnen wurden 2 Jahre lang mit Tamoxifen behandelt, anschließend weiter mit Tamoxifen oder Arimidex. In der Tamoxifengruppe traten 26 Rezidive, in der Arimidexgruppe 10 Rezidive auf. Der Unterschied war signifikant.

In der MA-17-Studie, als eines der Highlights in San Antonio präsentiert, wurde eine 5-jährige Tamoxifentherapie mit Letrozol oder Placebo fortgesetzt. Diese Studie wurde nach einer Interimsanalyse frühzeitig beendet, da der primäre Endpunkt vorzeitig erreicht war. Dieser war so angelegt, dass ein 2,5%iger Unterschied im 4-jährigen krankheitsfreien Überleben bei 88% der Patienten gezeigt werden sollte. Es fand sich ein Unterschied im krankheitsfreien Überleben von 93 vs. 87% (132 vs. 75 Rezidive). Auch weniger Fernmetastasen waren in der Letrozolgruppe zu verzeichnen. Ob sich das längere rezidivfreie Überleben auf das Gesamtüberleben auswirkt, kann die Studie jetzt durch den vorzeitigen Abbruch nicht mehr beantworten.

Kritisch zu beurteilen ist die primärsystemische endokrine Therapie, sagte Ortmann. In der IMPACT-Studie, die so konzipiert war wie die ATAC-Studie, nur als primär systemische Therapie angelegt (3 Monate Therapie, anschließend Op), gab es bei den klinischen objektiven Ansprechraten kaum Unterschiede. Neue effektivere Therapiestrategien werden sich nach Ansicht von Ortmann in Zukunft möglicherweise durch die Kombination antisteroidaler Substanzen mit Substanzen wie z.B. EGF-Rezeptorinhibitoren entwickeln können. Erste Daten aus präklinischen Untersuchungen, z.B. mit dem EGR-Rezeptorinhibitor ZD 1839 (IressaTM) deuten darauf hin.

Sentinel Node Biopsie

In den letzten Jahren hat sich die operative Behandlung des Mammakarzinoms entscheidend verbessert. Besondere Bedeutung hat die Einführung der Sentinel Node Biopsie gewonnen, wie Prof. R. Kreienberg, Universitätsfrauenklinik Ulm, ausführte. Er bezeichnete diese als ein Verfahren für die Niedrigrisikogruppe – d.h. Patientinnen mit eher guter Prognose, die wahrscheinlich noch keinen Axillabefall haben. Die Sentinel Node Biopsie zählt bislang noch nicht

zu den Standardverfahren und das Ergebnis ist in hohem Maße von der Lernkurve abhängig. Die Darstellung des Wächterlymphknotens erfolgt durch Lymphographie unter Verwendung von Farbstoffen und/oder Radionukliden. Jeder gefärbte oder radioaktiv markierte Lymphknoten, unabhängig von seiner Lage, der Intensität seiner Traceraufnahme oder der Anzahl darstellbarer Lymphknoten wird als Sentinel Node definiert.

Nur bei Entdeckung eines negativen Wächterlymphknotens kann auf die axilläre Lymphknotendisektion, die mit einer relativ hohen Morbidität verbunden ist (Schulter-Arm-Probleme) verzichtet werden. Prognosefaktoren für einen axillären Befall sind Größe des Tumors, Grading, vaskuläre Invasion sowie der Expression des Proliferationsmarkers Ki-67 (>18%). Sind alle vier Faktoren positiv, so sind die Lymphknoten in zwei Drittel der Fälle befallen und das Risiko eines falsch-negativen Ergebnisses bei Sentinellymphbiopsie ist erhöht.

Erblicher Brustkrebs

Von den jährlich rund 50.000 Neuerkrankungen an Brustkrebs in Deutschland fallen ca. 2.250 auf das hereditäre Mammakarzinom. In ca. 70% der Fälle ist eine Mutation in den Genen BRCA1 und BRCA2 verantwortlich, berichtete Prof. Marion Kiechle, München. Die Mutation in einem dieser Gene erhöht das Risiko an Brustkrebs zu erkranken um 80-85%. Der Gipfel des Erkrankungsalters ist im Vergleich zum sporadischen Brustkrebs etwa um 10 Jahre nach vorn verschoben, das höchste Risiko zu erkranken besteht zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr. In dieser Zeitspanne sind präventive Maßnahmen am effektivsten.

Ein Gentest ist nur dann sinnvoll, wenn die Wahrscheinlichkeit für einen erblichen Brustkrebs hoch ist. Wegweisend ist die Familienanamnese, erläuterte Kiechle. International wird heute ein Gentest empfohlen, wenn in einer Familie 2 Fälle von Brustkrebs oder Eierstockkrebs vorkommen und bei mindestens einer Frau Brustkrebs oder Eierstockkrebs vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert wurde.

Die Prognose des hereditären Mammakarzinoms ist vergleichbar mit der bei sporadisch auftretendem Brustkrebs. Es wird die gleiche systemische Therapie eingesetzt. Als Besonderheiten gilt zu beachten, dass bei BRCA1-Mutation hormonrezeptor-negative Tumore häufiger vorkommen, ebenso entdifferenzierte Tumore (G3) und medulläre Subtypen. BRCA1- und BRCA2-Mutationen sind häufiger assoziiert mit bilateralem Brustkrebs und multizentrischen Tumoren. Eine prophylaktische Mastektomie reduziert das Risiko um 90-100%. Auch eine prophylaktische Adenektomie senkt das Brustkrebsrisiko und wird Frauen mit nachgewiesener Mutation oder Frauen, die zur Hochrisikogruppe gerechnet werden (Verwandte 1. Grades) empfohlen, wenn sie älter sind als 35 Jahre sind und die Familienplanung abgeschlossen haben. Tamoxifen zur medikamentösen Prophylaxe ist nur bei ER-positiven Tumoren wirksam. BRCA1-Mutationen sind jedoch zu 80% ER-negativ. BRCA2-Mutationen hingegen zu 75% ER-positiv. Als Früherkennungsuntersuchung wird Frauen mit erblichem Brustkrebs ab dem 25. Lebensjahr jährlich eine Kernspinuntersuchung, ab dem 30. Lebensjahr jährlich eine Mammographie empfohlen sowie halbjährlich ab dem 25. Lebensjahr eine Tastuntersuchung, eine gynäkologische Untersuchung sowie die Bestimmung von CA125. Mammographie plus Tastuntersuchung liefert bei jüngeren Frauen viel schlechtere Ergebnisse als bei älteren, da die Mammographie bei dichterem Brustgewebe versagt. Kiechle betonte, dass das MRT in diesem Hochrisikokollektiv die beste Untersuchungsmethode ist. Ein Großteil der Frauen entschließt sich für ein intensives Früherkennungsprogramm – „darauf sollten wir uns konzentrieren“, meinte Kiechle. In Deutschland gibt es ein Verbundprojekt, das noch für ein Jahr von der Deutschen Krebshilfe finanziert wird.

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Univ. Regensburg, Caritas-Krankenhaus St. Josef; Brustzentrum Regensburg; Tumorzentrum Regensburg e.V.; journalONKOLOGIE