

5. bis 7. 7. 2012

**32. Jahrestagung
der Deutschen
Gesellschaft für
Senologie****ICS Internationales
Congresscenter
Stuttgart**

Brustkrebs ist nicht nur in Deutschland, sondern generell in Ländern der industrialisierten Welt die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Fast 72.000 Patientinnen erhielten im Jahr 2008 erstmals die Diagnose Brustkrebs. 2012 werden voraussichtlich 74.500 Frauen neu an Brustkrebs erkrankt sein, so die Schätzung der deutschen Krebsregister und des Zentrums für Krebsregisterdaten am Robert-Koch-Institut. Die immer noch vorherrschende hohe Zahl an Brustkrebserkrankungen macht es unabdingbar, ständig innovative Ideen in Forschung und Alltag zu suchen und umzusetzen. Ziel ist immer die bestmögliche Versorgung der Patientinnen.

Senologie 2012

Früherkennung und Therapie des Mamma- karzinoms

Wilfried Budach, Düsseldorf

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen, im Namen der Deutschen Gesellschaft für Senologie möchte ich Sie zusammen mit meinen Co-Kongresspräsidenten Prof. Dr. Bernd Gerber, Rostock, Prof. Dr. Walter Heindel, Münster und Prof. Dr. Christof von Kalle, Heidelberg, ganz herzlich zu unserer 32. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie vom 5. bis 7. Juli 2012 in der Messe Stuttgart einladen. Früherkennung und Therapie des Mammakarzinoms werden im Schwerpunkt des wissenschaftlichen Programms stehen. Die Zahl der Todesfälle durch Brustkrebs hat in dem letzten Jahrzehnt, trotz des demographisch bedingten Anstiegs der Neuerkrankungen, in allen westlichen Ländern abgenommen. Diese erfreuliche Entwicklung ist auf Fortschritte im Bereich der Früherkennung und der Therapie des Mammakarzinoms zurückzuführen. Neue molekulare Marker und Gen-Signaturen beginnen Einzug in den klinischen Alltag zu halten und ermöglichen bereits teilweise eine individualisierte Therapie.

Der Vision eines vollständig individualisierten Vorgehens in der Früherkennung, Therapie und Nachsorge kommen wir Schritt für Schritt näher. Die zeitgerechte Umsetzung des rasanten Erkenntnisgewinns in allen Fachgebieten erfordert einen ständigen Lernprozess bei allen Beteiligten. Auch die Bereitschaft zur engen und vertrauensvollen interdisziplinären Zusammenarbeit ist elementar, unter Aufgabe alter Dogmen zum Nutzen unserer Patientinnen.

Der Kongress der Deutschen Gesellschaft für Senologie bietet ein in Deutschland einmaliges Forum für die interdisziplinäre Fort- und Weiterbildung. Die Symposien werden von Referenten und Vorsitzenden aller beteiligten Fachrichtungen hochrangig besetzt, wodurch eine Beleuchtung der Themen aus verschiedenen Blickwinkeln gewährleistet wird. Darüber hinaus wird auch jungen Wissenschaftlern ein Forum für die Präsentation ihrer Arbeiten gegeben. Der Kongress stellt nicht nur für Experten eine ideale Plattform zum Austausch der neusten Erkenntnisse dar, sondern richtet sich insbesondere auch an die Ärztinnen und Ärzte in Weiterbildung fast aller Fachrichtungen. Wir freuen uns darauf, Sie in Stuttgart zu treffen.



Prof. Dr.
Wilfried Budach
Kongresspräsident

Diagnose Brustkrebs

ALLGEMEINE HINWEISE

5. bis 7. Juli 2012

32. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie e. V.**TAGUNGSORT**ICS Internationales Congresscenter Stuttgart
Messeplaza 1, 70629 Stuttgart**KONGRESSPRÄSIDENT**

Prof. Dr. Wilfried Budach, Düsseldorf

CO-KONGRESSPRÄSIDENTENProf. Dr. Bernd Gerber, Rostock
Prof. Dr. Walter Heindel, Münster
Prof. Dr. Christof von Kalle, Heidelberg**ORGANISATION/INFORMATION/INDUSTRIEAUSSTELLUNG**KelCon GmbH
Tautenzienstraße 1, 10789 Berlin
senologie@kelcon.de
www.kelcon.de

www.senologiekongress.de

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 5. Juli 2012
19.30–21.00 Uhr**Get-together in der Industrieausstellung**Freitag, 6. Juli 2012
7.30–08.30 Uhr
Saal C 5.2/3**Mitgliederversammlung DGS**

ab 19.30 Uhr

Gesellschaftsabend im Porschemuseum

INHALT



- 2** Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms
Prognose und prädiktive Faktoren: uPA/PAI-1
Martina Vetter, Christoph Thomssen
 - 3** Lokale Therapie
Update intraoperative Bestrahlung
Marc Sütterlin
 - 4** Aktuelle Studienlandschaft
Zirkulierende Tumorzellen
Bahriye Aktas
 - 4** Bildgebung: Fusion zweier Techniken
Digitale Mammographie und digitaler Ultraschall
Rüdiger Schulz-Wendtland
 - 5** Prävention und Therapie von Nebenwirkungen am Knochen und mehr?
Aktueller Stellenwert der Bisphosphonate in der Adjuvans
Peyman Hadji
 - 6** Leitlinie: Was ist neu?
Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs
Kerstin Rhiem, Rita Schmutzler
 - 7** Hohe Varianz der geschätzten Erkrankungswahrscheinlichkeiten
Neue modifizierende Faktoren bei BRCA-Mutationsträgerinnen
Karin Kast
 - 8** Brustrekonstruktion nach Tumorerkrankung
Autologe Fetttransplantation – eine sichere Alternative?
Uwe von Fritschen
 - 9** Aktuelle Empfehlungen
Nachsorge der Frau mit Mammakarzinom
Matthias W. Beckmann
 - 10** S3-Leitlinie
Therapie des lokoregionären Rezidivs
Achim Wüchel
 - 10** Mammakarzinom
Medikamentöse Therapie der ossären Metastasierung
Christina Walter, Tanja Fehm
 - 11** Das triple negative Mammakarzinom
Update adjuvante Therapie
Cornelia Liedtke
 - 11** Genetisch bedingtes Mammakarzinom
Neue Therapieansätze
Kerstin Rhiem, Rita Schmutzler
 - 12** Buchtipps · Kalender · Impressum
- www.medreports.de

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 5. Juli 2012
15.30–17.00 Uhr
Saal C 1.1.1

Prognose und prädiktive Faktoren in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms – schon Reif für die Routine?

Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms Prognose und prädiktive Faktoren: uPA/PAI-1

Martina Vetter, Christoph Thomssen, Halle an der Saale

Ein wichtiges Ziel der modernen onkologischen Behandlung ist es, Art und Umfang der adjuvanten Therapie auf eine definierte Untergruppe von Patienten anzupassen. Unter Berücksichtigung verschiedener Biomarker kann nach der Diagnose Mammakarzinom der Patientin ein auf ihr Krankheitsbild entsprechender Therapieplan empfohlen werden.

Faktoren zur Voraussage der Prognose und Prädiktion sind in den nationalen und internationalen Leitlinien gelistet (Ausschnitte in Tab. 1, www.ago-online.de). Darüber hinaus werden verschiedene experimentelle Marker auf ihre Eignung hinsichtlich der Aussagekraft zum Krankheitsverlauf und Ansprechen auf verschiedene Therapiekonzepte überprüft (z. B. aus dem Gewebe des Primärtumors erstellte Expressionsmuster als sogenannte „Gensignaturen“). Ziel ist es, Patientinnen mit einem hohen und solche mit einem niedrigen Rezidivrisiko mithilfe o. g. Biomarker besser zu erkennen, um durch eine risikoadaptierte Behandlung eine Untertherapie bzw. eine Übertherapie zu vermeiden. Hochrisiko-Patientinnen würden von einer Chemotherapie profitieren,

Niedrigrisiko-Patientinnen könnte eine Chemotherapie erspart werden. Schon Anfang der 1990er Jahre deutete die Datenlage aus den Forschungslaboren darauf hin, dass die Tumor-assoziierte Protease Plasminogen-Aktivator vom Urokinasentyp (uPA) und ihr Inhibitor PAI-1 Hinweise auf den Grad der Aggressivität eines Brustkrebses geben. uPA und PAI-1 sind an einer Reihe von biologischen Prozessen beteiligt wie die Beeinflussung zellulärer Invasivität, Degradation der extrazellulären Matrix, Zellmigration und Gefäßbildung im Tumor. Intrazelluläre Signalkaskaden bezüglich der Proliferation und Migration werden über die Interaktion des uPA-Rezeptors mit Integrinen oder uPA ausgelöst (Abb. 1). Basierend auf den uPA- und PAI-1-Konzentrationen in den Primärtu-



Dr. Martina Vetter

Prof. Dr. Christoph Thomssen

wurde der uPA/PAI-1-Algorithmus zur Risikoeinteilung der Patientinnen zugrunde gelegt (Abb. 2, Kantelhardt et al. 2010). Der Anteil der Patientinnen, die aufgrund von uPA und PAI-1 mit einem niedrigen Rezidivrisiko eingestuft wurden und keine Chemotherapie erhalten haben beträgt 42 % (Abb. 3).

Für die uPA/PAI-1-Analyse wird repräsentatives Tumorfrischgewebe (50 bis 300 mg Frischgewebe) aus dem Operationspräparat oder Frischgewebe aus zwei bis drei Stanzbiopsien (Thomssen et al. 2009) schockgefroren und an ein Bestimmungslabor auf Trockeneis weitergeleitet. Die Proteinexpressionslevel der beiden Proteine werden mittels eines kommerziell erhältlichen ELISA-Tests (American Diagnostica, Pfungstadt) quantitativ bestimmt. Die gemessenen uPA- und PAI-1-Proteinkonzentrationen werden auf die Menge des Gesamtproteins in dem Tumorgewebeextrakt bezogen und in ng/mg Gesamtprotein angegeben. Die Bestimmung von uPA und PAI-1 erfolgt dezentral in lokalen Pathologien, speziellen Labors in Brustzentren und Diagnostiklabors. Damit ist eine flächendeckende deutschlandweite Verfügbarkeit des Tests gegeben.

Die Asservierung von Frischgewebe für die uPA/PAI-1-Bestimmung setzt im klinischen Alltag funktionierende logistische Strukturen zwischen der Gynäkologie, Radiologie und Pathologie voraus. Der Aufwand ist jedoch gerechtfertigt, wenn später im Tumorkonsil die Prognosemarker uPA/PAI-1 für die Therapieentscheidung zur Verfügung stehen.

KORRESPONDENZADRESSE
Dr. rer. nat. Martina Vetter
Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Forschungslabor der Klinik für Gynäkologie
Ernst Grube Straße 40
06097 Halle an der Saale
martina.vetter@uk-halle.de

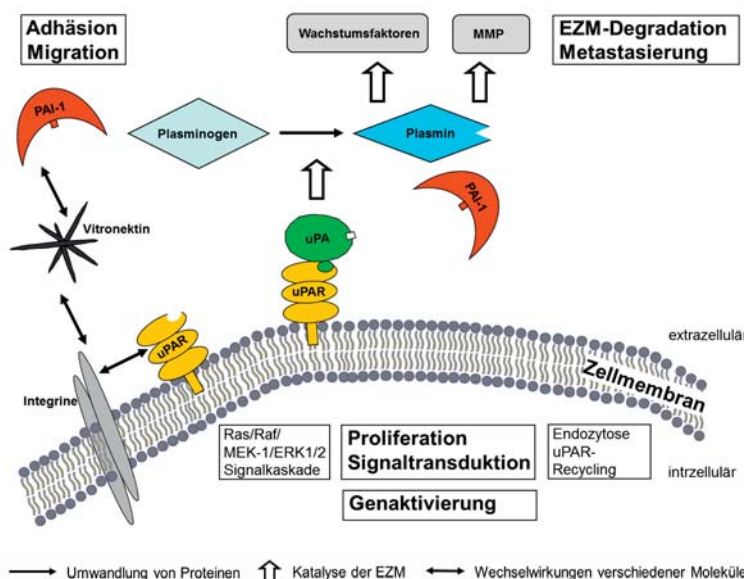


Abb. 1: Biologisches Modell des Plasminogen Aktivator Systems. An den Rezeptor gebundenes uPA konvertiert durch Proteolyse Plasminogen zum aktiven Plasmin, das u. a. über Matrix-Metalloproteasen und Wachstumsfaktoren die Degradation der extrazellulären Matrix (EZM) katalysiert. Nach Inhibition des Aktivators (uPA) durch PAI-1 wird der ternäre Komplex aus uPAR/uPA/PAI-1 nach Endozytose im Zytoplasma abgebaut und der Rezeptor wieder an die Zelloberfläche zurückgeführt. Wechselwirkungen zwischen PAI-1 und Vitronektin beeinflussen die Zelladhäsion. Die Aktivierung verschiedener Signalkaskaden zum Kern stimuliert die Zellproliferation und Migration. Erhöhte Konzentrationen von uPA und /oder PAI-1 korrelieren mit einem erhöhtem Metastasierungsrisiko.

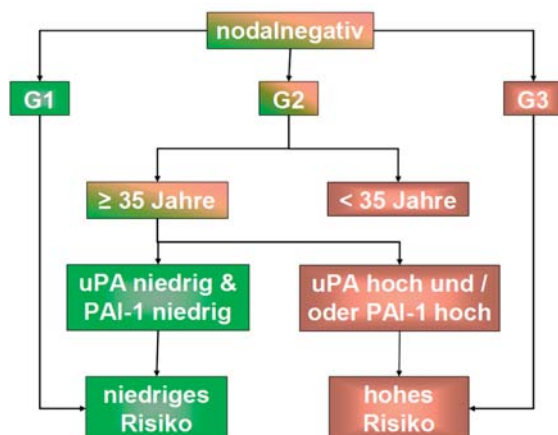


Abb. 2: Risikoabschätzung nach dem uPA/PAI-1-Algorithmus beim Mammakarzinom.

Tab. 1: Prognosefaktoren beim nodal negativen primären Mammakarzinom (nach www.ago-online.de).

Faktor	Oxford/AGO LoE/GR
Grading	2b B ++
Tumorgroße	2b B +
Alter	2b B +
uPA/PAI-1 (ELISA)	1a A +
Proliferation (SPF, TLI, Ki-67)	2b C +/-
Genexpressionsanalysen	2b B +/-*

* Studienteilnahme empfohlen

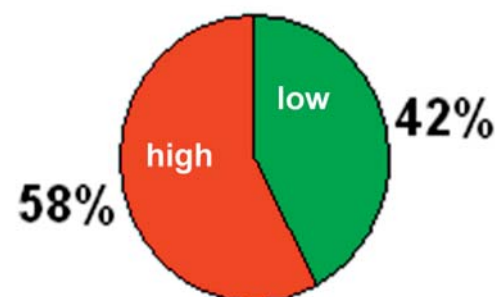


Abb. 3 Risikoeinteilung in der NNBC 3-Europe Studie (N0, G2), n= 1302

Lokale Therapie

Update intraoperative Bestrahlung

Marc Sütterlin, Mannheim



Prof. Dr.
Marc Sütterlin

Vor dem Hintergrund der zunehmenden Frühdiagnose kleiner Mammakarzinome wird die einmalige intraoperative Radiotherapie (IORT) bei ausgewählten Patientinnen mit brusterhaltender Therapie zunehmend als Alternative zu der konventionellen Radiatio der gesamten Brust und insbesondere zu dem konventionellen perkutanen Tumorbett-Boost diskutiert bzw. eingesetzt. Intrabeam® (Carl Zeiss, Oberkochen) ist ein mobiles Bestrahlungssystem für die IORT, das mittels einer Miniaturröntgenquelle isotrope niederenergetische Röntgenstrahlen mit max. 50 kV erzeugt. Mit Hilfe eines sphärischen Applikators wird unmittelbar nach der vollständigen Tumorexzision eine hohe Einzeldosis von 20 Gy auf das Tumorbett verabreicht.

Die publizierten Daten zeigen, dass der Tumorbett-Boost mit Intrabeam eine äquivalente Alternative zur konventionellen postoperativen Tumorbettbestrahlung ist, die nicht mit dem Risiko eines „geographical miss“ behaftet ist, ein kleines Bestrahlungsvolumen sowie eine nahezu vollständige Hautschonung ermöglicht und die postoperative Bestrahlungsdauer um 7–10 Tage reduziert. Die ersten fünf Jahre an Erfahrung in der Universitätsmedizin Mannheim mit 154 Patientinnen (Wenz et al. 2010), die zwischen 2002 und 2007 intraoperativ mit niederenergetischen Röntgenstrahlen und nachfolgend mit 46–50 Gy perkutaner Radiotherapie (EBRT) der gesamten Brust behandelt wurden, zeigen nach einem medianen Follow-up von 34 Monaten eine kalkulierte Lokalrezidivrate von 1,5 % in fünf Jahren und niedrige

Toxizitätsraten (5 % Tumorbett-Fibrosen III° nach 3 Jahren). Vaidya et al. haben 2011 länderübergreifend die entsprechenden Daten der TARGIT-Gruppe von 299 Patientinnen analysiert und eine ipsilaterale Rezidivrate von 1,7 % in fünf Jahren publiziert. Ein Zeitintervall von weniger als 5–6 Wochen zwischen IORT und der EBRT scheint mit einer höheren Langzeit-Toxizität assoziiert zu sein.

Studienlandschaft

Da die überwiegende Mehrzahl von Lokalrezidiven in unmittelbarer Umgebung des ehemaligen Tumorbetts auftritt, könnte eine intraoperative Teilbrustbestrahlung bei ausgewählten Patientinnen mit frühem Brustkrebs eine Alternative zur EBRT der gesamten Brust darstellen. Die internationale TARGIT-A-Stu-

die hat untersucht, ob eine Einzeldosis einer gezielten IORT bei Patientinnen mit einem unifokalen invasiv-duktalem Mammakarzinom mit einem geschätzten Durchmesser $\leq 3,5$ cm äquivalent zu einer konventionellen EBRT ist. Nur bei dem Nachweis bestimmter Risikofaktoren für ein Lokalrezidiv an anderer Stelle in der Brust in der endgültigen Histologie wie einem lobulären Typ oder einer ausgedehnten intraduktalen Komponente wurde eine EBRT der gesamten Brust zusätzlich zur IORT durchgeführt. Die adjuvante Systemtherapie erfolgte entsprechend der medizinischen Notwendigkeit. Der primäre Endpunkt war die Lokalrezidivrate in der behandelten Brust. Die erste publizierte Analyse der Studie (Vaidya et al. 2010), die in 28 Zentren in neun Ländern durchgeführt wurde, zeigte bei 2232 randomisier-

ten Patientinnen mit einem medianen Alter von 63 Jahren und einer medianen Tumorgöße von 12 mm weder in der Lokalrezidivrate (1,2 % nach 4 Jahren bei IORT versus 0,95 % bei EBRT nach Kaplan-Meier) noch bei der Komplikationsrate (3,3 vs. 3,9 % schwere Komplikationen) einen signifikanten Unterschied. Die im November 2011 durch eine verblindete Analyse ermittelte Lokalrezidivrate des Gesamtkollektivs lag bei 1,28 %, so dass auch nach einem längeren Follow up keine wesentliche Zunahme der Lokalrezidive gesehen wurde. Das Rekrutierungsziel der Studie wurde mit dem Einschluss von insgesamt 3432 Patientinnen aktuell erreicht. Die in den sechs aktiven Zentren in Deutschland eingeschlossenen Patientinnen waren aufgrund der Vorgaben des Bundesamtes für Strahlenschutz mindestens 50 Jahre alt und hatten ein gemäß der Stanzbiopsie und der präoperativen Bildgebung invasiv-duktales monozentrisches Mammakarzinom mit nicht mehr als 2 cm Durchmesser. Der tumorfreie Resektatrand musste mindestens 1 cm betragen, um auf eine EBRT verzichten zu können. Keshtgar et al. führten eine standardisierte computergestützte Analyse der kosmetischen Ergebnisse von 105 Patientinnen nach BET mit und ohne IORT durch und fanden signifikant bessere Ergebnisse im 1. Jahr nach der Operation, aber keinen signifikanten Unterschied im 2. und 3. Jahr. Blank et al. zeigten bei komplexen Untersuchungen zur Lebensqualität der Patientinnen, dass eine alleinige IORT im Vergleich zur EBRT mit einer signifikant besseren Rollenfunktion sowie signifikant weniger Brust- und Armsymptomen bzw. Schmerzen verbunden ist.

Aktuell hat die Rekrutierung der international multizentrischen TARGIT-E(Ilderly)-Studie unter Mannheimer Leitung begonnen. Die prospektive Beobachtungsstudie hat das Ziel der exakten Erfassung der Effektivität und Sicherheit einer alleinigen IORT in einem einarmigen, risikoadaptierten Design bei Patientinnen

über 70 Jahren mit einem unifokalen invasiv-duktalem Mammakarzinom ≤ 2 cm.

Zusammenfassung

In der Universitätsmedizin Mannheim wurde die IORT mit Intrabeam seit 2002 an über 400 Patientinnen für alle oben beschriebenen Indikationen eingesetzt. Auch unsere Erfahrungen bzgl. Handhabung, Effektivität und Toxizität zeigen, dass es sich um eine einfach durchführbare und sichere Methode handelt, um bei Brustkrebspatientinnen eine Teilbrustbestrahlung mit einer hohen Einzeldosis durchzuführen. Das Verfahren ist effektiv, wird gut toleriert und ist mit guten kosmetischen Ergebnissen sowie einer im Vergleich zur EBRT verbesserten Lebensqualität assoziiert, da es außer der erwarteten Spätreaktion im Normalgewebe keinen nennenswerten Gewebeschaden verursacht. Die Einschränkungen des Verfahrens liegen in der Verlängerung der Operation um ca. 20 Minuten, der Abhängigkeit der Eignung von Tumorlokalisierung und -größe sowie der im Vergleich zur EBRT noch begrenzten Datenlage. Mittlerweile bieten bundesweit mehr als 50 Brustkrebszentren eine IORT mit Intrabeam an.

Literatur beim Verfasser

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Marc Sütterlin
Universitätsmedizin Mannheim
Frauenklinik
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3
68167 Mannheim

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 5. Juli 2012
10.00–11.30 Uhr
Saal C 4.2/3

**Pro und Contra
partielle Brustbestrahlung
und intraoperativer Boost**

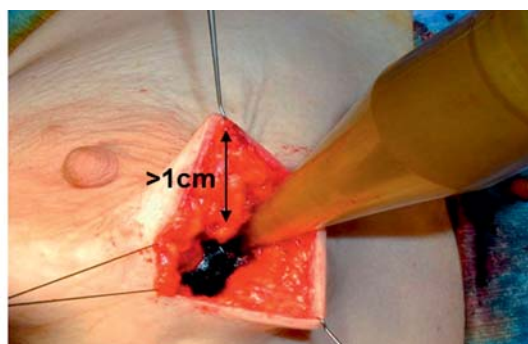


Abb. 1: IORT mit Intrabeam®.

MEDNEWS

Spezial-BH für hochempfindliche Haut:

Mehr Komfort für Brustkrebs-Patientinnen

Die Forscher der Hohenstein Institute haben sich zusammen mit der Amoena Medizin-Orthopädie-Technik GmbH eines höchst sensiblen, jedoch sehr wichtigen Themas angenommen. Im Rahmen eines öffentlich geförderten Forschungsprojektes (AiF-Nr. KF2136714HG0) haben Sie einen speziellen Büstenhalter für Brustkrebspatientinnen entwickelt.

Der neue Büstenhalter kann während und unmittelbar nach der Strahlentherapie getragen werden und berücksichtigt die hohe Empfindlichkeit der Haut, die während der Behandlung häufig auftritt sowie Veränderungen des Brustvolumens. Während Patientinnen mit kleiner Brust auf einen BH verzichten können, sind Frauen mit einer großen Oberweite auf das Tragen eines Büstenhalters angewiesen. Ziel der Wissenschaftler war es deshalb, einen speziellen BH für Strahlentherapie-Patientinnen zu entwickeln. Konstruktion, Materialwahl und Verar-

beitung berücksichtigen einerseits das überempfindliche Brustgewebe sowie die entzündete Haut und bieten den Brustkrebspatientinnen zudem einen optimalen Tragekomfort. Auf Basis der anatomischen Daten von Brustkrebs-Patientinnen, die mit Hilfe eines 3D-Scanners berührungsfrei ermittelt wurden, entwickelte das Projektteam eine ideale Grundschnittform. Daraus wurde die optimale Nahtführung abgeleitet, welche den spezifischen Anforderungen der Patientinnen entspricht. Die hautsensorischen Eigenschaften der verwendeten Materialien, d. h.

wie sie sich auf der Haut anfühlen, wurde von den Wissenschaftlern ebenfalls untersucht. Im Labor wurden dazu reale Tragesituationen nachgestellt und ermittelt, welche Empfindungen bestimmte textile Materialien auf der Haut hervorrufen.

Für die bereits entzündete Haut ist es besonders wichtig, dass die nahe an die verletzte Haut getragenen Stoffe besonders weich und atmungsaktiv sind, d.h. sie sollen den Schweiß sofort aufnehmen und ihn schnell vom Körper weggleiten. Um die mechanische Reizung der Haut zu



Abb. 1: Mit Hilfe modernster 3D-Bodyscanner wurden die anatomischen Werte von Brustkrebs-Patientinnen berührungsfrei ermittelt und daraus eine die ideale Schnittführung des Spezial-BHs abgeleitet.

minimieren, dürfen die Materialien weder zu glatt, noch zu rau sein. Neben der Schnitt- und Nahtführung sowie Materialauswahl ist die angepasste Verarbeitungstechnik ein wichtiger Aspekt des neuen BH. Zusätzliche mechanische Reizung durch ungünstig platzierte Nähte oder ähnliches werden somit vermieden. Das verbesserte Tragegefühl während und nach der Therapie führt zur Linderung der Beschwerden und erhöht das Wohlbefinden der Trägerinnen entscheidend.

Bei dem Spezial-BH handelt es sich weltweit um das erste textile Produkt, das explizit für Brustkrebspatientinnen in Zusammenarbeit mit einem Forschungsinstitut entwickelt wurde. Entsprechend hoch sind die Erwartungen der Projektpartner an die Akzeptanz des Spezial-BHs.

Quelle: idw 2012

Aktuelle Studienlandschaft

Zirkulierende Tumorzellen

Bahriye Aktas, Essen



Dr. Bahriye Aktas

In den letzten Jahren haben zirkulierende Tumorzellen (CTC) beim Mammakarzinom immer mehr an Bedeutung gewonnen. Es ist eindeutig, dass frühe Metastasierungsprozesse über das Blut- und Lymphsystem erfolgen und der positive Nachweis von CTC mit einer ungünstigen Prognose einhergeht.

Mittlerweile haben sich kommerziell erwerbliche und in Studien eingesetzte Verfahren zum Nachweis von CTC etabliert. Eine Quantifizierung der CTC ist mit dem halbautomatischen CellSearch® Assay (Veridex, Warren, NJ, USA) – kombiniert die immunmagnetische Anreicherung EpCAM positiver epithelialer Zellen und deren Charakterisierung durch den positiven Nachweis von Zytokeratin und den negativen Nachweis des Leukozytenantigens CD45 zum Ausschluss einer unspezifischen Färbung – möglich [1]. Beim AdnaTest BreastCancer™ (AdnaGen, Langenhagen) erfolgt die Detektion der immunmagnetisch angereicherten CTC durch den Nachweis der Expression epithelspezifischer Marker (GA733-2, MUC1 und HER2) mittels semiquantitativer Real-Time RT-PCR [2]. Die klinische Relevanz der CTC beim Mammakarzinom wird weiterhin in aktuellen klinischen Studien untersucht.

In neoadjuvanten Ansätzen wurde der Nachweis von CTC mit dem Therapieansprechen korreliert. Die REMAGUS-02-Studie konnte aufzeigen, dass die Prognose bzgl. des progressionsfreien Überlebens (PFS)

und des Gesamtüberlebens (OS) von Patientinnen mit Nachweis von CTC vor und/oder nach neoadjuvanter Chemotherapie signifikant schlechter war als bei fehlendem Nachweis von CTC [3]. Eine Korrelation zu klinischen oder pathologischen Parametern konnte nicht aufgezeigt werden. Im Rahmen der deutschen GeparQuattro-Studie konnte eine signifikante Senkung der CTC-Rate nach abgeschlossener neoadjuvanter Chemotherapie gezeigt werden, die allerdings nicht mit dem klinischen Therapieansprechen korrelierte [4]. Im adjuvanten Setting wurde die Bedeutung der CTC im Rahmen des translationalen Forschungsprogramms der SUCCESS-Studie untersucht [5]. Es konnte demonstriert werden, dass mit der adjuvanten Chemotherapie nicht alle zirkulierenden Tumorzellen eliminiert werden können. Die Prognose der Patientinnen mit mehr als fünf CTC vor und nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie im Rahmen der SUCCESS-Studie war signifikant mit einem verkürzten PFS und OS assoziiert.

Generell ist das Ziel der adjuvanten Therapie beim primären Mamma-

karzinom die Eliminierung von minimaler Tumorerkrankung, wobei sich die Auswahl zielgerichteter Therapien derzeit nach dem Expressionsprofil des Primärtumors richtet. CTC gelten als mögliche Marker für das Vorliegen einer minimalen Tumorerkrankung und können sich hinsichtlich ihres Rezeptor-Expressionsprofils von ihren korrespondierenden Primärtumoren unterscheiden und sich daher möglicherweise einer neoadjuvanten oder adjuvanten Therapie entziehen [2].

Die prognostische Relevanz von CTC wurde in der metastasierten Situation in zahlreichen Studien untersucht und die ungünstige Prognose bzgl. PFS und OS bei Nachweis von CTC erwiesen [6–9]. Viele Studien konnten zeigen, dass bei Hormonrezeptor positivem Primarius CTC häufig Hormonrezeptor negativ und bei HER2 negativem Primarius CTC häufig HER2 positiv sind [10–12]. Anlehnend an diese Erkenntnisse wurde die multizentrische, prospektiv randomisierte DETECT-III-Studie beim metastasierten Mammakarzinom initiiert. Diese Phase-III-Studie soll klären, ob Patientinnen

mit HER2 negativem Primärtumor oder Metastase und HER2 positiver CTC von einer HER2 zielgerichteten Therapie mit Lapatinib profitieren. Den Nutzen einer frühzeitigen Therapieumstellung bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom unter CTC-Monitoring wird in den laufenden SWOG 0500 und CirCe01-Studien geprüft. Patientinnen, die eine CTC-Persistenz nach einem Therapiezyklus aufweisen, erhalten in diesen Studien eine Umstellung der Systemtherapie. Weitere Studien werden zur Klärung der Therapieoptimierung bei Patientinnen mit Nachweis von CTC notwendig sein.

LITERATUR

1. Cristofanilli et al. (2004) Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med*
2. Fehm et al. (2009) Detection and characterization of circulating tumor cells in blood of primary breast cancer patients by RT-PCR and comparison to status of bone marrow disseminated cells. *Breast Cancer Res*
3. Pierga et al. (2008) Circulating tumor cell detection predicts early metastatic relapse after neoadjuvant chemotherapy in large operable and locally advanced breast cancer in a phase II randomized trial. *Clin Cancer Res*
4. Riethdorf et al. (2010) Detection and HER2 expression of circulating tumor cells: prospective monitoring in breast cancer patients treated in the neoadjuvant GeparQuattro trial. *Clin Cancer Res*
5. Rack et al. (2010) Use of circulating tumor cells in peripheral blood of breast cancer patients before and after adjuvant chemotherapy to predict risk for relapse: The SUCCESS trial. *J Clin Oncol*
6. Giuliano et al. (2011) Circulating tumor cells as prognostic and predictive markers in metastatic breast cancer patients receiving first-line systemic treatment. *Breast Cancer Res*
7. Hayes et al. (2006) Circulating tumor cells at each follow-up time point during therapy of metastatic breast cancer patients predict progression-free and overall survival. *Clin Cancer Res*

8. Pierga et al. (2011) High independent prognostic and predictive value of circulating tumor cells compared with serum tumor markers in a large prospective trial in first-line chemotherapy for metastatic breast cancer patients. *Ann Oncol*
9. Tewes et al. (2009) Molecular profiling and predictive value of circulating tumor cells in patients with metastatic breast cancer: an option for monitoring response to breast cancer related therapies. *Breast Cancer Res. Treat.*
10. Aktas et al. (2011) Comparison of estrogen and progesterone receptor status of circulating tumor cells and the primary tumor in metastatic breast cancer patients. *Gynecol Oncol*
11. Banys et al. (2011) The influence of removal of primary tumor on incidence and phenotype of circulating tumor cells in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*
12. Ignatiadis et al. (2007) Molecular detection and prognostic value of circulating cytokeratin-19 messenger RNA-positive and HER2 messenger RNA-positive cells in the peripheral blood of women with early-stage breast cancer. *Clin Breast Cancer*

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. Bahriye Aktas
Universitätsklinikum Essen
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Hufelandstraße 55
45147 Essen
Bahriye.Aktas@uk-essen.de

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 5. Juli 2012
10.00–11.30 Uhr
Saal C 5.2/3

Prognostische und therapeutische Relevanz zirkulierender Tumorzellen

9. Internationale Konferenz für Tumorzell dissemination

Bildgebung: Fusion zweier Techniken

Digitale Mammographie und digitaler Ultraschall

Rüdiger Schulz-Wendtland, Erlangen



Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland

Unter komplementärer Mammadiagnostik versteht man die klinische, sonographische, mammographische und kernspintomographische (MRT) Untersuchung der Brust sowie die Abklärung auffälliger Befunde durch interventionelle Methoden – es gilt für alle bildgebenden Verfahren die einheitliche, verbindliche BI-RADS™-Klassifikation unter Berücksichtigung der S3-Leitlinien sowie der „European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis“.

Als mammographisches Standardverfahren gilt heute sowohl in der kurativen Mammographie als auch bei der Untersuchung symptomloser Frauen im Mammographie-Screening die digitale Vollfeldmammographie (engl.: „full-field digital mammography“, FFDM) – der digitale Ultraschall ist die wichtigste Ergänzungsmethode.

Die digitale Mammographie und die daraus entwickelte digitale Tomosynthese der Brust (DBT) liefert auf der Basis einer begrenzten Anzahl von Einzelaufnahmen mit unterschiedlichem Projektionswinkel überlagerungsfreie Schichtaufnah-

men und kann die unerwünschte Maskierung durch überlagerte Strukturen beseitigen (Scanning). Die Entwicklung in der digitalen Mammasonographie hat über die digitalen 2D-, 3D- und 4D- Techniken zum automatischen Ultraschall (ABVS) ebenfalls in Scan-Technik geführt. Dies sind die Grundvoraussetzungen, um eine Hybridisierung bzw. Fusion beider unterschiedlichen Techniken zu ermöglichen. Seit 01. 10. 2011 werden experimentelle und klinische Untersuchungen im Rahmen des Spitzenclusters der Universität Erlangen zusammen mit MeVis in Bremen, Fraunhofer Insti-

tut und Siemens in Erlangen durchgeführt, d. h. es erfolgt eine klinische Untersuchung, digitale Mammographie, Tomosynthese, Mammasonographie (2D, 3D, 4D), ABVS, MRT und histologische Verifikation bei Patientinnen mit V. a. BI-RADS™ 5. Die digitalen Bilder sämtlicher diagnostischer Verfahren werden annotiert, eine Volumetrie der zu behandelnden Befunde durchgeführt und mit der endgültigen Histologie korreliert.

Aufgrund unserer eigenen und auf der Basis früherer experimenteller und klinischer Untersuchungen (Richter et al. 1997, Kapur et al. 2004,

Suri et al. 2005, Schulz-Wendtland et al. 2009) erscheint es nun erstmals vielversprechend zu sein, einen Fusionsdetektor aus digitaler Mam-

mographie und Mammasonographie in der Mammadiagnostik zu entwickeln. Der Fusionsdetektor hätte die Möglichkeit, Synergieeffekte beider Methoden zu erreichen, d. h. die Rate der falsch positiven Befunde weiter zu reduzieren und die Detektionsrate zu verbessern. Untersuchungen mit einem Prototyp sind ab 07/2012 geplant.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland
Universität Erlangen-Nürnberg
Institut für Diagnostische Radiologie – Gynäkologische Radiologie
Universitätsstraße 21–23
91054 Erlangen
Ruediger.Schulz-Wendtland@uk-erlangen.de



Foto: Siemens AG

Abb. 1: Das Acuson S3000¹ ist Siemens' Ultraschallsystem der Premiumklasse. Es ist mit automatischer Fusionsbildgebung² ausgestattet und kann neben Ultraschallbildern gleichzeitig Aufnahmen anderer bildgebender Modalitäten² anzeigen. Damit erhält der Arzt noch detailliertere Informationen für die Diagnose komplexer Fragestellungen oder Interventionen, wie zum Beispiel Biopsien.

¹ 510 (k) pending. Nicht kommerziell verfügbar.

² Works in Progress. Produkt/Feature ist nicht kommerziell verfügbar.

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 6. Juli 2012
14.30–16.00 Uhr
Saal C 7.1

Innovative Verfahren in der Mammadiagnostik

Prävention und Therapie von Nebenwirkungen am Knochen und mehr?

Aktueller Stellenwert der Bisphosphonate in der Adjuvans

Peyman Hadji, Marburg



Prof. Dr. Peyman Hadji

Neben ihrer antiresorbiven Wirkung in der Therapie der Osteoporose sowie von Knochenmetastasen besitzen Bisphosphonate, die zusätzlich zur endokrinen Brustkrebstherapie eingesetzt werden, auch eine Anti-Tumorstoffwirkung. Dieses legen Daten der klinischen Studien ABCSG-12-, ZO-FAST und AZURE nahe. Insbesondere scheinen Frauen mit einem Östrogenmangelmilieu zu profitieren, wie aktuelle Daten der ZO-FAST-Studie und AZURE-Studie zeigen.

Zur Erinnerung: Für Aufsehen sorgten auf dem amerikanischen Krebskongress (ASCO) 2008 die Daten der österreichischen ABCSG-12-Studie. Die 1803 prämenopausalen Patientinnen mit einem Hormonrezeptor positiven Mammakarzinom im Stadium I/II erhielten alle eine endokrine Behandlung mit Goserelin plus Anastrozol oder Tamoxifen. Die Hälfte der Frauen erhielt zudem eine dreijährige Bisphosphonattherapie (4 mg Zoledronat i.v. alle 6 Monate). Nach 48 Monaten Beobachtungszeit wiesen die Patientinnen im Zoledronat-Arm ein um 36 % reduziertes Rezidivrisiko auf (p = 0,01).

Aktuell: 60 Monatsdaten der ZO-FAST-Studie

Auch in der ZO-FAST-Studie bewies Zoledronat einen Anti-Tumoreffekt. Primär wurde in dieser Studie der Knochenschutz bei 1065 postmenopausalen Frauen mit einem hormonsensiblen Mammakarzinom im Stadium I-IIIa untersucht. Dazu erhielten die Teilnehmerinnen zusätzlich zu Letrozol entweder von Anfang an Zoledronat (Upfront-Gruppe) oder erst bei einer zu geringen Knochendichte oder nach einer Fraktur (Delayed-Gruppe). In San Antonio wurde nun die Endauswertung nach median 60 Monaten präsentiert. Sie zeigt wie bereits die Daten nach 36 und 48 Monaten eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) durch den frühzeitigen Einsatz des Zoledronats um 34 % (p = 0,0375) (Abb. 1).

Aktuell: zweite Interimsanalyse der AZURE-Studie

Auch die erste Interimsanalyse der AZURE-Studie (NEO-AZURE), die 2008 in San Antonio vorgestellt wurde, spricht für einen Antitumoreffekt. Retrospektiv wurden Daten von 205 prä- und postmenopausalen Brustkrebs-Patientinnen ausgewertet, die präoperativ Zoledronat kombiniert mit einer Chemotherapie erhalten hatten. Durch die zusätzliche Bisphosphonat-Gabe konnte die Größe des Primärtumors signifikant um 11,9 mm (43 %; p = 0,006) verringert werden. Fast doppelt so viele Frauen wiesen eine Komplettremission auf: In der alleinigen Chemotherapie-Gruppe betrug die gesamte pathologische Ansprechrate 6,9 %, während sie in der Kombinationsgruppe mit Zoledronat 11,7 % betrug. Dies hatte zur Folge, dass in der Zoledronat-Gruppe häufiger brusterhaltend operiert werden konnte.

In diesem Jahr wurden in Texas die Ergebnisse der zweiten ebenfalls geplanten Interimsanalyse vorgestellt. Hinsichtlich des primären Endpunkts war in der gesamten Studienpopulation (n = 3360) kein Unterschied bezüglich des DFS zwischen den Behandlungsgruppen feststellbar. Allerdings ergaben die Ergebnisse einer weiteren geplanten Subgruppenanalyse ein anderes Bild: In der Gruppe der 1101 postmenopausalen Patientinnen mit einer mindestens fünfjährigen Menopause oder einem Alter über 60 zeigte sich eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens um 29 % (p = 0,017) und der Rezidivprophylaxe (152 Ereignisse in der Kontrollgruppe versus 119 Ereignisse in der Zoledronat-Gruppe) (Abb. 2).

Antitumoreffekt von Bisphosphonaten nur bei Frauen mit Östrogenmangel

Ein Vergleich der verschiedenen Studienpopulationen (ABCSG-12, ZO-FAST, AZURE, Subgruppenanalyse AZURE) zeigt, dass es hinsichtlich Östrogenmilieu, Rezidivrisiko und Primärtherapie bedeutende Unterschiede bestehen (Tab. 1). Die entscheidende Rolle hinsichtlich der Antitumorstoffwirkung von Bisphosphonaten scheint die Östrogensituation zu sein. Der Vergleich lässt den Schluss zu, dass bei einer adjuvanten Bisphosphonat-Therapie bei Frauen mit absolutem Östrogenmangel (wie in der ABCSG-12) bzw. in einem Östrogenmangelmilieu (wie in ZO-FAST und AZURE) eine Antitumorstoffwirkung besteht.

Erklären lässt sich die gute Wirksamkeit von Bisphosphonaten bei Frauen mit niedrigem Östrogenspiegel

durch die Tatsache, dass es durch den Hormonmangel zu einem deutlich gesteigerten Knochenstoffwechsel kommt mit einem massiven Anstieg der Osteoklastenzahl, -funktion und -aktivität und infolgedessen u. a. zu einer erhöhten Freisetzung von Zytokinen wie z. B. IL 1, IL 6, TGF-β, PTHrP, RANKL etc., die wiederum „schlafende“ Tumorzellen stimulieren bzw. aktivieren können. In dieser Situation supprimiert die zeitgleich durchgeführte Bisphosphonat-Therapie die Osteoklastenfunktion und damit deren potentielle negative Auswirkungen auf bestehende Tumorzellen.

Nebenwirkungen von Bisphosphonaten in der Adjuvanz

Grundsätzlich werden Bisphosphonate in der adjuvanten Therapie von Mammakarzinom-Patientinnen gut vertragen. Häufig tritt in Zusammenhang mit der ersten Infusion eine Akute-Phase-Reaktion auf mit ein bis zwei Tage Knochenschmerzen, Fieber oder Müdigkeit. Prophylaktisch kann Paracetamol eingenommen werden. Bezüglich einer Nephrotoxizität ergaben sich in der adjuvanten Situation keine Anhaltspunkte. In der Studie ABCSG-12 und AZURE wurden keine schwerwiegenden renalen Ereignisse beobachtet. In der ZO-FAST traten renale unerwünschte Ereignisse bei einzelnen Patientinnen in der Upfront- (0,6 %) als auch in der Delayed-Gruppe (0,4 %) auf. Bezüglich des Auftretens von Kieferosteonekrosen (ONJ) gab es in der ABCSG-12-Studie keinen einzigen Fall, in der ZO-FAST-Studie lag die ONJ-Inzidenz bei 0,6 % und in der AZURE-Studie bei 1,16 %. Studien belegen, dass Präventivmaßnahmen

Studienpopulationen

	ABCSG-12	AZURE	ZO-FAST	AZURE Subgruppe (Pat. > 5 J. nach Menopause oder Alter > 60 J.)
Teilnehmeranzahl	1803	3360	1065	1101
Menopausenstatus	100% prämenopausal	44,8% prämenopausal 45,6% postmenopausal 9,6% unbekannt	100% postmenopausal	100% postmenopausal
Östrogenmilieu	Östrogenmangel	gemischt	Östrogenmangel	Östrogenmangel
Tumorstadium bei Einschluss	I-II	II-III	I-IIIa	II-III
Lymphknotenbefall bei Einschluss	ca. 30% nodalpositiv ca. 68% nodalnegativ ca. 4% unbekannt	97,8% nodalpositiv 1,8% nodalnegativ 0,4% unbekannt	n.a.	n.a.
Rezidivrisiko	niedrig	hoch	mittel	hoch
Primärtherapie	Post-operativ GnRH + ET (Tam oder AI) +/- Zol	Standardtherapie (21,5% nur CHT, 74% CHT + ET, 4,5% nur ET) +/- Zol	Postoperativ 53% CHT; AI (Letrozol) +/- Zol	n.a.
Therapiedauer	Endokrin 3 J. +/- Zol 3 J.	Abhängig von Standardtherapie +/- Zol 5 J.	Endokrin 5 J. +/- Zol 5 J.	Abhängig von Standardtherapie +/- Zol 5 J.
Beobachtungszeitraum	48 Monate	59 Monate	60 Monate	59 Monate

Tab. 1: Vergleich der Studiencharakteristika der ABCSG-12, ZO-FAST und AZURE Studie.

2. Interimsanalyse der AZURE Studie Verbesserung des OS und DFS in der Postmenopause

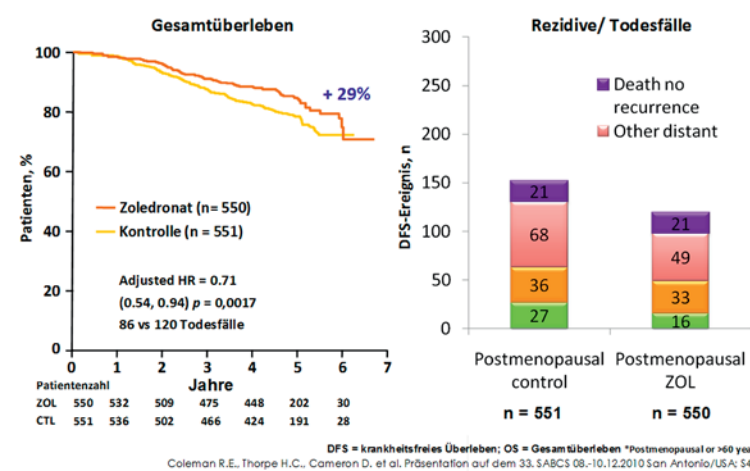


Abb. 2: Überlebensvorteil und Rezidivprophylaxe bei Brustkrebspatientinnen mit niedrigem Östrogen-Spiegeln durch die adjuvante Therapie mit Zoledronsäure (AZURE-Studie).

(sorgfältige Zahnhygiene, halbjährliche Zahnarzt-Kontrolle, Unterbrechung der Bisphosphonattherapie bei notwendigem Zahneingriff plus perioperative antibiotische Prophylaxe) die ONJ-Inzidenz um bis zu 75 % reduzieren können.

Fazit für die Praxis

Zu erwarten ist sicherlich, dass in der Mammakarzinomtherapie die adjuvante Bisphosphonat-Therapie bei Frauen mit einem erniedrigten Östrogenspiegel bzw. einem Östrogenmangelmilieu zukünftig weiterhin eine berechtigte Rolle spielen wird. Allerdings muss nach wie vor an dieser Stelle ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass für Bisphosphonate in dieser Indikation keine Zulassung vorliegt.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Peyman Hadji
Philipps-Universität Marburg
Klinik für Gynäkologie, Gynäkologische Endokrinologie und Onkologie
Baldingerstraße
35033 Marburg
hadji@med.uni-marburg.de

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 5. Juli 2012
12.00–13.30 Uhr
Saal C 5.1

Nebenwirkungsmanagement und Compliance

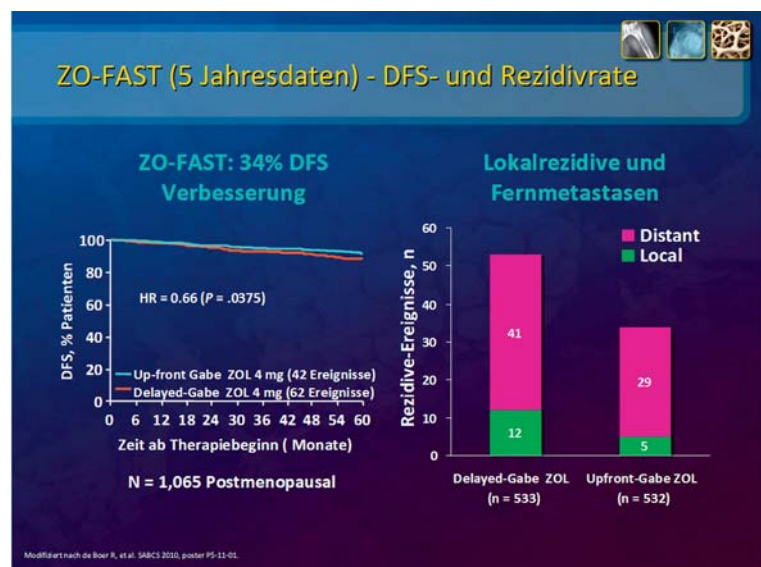


Abb. 1: Einfluss einer zusätzlichen Upfront-Zoledronat-Gabe auf das krankheitsfreie Überleben im Vergleich zur Delayed-Gabe.

ANKÜNDIGUNG

9. bis 13. Oktober 2012

59. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.

TAGUNGSORT

ICM – Internationales Congress Center München

KONGRESSPRÄSIDENT

Prof. Dr. Klaus Frieße

KONGRESSORGANISATION

EUROKONGRESS GmbH
Schleissheimer Straße 2, 80333 München
dggg2012@eurokongress(.)de

www.dggg2012.de

Leitlinie: Was ist neu?

Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs

Kerstin Rhiem, Rita Schmutzler, Köln

Rund 10 % der 72.000 Frauen in Deutschland, die pro Jahr die Diagnose Brustkrebs erhalten, weisen eine deutliche familiäre Häufung von Brustkrebskrankungen auf. In einem Viertel der betroffenen Familien sind die Erkrankungen mit Mutationen in den Brustkrebsgenen *BRCA1* und *BRCA2* assoziiert.

BRCA-Mutationsträgerinnen aus solchen Risikofamilien erkranken lebenslang in ca. 80 % an einem Mamma- und ca. 40 % an einem Ovarialkarzinom. Deutschlandweit erhalten Mitglieder betroffener Familien in spezialisierten Zentren (<http://www.krebshilfe.de/brustkrebszentren.html>) im Rahmen einer multidisziplinären Betreuung das Angebot für eine risikoadaptierte Brustkrebsfrüherkennung sowie Informationen über den Stellenwert prophylaktischer Operationsverfahren und zielgerichteter Therapieverfahren. Die in den Zentren erarbeiteten Daten stellen die Grundlage für deutschlandweite Empfehlungen für die Beratung und Betreuung von Frauen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko dar und sind in die S3-Leitlinie zum Brustkrebs eingegangen.

Identifikation neuer Hochrisikogene für Brust- und Eierstockkrebs

Mutationen in den bisher bekannten Brustkrebsgenen *BRCA1* und *BRCA2* erklären nur rund 50 % der Hochrisikofamilien mit monogenem Stammbaum. Etwa 15 Jahre nach der Entdeckung dieser beiden Risikogene ist 2010 unter Federführung der Kölner und Münchner Zentren ein weiteres Gen, *RAD51C*, identifiziert worden, das ebenfalls erblichen Brust- und Eierstockkrebs auslöst. Das neue Gen ist wie die *BRCA*-Gene für den Erhalt einer fehlerfreien Erbsubstanz in den Zellen verantwortlich. Mutationen werden in ca. 1,5 % der Familien mit Brust- und Eierstockkrebs nachgewiesen, bei denen

zuvor Veränderungen von *BRCA1* und -2 ausgeschlossen wurden. Das Risiko für Brust- und Eierstockkrebs liegt bei Trägerinnen einer Mutation im *RAD51C*-Gen ähnlich hoch wie bei Mutationen in den *BRCA*-Genen. Kürzlich wurde ein viertes Gen, *RAD51D*, als Hochrisikogen in Familien mit gehäuftem Eierstockkrebs diagnostiziert. Die Identifikation von *RAD51C* und *RAD51D* als weitere Hochrisikogene unterstützt die Hypothese, dass vermutlich viele verschiedene seltene Gendefekte ein gemeinsames Krankheitsbild auslösen und somit eine ausgeprägte genetische Heterogenität vorliegt. Dieses Wissen hilft bei der Suche nach weiteren Risikogenen, die mit Hilfe der neuen Analysemethoden wie Exomsequenzierung derzeit in vollem Gange ist. Derartige Analysen könnten es künftig ermöglichen, für jede Frau die individuelle genetische Ursache sowie das individuelle Brustkrebsrisiko zu bestimmen. Dabei muss jedoch beachtet werden, dass klinische Maßnahmen auf der Basis des Nachweises genetischer Risikofaktoren einen evidenzbasierten, empirisch belegten Nutznachweis erfordern.

Kontralaterales Mammakarzinomrisiko

Frauen mit *BRCA1/2* assoziiertem Brustkrebs haben ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines kontralateralen Mammakarzinoms. Eine Analyse des Deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs konnte zeigen, dass das kumulative Zweiterkrankungsrisiko

für die nicht erkrankte Brust bei 47,4 % (95%CI; 38,8–56,0 %) in 25 Beobachtungsjahren liegt. Das Zweiterkrankungsrisiko hängt dabei von dem betroffenen Gen und dem Ersterkrankungsalter der Patientinnen ab. *BRCA1*-Mutationsträgerinnen erkranken 1,6-mal häufiger an einem kontralateralen Mammakarzinom als Frauen aus *BRCA2* positiven Familien. Das höchste kontralaterale Erkrankungsrisiko haben *BRCA1*-Mutationsträgerinnen, die jung an Brustkrebs erkrankt sind. Daten einer aktuellen Auswertung des Konsortiums an 12.000 Frauen mit familiärem Mammakarzinom aus *BRCA1/2* positiven und negativen Hochrisikofamilien werden auf dem Kongress präsentiert.

Als Risiko reduzierende Operationsverfahren bei Mutationsträgerinnen stehen die prophylaktische beidseitige Mastektomie (PBM), die prophylaktische kontralaterale Mastektomie (PCM) und die prophylaktische beidseitige Salpingo-Oophorektomie (PBSO) zur Verfügung. Die



Prof. Dr. Rita K. Schmutzler

PBM senkt das Risiko für eine Brustkrebskrankung um über 95 % und in der Folge die Brustkrebs spezifische Letalität um 90 %. Bei der präoperativen Beratung sollte die hetero- oder autologe Sofortrekonstruktion unbedingt diskutiert werden. Die PBSO reduziert das Ovarialkarzinomrisiko um 97 %, das Brustkrebsrisiko um 50 % und das Risiko für ein kontralaterales Zweitkarzinom der Brust um 30 bis 50 %. Darüber hinaus konnte für die PBSO eine 75%ige Reduktion der Gesamtmortalität gezeigt werden. Empfohlen wird die PBSO um das 40. Lebensjahr sowie die anschließende Hormonersatztherapie bis zum Alter von ca. 50 Jahren.

Zielgerichtete Therapie von *BRCA*-Mutationsträgerinnen mit PARP-Inhibitoren

Erste klinische Studien zu PARP-Inhibitoren (PARPi) belegen deren erfolgreichen Einsatz als zielgerichtete Therapie bei Patientinnen mit *BRCA* assoziierten Karzinomen. Durch die Hemmung des Poly-ADP-Ribose-Polymerase-Enzyms wird die DNA-Einzelstrangreparatur deaktiviert. Dies führt bei nachfolgenden Zellteilungen in der mitotischen Gabel zu Doppelstrangbrüchen, die in *BRCA* defizienten Zellen nicht repariert werden können. Es kommt letztlich zur Apoptose der Tumorzellen. In zwei Phase-II-Studien wurden mit einer PARPi-Monotherapie (Olaparib®) Ansprechraten von rund 40 % über durchschnittlich sechs Monate bei mehrfach vorbehandelten Mutationsträgerinnen mit

Mamma- und Ovarialkarzinompatientinnen erzielt. Im Spätsommer wird im Zentrum Köln eine neue Phase-II-Studie mit Rucaparib® bei Brustkrebspatientinnen geöffnet (Infos unter http://frauenklinik.uk-koeln.de/zentrum_fam_brust_eierstockkrebs/).

Intensivierte Früherkennung für junge Frauen nach Hodgkin-Lymphom

Neuere Publikationen zeigen, dass Frauen, die im Kindes- bzw. Jugendalter eine Strahlentherapie im Bereich der Brust wegen eines Hodgkin Lymphoms erhalten haben, ein erhöhtes Brustkrebsrisiko haben. Frauen, die im Alter von 10–18 Jahren im Rahmen von Hodgkin-Studien unter Einbeziehung des Mediastinums bestrahlt wurden, tragen nach vorliegenden Untersuchungen ein 12- bis 14-mal höheres Risiko für Brustkrebs im jungen Erwachsenenalter (zwischen 25 bis 40 Jahren) im Vergleich zu gleichaltrigen Frauen aus der Allgemeinbevölkerung. In Zusammenarbeit mit den Studienregistern der Kinder-Hodgkin-Studiengruppen in Münster und Berlin und nach Absprache mit den gesetzlichen Krankenkassen wird diesen Frauen nun auch die Teilnahme am intensivierten Früherkennungsprogramm der Zentren für Familiären Brust- und Eierstockkrebs angeboten (Tab. 1).

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Rita K. Schmutzler
Universitätsklinik Köln
Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs
Kerpener Straße 34
50931 Köln

Tab. 1: Programm der intensivierten Brustkrebsfrüherkennung.

Ärztliche Palpationsuntersuchung (ab 25. Lebensjahr oder 5 Jahre für jüngstem Erkrankungsalter in der Familie)	alle 6 Monate
Sonographie der Brust	
Mammographie der Brust (ab 30. Lebensjahr, bei hoher Brustdrüsendichte ab dem 35. Lebensjahr)	alle 12 Monate
Kernspintomographie der Brust (MRT-Empfehlung in der Regel bis zum 55. Lebensjahr oder bis zur Involution des Drüsenparenchyms (ACRI-II))	

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 5. Juli 2012
12.00–13.30 Uhr
Saal C 1.2.2

Diskussionsforum: S3-Leitlinie: Diagnostik und Intervention – was ist neu?

MEDNEWS

microRNA steuert Bösartigkeit und Resistenz von Brustkrebszellen

Resistenzen gegen Medikamente sind der Hauptgrund dafür, dass Brustkrebs bei vielen Patientinnen nicht wirksam bekämpft werden kann. Wissenschaftlern aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) um Priv.-Doz. Dr. Stefan Wiemann ist es nun gelungen, Tamoxifen-resistente Brustkrebszellen mit Hilfe eines winzigen RNA-Moleküls wieder empfindlich für das Medikament zu machen. Die RNA-Schnipsel unterdrücken die Bildung eines Proteins, das das Krebswachstum fördert. Hinweise darauf, dass sie auch klinisch eine Rolle spielen, fanden die Forscher in Gewebeproben von Brusttumoren.

„Resistenzen gegen Medikamente sind bei vielen Krebserkrankungen der Hauptgrund dafür, dass Therapien versagen und die Krankheit fortschreitet“, erklärt Wiemann. „Wir wollen verstehen, was dabei in den Zellen passiert, um in Zukunft bessere Therapien entwickeln zu können.“ Wiemanns Mitarbeiter Dr. Özgür Sahin vermutet, dass so genannte microRNA bei der Resistenzentstehung eine Rolle spielen. „Diese winzigen RNA-Schnipsel steuern viele zelluläre Vorgänge,

indem sie sich passgenau an bestimmte Genabschnitte heften und so die Proteinproduktion blockieren.“

Durch regelmäßige Gabe von Tamoxifen machten die Wissenschaftler aus Sahins Team Brustkrebszellen in der Kulturschale resistent gegen das Medikament. Parallel zur Resistenzentstehung schalteten die Krebszellen auf das Entwicklungsprogramm um, das sie noch invasiver und bösartiger wachsen lässt. Beim Überprüfen des gesamten microRNA-Spek-

trums in den resistenten Krebszellen fiel dem Team auf, dass die Produktion der microRNA 375 besonders stark gedrosselt war. Kurbelten die Forscher die Produktion der microRNA 375 an, reagierten die Zellen wieder auf Tamoxifen und schalteten auch auf ihr normales Wachstumsprogramm zurück. „Das ist ein starker Hinweis dafür, dass Mangel an microRNA 375 sowohl die Bösartigkeit steigert als auch zur Resistenzentstehung beiträgt“, sagt Özgür Sahin.

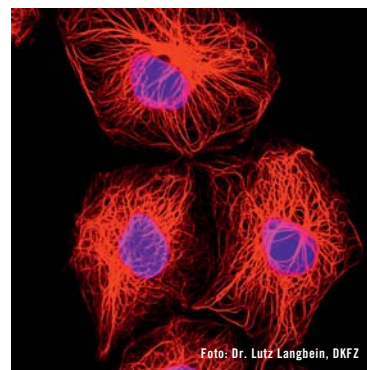


Abb. 1: Brustkrebszellen.

Ist die Konzentration der microRNA 375 niedrig, steigern Brustkrebszellen die Produktion von Metadherin. Offenbar unterdrückt microRNA 375 in gesunden Zellen die Bildung dieses krebsfördernden Proteins. Die Forscher fanden bei Patientinnen unter Tamoxifen-Therapie, dass ein hoher Gehalt an Metadherin in den

Krebszellen mit einem hohen Rückfallrisiko verbunden ist. Das deutet darauf hin, dass microRNA 375 und Metadherin eine Rolle bei der Entstehung einer Tamoxifen-Resistenz spielen.

„Die Analyse der microRNA bei Brustkrebs hat uns auf die Spur von Metadherin gebracht. Möglicherweise können wir in Zukunft die krebsfördernden Eigenschaften dieses Proteins zielgerichtet beeinflussen“, schildert Wiemann das Ziel weiterer Forschung.

LITERATUR

Ward, A. Balwiercz, J. David Zhang, M. Küblbeck, Y. Pawitan, T. Hielscher, S. Wiemann und Ö. Sahin: Re-expression of microRNA-375 reverses both tamoxifen resistance and accompanying EMT-like properties in breast cancer. *Oncogene* 2012, DOI: 10.1038/onc.2012.128

Quelle: DKFZ/idw 2012

Hohe Varianz der geschätzten Erkrankungs- wahrscheinlichkeiten

Neue modifizierende Faktoren bei BRCA-Mutationsträgerinnen

Karin Kast, Dresden

Angaben zum Erkrankungsrisiko von Trägerinnen einer pathogenen Mutation in den Genen BRCA1 oder BRCA2 unterliegen einer hohen Varianz. Das Risiko für die Erkrankung an einem Mammakarzinom beträgt für Trägerinnen einer BRCA1-Mutation 40–87 % und an einem Ovarialkarzinom von 16–68 %. Analog werden die Risiken für BRCA2 auf 40–84 % bzw. 11–27 % geschätzt.

Die ersten Schätzungen zum Erkrankungsrisiko wurden mit extrem belasteten Familien durchgeführt. Neuere populationsbasierte Risikokalkulationen liegen erheblich niedriger. Dies lässt auf zusätzliche genetische Modifier schließen, welche in Hochrisikofamilien gemeinsam mit der BRCA-Mutation oder auch unabhängig davon segregieren. Darüber hinaus können auch Lebensstilfaktoren wie Ernährung, körperliche Bewegung, endogene und exogene hormonelle Einflüsse die Wahrscheinlichkeit für die Erkrankung an einem Mammakarzinom beeinflussen. Vor 1920 geborene Frauen haben vermutlich deshalb ein niedrigeres Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken, als nach 1950 geborene Frauen. Außerdem erkrankten Anlageträgerinnen heute früher als noch vor wenigen Jahrzehnten.

Genetische Modifikation durch Niedrigrisikovarianten (SNP)

Das Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1 and BRCA2 (CIMBA) besteht derzeit aus 51 internationalen Gruppen, darunter, als drittstärkste Gruppe, das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (German Consortium of Hereditary Breast and Ovarian Cancer, GC-HBOC). In großen genomweiten Assoziations-Studien (GWAS) und durch Kandidatengen-Studien wurden bislang 15 Niedrigrisikovarianten (SNP) mit risikosteigernder oder -mindernder Funktion (HR 95%CI 0,75–1,30) für Trägerinnen einer Mutation in den Genen BRCA1 oder BRCA2 identifiziert. Es handelt sich dabei jeweils um einen einzelnen Basenaustausch, der z. B. in der Nähe eines mit Wachstum, Differenzierung in Zusammenhang stehenden Gens liegt. Häufig ist die Zuordnung zu einem Gen jedoch noch nicht möglich.

Rückschluss auf Tumorgenese durch Phänotyp

Mit BRCA1 und BRCA2 assoziierte Karzinome unterscheiden sich hinsichtlich ihres Phänotyps. BRCA1 assoziierte Karzinome sind meist Hormonrezeptor negativ und in etwa 57 % der Fälle triple negativ. Dagegen sind BRCA2 assoziierte Karzinome typischerweise Hormonrezeptor positiv und HER2neu negativ. Die Signifikanz eines SNP ist an den Phänotyp gebunden und wird z. T. erst durch Bildung weiterer Subgruppen apparent. So ist der SNP im FGFR2-Gen für postmenopausale sporadische und für BRCA2 asso-

ziierte Mammakarzinome risikosteigernd, nicht aber für BRCA1 assoziierte Mammakarzinome. Darüber hinaus waren zwei SNP des Genlokus 19p13 zunächst für sporadische Mammakarzinome nicht relevant. Erst nach Identifizierung des Locus bei BRCA1 assoziierten Mammakarzinomen, wurde seine Bedeutung für triple negative sporadische Mammakarzinome erkannt.

Der Phänotyp eines Tumors wird jedoch nicht nur durch die histopathologischen Charakteristika definiert, sondern durch das gesamte klinische Bild wie das Ansprechen auf verschiedene Therapien und das Gesamtüberleben. Aber auch endogene sowie exogene Einflüsse sind für den Phänotyp bedeutsam. Dazu gehören hormonelle Faktoren wie Zahl der Schwangerschaften und Stillzeiten, aber auch die Verwendung von hormonalen Kontrazeptiva oder Hormonersatztherapie, Kinderwunschbehandlung, Medikamente, Alkohol und Rauchen und körperliche Bewegung.

Endogene hormonelle Einflüsse und BRCA

Bisherige Publikationen zu reproduktiven Faktoren kommen für BRCA1/2-Anlageträgerinnen zu widersprüchlichen Ergebnissen. Während zunächst eine Schwangerschaft in jungen Jahren im Vergleich zu Nulliparität protektiv erschien, konnten andere Arbeiten, in welche eine erheblich höhere Anzahl von Trägerinnen einer Mutation in BRCA1 oder BRCA2 eingingen, dies widerlegen. Mit steigender Zahl der Kinder vermindert sich das Risiko für Anlageträgerinnen. Jedoch könnte dieser Effekt auf BRCA1 beschränkt sein und sich das Risiko bei BRCA2 dagegen erhöhen. BRCA1 und BRCA2 sind für die Ausdifferenzierung der Brustdrüse durch Schwangerschaft und Stillzeit verantwortlich. Es gibt Hinweise darauf, dass bei Anlageträgerinnen diese Differenzierung ausbleibt und deshalb weder das Alter bei der ersten Geburt noch Stillen risikomodifizierend wirken. Aufgrund der immer noch zu niedrigen Fallzahlen sowie der unterschiedlichen Studiendesigns können diese Fragen noch nicht abschließend beantwortet werden.

Nicht genetische Daten aller in CIMBA kollaborierenden Zentren werden in der internationalen Registerstudie IBCCS (International BRCA1/2 Carrier Cohort Study) zusammengeführt. Die zugrunde liegenden Fragebögen wurden mit dem

internationalen Konsortium für sporadischen Brustkrebs (Breast Cancer Association Consortium, BCAC) abgeglichen. Perspektivisch sind damit Vergleiche zwischen dem sporadischen und dem erblichen Kollektiv möglich. Die Erfassung der Daten ist prospektiv, mit Erhebung eines zweijährlichen Follow up. Ein neuer Forschungsschwerpunkt des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs ist deshalb die Etablierung einer kontinuierlichen Nachbeobachtung von Anlageträgerinnen im Rahmen der bestehenden Versorgungsstudie.



Dr. Karin Kast

Individuelle Beratung nach Genotyp-Phänotyp-Analyse

Die 15 bislang bekannten Niedrigrisikovarianten bestimmen erst 3 % der Variabilität von BRCA1 und 6 % der Variabilität von BRCA2. Es wird angenommen, dass sich die Varianten multiplikatorisch zueinander verhalten. Ihr Effekt tritt im Kollektiv der BRCA-Mutationsträgerinnen aufgrund des höheren Basisrisikos stärker hervor als in der Allgemeinbevölkerung. Nach einer ersten Hochrechnung könnte damit unter Einbeziehung von 7 SNP das lebenslange Erkrankungsrisiko einer BRCA2-Mutationsträgerin zwischen 42–96 % individuell bestimmt werden. Durch die Zuordnung von nicht genetischen Risikofaktoren zum Genotyp, könnten zukünftig Individuen identifiziert werden, welche durch ihr genetisches Profil für bestimmte Lebensstilfaktoren besonders vulnerabel sind. In Abhängigkeit von der genetischen Konstellation würden bekannte Risikofaktoren individuell bewertet werden können. Über Familienplanung, Indikation und/oder Zeitpunkt prophylaktischer Operationen bis hin zur bewussten Anpassung des Lebensstils könnte damit fundierter entschieden werden.

Die Bestimmung der genetischen Modifier ist im klinischen Alltag bislang bedeutungslos und die Beratung hinsichtlich nicht genetischer Risikofaktoren unspezifisch. Für eine verlässliche Ermittlung des individuellen Risikos sind erheblich höhere Fallzahlen erforderlich. Die Erfassung jeder Hochrisikopatientin in der Registerstudie des Deutschen Konsortiums und damit CIMBA/IBCCS ist deshalb dringend erforderlich.

KORRESPONDENZADRESSE

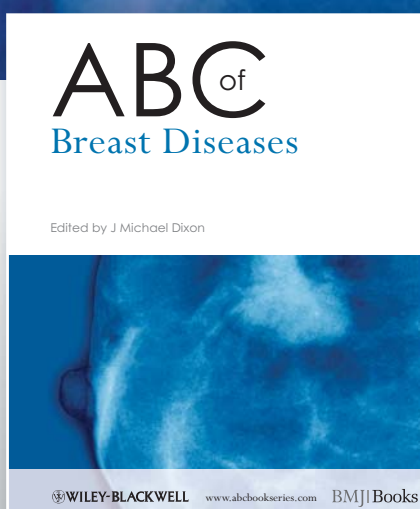
Dr. Karin Kast
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Dresden
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe
Fetscherstraße 74
01307 Dresden
Karin.Kast@uniklinikum-dresden.de

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 5. Juli 2012
12.00–13.30 Uhr
Saal C 1.2.1

Das genetisch bedingte
Mammakarzinom 2

Best Practice bei Brusterkrankungen



J. MICHAEL DIXON,
Western General Hospital, Edinburgh, UK

ABC of Breast Diseases 4. Auflage

Erscheint im August 2012.
168 Seiten. Broschur.
ISBN: 978-1-4443-3796-9
Ca. € 35,90

Breast diseases are becoming much more common and health professionals in almost every field will probably come into contact with a patient who has a breast disorder.

This new edition encompasses the major changes in treatment that have taken place since the publication of the previous edition in December 2005.

- Enthält unzählige Abbildungen und Best-Practice-Verfahren zur Behandlung von Brusterkrankungen
- Für Allgemeinmediziner und angehende Onkologen

Wiley-VCH
Postfach 10 11 61 • D-69451 Weinheim
Fax: +49 (0)6201 606 184
e-Mail: service@wiley-vch.de • www.wiley-vch.de

Register now for the free WILEY-VCH Newsletter!
www.wiley-vch.de/home/pas

WILEY-VCH

Brustrekonstruktion nach Tumorerkrankung

Autologe Fetttransplantation – eine sichere Alternative?

Uwe von Fritschen, Berlin

Die autologe Fetttransplantation etabliert sich zunehmend in der plastisch-chirurgischen Behandlung von Substanz- und Volumendefiziten. Besonders in der rekonstruktiven- und ästhetischen Brustchirurgie findet derzeit eine rasche Ausweitung in der klinischen Anwendung statt.

Potentiell bietet die Technik zahlreiche Vorteile, besonders bei Befunden die mit alternativen Methoden nur sehr schwierig zu behandeln sind. Natürliches, weiches Gewebe kann in beliebiger Menge an exakt der erforderlichen Position instilliert werden, um lokalisierte Weichteildefizite auszugleichen. Ein positiver Einfluss des Aspirates auf problematische Narben und Strahlenschäden der Haut scheint sich zu bestätigen. Der Hebedefekt ist minimal und wird zudem häufig als Vorteil empfunden.

An der weiblichen Brust, besonders nach einer Tumorerkrankung sind wir jedoch mit einer besonderen Situation konfrontiert. Wir behandeln ein hormonaktives Organ und nach Tumorerkrankung oder bei familiärer Disposition können sich potentielle oder residuale Tumorzellen im Applikationsgebiet befinden.

Viele Fragen im Zusammenhang mit dieser neuen Operationstechnik sind bislang noch nicht beantwortet. Diese betreffen zum einen technische Modifikationen, die zu einer Verän-

derung der Überlebensrate transplantierte Zellen führen können, besonders aber Fragen der onkologischen Sicherheit. Hinzu kommt, dass die ursprüngliche Technik inzwischen zahlreichen individuellen Modifikationen unterworfen wurde und daher eine Bewertung erschwert wird. Neben technischen Feinheiten können jedoch zwei prinzipiell unterschiedliche Herangehensweisen unterschieden werden. Zum einen die „klassische“ Aspiration, Reinigung und Re-Implantation des Fettgewebes und zum anderen die Anreicherung dieses Aspirates mit regenerativen Zellen vor der Applikation (CAL – cell assisted Lipotransfer).

Was applizieren wir?

Die Vorstellung, dass lediglich Adipozyten mit einer Polsterfunktion übertragen werden, greift viel zu kurz. Inzwischen verstehen wir das Fettgewebe als ein komplexes, hormonaktives Organ, das aus zahlreichen Zelltypen besteht und eine Viel-

zahl von Funktionen erfüllt. Bei der Transplantation werden zahlreiche Zytokine aktiviert, deren Einfluss auf die Mitogenese, Differentiation von Progenitorzellen und die Angiogenese bisher nur sehr unzureichend verstanden ist. Besonders die Rolle der mit transplantierten oder sogar angereicherten mesenchymalen Stammzellen und das hieraus resultierende onkologische Potential sind bislang weitgehend ungeklärt.

Die Diskussion entzündet sich vor allem an drei Aspekten:

Diagnostik und Morbidität: Es wurde befürchtet, dass nicht überlebende Zellen zu Indurationen, Zystenbildung und Kalzifikationen führen und diese neben der lokalen Problematik eine radiologische Abgrenzung von Tumoren erschweren. Die bisherige Erfahrung hat gezeigt, dass die Resultate sehr von der Erfahrung des Operateurs abhängig sind. Bei korrekter Technik scheint jedoch weder eine erhöhte lokale Morbidität zu bestehen, noch radiologische Auffälligkeiten, die zu einer



Dr. Uwe von Fritschen

erhöhten Biopsierate geführt haben. **Tumorstimulation:** Durch Tumorstimulation können residuale Tumorzellen z. B. BET-Mediator vermittelt oder durch Stimulation der Angiogenese zum Wachstum angeregt werden?

Während perfusionsfördernde Faktoren in der Wundheilung enorme Möglichkeiten eröffnen, ist diese Aktivität von onkologischer Seite durchaus problematisch. Ohne Frage besteht hier ein Risiko, dass auch eindeutig in der Literatur bewertet ist. VEGF unterstützt die Tumorinvasion und Metastasierung. Daher werden in der Therapie von Tumoren zunehmend Angiogenesehemmer eingesetzt. Auch der direkt tumorstimulierende Effekt von Adipokinen ist belegt.

Tumorgenese: Durch Tumorgenese können sich multipotente Stammzellen nach Verlagerung in ein hormonaktives Gewebe zu Tumorzellen differenzieren?

Die spontane Umwandlung von Adipozyten oder Präadipozyten in einen Tumor ist in einem unbelasteten, auch hormonaktiven Umfeld ausgesprochen unwahrscheinlich. Wesentlich anders muss die Situation jedoch bei einem Kontakt mit (möglicherweise ruhenden) Tumorzellen betrachtet werden. Zahlreiche Studien konnten nachweisen, dass Stammzellen zu einem Tumorge-schehen migrieren und genetische Eigenschaften der Tumorzelle in den eigenen Gen-Pool integrieren, also selber Eigenschaften der Tumorzelle annehmen. Zudem sind sie direkt an

der Neovaskularisierung des Tumors beteiligt.

Die autologe Fetttransplantation ist bisher kein Standard. Die optimalen Indikationen und Techniken werden derzeit noch erarbeitet. Obwohl für die abschließende Bewertung keine ausreichenden Daten vorliegen, scheinen die Erfahrungsberichte bei Indikationen ohne potentiell verbliebenes Tumorgewebe die befürchteten Risiken eher zu relativieren.

Die verbliebenen Unsicherheiten beziehen sich vornehmlich auf eine Stimulation von residualen Tumorzellen, entweder durch eine vermehrte Angiogenese oder direkte Tumorkonversion. Bislang sind nur sehr wenig Patienten dieser Risikokonstellation, mit zudem kurzer Nachuntersuchungszeit publiziert. Obwohl die lokalen Defekte nach BET eine ideale Indikation darstellen würden, sollte bei diesen Patientinnen daher mit großer Vorsicht und Zurückhaltung vorgegangen werden. Stammzellenanreicherungen haben bisher keinen positiven Effekt auf die Anwachsrate nachweisen können. Auch im Hinblick auf das ungeklärte Risiko, sollte die Anwendung kontrollierten Studien vorbehalten bleiben.

Für die übrigen Indikationen kristallisiert sich die Methode in geübten Händen zunehmend als eine sichere und zuverlässige Ergänzung heraus, die besonders bei lokalisierten Substanzdefiziten hilft auch schwierige Befunde entscheidend zu verbessern.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. Uwe von Fritschen
HELIOS Klinikum Emil von Behring GmbH
Klinik für Plastische- und Ästhetische
Chirurgie, Handchirurgie
Walterhöferstraße 11
14165 Berlin

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 6. Juli 2012
17.00–18.30 Uhr
Saal C 5.2/3

Update Brustrekonstruktion

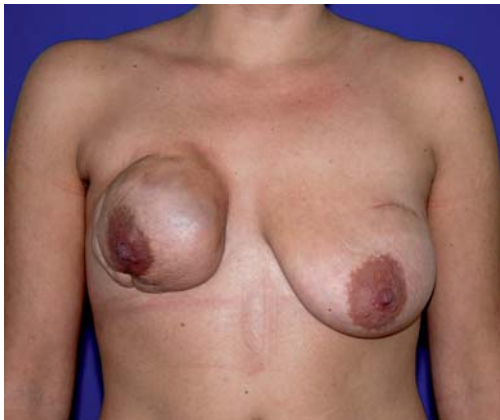


Abb. 1: Zustand nach subkutaner Mastektomie und Implantatrekonstruktion.



Abb. 2: Ausgleich des Volumendefizites und partielle Narbenkorrektur durch DIEP-Flap. Bei der schlanken Patientin reichte die Lappendimension jedoch nicht bis in das proximale Narbenareal.



Abb. 3: Narbenlösung und Unterfütterung mit Eigenfett-Transplantation in drei Schritten. Das Resultat ist seit zwei Jahren stabil.

MEDNEWS

Die Prognose von Brustkrebs hat sich verbessert

Wie erfolgreich ist die interdisziplinäre Behandlung von Brustkrebs? Das Brustzentrum am Universitätsklinikum Heidelberg hat seit 2003 bei mehr als 3.000 Patientinnen den Verlauf der Erkrankung systematisch begleitet und als erstes Zentrum in Deutschland diese aussagekräftigen prospektiven Ergebnisse veröffentlicht: 86 Prozent überlebten die ersten fünf Jahre nach Therapiebeginn; bei 80 Prozent kehrte der Krebs in dieser Zeit auch nicht zurück. Die Auswertung wurde im Februar 2012 online in der Fachzeitschrift „The Breast“ veröffentlicht.

„Die Prognose von Brustkrebs hat sich aufgrund neuer Therapieoptionen und der konsequenten interdisziplinären Behandlung weiter verbessert“, sagt Professor Dr. Christof Sohn, Ärztlicher Direktor der Universitäts-Frauenklinik und Leiter des Brustzentrums. Die Heidelberger Ergebnisse belegen dies: Eine Auswertung deutscher Krebsregister

durch das Robert Koch Institut im Jahr 2010 ergab für die Zeitspanne von 2000 bis 2004 für Brustkrebspatientinnen eine Wahrscheinlichkeit von 79,6 Prozent, die ersten fünf Jahre nach Therapie zu überleben. Eine aktuelle Arbeit des Deutschen Krebsforschungszentrums, in der Daten elf deutscher Krebsregister aus den Jahren 2002 bis 2006 analysiert

wurden, kommt auf rund 84 Prozent. In den USA lag diese Wahrscheinlichkeit laut US-amerikanischem National Cancer Institute zwischen 1999 und 2006 bei 89 Prozent.

86 Prozent der Patientinnen leben fünf Jahre nach Therapie

Das interdisziplinäre Team in Heidelberg um Privatdozent Dr. Jörg

Heil, Oberarzt und Koordinator des Heidelberger Brustzentrums, und Professor Dr. Andreas Schneeweiss, Leiter der Sektion Gynäkologische Onkologie im Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen und der Universitäts-Frauenklinik, wertete die Daten aller 3.338 Patientinnen mit bösartiger Brustkrebs-erkrankung aus, die in den Jahren 2003 bis 2010 am Heidelberger Brustzentrum nach Erstdiagnose behandelt wurden.

Fünf Jahre nach der Erstbehandlung waren 80 Prozent der Frauen krankheitsfrei; der Krebs war also nicht mehr aufgetreten, bei 15 Prozent war erneut ein Tumor in der Brust gewachsen, bei 19 Prozent traten

Metastasen auf, bei manchen beides. 86 Prozent der Patientinnen überlebten die ersten fünf Jahre nach der erstmaligen Erkrankung. Unter Berücksichtigung der Todesfälle, die nicht auf die Brustkrebs-erkrankung zurückgehen, ergab die Auswertung: Nur 10 Prozent der Patientinnen starben in den ersten fünf Jahren nach ihrer Behandlung an Brustkrebs.

Quelle:
Universitätsklinikums Heidelberg/idw 2012

Aktuelle Empfehlungen

Nachsorge der Frau mit Mammakarzinom

Matthias W. Beckmann, Erlangen



Prof. Dr. Matthias W. Beckmann

Seit den 1980er Jahren ist die altersstandardisierte Inzidenz von Mammakarzinomerkkrankungen um etwa 50 % angestiegen [21]. Die Zahl von Neuerkrankungen stieg bis 2004 um mehr als 65 % auf jährlich etwa 57.000 Erkrankungen alleine in Deutschland. Die 5-Jahres-Prävalenz lag bei 242.000 Frauen mit einem Mammakarzinom, im Jahr 2010 bei 249.600 Frauen. Jede Empfehlung zum Thema Nachsorge hat deshalb enorme Einflüsse auf Über- und Untertherapien als auch gesundheitsökonomische Aspekte.

Ziele der Nachsorge

Die Nachsorge ist nicht nur als Verlaufskontrolle oder Nachbeobachtung der behandelten Erkrankung zu verstehen. Hierbei wird das möglichst frühe Erkennen von Metastasen und dementsprechend das Einleiten einer frühen, jetzt palliativen Therapie explizit nicht genannt. Neben der Erkennung von lokoregionären bzw. intramammären Rezidiven, kontralateralen Mammakarzinomen und Zweitkarzinomen soll die Nachsorge vorzugsweise die physische und psychische Gesundheit sowie die psychosoziale Rehabilitation unterstützen. Somit sind die Schwerpunkte die generelle Gesundheitserhaltung, die Schulung und Beratung (z. B. über Rehabilitation, berufliche bzw. soziale Reintegration, Förderung des Selbstbewusstseins, Brustrekonstruktion und Prothetik) und die psychoonkologische Unterstützung [22]. Weitere wichtige Ziele sind die Diagnose und Therapie von Folgen bzw. Nebenwirkungen der vorhergegangenen Krebsbehandlung (z. B. Fatigue-Syndrom, Lymphödem, Hormonausfallerscheinungen, Fertilitätsstörungen, Sensibilitätsstörung), bei Beschwerden oder begründetem Verdacht die gezielte Suche nach Fernmetastasen, der Abbau von Ängsten und die Verbesserung der Lebensqualität [2].

Die Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms von 2012

Auf Basis der aktuellen Datenlage sollte die Nachsorge der Frau mit Mammakarzinom nach den allgemeingültigen und etablierten Leitlinien erfolgen. 2012 ist die Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms überarbeitet worden. Im Vergleich zur „alten“ Leitlinie von 2008 haben sich zum



Thema Nachsorge in den aktuellen Empfehlungen nur wenige Veränderungen ergeben. Neu hinzugekommen ist ein eigenes Kapitel zum Thema Reproduktion, in welchem die Inhalte Kinderwunsch, Schwangerschaft und Kontrazeption nach Abschluss der Primärtherapie beim Mammakarzinom diskutiert werden. Weitere neue Aspekte sind die Förderung der Compliance und die Beratung bezüglich der Lebensführung (z. B. Gewichtsreduktion, sportliche Betätigung). Insbesondere werden der Erhalt von körperlicher Aktivität, die Normalisierung des Körpergewichts und die stetige Motivation der Patientin zur regelmäßigen Einnahme der im Rahmen der adjuvanten Therapie verordneten Medikamente hervorgehoben. Die Nachsorgeintervalle werden in den aktuellen Richtlinien mit 3 Monaten in den ersten drei Jahren und später mit 6 Monaten (4./5. Jahr) bzw. 12 Monaten (ab dem 6. Jahr nach Primärbehandlung) angegeben (Tabelle 1, 2). Insgesamt umfasst die

Nachsorge einen Zeitraum von 10 Jahren [1, 2, 17]. Zudem sollen die Patientinnen bei Veränderungen, die akut neu und ungewöhnlich sind oder über längere Zeit bestehen (wie sichtbare bzw. tastbare Hautveränderungen, Luftnot, Husten, Abgeschlagenheit, Leistungseinbruch, Schmerzen im Skelettsystem, Kopfschmerzen etc.), umgehend ihre Ärztin bzw. ihren Arzt aufsuchen [2]. Der Einsatz von Staging-Untersuchungen oder anderen bildgebenden Verfahren wie CT-Thorax/Abdomen, Schädel-MRT, Leber-MRT, PET und SPECT/CT wird nur bei klinischem Verdacht auf Rezidiv und/oder Metastasen bzw. bei besonderen Fragestellungen empfohlen, nicht jedoch in der routinemäßigen Nachsorge. Des Weiteren sollte bei Patientinnen, die keine Symptome und zudem keine auffällige klinische Untersuchung aufweisen, auf ausführliche Laboruntersuchungen inklusive Tumormarkerbestimmung (CA 15-3, CA 27-29, CEA) verzichtet werden.

Die Nachsorge wird aktuell nicht risikoadaptiert durchgeführt. Rückfallrisiken, definiert durch die Tumoreigenschaften als auch individuelle Eigenschaften der Patientinnen, werden derzeit nicht berücksichtigt. Dies bedeutet, dass eine Patientin mit einem triple negativen Tumor (Steroidhormonrezeptor negativ, HER2/neu-Rezeptor negativ) die gleiche Nachsorge erhält wie eine Patientin mit einem Luminal-A-Tumor (Steroidhormonrezeptor positiv, HER2/neu-Rezeptor negativ). Zukünftig muss untersucht und diskutiert werden, ob hier eine Differenzierung der Nachsorgeuntersuchungen gewinnbringend sein könnte [9–10].

Die Zukunft – die intensiverte Nachsorge?

Auch wenn Forderungen nach einer intensivierten Nachsorge mit mehr routinemäßigen diagnostischen Maßnahmen vorhanden sind, existiert aktuell hierfür weder eine Datenlage noch eine Empfehlung. Somit sollte keine intensiverte Nachsorge, sondern eine Verbesserung der existierenden Nachsorge durchgeführt werden [19]. Schlagworte sind hier Intensivierung des Gesprächs [20], der Compliance mit adjuvanten Therapien – insbesondere der Antihormontherapie [3, 13, 14], der Teilnahme an den empfohlenen Untersuchungen in den empfohlenen Intervallen [5, 6, 11, 15, 16] und der Beratung zur Lebensführung [4, 7, 23].

Durch die Verbesserung der diagnostischen Maßnahmen, die neuen Therapiemöglichkeiten für die Patientin mit einem fernmetastierten Mammakarzinom und modernen Möglichkeiten zur Risikoklassifikation (z. B. Genexpressionsprofile) könnte sich der Stellenwert einer intensivierten Nachsorge allerdings zukünftig ändern. Ein individuell geplantes Nachsorgeprogramm auf Basis moderner Risikoklassifikation der Patientin als auch der Tumorerkrankung wäre aus theoretischen Überlegungen denkbar [8, 18]. Somit könnte für einige Patientinnen die Nachsorge in Bezug auf Untersuchungen, Intervalle als auch Nachsorgezeitraum intensiviert und ggf. für andere Patientinnen auch reduziert werden. Bislang gibt es dazu jedoch keine Datenbasis.

LITERATUR

1. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, Kommission Mamma (März 2011) Brustkrebs Nachsorge und

Langzeitüberleben, Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome. Deutsche Version 11.1.0. www.ago-online.de

2. Beckmann MW et al. Geburtsh Frauenheilk 2003; 63: 725-730
3. Brown SB et al. Br J Cancer 2009; 100(5): 807-810
4. Calle EE et al. N Engl J Med 2003; 348(17): 1625-1638
5. Doubeni CA et al. Cancer 2006; 106(11): 2482-2488
6. Duffy CM, Clark MA, Allsworth JE. Cancer Detect Prev 2006; 30(1): 52-57
7. Ewertz M et al. J Clin Oncol 2001; 29(1): 25-31
8. Fasching PA, Ekici AB, Adamietz BR et al. Geburtsh Frauenheilk 2001; 71: 1056-1066
9. Fasching PA, Fehm T, Janni W et al. Geburtsh Frauenheilk 2010; 70: 875-886
10. Fehm T, Janni W, Kümmel S et al. Geburtsh Frauenheilk 2011; 71: 260-276
11. Grunfeld E et al. Breast 2002; 11(3): 228-235
12. Harris L et al. J Clin Oncol 2007; 25(33): 5287-5312
13. Hershman DL et al. Cancer Res 2010; 70(24 suppl.): 91s
14. Hershman DL et al. Breast Cancer Res Treat 2010; 126(2): 529-537
15. Hollowell K et al. Cancer 2010; 116(9): 2090-2098
16. Katz ML et al. Cancer and Leukemia Group B 79804. Cancer 2009; 115(3): 480-488
17. Kreis H et al. Geburtsh Frauenheilk 2006; 3: R46-R59
18. Kümmel S, Kolberg HC, Lüftner D et al. Geburtsh Frauenheilk 2011; 71: 939-953
19. Lux MP, Gerber B, Bani MR et al. Gynäkol Prax 2012; 36: 85-94
20. Pennery E, Mallet J. Eur J Oncol Nurs 2000; 4(3): 138-145
21. Robert Koch-Institut (Hrsg.) (2010) Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Westkreuz-Druckerei, Berlin, S 77-82
22. Schmidt M, Battista M, Nilges K et al. Frauenheilkunde 2009; up2date 3: 251-272
23. Voskuil DW et al. Ann Oncol 2010; 21(10): 2094-2101

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Matthias W. Beckmann
 Universitätsklinikum Erlangen
 Frauenklinik
 Universitätsstraße 21–23
 91054 Erlangen
 fk-direktion@uk-erlangen.de

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 6. Juli 2012
 17.00–18.30 Uhr
 Saal C 4.2/3

Wie viel Nachsorge ist sinnvoll?

INFO

Das umfangreiche
 MedReport-Archiv
 im Internet:
www.medreports.de



Tab. 1: Nachsorgeuntersuchungen bei Mammakarzinom.*

Jahre nach Primärtherapie	Nachsorge		Früherkennung 6 u. weitere Jahre
	1.–3. Jahr	4. + 5. Jahr	
Anamnese	vierteljährlich	halbjährlich	jährlich
Körperliche Untersuchung Aufklärung/Information	vierteljährlich	halbjährlich	jährlich
Laboruntersuchungen, Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren (Ausnahme: Mammographie und Mammasonographie)	nur bei klinischem Verdacht auf Rezidiv und/oder Metastasen		

* Intervalle in der Nachsorge des Mammakarzinoms nach Empfehlungen der Interdisziplinären S3-Leitlinie von 2012.

Tab. 2: Nachsorgeuntersuchungen bei Mammakarzinom – Brustdiagnostik nach BET bzw. Mastektomie.*

Jahre nach Primärtherapie	1.–3. Jahr	4. + 5. Jahr
Ipsilaterale Brust (BET): Mammographie, Mammasonographie Mastektomie: Sonographie	mindestens einmal jährlich	jährlich
Kontralaterale Brust: Mammographie, ggfs. Sonographie	jährlich	jährlich

* Intervalle in der Nachsorge des Mammakarzinoms nach Empfehlungen der Interdisziplinären S3-Leitlinie von 2012.

S3-Leitlinie

Therapie des lokoregionären Rezidivs

Achim Wöckel, Ulm, für die Autoren der S3-Leitlinie

Die Standardtherapie von Lokalrezidiven besteht weiterhin in der operativen Intervention. Dieses Ziel wird auch in der aktuellen Version der S3-Leitlinie-Version 2012 definiert.

Die Rezidivsituation nach primär organerhaltendem Vorgehen

Die höchste Tumorkontrolle wird beim Rezidiv durch die sekundäre Mastektomie erzielt. Besteht die Patientin darauf, erneut organerhaltend operiert zu werden, sollte sie daher für ein erhöhtes Risiko für ein erneutes intramammäres Rezidiv (30 % nach 5 Jahren) unbedingt aufgeklärt werden. Ein erneutes brusterhaltendes Vorgehen kann jedoch bei günstiger Ausgangsposition – DCIS oder invasivem Karzinom mit langem rezidivfreiem Intervall oder bei fehlendem Hautbefall bzw. großem Abstand zur primären Tumorlokalisation durchaus erfolgen. Die höchste lokale Kontrolle wird bei diesem Vorgehen erzielt, wenn das krankheitsfreie Intervall über fünf Jahre beträgt und zudem bei der erneuten brusterhaltenden Operation eindeutig negative Resektionsränder vorliegen. Das Überleben nach einem lokalen oder lokoregionalen Rückfall bei pri-

mär organerhaltendem Vorgehen variiert erheblich. Nachgewiesene unabhängige und signifikante Prognosefaktoren für das Überleben mit oder ohne zusätzliche Therapie sind das krankheitsfreie Intervall und die Tumormasse des Rezidivs sowie das Ausgangstumorstadium und der Zeitraum zur Metastasierung. Weitere prognostische Faktoren sind Grading, Resektabilität (R0 versus R1 versus R2), Hormonrezeptorstatus und HER2/neu-Onkogenstatus des Rezidivtumors.

Patientinnen sollten über die Möglichkeit eines erneuten brusterhaltenden Vorgehens bei entsprechenden Ausgangsbedingungen informiert und aufgeklärt werden. Dabei weist ein lokales Rezidivgeschehen auf die Biologie der Erkrankung hin und die Vermeidung der Salvage-Mastektomie muss damit nicht zwingend mit einer Verschlechterung des Gesamtüberlebens einhergehen. Zur Bestätigung einer

Gleichwertigkeit wiederholter brusterhaltender Verfahrensweisen gegenüber der Salvage-Mastektomie sind für die Zukunft jedoch dringend klinische Studien notwendig.

Rezidive nach Mastektomie

Die Inzidenz von lokoregionalen Rezidiven nach Mastektomie mit oder ohne adjuvanter Chemotherapie beträgt 9–20 %. Unter diesen ist bei etwa einem Drittel der Rückfall lokoregional begrenzt und – in absteigender Häufigkeit – an der Thoraxwand, in der Supraklavikularregion, in der Axilla sowie in 10–30 % multilokal manifestiert.

Auch bei diesen Patientinnen mit Z. n. Ablatio ist die komplette operative Exzision des Rezidivs anzustreben und damit die Therapie der ersten Wahl. Kleine Narbenrezidive können durch eine großzügige Exzision im Gesunden, größere Thoraxwandrezidive durch Brustwandresektionen behandelt werden. Bei



Priv.-Doz. Dr. Achim Wöckel

größeren Brustwandexzisionen können durchaus Defektdeckungen mit Hautlappen notwendig werden. Wird hier eine R0-Resektion erreicht, beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 40–60 %.

Stellenwert einer medikamentösen und Strahlentherapie

Eine zusätzliche systemische endokrine Therapie kann bei hormonrezeptorpositiven postmenopausalen Patientinnen das krankheitsfreie Intervall verlängern; die Verbesserung der Überlebensrate ist aber nicht belegt. Bei hormonsensitiven Rezidiven kann eine postoperative endokrine Therapie begonnen werden bzw. eine Umstellung der laufenden endokrinen Therapie erfolgen. Möglicherweise werden hierdurch das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben verbessert. Der Wert einer Chemotherapie nach Rezidivresektion ist bis heute nicht belegt. Der Stellenwert einer Chemotherapie bei einem isolierten lokalen Rezidiv wird derzeit in einer prospektiven randomisierten Studie überprüft. Bei Frauen mit hohem Risiko (junges Alter, kurze Zeitspanne zum Rezidiv, ungünstige Tumorbiologie) können eine Chemo- und/oder Anti-HER2/neu-Therapie trotz fehlender Datenlage sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere für Patientinnen mit unzureichender adjuvanter Primärtherapie. Bei aus-

gedehnten Thoraxwandrezidiven kann eine Chemotherapie die lokale Kontrolle verbessern.

Falls im Rahmen der Primärtherapie (organerhaltend oder nach Mastektomie) keine Bestrahlung erfolgt ist, sollte eine postoperative Bestrahlung diskutiert werden. Bei Vorliegen von zusätzlichen ungünstigen Risikofaktoren kann auch nach einer zuvor im Rahmen der Primärtherapie durchgeführten adjuvanten Radiotherapie erneut eine kleinvolumige Bestrahlung indiziert sein. Bei Inoperabilität können Radiotherapie als auch systemische Hormon- und Chemotherapien jeweils als alleinige Maßnahme oder auch in Kombination eingesetzt werden.

KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. Achim Wöckel
Universitätsklinikum Ulm
Klinik f. Frauenheilkunde u. Geburtshilfe
Prittitzstraße 43
89075 Ulm
achim.woeckel@uniklinik-ulm.de

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 6. Juli 2012
17.00–18.30 Uhr
Saal C 1.2.2

Diskussionsforum:
S3-Leitlinie – Rezidiviertes Mammakarzinom

Mammakarzinom

Medikamentöse Therapie der ossären Metastasierung

Christina Walter, Tanja Fehm, Tübingen

Sowohl beim Mammakarzinom als auch bei anderen onkologischen Erkrankungen stellt der Knochen einen häufigen Manifestationsort einer Fernmetastasierung dar, so dass spezifische Therapieoptionen einen wichtigen und bedeutenden Stellenwert einnehmen. Ossäre Metastasen können in osteolytischer oder osteoblastischer Form vorliegen, es existieren jedoch auch Mischformen aus beiden Entitäten.

Am häufigsten ist insgesamt die rein osteolytische Form anzutreffen. Die Tumorzelle produziert hierbei verschiedene Faktoren wie zum Beispiel das Parathyroid-related Peptid, welche eine Stimulation der Osteoklasten bewirken und somit die Destruktion des Knochens hervorrufen. Bei der osteoblastischen Metastasierung kommt es zu einer überschießenden und ungeordneten Knochenneubildung, die durch eine gesteigerte Aktivität der Osteoblasten bedingt ist. Die Stimulation der knochenbildenden Zellen erfolgt wiederum durch die Tumorzelle.

Aus klinischer Sicht können ossäre Metastasen durch das Auftreten Skelett-assoziiierter Komplikationen die Lebensqualität der betroffenen Patienten schwerwiegend beeinträchtigen. Neben Schmerzen oder Hyperkalzämien erfordern auch pathologische Frakturen sowie resultierende Spinalkanalcompressionen

effektive Therapieregime. Die Grundlage der Behandlung bilden selbstverständlich die onkologischen Therapieoptionen wie beispielweise Chemotherapie oder endokrine Therapie. Symptomatische Behandlungsmöglichkeiten stellen hierbei eine adäquate Schmerztherapie, orthopädische oder auch strahlentherapeutische Ansätze dar. Eine zentrale Bedeutung kommt jedoch der „bone modifying therapy“ zu, die sowohl therapeutische als auch symptomatische Aspekte in sich vereinigt.

Die Gruppe der Bisphosphonate

Bisphosphonate (BP) stellen durch ihre hohe Affinität zum Knochen eine sehr gezielte Behandlung dar. Als Pyrophosphatderivate hemmen sie die pathologisch gesteigerte Aktivität der Osteoklasten ebenso wie die Osteoblasten vermittelte Osteoklastenaktivierung sowie die Differenzie-

rung von Vorläuferzellen in Richtung Osteoklasten. Während diese Wirkungsweisen auf die Wiederherstellung des Gleichgewichtes zwischen Knochenaufbau und -abbau abzielen, konnten in vitro weitere direkt anti-neoplastische Effekte beobachtet werden. Hierzu zählen die Hemmung der Tumorzelladhäsion und -proliferation, die Hemmung der Angiogenese sowie die Induktion der Tumorzellapoptose. In klinischen Studien konnte eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität der Patienten gezeigt werden, da es zum einen zu einer signifikanten Abnahme Skelett assoziierter Komplikationen kam, zum anderen konnte das zeitliche Intervall ohne derartige Beschwerden deutlich verlängert werden. Die BP-Therapie sollte bei Erstdiagnose einer ossären Metastase begonnen werden und entsprechend der gegenwärtigen Leitlinien lebenslang (auch unter Progress) fortgeführt



Prof. Dr. Tanja Fehm

werden. Bei akuten Komplikationen wie starken Knochenschmerzen oder Hyperkalzämie zeigen intravenöse Bisphosphonate eine schnellere und bessere Effektivität. Zur Vermeidung von skelettalen Komplikationen und bei geringen bis mittleren Knochenschmerzen kann neben der zuvor aufgezählten Intervalltherapie gleichberechtigt eine orale Dauertherapie durchgeführt werden.

Denosumab – eine neue Option

Eine neue Alternative zur Bisphosphonat-Therapie stellt seit August 2011 bei der Behandlung einer ossären Metastasierung der humanisierte monoklonale Antikörper Denosumab (Xgeva®) dar. Durch seine Bindung an den RANK (Receptor-Activator-nuclearfactor-kappa B)-Liganden kann die Osteoklastenformation und Aktivierung gehemmt werden, wodurch weiterer pathologischer Knochenabbau verhindert wird. Durch die mögliche subkutane Applikation ist Denosumab für den Patienten eine einfache, wenig zeintensive und leicht in den Alltag zu integrierende Therapieform. Im Vergleich zur Zoledronsäure (4 mg i.v. alle 4 Wochen versus Denosumab 120 mg s.c. alle 4 Wochen) war der monoklonale Antikörper Denosumab in einer großen Phase-III-Studie im Hinblick auf die Reduktion Skelett assoziierter Komplikationen sowie in Bezug auf das Intervall bis zum erstmaligen Auftreten überlegen. Im Hinblick auf das Nebenwirkungsspektrum konnte bei Denosumab

eine geringere Nephrotoxizität verzeichnet werden, im Hinblick auf die gefürchteten Kieferosteonekrosen zeigte sich jedoch eine ähnliche Inzidenz wie bei der Zoledronsäure.

Zusammenfassung

Bisphosphonate sind eine nebenwirkungsarme, osteoprotektive Substanzgruppe und gehören zur Standardtherapie beim ossär metastasierten Mammakarzinom. Mit Denosumab steht seit kurzem eine weitere Substanz in der „bone targeted therapy“ zur Verfügung. Denosumab wird ebenfalls zur Therapie des ossär metastasierten Mammakarzinoms eingesetzt. Der optimale Einsatz beider Bone-targeted-Therapien beim Mammakarzinom wird zukünftig Gegenstand intensiver Studien bzw. Diskussionen sein müssen.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. Christina Walter
Universitäts-Frauenklinik Tübingen
Calwerstraße 7, 72076 Tübingen
Christina-Barbara.Walter
@med.uni-tuebingen.de

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 5. Juli 2012
12.00–13.30 Uhr
Saal C 6.1

Therapie der ossären Metastasierung

Das tripel negative Mammakarzinom Update adjuvante Therapie

Cornelia Liedtke, Münster

Das tripel negative Mammakarzinom ist definiert durch eine fehlende Expression des Östrogen- (ER) und Progesteronrezeptors (PR) sowie fehlende Amplifikation/Überexpression des Onkogens HER2/neu [1–5]. Es ist gekennzeichnet durch eine besonders schlechte Prognose, die im Widerspruch zur erhöhten Ansprechwahrscheinlichkeit gegenüber klassischen Kombinations-Chemotherapieregimen steht [6, 7]. Da endokrine bzw. gegen HER2 gerichtete Therapieansätze aufgrund der fehlenden (Über-)Expression von ER, PR und HER2 nicht zum Einsatz kommen können, sind die derzeitigen adjuvanten Therapiekonzepte außerhalb klinischer Studien daher bislang auf herkömmliche Kombinationschemotherapien beschränkt.

Stellenwert individueller Chemotherapiesubstanzen

Anthrazyklin-taxanhaltige Chemotherapieregime gehören weitgehend zum Standard in der adjuvanten zytotoxischen Therapie des tripel negativen Mammakarzinoms. Auch wenn auf der Basis epidemiologischer [8, 9] sowie präklinischer Studien [10] postuliert worden ist, dass Patientinnen mit tripel negativem Mammakarzinom möglicherweise keinen Vorteil von einer taxanhaltigen Chemotherapie erwarten können, zeigen retrospektive Daten [6] sowie limitierte Daten auf der Basis von Subgruppenanalysen umfangreicher randomisierter Studien [11–14], dass Patientinnen mit tripel negativem Mammakarzinom durchaus von einer taxanhaltigen Chemotherapie profitieren. Eine kürzlich im Rahmen des ASCO Annual Meeting 2012 gezeigte Studie (GEICAM 2003-02) hat im Vergleich von 6 Zyklen FEC vs. 4 Zyklen FEC gefolgt von 8 Gaben Paclitaxel wöchentlich erneut einen Wirksamkeitsvorteil für das taxanhaltige Schema bei Patientinnen mit TNBC belegt [15].

Den Stellenwert von Capecitabin als Ergänzung zu einer klassischen anthrazyklin-taxanhaltigen Chemotherapie bei Patientinnen mit entweder nodal positivem Mammakarzinom oder nodal negativem Mammakarzinom bei Vorhandensein anderer Hochrisikoparameter wurde in der FinXX-Studie untersucht [16]. In der Gesamtstudienpopulation (Kontrollarm n = 747, experimenteller Studienarm n = 753) zeigte sich zwar keine signifikante Besserung des primären Studienendpunktes (HR für das rezidivfreie Überleben = 0,79; 95%CI 0,60–1,04; p = 0,087) durch Capecitabin, in einer Subgruppenanalyse zeigte sich jedoch für die Subgruppe der Patientinnen mit TNBC (n = 202) eine signifikante Verbesserung des Brustkrebspezifischen (HR = 0,64, 95%CI 0,44–0,95; p = 0,027) sowie des rezidivfreien Überlebens (HR = 0,48; 95%CI 0,26–0,88; p = 0,018). Bemerkenswert ist die signifikant höhere Rate an Studienabbrüchern im Studienarm verglichen mit dem Kon-

trollarm aufgrund signifikant höherer Toxizitäten [n = 178 (24 %) vs. n = 23 (3 %); p < 0,001]. Der definitive Nutzen dieses Regimes für die Subgruppe an Patientinnen mit TNBC sollte nicht zuletzt vor dem Hintergrund der deutlich höheren Toxizität des experimentellen Studienarmes in unabhängigen Studien untersucht werden.

Ausblick: Antiangiogenese als adjuvante Therapieoption beim tripel negativen Mammakarzinom?!

Im Rahmen von Studien im metastasierten Setting (E2100, AVADO und Ribbon-117) sowie in der neoadjuvanten Situation (Gepar Quinto18) ist gezeigt worden, dass Bevacizumab insbesondere bei Patientinnen mit tripel negativem Mammakarzinom wirksam ist hinsichtlich einer signifikanten Verlängerung des PFS bzw. Erhöhung der pCR-Rate. Bis dato ist unklar, inwiefern sich diese Wirksamkeit auch in der adjuvanten Situation nachweisen lässt; Studien, die dieser Fragestellung nachgehen sollen, sind z. B. die BEATRICE-Stu-



Priv.-Doz. Dr.
Cornelia Liedtke

die, welche die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer bevacizumabhaltigen Kombinationschemotherapie bei Patientinnen mit tripel negativem Mammakarzinom evaluiert, sowie die NSABP-B46-I-Studie, in der Patientinnen mit nodal positivem oder nodal negativem, Hochrisiko-Mammakarzinom eine adjuvante Kombinationschemotherapie mit Docetaxel/Cyclophosphamid (TC) mit oder ohne Bevacizumab mit einer Docetaxel/ Doxorubicin/Cyclophosphamid-(TAC)-Kombinationschemotherapie vergleicht.

Differentielle Indikation zur Strahlentherapie auf der Basis von Mammakarzinomsubtypen?!

Aus mehreren Analysen wissen wir, dass ein tripel negativer Phänotyp auch zu einer erhöhten Lokalrezidivrate prädisponiert [19–21]. Die Metaanalyse der Early Breast cancer Treatment Collaborative Group (EBC-TCG) hat jedoch auch gezeigt, dass der absolute Vorteil einer adjuvanten Strahlentherapie von den individuellen Mammakarzinomsubtypen abhängt; bei ER positivem Mammakarzinom liegt das mittlere Rezidivrisiko bei 15–30 %, welches durch den Einsatz einer Strahlentherapie um bis zu 60 % gesenkt werden kann. Im Gegenteil dazu wird das mittlere Rezidivrisiko bei ER negativem Mammakarzinomen in der EBC-TCG-Metaanalyse in Abhängigkeit von Tumordifferenzierungsgrad und dem Alter bei Erstdiagnose mit 30–60 % angegeben und kann durch die Strahlentherapie in deutlich geringerem Umfang (d. h. nur um ca. 35 %) gesenkt werden [22]. Einzelne randomisierte Studien stüt-

zen diese Daten [23]. Dies zeigt, dass moderne Studien zum Einsatz der Strahlentherapie beim Mammakarzinom die individuellen Mammakarzinomsubtypen ebenso berücksichtigen sollte, wie diese in der Therapieentscheidung zur systemischen Therapie Berücksichtigung finden.

Zusammenfassung

Die klassische (i. d. R. anthrazyklin-taxanhaltige) Kombinationschemotherapie stellt bei Patientinnen mit tripel negativem Mammakarzinom in der adjuvanten Therapie bei fehlender Einsatzmöglichkeit endokriner oder gegen HER2 gerichteter Wirkstoffe weiterhin die Grundlage der systemischen Therapie außerhalb klinischer Studien. Es ist zu hoffen, dass diese Schemata zukünftig um weitere (z. B. zielgerichtete) Therapieansätze ergänzt werden können.

Literatur bei der Autorin

KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. Cornelia Liedtke
Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe
Albert-Schweitzer Campus 1, 48149 Münster
Cornelia.Liedtke@ukmuenster.de

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 5. Juli 2012
12.00–13.30 Uhr
Saal C 4.2/3

Das triple negative Mammakarzinom

Genetisch bedingtes Mammakarzinom Neue Therapieansätze

Kerstin Rhiem, Rita Schmutzler, Köln

Bislang galt, dass Patientinnen mit BRCA assoziierten Mammakarzinomen dieselbe Therapie erhalten wie Patientinnen mit einem sporadischen Mammakarzinom. Aber erste vielversprechende präklinische und klinische Daten zur Wirksamkeit zielgerichteter Therapieverfahren bei Mutationsträgerinnen und die gleichzeitige Verfügbarkeit der BRCA-Testung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Erkrankung („fast track“-Genanalyse) verändern dieses Paradigma zusehends.

Zielgerichtete Chemotherapie für Patientinnen mit BRCA assoziiertem Mammakarzinom?

Mehrere präklinische Studien weisen auf eine relative Resistenz BRCA defizienter Krebszellen auf Spindelgifte wie Vincaalkaloide und Taxane und eine erhöhte Sensitivität gegenüber DNA interkalierenden Substanzen wie Platinderivate hin (Kennedy et al. 2004, Tassone et al. 2003, Chabali et al. 2006). Erste klinische Studien im neoadjuvanten Setting an kleinen Patientinnenkollektiven unterstützen diese Laborergebnisse. BRCA1-Mutationsträgerinnen zeigten nach einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Cisplatin eine 80%ige Rate an pathologischen Komplettremissionen (Byrski et al. 2009). Aber auch nach einer neoadjuvanten Kombinationschemotherapie mit einem

Anthrazyklin und Taxan erreichten BRCA1-Mutationsträgerinnen hohe Raten an pathologischen Komplettremissionen (pCR BRCA1 positiv 46 % vs. BRCA negativ 22 %) (Arun et al. 2011). Der Nachweis einer pathogenen BRCA1-Mutation stellt einen prädiktiven Faktor für das Ansprechen auf eine Chemotherapie dar (Rennert et al. 2007, Robson et al. 2004). Patientinnen mit einem BRCA1 assoziierten Mammakarzinom profitieren stärker von einer adjuvanten Chemotherapie als Patientinnen mit sporadischem Mammakarzinom (10-Jahres-Überleben: HR 0,48; 95%CI 0,19–1,21; p = 0,12). Auch in der metastasierten Erkrankungsphase zeigt eine Phase-II-Studie mit Cisplatin hohe Remissionsraten bei BRCA1-Mutationsträgerinnen (46 % komplette Remissionen, 26 %

partielle Remissionen) (Byrski et al. 2009).

PARP-Inhibitoren und BRCA-Tumoren

Durch die Inhibition des Enzyms Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP) wird die Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen deaktiviert. Der persistierende Einzelstrangbruch wird bei Auftreffen auf eine Replikationsgabel zu einem Doppelstrangbruch. Während in BRCA kompetenten Zellen eine effiziente Reparatur des Doppelstrangbruchs erfolgen kann, ist der Reparaturmechanismus in BRCA defizienten Zellen defekt. Dies führt zur Akkumulation von bleibenden Schäden in der DNA und resultiert in einer genomischen Instabilität, was letztlich zum Zelltod führt (Helleday et al.



Priv.-Doz. Dr.
Kerstin Rhiem

2005). Der Zusammenhang zwischen BRCA1/2 und PARP wird mit „synthetische Letalität“ bezeichnet. Dies bedeutet, dass der Ausfall eines der Partner keine Effekt hat, der Ausfall beider Faktoren aber den Zelltod auslöst. Der „proof of principle“ für die In-vitro-Daten wurde in klinischen Phase-II-Studien bereits geführt (Tutt und Audeh et al. 2010). Mit einer Ansprechrate von ca. 40 % über durchschnittlich sechs Monate konnte für mehrfach vorbehandelte Mamma- und Ovarialkarzinompatientinnen mit einer pathogenen BRCA-Mutation die Wirksamkeit einer Monotherapie mit einem PARPi belegt werden. Damit stellen PARPi vielversprechende Substanzen für zielgerichtete Therapien bei BRCA-Mutationsträgerinnen dar. Ab Spätsommer 2012 wird im Kölner Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs eine internationale Phase-II-Studie zum Einsatz von Rucaparib® bei metastasiertem Brustkrebs mit BRCA-Mutation geöffnet (http://frauenklinik.uk-koeln.de/zentrum_fam_brust_eierstockkrebs/).

Interessante Kombinationspartner bei der Therapie der BRCA assoziierten Mammakarzinome

Erste Untersuchungen geben Hinweise auf die Existenz von Formen der „kontextabhängigen“ syntheti-

schon Letalität. Ein Beispiel hierfür stellt der kombinierte Einsatz von PARPi mit Bevacizumab dar. Gegen den Antiangiogenese-Faktor Bevacizumab kann sich nach anfänglich gutem Ansprechen von Tumoren eine Resistenz durch hypoxische Einflüsse entwickeln. Allerdings zeigen chronisch hypoxische Zellen neben der Kumulation von genetischer Instabilität auch Defekte in der homologen Rekombination und damit eine erhöhte Sensitivität gegenüber PARPi. Solche Konzepte der zielgerichteten Therapien bei Mutationsträgerinnen müssen in weiteren klinischen Studien genauer untersucht werden.

KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. Kerstin Rhiem
Universitätsklinik Köln
Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs
Kerpener Straße 34, 50931 Köln
kerstin.rhiem@uk-koeln.de

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 5. Juli 2012
10.00–11.30 Uhr
Saal C 1.1.2

Das genetisch bedingte Mammakarzinom 1

BUCHTIPPS

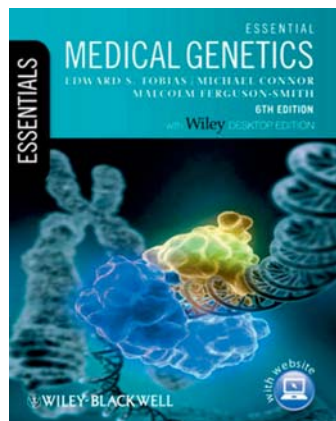
Edward S. Tobias, Michael Connor,
Malcolm Ferguson Smith

Essential Medical Genetics

344 Seiten, 6. Auflage (4. März 2011)
Sprache: Englisch
Verlag: John Wiley&Sons
ISBN-10: 1405169745
Preis: 47,99 €

This sixth edition has been substantially updated to include, for instance, the latest information on the Human Genome Project as well as several new molecular genetic and chromosome analysis techniques. In full colour throughout, it includes a number of brand new features, including: a large number of self-assessment questions; 'Essentials' chapter summaries; further reading suggestions; and case study scenarios introducing clinical situations. An invaluable new section gives illustrated practical advice regarding how to choose the best available online genetic databases and also, importantly, how to most easily and most efficiently use them, for a wide range of purposes.

Essential Medical Genetics is the perfect resource for a course on medical genetics, and is now accompanied by a regularly updated website and the FREE enhanced Wiley Desktop Edition (upon purchase of the book).



Thomas Kroner, Anita Margulies,
Christian Taverna

Medikamente in der Tumortherapie

Handbuch für die Pflegepraxis

255 Seiten, 3., überarb. u. erw. Aufl. (21. Oktober 2011)
Verlag: Springer Berlin Heidelberg
ISBN-10: 3642208827
Preis: 24,95 €

Die medikamentöse Therapie von Tumorpatienten ist eine große Herausforderung für alle Beteiligten. Der richtige Umgang mit den Medikamenten, die richtige Zubereitung und die richtige Verabreichung liegen in der Verantwortung der Pflegenden. „Medikamente in der Tumortherapie“ bietet auf einen Blick: 130 Substanznamen und ihre Handelsnamen - Wirkung, Auflösung und Verdünnung - Maßnahmen bei Extravasation, häufige und wichtige unerwünschte Wirkungen sowie spezielle Informationen für den Patienten. Die alphabetische Reihenfolge garantiert ein schnelles Nachschlagen und sicheres Handeln.



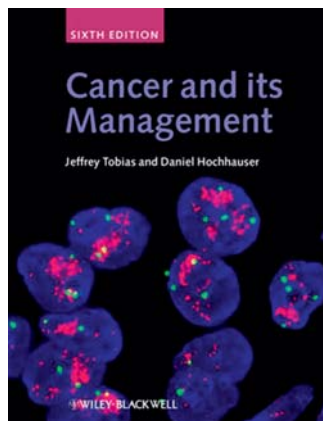
Jeffrey Tobias, Daniel Hochhauser

Cancer and its Management

576 Seiten, 6. Auflage (15. Jan. 2010)
Sprache: Englisch
Verlag: John Wiley&Sons
ISBN-10: 1405170158
Preis: 66,99 €

- Includes up-to-date information on the most recent techniques and therapies available
- Emphasises the importance of multidisciplinary teamwork in the care of cancer patients
- Highlights frequent dilemmas and difficulties encountered during cancer management
- Features the important contributions of a new author Professor Daniel Hochhauser
- Contains a brand-new two-colour design

As with previous editions, the first part of the book is devoted to the mechanisms of tumour development and cancer treatment. This is followed by a systematic account of the current management of individual major cancers. For each tumour there are details of the pathology, mode of spread, clinical presentation, staging and treatment with radiotherapy and chemotherapy.



Freerk Baumann, Wilhelm Bloch, Elke Jäger

Sport und körperliche Aktivität in der Onkologie

268 Seiten, 2012 (16. Februar 2012)
Verlag: Springer Berlin Heidelberg
ISBN-10: 3642250653
Preis: 34,95 €

Vieles weist auf die positiven Wirkungen von Sport und körperlicher Bewegung in der Prävention von Krebserkrankungen hin. Und auch bei Tumorpatienten belegen Studienergebnisse günstige Auswirkungen. So mindert ein individuell angepasstes Bewegungstraining beispielsweise krankheits- und therapiebedingte Symptome, verbessert das psychische Befinden und leistet damit einen wichtigen Beitrag zur Steigerung der Lebensqualität. Kompetent beschreibt dieses Werk neueste wissenschaftliche Erkenntnisse, State-of-the-Art-Empfehlungen, Perspektiven und derzeitige Limitierungen.



KALENDER SENOLOGIE

13.–14. 07. 2012

DGHO Update Hämatologie/Onkologie
München
www.onko-update.de

14. 07. 2012

9. MTRA-Trainingskurs Mammographie
Erlangen
www.comed-kongresse.de

27.–29. 07. 2012

Gynecology Oncology Group GOG Semi-Annual Meeting – Symposium
Boston, USA
www.gog.org

06.–10. 08. 2012

UltraPath XVI – Conference on Diagnostic Microscopy Basic Research & Oncology 2012
Regensburg
www.ultrathxvi.de

23.–26. 08. 2012

4th European Plastic Surgery Research Council
Hamburg
www.eprsc.eu/8.html

27.–30. 08. 2012

World Cancer Congress – International Union against Cancer
Montreal, Kanada
www.worldcancercongress.org

01.–08. 09. 2012

Breast Imaging in the Baltic
Kopenhagen, Dänemark
www.iicme.net/events.asp

07.–08. 09. 2012

2. Jahreskongress KOK Onkologische Kranken- und Kinderkrankenpflege: Möglichkeiten und Grenzen – Kooperationen und Perspektiven
Berlin
www.kok-krebsgesellschaft.de/

12.–15. 09. 2012

9. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin – DGP
Berlin
www.dgp2012.de

13.–15. 09. 2012

BreastCancer Symposium
San Francisco, USA
www.asco.org

13.–15. 09. 2012

43. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC) e. V.
Bremen
www.conventus.de

19.–21. 09. 2012

ESSO 2012 – 16th Congress of the European Society of Surgical Oncology
Valencia, Spanien
www.esso-surgeonline.org

27.–29. 09. 2012

European Conference of Oncology Pharmacy – ECOOP
Budapest, Ungarn
www.ecco-org.eu

9.–13. 10. 2012

59. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.
München
www.dggg2012.de

19.–23. 10. 2012

Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie
Stuttgart
www.haematologie-onkologie-2012.de

IMPRESSUM

HERAUSGEBER UND VERLAG

WILEY-BLACKWELL
Blackwell Verlag GmbH
A company of John Wiley & Sons, Inc.
Rotherstraße 21, 10245 Berlin
Tel.: 030 / 47 0 31-432
Fax: 030 / 47 0 31-444
medreports@wiley.com
www.blackwell.de

CHEFREDAKTION

Alexandra Pearl (-432)
apearl@wiley.com

REDAKTION

Bettina Baierl
bettina.baierl@wiley.com

ANZEIGENLEITUNG

Rita Mattutat (-430)
rita.mattutat@wiley.com

SONDERDRUCKE

Barbara Beyer (-467)
barbara.beyer@wiley.com

VERLAGSREPRÄSENTANZ

Kerstin Kaminsky
Bornfelsgasse 13
65589 Hadamar
Tel.: 06433 / 94 90 935
Fax: 06433 / 94 90 936
kerstin.kaminsky@t-online.de

PRODUKTION

Schröders Agentur, Berlin
www.schroeders-agentur.de

z.Zt. gültige
Anzeigenpreisliste 25/2011

Einzelpreis: € 7,- zzgl. MwSt.
Abonnement: € 238,- zzgl. MwSt.
(45 Ausgaben jährlich)

Die Beiträge unter der Rubrik „Aktuelles aus der Industrie“ gehören nicht zum wissenschaftlichen Programm der Veranstaltung. Für ihren Inhalt sind die jeweiligen Autoren, Institutionen oder Unternehmen verantwortlich.

Angaben über Dosierungen und Applikationen sind im Beipackzettel auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt keine Gewähr.

Nr. 20/36. Jahrgang
Berlin, im Juni 2012

ISSN 0934-3148 (Printversion)
ISSN 1439-0493 (Onlineversion)

ZKZ 30371

www.medreports.de

 **WILEY-BLACKWELL**