

MedReview

JOURNAL FÜR ÄRZTLICHE FORTBILDUNGSKONGRESSE 12-2011

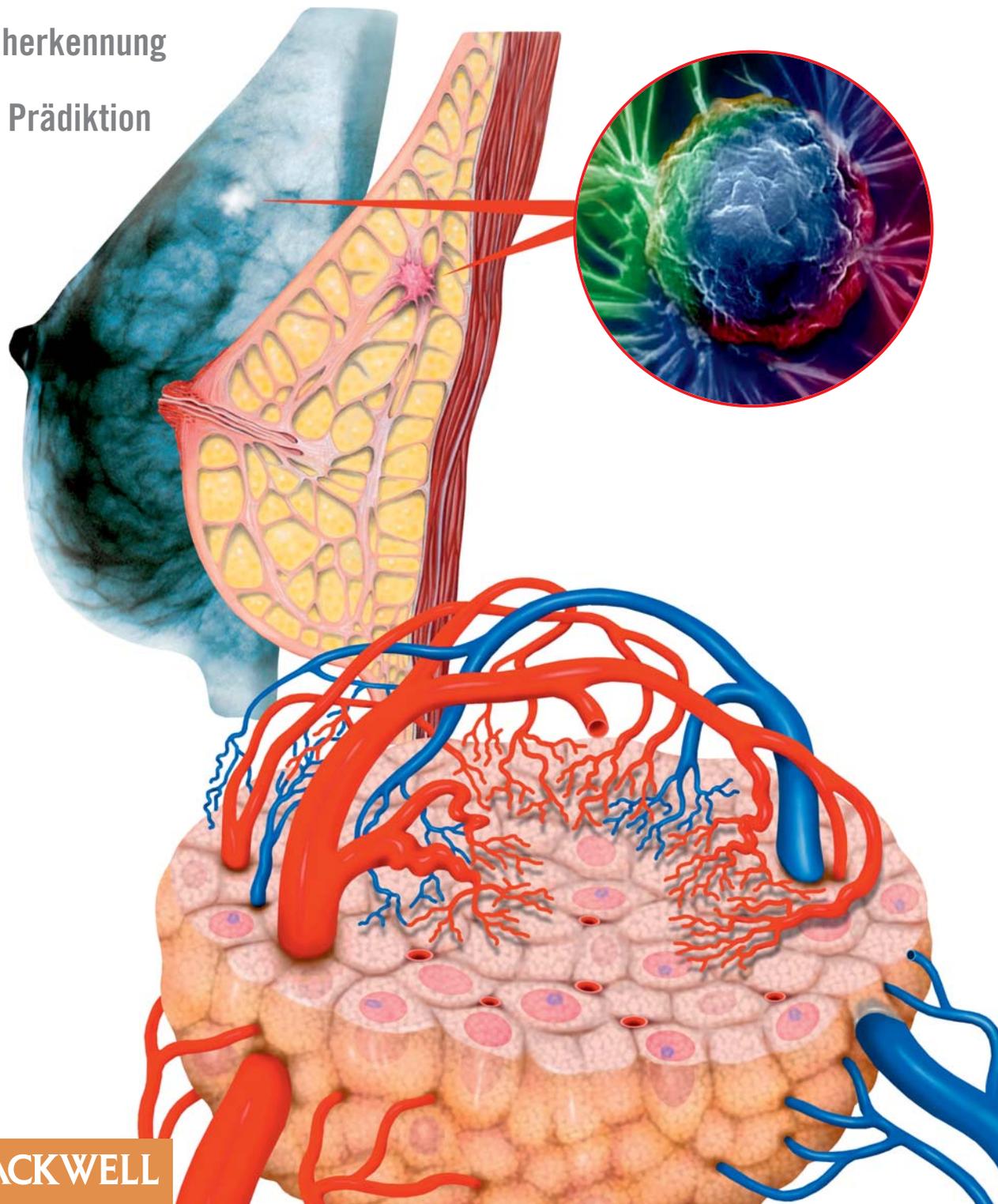
23. bis 25. 6. 2011 in Dresden

31. Jahrestagung der
Deutschen Gesellschaft für Senologie

Brustkrebsfrüherkennung

Prognose und Prädiktion

Onkoplastik



Herausgeber und Verlag:

WILEY-BLACKWELL

Blackwell Verlag GmbH

Rotherstraße 21

10245 Berlin

Telefon 030 / 47 03 14-32

Telefax 030 / 47 03 14-44

medreview@wiley.com

www.blackwell.de

Chefredaktion:

Alexandra Pearl

Redaktion und Berichte:

Bettina Baierl

Anzeigen:

WILEY-BLACKWELL

Blackwell Verlag GmbH

Rita Mattutat

Tel.: 030 / 47 03 14-30

Fax: 030 / 47 03 14-44

rita.mattutat@wiley.com

Verlagsrepräsentanz für Anzeigen,

Sonderdrucke und Sonderausgaben:

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

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

Angaben über Dosierungen und Applikationen sind im Beipackzettel auf ihre Richtigkeit zu überprüfen.

Der Verlag übernimmt keine Gewähr.

z.Zt. gültige Anzeigenpreisliste 12/2011

Nr. 12, 12. Jahrgang, August 2011

ISSN 1615-777X (Printversion)

ISSN 1616-8496 (Onlineversion)

ZKZ 52915

Einzelpreis: € 13,- zzgl. Mwst.

Abonnement: € 140,- zzgl. Mwst.



IWV – Informationsgemeinschaft zur Feststellung der Verbreitung von Werbeträgern e.V.
2/2011

www.medreviews.de

INHALT

Vermeidung, Früherkennung, Therapie und Nachsorge
Überlebenschancen für Frauen mit Brustkrebs weiter verbessern..... 2

Mammographie-Screening
Ist die Implementierung der Sonographie sinnvoll?
Helmut Madjar, Wiesbaden 4

Wunsch oder Wirklichkeit?
Individualisierte Systemtherapie
Marc Thill, Lübeck 5

Optisch physikalische Dichte der Mamma
Tumorgößenbestimmung in der dichten Brust
Martina Meier-Meiting, Erlangen..... 6

Adjuvante Behandlungssituation
Wer profitiert wirklich von einer Chemotherapie?
Volker Möbus, Frankfurt am Main..... 8

Herausforderungen der modernen endokrinen Therapie
Genexpressionsprofile für Prognose und Prädiktion
Michael Knauer, Feldkirch, Österreich 10

Retrospektive Analyse von 299 Fällen
Diagnostische Sicherheit und klinische Wertigkeit der MR-tomographisch gestützten Vakuumbiopsie der Mamma
Sonja D. Bahr, Tübingen 12

Die prämenopausale Mammakarzinom-Patientin
Adjuvante Hormontherapie
Eva-Maria Grischke, Tübingen 13

Onkoplastische Techniken zur Brusterhaltung
Wie viel Aufwand, in welcher Situation?
Jürgen Hoffmann, Tübingen 15

Brustkrebsfrüherkennung
B3-Läsionen – was ist das?
Sebastian Aulmann, Heidelberg 17

Tumorinfiltrierende Lymphozyten und wie sie Ansprechen auf Chemotherapie und Überleben bedingen
Immune STRATIFYER
Ralph M. Wirtz, Köln 20

SONDERBERICHTE

Abraxane® – erste tumorgerichtete nab™-Chemotherapie
Eine Substanz auf dem Weg in den Tumor..... 18

Metastasiertes Mammakarzinom
Anthrazyklin-Wirksamkeit voll ausschöpfen..... 22

AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

TARGIT – Neue Wege in der Krebstherapie mit gezielter intraoperativer Einmalbestrahlung..... 24

Vermeidung, Früherkennung, Therapie und Nachsorge Überlebenschancen für Frauen mit Brustkrebs weiter verbessern

Vom 23. bis 25. Juni 2011 diskutieren Brustkrebs-Experten aus ganz Deutschland bei der 31. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) im Internationalen Congress Centrum Dresden den aktuellsten Kenntnisstand bei der Vermeidung, Früherkennung, Therapie und Nachsorge von Brustkrebs. Das Kongresspräsidium bestand aus dem Kongresspräsidenten Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland und den Co-Kongresspräsidenten Prof. Dr. Günter Emons, Göttingen, Dr. Mario Marx, Görlitz, und Prof. Dr. Andreas Schneeweiss, Heidelberg. Wichtige Themen der diesjährigen Tagung waren zum Beispiel die digitale Mammographie, Fusionstechnologie, Molecular Imaging, Neoadjuvanz und Adjuvanz, translationale Forschung und Intraoperative Radiotherapie (IORT). Im Anschluss an die Tagung hatte MedReview Gelegenheit für einige Fragen.

» Herr Prof. Wallwiener, ein wichtiges Ziel der DGS ist es, die Überlebenschancen für Frauen mit Brustkrebs weiter zu verbessern. Sind Sie auf einem guten Weg und wie wichtig ist die Interdisziplinarität innerhalb der Gesellschaft dabei?



Prof. Dr. Diethelm Wallwiener, Präsident

Prof. Dr. Diethelm Wallwiener: Eine der wesentlichen Ziele der Deutschen Gesellschaft für Senologie besteht darin, Strukturen zu schaffen, die es ermöglichen die Überlebenschancen für Frauen mit Brustkrebs weiter zu verbessern.

Da bekannt ist, dass Interdisziplinarität der verschiedenen Fachbereiche eine wesentliche Grundlage dafür darstellt, war die Überlegung dies umzusetzen. Die Antwort liegt in der Zentrumsbildung und damit in der Aufgabe, zertifizierte multidisziplinäre Brustzentren zu etablieren. Neben der Zentrumsbildung stellen Spezialisierung der Ärzte, Spezialisierung der Operateure und die bereits genannte Interdisziplinarität die wesentlichen Voraussetzungen dar. Alleine durch die Interdisziplinarität konnten Studien zeigen, dass die 5-Jahresüberlebensrate deutlich besser ist, wenn in einem zertifizierten

Zentrum interdisziplinär behandelt wird und der Operateur mehr als 30–50 neue Fälle von Brustkrebs pro Jahr therapiert. Im interdisziplinären Gremium sind sowohl Radiologen, Strahlentherapeuten, Gynäkologen, Pathologen, internistische Onkologen und weitere Fachdisziplinen vertreten. In regelmäßig abzuhaltenden Konferenzen werden die wesentlichen Schritte in einer Behandlung festgelegt und besprochen. Die Patientin erhält einen komplett festgelegten Behandlungsplan, der ihr und dem behandelnden Frauenarzt/der behandelnden Frauenärztin ein Konzept für die Primärbehandlung an die Hand gibt. Sämtliche behandelnden Fachdisziplinen sind dabei bereits integriert und berücksichtigt.

» Herr Prof. Heindel, hat sich mit der flächendeckenden Einführung des Mammographie-Screenings die Früherkennungsrate deutlich verbessert?



Prof. Dr. Walter Heindel
Wissenschaftlicher Beirat, Deutsche Röntgengesellschaft

Prof. Dr. Walter Heindel: Durch die Einführung des Mammographie-Screening-Programms hat sich die Früherkennungsrate deutlich verbessert: Einerseits haben inzwischen deutschlandweit mehr als 30 % der durch Screening entdeckten Mammakarzinome einen Durchmesser kleiner als 1 cm, andererseits sind bei mehr als 75 % der Frauen mit der Diagnose Brustkrebs nach Screening-Teilnahme die axillären Lymphknoten tumorfrei (N0). Gerade die Frauen mit kleinen Tumoren und ohne bereits eingetretene Metastasierung

profitieren vom Mammographie-Screening. Auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie wurden Daten aus mehreren führenden Brustzentren in Deutschland wie z. B. Berlin, Tübingen oder Münster vorgestellt, die belegen, dass neben der guten Prognose durch das Krebsfrüherkennungsprogramm bei diesen Frauen eine schonendere Therapie möglich ist, d. h. beispielsweise häufigere Erhaltung der Brust und seltenere Notwendigkeit einer Chemotherapie.

» Wird das Früherkennungskonzept von den Frauen angenommen?

Prof. Dr. Walter Heindel: Inzwischen wird das Programm von mehr als der Hälfte der anspruchsberechtigten Frauen in Deutschland angenommen. Dabei zeigt sich ein Gefälle zwischen einer höheren und derzeit steigenden Teilnehmerate in ländlichen gegenüber großstädtischen Regionen genauso wie es ein Ost-West- und Nord-Süd-Gefälle gibt.

Leider sind in der Öffentlichkeit und damit auch bei vielen Frauen die Vorteile des Mammographie-Screenings noch nicht ausreichend bekannt: beispielsweise tägliche, monatliche und jährliche physikalisch-technische Überprüfung der Röntgengeräte, Begrenzung der Ärzte und radiologischen Fachkräfte auf Personen mit besonderer Schulung und Prüfung und die obligate qualifizierte Doppelbefundung der Mammographie-Aufnahmen.

» Herr Prof. Schulz-Wendtland, was ist das besondere an der digitalen Tomosynthese der Brust und wie können diese innovativen bildgebenden Verfahren die Diagnose verbessern?



Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland
Kongresspräsident

Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland: Das wichtigste bildgebende Verfahren zur Frühdiagnostik des Mammakarzinoms ist nach wie vor die Röntgenmammographie. Sie ist das einzige Verfahren, für das nachgewiesen wurde, dass ein Einsatz im qualitätsgesicherten Screening die Brustkrebsmortalität senken kann. Die digitale





Das Internationale Congress Centrum Dresden im Juni 2011.

Foto: Baierl

Tomosynthese der Brust (DBT) liefert auf der Basis einer begrenzten Anzahl von Einzelaufnahmen mit unterschiedlichem Projektionswinkel überlagerungsfreie Schichtaufnahmen und kann so die unerwünschte Maskierung durch überlagerte Strukturen beseitigen. Somit besteht ein Potential gerade bei dichten Mammæ die Sensitivität und Spezifität in der Diagnostik zu verbessern.

» Wären solche Ansätze für die breite Anwendung einsetzbar oder eher für spezielle Patientengruppen von Nutzen?

Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendland: Ob die DBT als Alternative zur digitalen Mammographie gerade auch im Mammographie-Screening gesehen werden kann oder nur ein additives Untersuchungsverfahren im Rahmen der Abklärungsdiagnostik darstellt, ist noch nicht entschieden. Kriterien zur Beurteilung dieser Frage sind unter anderem Sensitivität und Spezifität, Kosten, Strahlenexposition, Flexibilität der Einsatzmöglichkeiten und Einfluss auf den klinischen Arbeitsablauf. Hierzu sind umfangreiche Studien initiiert worden und mit eindeutigen Ergebnissen zu diesen Fragen ist in ein bis zwei Jahren zu rechnen.

» Herr Dr. Marx, Sie waren dieses Jahr einer der drei Co-Kongresspräsidenten bei der 31. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie. Das große Kongresspräsidium war sicher ein guter Weg, die Interdisziplinarität

der DGS zu unterstreichen. Ging dieses Konzept auf und wird es für zukünftige Jahre beibehalten?

Dr. Mario Marx: Mit drei Co-Präsidenten wurde der Kongresspräsident optimal und im Sinn der DGS interdisziplinär unterstützt. Das Konzept wird sicherlich auch 2012 fortgeführt.

» Gibt es neue technische Ansätze, die ein zielgenaueres Arbeiten im OP bei der Krebsentfernung ermöglichen können?

Dr. Mario Marx
Co-Kongresspräsident

Selbiges gilt für die intraoperative Darstellung von Gefäße für eine optimale Rekonstruktion mittels Eigengewebe.

» Stichwort plastisch-rekonstruktive und ästhetische Chirurgie: Welche Frauen profitieren vom modernen Brustaufbau nach der Brustkrebskrankung?

Dr. Mario Marx: Die partizipierte Patientin,

welche ihre Ansprüche klar definierte und auch die jeweiligen Risiken kennt. Doch dazu müssen unsere Frauen ehrlich und sachlich über die Vor- und Nachteile jeder Methode aufgeklärt werden. Das 2 cm große Karzinom wird willkürlich entdeckt und hat im Mittel bereits eine Genese von mehr als zwei Jahren. Wir haben also Zeit zur Aufklärung und damit die Chance, die Diagnose zu Entmystifizieren und unseren Patientinnen ein individuelles Konzept anzubieten. Die Patientinnen sollten sowohl vom Frauenarzt als auch von einem Facharzt für plastisch-rekonstruktive und ästhetische Chirurgie beraten werden.

» Welches Thema war Ihr Highlight auf dem Kongress in Dresden?

Dr. Mario Marx: Mein Highlight war die überwältigende Teilnahme in Dresden (Teilnehmerrekord 2723) und die aufgeschlossene kritische und kollegiale Atmosphäre. Und das Bekenntnis zu einer kompromisslosen Interdisziplinarität, um den wirklich tollen Weg weiterzugehen. Fachliche Highlights gab es in jedem Fachgebiet.

Vielen Dank an alle Gesprächspartner.
Bettina Baierl für MedReview



Prof. Dr. Helmut Madjar

Mammographie-Screening Ist die Implementierung der Sonographie sinnvoll?

Helmut Madjar, Wiesbaden

In der S3-Leitlinie zur Früherkennung des Mammakarzinoms von 2003 (Schulz K-D, Albert U-S. S3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. Zuckschwerdt 2003 München) und im bundesweiten Mammographie-Screening dient der Ultraschall lediglich zur Abklärung mammographisch suspekter Befunde. Die Mammographie wird zum Screening zwischen dem 50. bis 69. Lebensjahr eingesetzt. Bei Frauen unter 50 Jahre wird nur die Tastuntersuchung empfohlen. Dieses Vorgehen berücksichtigt nicht, dass über 25 % der Mammakarzinome bei prämenopausalen Frauen auftreten, die in diesem Screeningprogramm überhaupt nicht erfasst werden.

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass bei Frauen mit dichtem Brustgewebe (ACR-Dichte 3–4) und bei jungen Frauen die Treffsicherheit der Mammographie gering ist und die Karzinomentdeckungsrate bei klinisch und mammographisch unauffälligen Frauen um 40–50 % verbessert werden kann. Dies betrifft etwa 30 % der Frauen im Screeningkollektiv.

Gordon entdeckte bei 12.706 klinisch und mammographisch voruntersuchten Frauen durch die Sonographie zusätzlich 44 occulte Karzinome (Gordon PB, Goldenberg SL. Cancer 1995; 76:626-630). In einer ähnlich großen Population entdeckte Kolb durch Ultraschall-Screening bei 3/1000 Frauen Karzinome, die klinisch und mammographisch unauffällig waren. Die Tumorgroße entsprach den mammographisch entdeckten Karzinomen (Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Radiology 2002; 225(1):165-175). Die Rate von 3–4 zusätzlich erkannten Karzinomen pro 1000 Frauen alleine durch den Ultraschall zeigte sich in mehreren anderen retrospektiven Studien und auch in der prospektiven Studie von Berg (Berg WA et al. JAMA 2008; 299 (18):2151-2163). Hier wurden Frauen mit erhöhtem Krebserrkrankungsrisiko untersucht. In der Mammographie lag die Karzinomendeckungsrate bei 7,6/1000 Frauen und erhöhte sich durch den Ultraschall auf 11,8/1000 Frauen. Zwar war der Anteil an falsch-positiven Befunden im Ultraschall höher als in der Mammographie, jedoch erklären die Autoren dies dadurch, dass für die Mammographie mehrfache Voruntersuchungen vorlagen, während der Ultraschall überwiegend erstmalig durchgeführt wurde.

Diagnostischer Zugewinn durch Ultraschall umso größer, je dichter das Brustgewebe

In allen Studien war der diagnostische Zugewinn durch den Ultraschall umso größer, je dichter das Brustgewebe war. Ganz deutlich zeigt auch die Studie von Corsetti, dass der Anteil der Frühkarzinome (pTis–pT1b) bei den 40 % der zusätzlich sonographisch entdeckten Karzinomen deutlich höher lag als bei den mammographisch entdeckten (64,8 vs. 35,5 %), und dass dementsprechend die Rate an Lymphknotenmetastasen bei den im Ultraschall entdeckten Karzinomen wesentlich niedriger war (13,5 vs. 31,3 %). Im gesamten Kollektiv traten nur 4,9 % unklare Ultraschallbefunde auf und nur in 0,9 % resultierte daraus eine Biopsie, so dass die Steigerung der Krebsentdeckungsrate von 40 % nur durch eine geringe Zahl falsch-positiver Befunde belastet war (Corsetti V, Houssami N et al. Eur J Cancer 2008; 44). Dies gewinnt besonders dadurch an Bedeutung, da bei dichtem Brustgewebe nicht nur die mammographische Treffsicherheit reduziert ist, sondern auch das Brustkrebserrkrankungsrisiko um den Faktor 4–5 erhöht ist (Boyd NF et al. Engl J Med 2007; 356 (3):227-36). Die Brustdichte ist demnach neben den BRCA-1/2-Genmutationen der höchste Risikofaktor.

Überarbeitung der S3-Leitlinie 2008

Dies führte dazu, dass die S3-Leitlinie zur Früherkennung des Mammakarzinoms 2008 in wesentlichen Teilen überarbeitet wurde (Albert US. S3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 1. Aktualisierung. Zuckschwerdt 2008 München). Demnach ist die mammographische Dichte (ACR

3–4) als hoher Risikofaktor aufgeführt und als Konsequenz die ergänzende Ultraschalluntersuchung gefordert. In zwei Screening-Regionen in Österreich und in verschiedenen anderen Ländern haben bereits Projekte zur Umsetzung in der flächendeckenden Versorgung begonnen. In den USA wurde sogar in mehreren Staaten per Gesetz angeordnet, dass die Brustdichte bei der Mammographie beurteilt werden muss und bei dichter Brust Konsequenzen bezüglich einer zusätzlichen Ultraschalluntersuchung ergriffen werden müssen.

In Deutschland wird die Brustdichte im Mammographie-Screening nicht beurteilt. Die Notwendigkeit bei den o. g. Problempatientinnen die Ultraschalluntersuchung anzuschließen, was in der kurativen Diagnostik als selbstverständlich angesehen wird, bleibt unberücksichtigt, da die flächendeckende Umsetzung als schwierig erachtet wird. – Vielleicht liegt es aber auch nur am politischen Willen dazu?

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Helmut Madjar
Deutsche Klinik für Diagnostik
Abt. Gynäkologie und Brustzentrum
65191 Wiesbaden
majar.gyn@dkd-wiesbaden.de

ANKÜNDIGUNG

5. bis 7. Juli 2012

32. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie

TAGUNGSORT
Messe Stuttgart

KONGRESSPRÄSIDENT
Prof. Dr. Wilfried Budach

www.senologie.org



Priv.-Doz. Dr. Marc Thill

Wunsch oder Wirklichkeit? Individualisierte Systemtherapie

Marc Thill, Lübeck

Die zielgerichtete Therapie des Mammakarzinoms im Sinne einer tumorspezifischen, maßgeschneiderten und tolerablen Therapie ist derzeit mehr denn je in aller Munde. Zwar haben wir unsere Patientinnen im Laufe der letzten 25 Jahre häufiger therapiert, wie Harlan et al. in einer retrospektiven Analyse der SEER-Datenbank („surveillance, epidemiology and end results“) zeigen konnten. Es ist jedoch kritisch zu fragen, ob es sich dabei um eine individualisiertere Therapie als früher gehandelt hat und ob eine Übertherapie vermieden wurde. Letztendlich müsste nur die richtige Therapie, für die richtige Patientin, zum richtigen Zeitpunkt eingesetzt werden und zur Indikationsstellung der jeweiligen Therapie die Zielmoleküle und das Rezidiv- und Sterberisiko bestimmt werden. Sind wir allerdings tatsächlich schon soweit?

Welche Möglichkeiten der Risikoabschätzung stehen zur Verfügung?

Das auf den Datenbanken der EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) und der SEER basierende Kalkulationsprogramm „Adjuvant online“, das zur Risikoabschätzung des rezidivfreien und des Gesamtüberlebens eingesetzt wird, wird von der AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie) Mamma mit einem + bewertet und wurde in den letzten Jahren erfolgreich eingesetzt. Allerdings hat es im Zuge der steigenden Bewertung der Tumorbiologie erhebliche Limitierungen: Parameter wie Lymphangiosis, HER2, uPA/PAI-1 oder Ki-67, aber auch ein Lebensalter von <35 und >65 werden in der zugrunde liegenden Datenbank nicht berücksichtigt. Die kommerziell erhältlichen Gen-Tests Oncotype DX® (21 Gene) und MammaPrint® (70 Gene) werden zurzeit in prospektiv randomisierten Studien untersucht (TAILOR X-, MINDACT- und Plan-B-Studie). Ergebnisse aus diesen Studien sind allerdings erst in einigen Jahren zu erwarten. In den USA ist Oncotype DX® in den Therapiestandards implementiert und wird von der ASCO (American Society of Clinical Oncology) empfohlen. In Deutschland ist man etwas zurückhaltender. Hier sollen die oben genannten Studien zunächst abgewartet werden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass Genchips zukünftig eine tragende Rolle spielen werden. Die klassische Risikoabschätzung mittels klinisch-pathologischen Parametern wird dabei dennoch weiterhin berücksichtigt bleiben. So wurde von Tang et al. auf dem ASCO 2010 ein Score präsentiert,

bei dem die klassischen klinisch-pathologischen Parameter in den 21-Gene-Recurrence-Score implementiert wurden. Durch diese Kombination konnten knapp 9% der Patientinnen mit mittlerem Risiko der „low risk“-Gruppe zugeordnet werden. Beurteilt man den Nutzen der Genchips, so profitieren zurzeit vor allem Patientinnen mit Hormonrezeptor positivem, HER2 negativem und mittelgradig differenziertem Karzinom. Es ist zu hoffen, dass triple negative und HER2 positive Karzinome von den molekularen Diagnostika der zweiten Generation (Ultra-Deep-DNA-Sequencing) besser klassifiziert werden können.

Die Testung von uPA und PAI-1 (Femtel®-Test) hingegen wird bereits breit angewendet. Dieser Test erlaubt bei nodal negativen Patientinnen mit mittelgradig differenziertem Tumor abzuschätzen, ob eine Chemotherapie indiziert ist oder nicht. Obwohl der Test von der ASCO empfohlen und von der AGO mit einem + bewertet wird, ist eine Kostenübernahme durch alle Kassen bisher nicht gewährleistet. Hier werden die noch ausstehenden Daten der NNBC3-Studie sehnsüchtig erwartet.

Welche Faktoren gibt es, die ein Therapieansprechen voraussagen können?

Trotz intensiver Forschung und einer Vielzahl von neuen Substanzen und Studien ist die Anzahl der bekannten Targets in den letzten Jahren nicht gestiegen. So bleiben zwei prognostische Targets mit gleichzeitig prädiktivem Wert: der Östrogen- und der HER2-Rezeptor. Mögliche andere Faktoren

wie Topoisomerase-II-alpha oder p53 konnten ihre prädiktive Wirkung nicht unter Beweis stellen.

Welche Patientin ist für eine neoadjuvante Chemotherapie geeignet?

Die von Gunther von Minckwitz auf dem SABCS (San Antonio Breast Cancer Symposium) 2008 vorgestellte integrierte Metaanalyse der AGO- und Geparden-Studien konnte zeigen, dass vor allem folgende Parameter für eine hohe pCR verantwortlich waren: Alter <35 Jahre, cT1-, N0-Stadium und ein schlechter Differenzierungsgrad (G3). In einer von ihm auf dem letztjährigen ASCO vorgestellten Analyse zur Korrelation der pCR mit dem Rezeptorstatus war ein positiver Hormonrezeptorstatus mit einer längeren Therapiedauer (8 Zyklen) und einer höheren Anthrazyklin-Kumulativdosis assoziiert, ein triple negativer Status mit einer kürzeren Therapiedauer (6 Zyklen) und einer hohen Anthrazyklin- und Taxan-Kumulativdosis. Eine Re-Evaluation dieser Resultate durch Studien ist notwendig.

Literatur beim Verfasser

KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. Marc Thill
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck
Klinik für Frauenheilkunde
Brust- und Gynäkologisches Tumorzentrum
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
marc.thill@uk-sh.de

INFO

Das umfangreiche
MedReview-Archiv
im Internet:

www.medreviews.de



Dr. Martina Meier-Meitingner

Optisch physikalische Dichte der Mamma Tumorgrößenbestimmung in der dichten Brust

Martina Meier-Meitingner, Erlangen

Die diagnostische Tumorgrößenbestimmung spielt eine wichtige Rolle sowohl in der OP-Planung als auch bei der Entscheidung für oder gegen eine neoadjuvante Chemotherapie. Eine präoperative Größenunterschätzung kann zu inkompletten Resektionen und zu unnötigen Reexzisionen führen. Eine präoperative Größenüberschätzung hingegen kann zu unnötig ausgedehnten primären Resektionen führen. Beide Pfade ziehen ein schlechtes kosmetisches Ergebnis für die Patientinnen nach sich.

Eine Optimierung der Tumorgrößenbestimmung ist daher von großer klinischer Bedeutung. Als diagnostische Möglichkeiten sind hierbei in erster Linie die Mammographie, die Ultraschallverfahren und die MR-Mammographie zu nennen. Der Tastbefund spielt bei der Größenbestimmung eine untergeordnete Rolle.

Limitationen der Mammographie sind zum einen die geringe Sensitivität der Tumordetektion, insbesondere bei der dichten Brust, die zwischen 47 und 68 % angegeben wird (Pisano ED et al. Radiology 2008; 246:376-383; Ciatto S et al. Br J Cancer 2004; 90:393-6; Roubidoux MA et al. Radiology 2004; 230:42-8; Kolb TM et al. Radiology 2002; 225:165-175), und zum anderen die Überlagerungs- und Kontrastproblematik, die eine exakte Abgrenzung des Tumors vom umgebenden Brustdrüsengewebe speziell bei der

dichten Brust äußerst schwierig macht. Im Vergleich zur traditionellen Film-Folien-Mammographie bietet hierbei die digitale Mammographie eine höhere Kontrastauflösung und weist einen größeren Dynamikbereich auf. Durch die Optimierung von Bildkontrast und -helligkeit scheinen speziell die dichteren Drüsenareale besser beurteilbar zu sein.

Größenverschätzung und Untersuchungsmethode

Laut Studienlage erhöht sich die Differenz zwischen der realen Tumorgröße und der mammographischen Größe mit zunehmender Brustdichte signifikant, von im Mittel 0,42 cm bei einer lipomatösen Brust (ACR 1) auf 0,90 cm bei der dichten Brust (ACR 4). Keine signifikanten Unterschiede der Größenverschätzung ergeben sich hingegen

unter Verwendung des Ultraschalls und der MR-Mammographie (Fasching PA et al. Eur J Radiol. 2006; 60:398-404; Echevarria JJ et al. J Comput Assist Tomogr. 2006; 30:140-7). Letztere scheint für die Größenbestimmung unter allen zur Verfügung stehenden diagnostischen Methoden die am besten geeignete Methode zu sein mit der geringsten Größenverschätzung (exakte Größenbestimmung von etwa 70 % unabhängig von der Brustdichte) (Echevarria JJ et al. J Comput Assist Tomogr. 2006). Der Ultraschall unterschätzt die reelle Tumorgröße tendenziell, die Mammographie überschätzt tendenziell (Fasching PA et al. Eur J Radiol. 2006; Dumin LJ et al. Breast 2007; 16:38-46; Heusinger K et al. Breast Cancer Res Treat 2005; 94:17-23; Meier-Meitingner M et al. Eur Radiol. 2011; 21:1180-7). Um genauere Größenbestimmungen mittels Ultraschall zu erreichen, ist der Einsatz hochfrequenter Schallköpfe zur Verbesserung der axialen Auflösung unabdingbar (Schulz-Wendtländ R et al. Ultraschall Med. 2005; 26:209-15). Ein Großteil der Malignome weist sonomorphologisch ein echoarmes Zentrum auf, welches von einem echoreichen Randsaum umgeben ist. Dieser echoreiche Randsaum

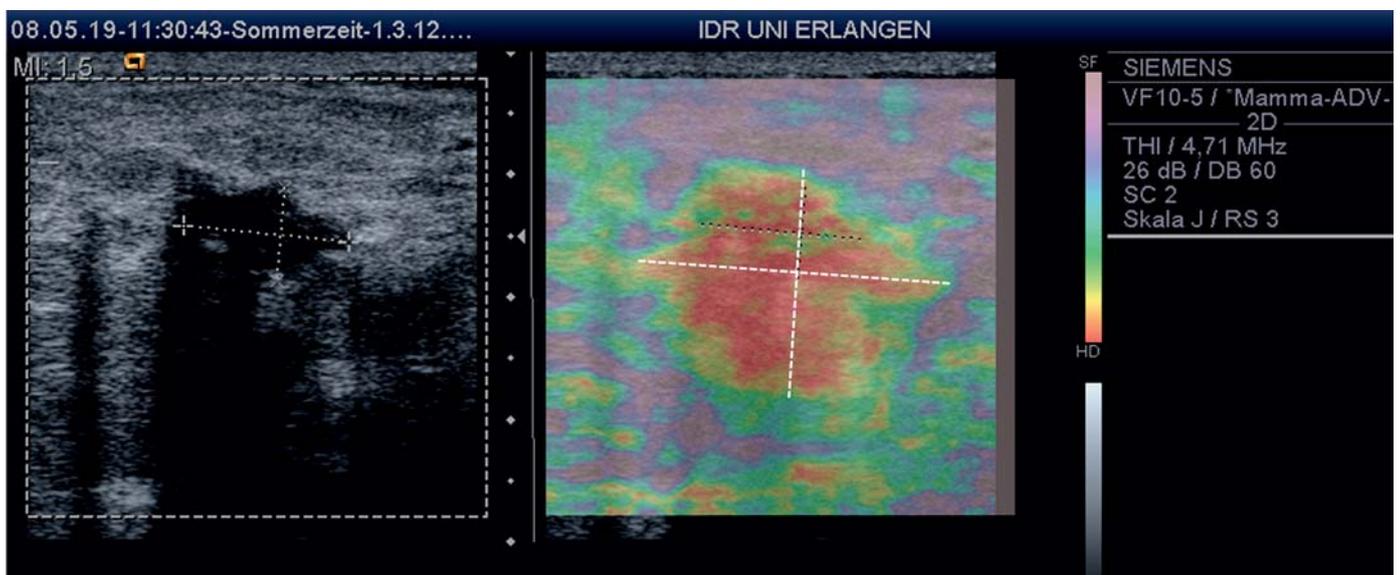


Abb. 1: Beispiel eines invasiv lobulären Mammakarzinoms. Deutliche Größenunterschätzung im B-Bild (a), exakte Größenbestimmung in der Elastographie (b) im Vergleich zur pathologischen Tumorgröße.

sollte bei der Größenbestimmung sowohl im konventionellen Ultraschall als auch im Compound Imaging mit einbezogen werden. Gerade die vertikale Tumorausdehnung wird oftmals in der konventionellen Sonographie aufgrund der dorsalen Schallabschwächung unterschätzt, in der Elastographie hingegen ist der dorsale Tumorrand zuverlässig darstellbar, was eine exaktere Messung auch der vertikalen Ausdehnung möglich macht. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Tumorentitäten beim Mammakarzinom scheinen für das invasiv duktales Karzinom der konventionelle Ultraschall und das Compound Imaging unter Einbeziehung des echoreichen Randsaumes zuverlässige Messmethoden zu sein, wohingegen bei invasiv lobulären Karzinomen, deren Ausdehnung sowohl in der Mammographie als auch im konventionellen Ultraschall bekanntlich oftmals deutlich unterschätzt wird, vor allem die Elastographie (Abb. 1) als alternative Ultraschallmethode und die MR-Mammographie geeignet zu sein scheinen (Meier-Meitinger M et al. EurRadiol. 2011; Mann RM. MagnReson Imaging Clin N Am 2010; 18:259-76).

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. Martina Meier-Meitingen
Universitätsklinikum Erlangen
Radiologisches Institut
Maximiliansplatz 1
91054 Erlangen
martina.meier-meitingen@uk-erlangen.de

MEDNEWS

Wilhelm Sander-Stiftung: Brustkrebsforschung Chemokine aktivieren als Lockstoffe im Tumorgewebe die körpereigene Immunabwehr

Chemokine sind Botenstoffe, die Immunzellen zum Tumor locken können, damit diese das entartete Gewebe angreifen. Die Überlebenschance bei Brustkrebs ließe sich vermutlich erhöhen, wenn es gelänge, bestimmte Chemokine im Tumorgewebe in großer Konzentration anzusiedeln. Die Arbeitsgruppe um Dr. Holger Bronger und Prof. Dr. Manfred Schmitt an der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar untersucht in einem gemeinsamen Projekt mit dem Pathologischen Institut der TU München die molekularen Grundlagen der Bildung von CXCR3-Chemokinen im Brustkrebs. Ziel ist es, durch geeignete Medikamente deren Konzentration im Tumor zu erhöhen und dadurch das Immunsystem im Kampf gegen Brustkrebs zu stärken.

In den vergangenen Jahren haben verschiedene Studien bestätigt, dass ein vermehrtes Eindringen bestimmter Untergruppen von Lymphozyten ins Tumorgewebe den Therapieerfolg verbessert und zu einem längeren Überleben der Patienten führt. Mausexperimente zeigen darüber hinaus, dass so genannte Chemokine, die Wanderung der Lymphozyten unterstützen. Erhöht man die Konzentration dieser Chemokine, so kann mithilfe des körpereigenen Immunsystems das Wachstum von Tumoren gebremst werden. Bei Brustkrebs sind es die Chemokine CXCL9 und CXCL10, die zu einer besseren Prognose führen.

Die Funktion und Regulation dieser Moleküle ist bisher nur sehr unzureichend untersucht worden. Die Arbeitsgruppe um Dr. Bronger und Professor Schmitt konnte jedoch bereits zeigen, dass die Botenstoffe durch die Brust-

krebszellen selbst produziert werden – vorausgesetzt, sie erhalten die richtigen Signale. Ziel eines von der Wilhelm Sander-Stiftung geförderten Forschungsprojektes ist es, diejenigen Mechanismen zu untersuchen, die in der Brustkrebszelle zur Ausschüttung von CXCL9 oder CXCL10 führen. Dadurch wollen die Mediziner Ansatzpunkte zur Entwicklung einer Therapie ausfindig machen. Die könnte etwa durch Unterstützung geeigneter Medikamente die Wanderung der Immunzellen in den Tumor fördern. Zusätzlich wollen die Mediziner prüfen, ob die körpereigene Produktion der beiden Chemokine in den Krebszellen der Patientinnen im Vorhinein eine Aussage darüber erlaubt, wie hoch die Erfolgsaussichten bestimmter Therapien ist.

Quelle: Wilhelm Sander-Stiftung über idw 2011



Prof. Dr. Volker Möbus

Adjuvante Behandlungssituation Wer profitiert wirklich von einer Chemotherapie?

Volker Möbus, Frankfurt am Main

Die Indikation zur adjuvanten Therapie orientiert sich am Risiko der Patientin und an den biologischen Eigenschaften des Tumors. Der Wunsch nach einer möglichst zielgerichteten Therapie („targeted therapy“) und der Vermeidung einer nicht indizierten Chemotherapie („Übertherapie“) bestimmt die Diskussion.

Folgende Fakten definieren aber die Ausgangslage:

1. Die Möglichkeiten einer zielgerichteten Therapie in der adjuvanten Situation sind unverändert limitiert (Antihormontherapie bei positiven Östrogenrezeptoren und Gabe von Trastuzumab bei Überexpression von HER2).

2. Die Kombination von zielgerichteter Therapie und Chemotherapie („chemoendokriner“ bzw. „chemohumoral“) erhöht die Effektivität beträchtlich.

3. Die neueste, noch nicht publizierte Metaanalyse der EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) hat gezeigt, dass durch eine moderne anthrazyklin-/taxanhaltige Chemotherapie das Mortalitätsrisiko in der Prämenopause halbiert und in der Postmenopause um ein Drittel gesenkt werden kann. Im Vergleich zu publizierten 5-Jahresüberlebensdaten aus dem Jahre 1993 (Fisher B et al.) zeigen aktuell publizierte Studien zur adjuvanten Chemotherapie einen beeindruckenden Anstieg der Heilungschancen. Bei Patientinnen mit 1–3 befallenen Lymphknoten konnte das 5-Jahresüberleben von 76 auf 94,8 % (Nitz U et al. SABCS 2008) gesteigert werden. Das mediane 5-Jahresüberleben bei ≥4 befallenen Lymphknoten wurde von ca. 45 auf 82 % durch eine dosisintensivierte und dosisdichte Chemotherapie erhöht (Möbus V et al. 2010). Selbstverständlich ist dieser Zugewinn nicht nur durch Chemotherapie, sondern durch die Optimierung in allen Bereichen (OP-Techniken, Strahlentherapie, Antihormontherapie, Bisphosphonate) ermöglicht worden. Die Abbildung zeigt, dass im Gegensatz zur zielgerichteten Therapie bedauerlicherweise keine prädiktiven Faktoren für die Wirksamkeit einer adjuvanten Chemotherapie etabliert sind.

Trotz der fehlenden prädiktiven Faktoren zum Ansprechen ist bei Vorliegen der folgenden Prognosefaktoren die Indikation zu

einer Chemotherapie immer zu prüfen bzw. gegeben:

- Überexpression von HER2,
- junges Alter,
- negativer oder schwach positiver Östrogenrezeptor,
- triple negativer Tumor,
- nodal positives Mammakarzinom (>4 Lymphknoten positiv),
- erhöhter Proteasengehalt (UPA/PaI 1),
- G-III-Tumore.

Überlegungen zur Therapieentscheidung

Relativ unproblematisch ist die Therapieentscheidung beim Nachweis einer Überexpression von HER2. Auch bei kleinen Tumoren ist die Kombination von Chemotherapie und simultaner Trastuzumabgabe anerkannter Standard.

Die Metaanalyse der EBCTCG zeigt für die prämenopausale Patientin einen hochsignifikanten Vorteil der chemoendokrinen The-

rapie im Vergleich zur alleinigen endokrinen Therapie. Je jünger die Patientin ist, desto größer ist der Nutzen der chemoendokrinen Therapie. Auch zeigt die Metaanalyse, dass es keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Tamoxifen und Chemotherapie hinsichtlich des Effektes auf das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben gibt.

In der Prämenopause gibt es eine Vielzahl von Studien zum Vergleich einer alleinigen Antihormontherapie (GnRH-Analoga plus Tamoxifen) vs. einer alleinigen Chemotherapie (ohne Tamoxifen). Im „Chemotherapiearm“ aller Studien wurde den Patientinnen ausnahmslos kein Tamoxifen gegeben, und die Chemotherapie bestand entweder aus CMF oder einer unterdosierten Anthrazyklingabe. Damit waren – bezogen auf den heutigen Standard – die Frauen im Therapiearm eindeutig untertherapiert, was die in den Studien gezeigte Äquivalenz beider Therapiearme bezweifeln lässt.

Entscheidet man sich bei positiven Hormonrezeptoren aufgrund des Risikos für eine chemoendokrine Therapie, so soll auf jeden Fall ein modernes taxanhaltiges Regime appliziert werden. Verschiedene Stu-

Prädiktive Faktoren Adjuvante Therapie		
Behandlungsschritt	Faktor	Oxford / AGO LoE / GR
Endokrine Therapie	ER-/PgR-Status	1a A ++
	HER2	2b D -
	Oncotype DX™	2b B +/-*
Tamoxifentherapie	Cyp2D6 Polymorphismus	2b B -*
Unterdrückung der Eierstöcke	Menopausenstatus	1c A ++
Aromatasehemmung	Menopausenstatus	1c A ++
Chemotherapie	Grading	2b B +/-
	HER2	2b D -
	ER-/PR-Status	2a B +/-
	uPA/PAI-1	2a C +/-
	Oncotype DX™	2b B +/-*
	Mammaprint™	2b B +/-*
Anti-HER2-Therapien	HER2	2b D ++
Anthrazykline	Topoisomerase IIa	2b ^a B -

*Studienteilnahme empfohlen

Abb. 1: Es sind keine prädiktiven Faktoren für die Wirksamkeit einer adjuvanten Chemotherapie etabliert.

dien haben unabhängig voneinander gezeigt, dass der relative Vorteil der modernen taxanhaltigen Chemotherapie unabhängig vom Östrogenrezeptor ist.

Bei triple negativen Tumoren ist die Chemotherapie die einzige systemische Therapieoption. Vor dem Hintergrund der bekannten schlechten Prognose wird bei der überwiegenden Mehrzahl der triple negativen Patientinnen eine Chemotherapie indiziert werden. Aus neoadjuvanten Studien weiss man, dass die Prognose triple negativer Patientinnen sehr gut ist, wenn sie eine histopathologische Komplettremission erreichen.

Sind 4 und mehr Lymphknoten tumorös befallen, so liegt unabhängig von der Expression anderer, ggf. auch prognostisch günstigerer Faktoren, immer eine Hochrisikosituation vor. In dieser Situation sollte ausnahmslos eine Chemotherapie indiziert werden. Retrospektive Analysen von taxanhaltigen Studien haben ergeben, dass die taxanhaltige Therapie in der intermediären Risikosituation mit 1–3 tumorös befallenen Lymphknoten effektiver zu sein scheint als in der Hochrisikosituation mit 4 und mehr tumorös befallenen Lymphknoten. Bezugnehmend auf Daten zu der dosisintensivierten und dosisdichten Chemotherapie sollte bei >4 befallenen Lymphknoten ein solches

Regime (ETC) zum Einsatz kommen. Auch bei 1–3 tumorös befallenen Lymphknoten wird mehrheitlich eine Chemotherapie indiziert werden. Eine kürzlich abgeschlossene adjuvante Therapiestudie aus Deutschland (Plan B) hat erstmals prospektiv untersucht, ob bei 1–3 tumorös befallenen Lymphknoten und einem sehr niedrigen Recurrence Score von <11 auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann.

Insbesondere G-III-Tumoren profitieren von einer Chemotherapie. Eine Metaanalyse aller deutschen neoadjuvanten Therapiestudien ergab, dass bei G-III-Tumoren eine histopathologische Komplettremission signifikant höher ist als bei G-II- oder G-I-Tumoren. Gleiches gilt auch für hormonrezeptornegative Tumoren und junge Patientinnen.

Auch Patientinnen mit erhöhten Tumorphroteasen UPA/PAI-1 profitieren von einer adjuvanten Chemotherapie. Insbesondere bei nodal negativen Patientinnen ermöglicht ein Proteasengehalt im Normbereich den Verzicht auf eine adjuvante Chemotherapie. Die Notwendigkeit der Bestimmung an Frischgewebe verhindert bis heute die flächendeckende Nutzung, die sie aufgrund ihrer Datenlage verdient.

Auch ein hoher Proliferationsgrad des Tumors (Ki-67 >14 %) sollte an die Mög-

lichkeit einer Chemotherapie denken lassen. Die Datenlage zu Ki-67 ist allerdings nicht sehr valide, hinzu kommen relevante methodische Probleme. Auch ein hoher „Recurrence Score“ in Genexpressionsanalysen (Oncotype DX®, MammaPrint®) begründet, bezogen auf retrospektive Daten, eine Chemotherapie. Um eine endgültige Beurteilung zu ermöglichen, müssen aber die Daten aus prospektiven Studien abgewartet werden.

Fazit

Die zielgerichtete Therapie wird die Chemotherapie in absehbarer Zeit nicht ersetzen können, da sie ihre optimale Wirksamkeit in Kombination mit der Chemotherapie erreicht. Auch wenn die Vermeidung der Chemotherapie ein erstrebenswertes Ziel ist, muss bedacht werden, dass durch den Einsatz einer modernen Chemotherapie heute Heilungschancen realisiert werden, die vor 20 Jahren noch undenkbar erschienen.

Literatur beim Verfasser

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Volker Möbus
Klinikum Frankfurt Höchst GmbH
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Gotenstraße 6–8, 65929 Frankfurt/M.
volker.moebus@KlinikumFrankfurt.de



Dr. Michael Knauer

Herausforderungen der modernen endokrinen Therapie

Genexpressionsprofile für Prognose und Prädiktion

Michael Knauer, Feldkirch, Österreich

Genexpressionsprofile können bei verschiedenen Tumoren die Aktivität vieler Gene gleichzeitig darstellen. Wir beginnen, solche Profile für klinische Entscheidungen zu nutzen und die Anwendungsgebiete ständig zu erweitern.

Ohne adjuvante medikamentöse Therapie würde ungefähr jede dritte Frau nach der Ersterkrankung ein Rezidiv erleiden und an ihrer Brustkrebserkrankung versterben. Welche Patientin nun ein höheres oder niedrigeres Rezidivrisiko hat, wurde bislang mittels klinisch-pathologischer Eigenschaften wie Alter, Tumorgroße, Grading oder Nodal- und Hormonrezeptorstatus bestimmt. Diese Einschätzungen waren jedoch oft ungenau und wir konnten das individuelle Risiko der einzelnen Patientin nicht genau vorhersagen. Einige prognostische und prädiktive Faktoren wie Hormonrezeptorstatus und HER2-Expression des Tumorgewebes werden routinemäßig bestimmt und haben bereits seit langem Einfluss auf die Behandlung. Eine weitere Möglichkeit ist die Verwendung von Nomogrammen wie dem so genannten Milan-Nomogramm (Colleoni et al. Eur J Cancer 2010), wobei Hormonrezeptoren und der Proliferationsmarker Ki-67 mit der geplanten Zahl der Zyklen einer neoadjuvanten Therapie kombiniert werden, um das Ansprechen auf diese vorhersagen zu können.

Multigen-Assays und Entscheidungsfindung

Durch den Einsatz neuer Techniken wie z. B. quantitative realtime-PCR oder RNA-Microarrays ist es in den letzten Jahren möglich geworden, molekulare Profile individueller Patientinnen zu erstellen und so die Über- oder Unterexpression tausender tumorspezifischer Gene gleichzeitig in einem Experiment zu untersuchen (Abb. 1). Dabei wird RNA aus dem Tumor extrahiert und gemeinsam mit Referenz-RNA auf einen Objektträger aufgebracht. Die Farbintensität der fluoreszenzmarkierten RNA wird mit geeigneten Scannern ausgelesen und von einem Computerprogramm interpretiert. Bestimmte Gruppen von Genen können in so genannten Profilen von diesen Microarrays ausgelesen werden und erlau-

ben so die Bestimmung z. B. der Prognose einer Mammakarzinompatientin. Mehrere solcher Multigen-Assays wurden in den letzten Jahren entwickelt und sind kommerziell erhältlich, wie das 70-Genprofil MammaPrint® (Agendia) oder der 21-Gen Recurrence-Score Oncotype Dx® (Genomic Health), welcher mittels RT-PCR die Aktivität von 16 tumorspezifischen und 5 Referenzgenen aus formalinfixiertem Gewebe bestimmt. Das 70-Genprofil wurde am Netherlands Cancer Institute in Amsterdam entwickelt und in drei unabhängigen retrospektiven Studien validiert. Es wird aus frischen oder gefrorenen Tumorproben bestimmt und erlaubt eine bessere Einteilung in Gruppen mit guter oder schlechter Prognose als klinische Guidelines, wie in der Abbildung 2 für 151 nodal negative Patientinnen dargestellt wird (Knauer et al. San Anonio 2009; Abstract 1084). Diese prognostische Einschätzung ist nicht nur unabhängig von und genauer als die bislang bestimmten Parameter, sondern auch in einem Drittel der Fälle diskordant zu der klassischen klinisch-pathologischen Risikoeinteilung. Dies hat dazu geführt, dass an vielen Institutionen diese Tests bereits im Rahmen von klinischen Studien oder auch außerhalb durchgeführt werden.

Derzeit werden die beiden oben genannten Multigen-Assays in prospektiv-randomisierten Studien untersucht – das Mamma-

Print-Profil in der europäischen MIN-DACT-Studie und der Oncotype Dx-Test in der TAILORx-Studie, die 6000 bzw. 10.500 Patientinnen eingeschlossen haben, aber auf deren Ergebnisse wir noch mehrere Jahre warten müssen. Die St. Gallen Konsensuskonferenz, die alle zwei Jahre Diagnose- und Behandlungsstandards für das Mammakarzinom definiert, hat diesem Umstand 2009 Rechnung getragen und den Einsatz von validierten Multigen-Assays für die Entscheidungsfindung über adjuvante Chemotherapie empfohlen, wenn mit klinisch-pathologischen Parametern die Entscheidung nicht eindeutig gefällt werden kann.

Multigen-Assays und Ansprechen auf Chemotherapie

Um für die individuelle Patientin nützlich zu sein, müssen Multigen-Assays jedoch nicht nur die Prognose möglichst exakt definieren können, sondern sollten idealerweise auch in der Lage sein, das Ansprechen auf eine geplante Therapie im Sinne eines prädiktiven Markers vorherzusagen. In der Praxis ergeben sich dadurch mehrere Schwierigkeiten – einerseits können individuelle Unterschiede bei der Metabolisierung von Medikamenten eine Rolle spielen wie z. B. genetische Varianten von Cytochromen, die bei der Tamoxifen-Metabolisierung involviert sind. Andererseits ist auch nicht klar, wie akkurat ein Prädiktor in der jeweiligen klinischen Situation sein soll, wenn z. B. keine Alternativtherapien zur Verfügung stehen oder Nebenwirkungen von Therapien im palliativ-

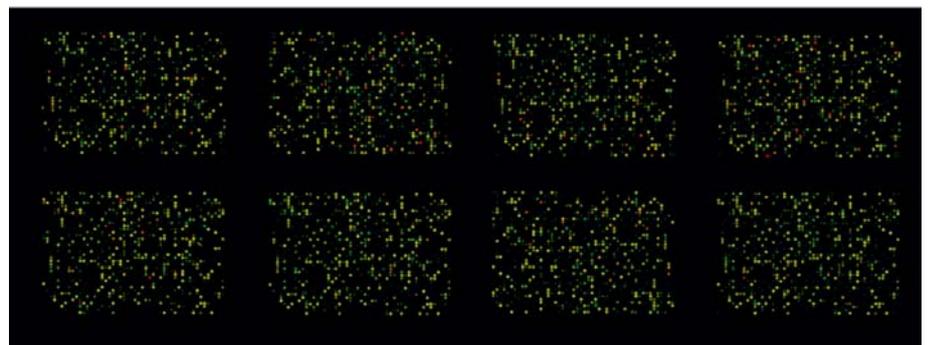


Abb. 1: RNA-Microarrays werden hergestellt durch Aufbringen von Tumor-RNA aus tausenden Genen auf einen Objektträger. Die Farbintensität spiegelt die Über- oder Unterexpression der einzelnen Gene wider.

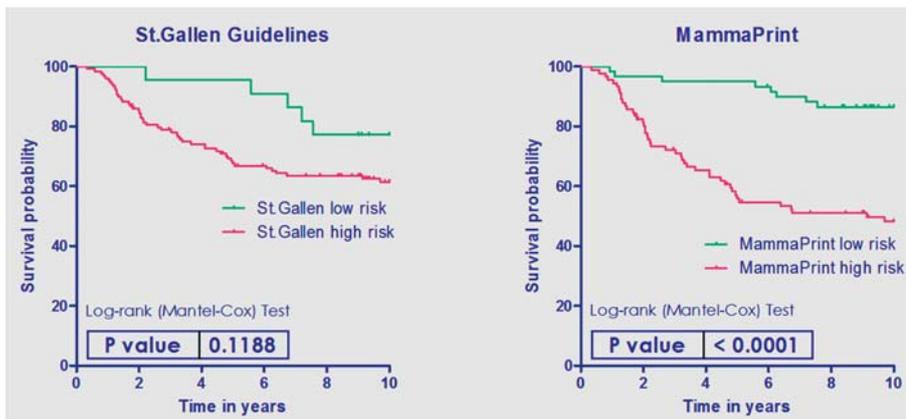


Abb. 2: Krebsspezifisches Überleben von 151 Mammakarzinom-Patientinnen (van de Vijver et al. 2002 und Knauer et al. 2008). Das 70-Genprofil MammaPrint® unterscheidet signifikant besser zwischen Patientinnen mit guter und schlechter Prognose nach zehn Jahren als die damals gültigen St. Gallen Guidelines von 2007.

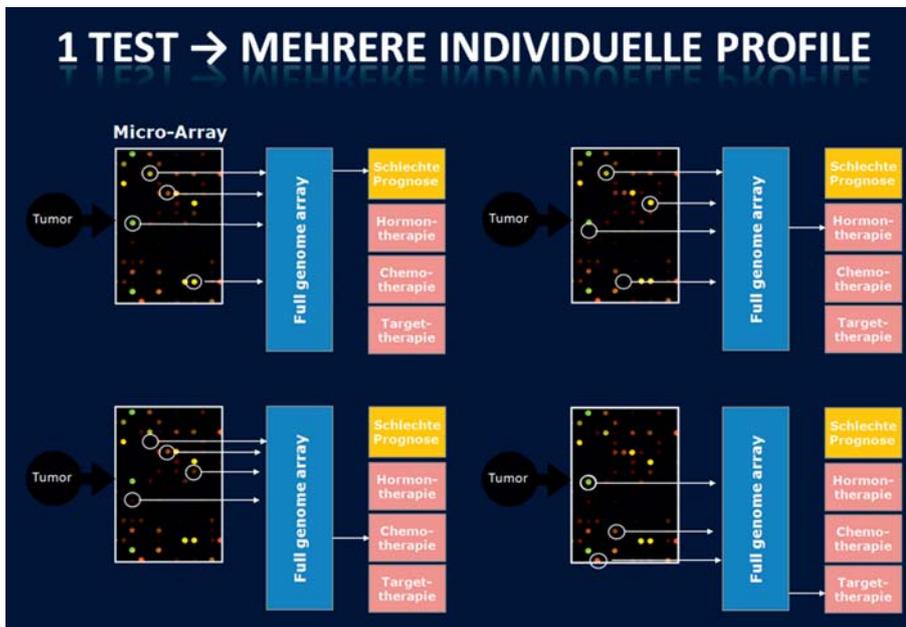


Abb. 3: Bei „full genome microarrays“ lassen sich tausende Gene gleichzeitig bestimmen und so können in Zukunft aus einem Test sowohl prognostische Profile als auch prädiktive Profile für das Ansprechen auf verschiedene Therapien abgelesen werden.

ven Setting zunehmend wichtiger werden. In der neoadjuvanten Situation konnten bereits mehrere kleinere Studien zeigen, dass eine Vorhersage auf das Ansprechen für verschiedene Substanzen möglich ist, was sich durch eine hohe Rate an pathologischen Komplettremissionen (pCR) zeigt und im Allgemeinen gut mit dem Langzeitüberleben korreliert. Die für diesen Zweck entwickelten Profile sind jedoch zurzeit nicht kommerziell erhältlich, obwohl auch eine retrospektive Studie von Straver et al. an 167 Patientinnen den prädiktiven Wert des 70-Genprofils erstmals zeigen konnte: alle Patientinnen mit einer pCR (20 %) hatten ein Hochrisikoprofil und nur diese Frauen profitierten von der Chemotherapie. Alle 17 Rezidive fanden sich in dieser Analyse in der Hochrisikogruppe. Bei keiner der Patientinnen mit Niedrigrisikoprofil zeigte sich eine pCR und diese Frauen hatten in einer Zwi-

schenanalyse nach zwei Jahren trotzdem ein rezidivfreies Überleben von 100 %. Wenn man Genexpressionprofile in der adjuvanten Situation verwenden möchte, sollten diese einerseits zeigen, dass bei einem Niedrigrisikoprofil die Patientinnen nicht nur ein sehr gutes krebspezifisches Überleben haben, sondern dass auch kein oder nur ein sehr geringer Benefit durch eine adjuvante Chemotherapie zu erwarten ist. Für diese Patientinnen könnte eine antihormonelle Behandlung die Therapie der Wahl darstellen. Demgegenüber sollte im Falle eines Hochrisikoprofils ein signifikanter Vorteil durch die zusätzliche Chemotherapie zu erwarten sein. Dies wurde für den Oncotype Dx- und auch für den MammaPrint-Test bislang lediglich in großen retrospektiven Studien gezeigt und definitive Aussagen über die Wertigkeit dieser Multigen-Assays im klinischen Alltag können sicher erst nach

Beendigung der prospektiv-randomisierten Studien getroffen werden. Trotzdem ist eine Prädiktion im eigentlichen Sinn, d. h. die Vorhersage des Ansprechens auf ein spezifisches Medikament, derzeit noch nicht möglich.

Nichtsdestotrotz haben verschiedene Abteilungen begonnen, die zusätzliche prognostische und prädiktive Information für ihre Patientinnen zu nutzen – seit gut zwei Jahren konnten auch wir in Österreich die ersten klinischen Erfahrungen mit dem 70-Genprofil sammeln. Die logistische Umstellung stellt kein großes Problem dar: die Entnahme von Tumorgewebe innerhalb einer Stunde nach Operation kann während der intraoperativen Schnitttrandbeurteilung erfolgen und das Gewebe kann in RNA-konservierender Lösung bei Raumtemperatur bis zu sieben Tage vor Verarbeitung verbleiben.

Ausblick

In naher Zukunft erwarten wir uns aber noch viel mehr von diesen neuen Technologien: nicht nur die Entwicklung von neuen Profilen aus Formalin-fixiertem Gewebe ist in Entwicklung; es können bereits jetzt auch aus einem so genannten „full genome array“ viele individuelle Profile ausgelesen werden, wie in der Abbildung 3 dargestellt wird. Wenn zum Beispiel das erste Profil eine Auskunft über die Prognose der Patientin gibt, könnte man aus dem selben Array weitere prädiktive Profile für das Ansprechen auf Chemotherapie, antihormonelle oder Antikörper-Therapie ablesen. Auch neue Moleküle wie microRNA oder RNA aus nicht kodierenden Sequenzen und Pseudogenen werden das Wissen um die molekularen Vorgänge in und um das Mammakarzinom in einigen Jahren deutlich erweitern. Doch auch wenn sich die Technik stetig weiter entwickelt, müssen wir uns bereits jetzt mit deren Möglichkeiten und Grenzen auseinandersetzen, um auch aus heutiger Sicht die besten Entscheidungen für unsere Patientinnen treffen zu können.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. Michael Knauer PhD FEBS
Landeskrankenhaus Feldkirch
Abteilung für Allgemein- und Thoraxchirurgie und
zertifiziertes Brustzentrum Vorarlberg
Carinagasse 47
6800 Feldkirch, Österreich
michael.knauer@lkhf.at

Netherlands Cancer Institute
Amsterdam, Niederlande



Dr. Sonja D. Bahrs

Retrospektive Analyse von 299 Fällen

Diagnostische Sicherheit und klinische Wertigkeit der MR-tomographisch gestützten Vakuumbiopsie der Mamma

Sonja D. Bahrs, Tübingen

Die Magnetresonanz-Mammographie (MRM) hat sich mittlerweile in der senologischen Diagnostik als Ergänzung zu konventioneller Mammographie und Sonographie etabliert. Daraus ergeben sich jedoch auch häufig Befunde, die ausschließlich mittels MRM erkennbar sind. Handelt es sich hierbei um suspekte Läsionen – BI-RADS 4[®] und BI-RADS 5[®] – so sollten diese im Weiteren abgeklärt werden. Ergibt sich in einem so genannten „second-look“-Ultraschall kein Korrelat, so muss diese Abklärung MRT-gesteuert erfolgen. Möglichkeiten hierfür sind die MR-mammographische Markierung (mit anschließender offener Gewebeentfernung) oder die MR-tomographisch gestützte Vakuumbiopsie (MRT-VB). Letztere bietet die Möglichkeit einer ambulanten und gewebeschonenderen Histologiegewinnung und wird daher bevorzugt herangezogen.

Laut aktueller Literatur liegt die Malignitätsrate solcher Läsionen je nach untersuchtem Kollektiv bei rund 25–50 % (Malhaire et al. Eur Radiol 2010 Jul; 20(7):1554-62; Hauth et al. Eur Radiol 2008 Jan; 18(1):168-76; Perlet et al. Fortschr Röntgenstr 2002; 174:88-95). Ist das Ergebnis einer solchen MRT-VB benigne, wird eine MRT-Verlaufskontrolle empfohlen, üblicherweise nach sechs Monaten. Dennoch liegen bisher nur wenige Ergebnisse zu diesem Follow-up vor. Ziel dieser Untersuchung war daher die Evaluation der diagnostischen Genauigkeit der MRT-VB in der Abklärung ausschließlich MRT-sichtbarer suspekter Mammaläsionen.

Material und Methodik

Es erfolgte eine retrospektive Analyse aller MRT-VB, die von November 2003 bis Januar 2010 in unserem Brustzentrum durchgeführt wurden. Alle diese Biopsien erfolgten an einem 1,5 Tesla MR-Tomographen nach

Durchführung einer axialen T1-gewichteten Gradientenechosequenz mit jeweils einer nativen und fünf kontrastmittelgehobenen Serien.

Eingesetzt wurden zwei verschiedene Biopsiesysteme mit Nadelstärken zwischen 8 und 11 G. In allen Fällen fand eine Kontroll-MRT 24 Stunden nach der Biopsie statt, um eine nicht repräsentativ durchgeführte Biopsie sicher zu erkennen. Andernorts wird diese häufig nicht standardmäßig durchgeführt. Bei benigner Histologie erfolgte mindestens eine weitere Kontroll-MRT, die erste zumeist sechs Monate post interventionem. Neben der Malignomrate und diagnostischen Exaktheit des Verfahrens sowie im Follow-up wurden verschiedene Läsions-, Interventions- und Patientencharakteristika evaluiert.

Ergebnisse

Insgesamt wurden im oben genannten Zeitraum 299 MRT-VB durchgeführt. Die Indi-

kation für die initiale MR-Mammographie war im Großteil der Fälle ein aktuell diagnostiziertes Mammakarzinom (57,5 %) und dementsprechend die präoperative Ausdehnungsdiagnostik. Andere Indikationen waren beispielsweise ein Rezidivschluss nach stattgehabtem Mammakarzinom oder die intensivere Früherkennung im Falle einer Hochrisikosituation (BRCA-1/2-Mutation).

Die Interventionen konnten ohne schwerwiegendere Komplikationen durchgeführt werden und dauerten im Mittel 69 Minuten. Die primäre Histologie ergab 98 maligne und 201 benigne Läsionen. Bei letzteren handelte es sich in 11 Fällen um B3-Histologien, die mittels anschließender Operation weiter in toto entfernt werden konnten. Die in unserem Zentrum standardmäßig durchgeführte Kontroll-MRT ca. 24 Stunden post interventionem zeigte jedoch in 18 Fällen (6,02 %), dass die Biopsie nicht sicher repräsentativ durchgeführt werden konnte. Gründe hierfür waren meist eine schwierige Abgrenzbarkeit der Läsion unter Interventionsbedingungen oder Bewegungsartefakte, die zu einer Verschiebung der Läsion führten. Für jede dieser Läsionen erfolgte daher eine weitergehende Abklärung, zumeist im Sinne einer MRT-gestützten Läsionsmarkierung und anschließender operativer Gewebeentnahme. Hierdurch ergaben sich 13 weitere maligne Befunde. Insgesamt konnten also 111 (37,1 %) maligne und 188 (62,9 %) benign-

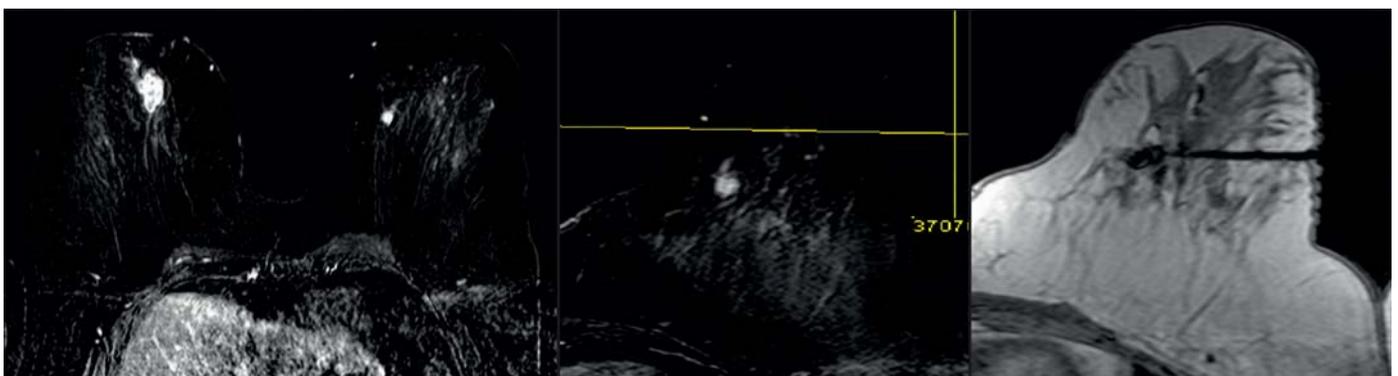


Abb. 1: 63-jährige Patientin mit histologisch gesichertem Mammakarzinom der rechten Brust und kleiner BI-RADS[®]5-Läsion auf der Gegenseite (Diagnostisches MRT, Bild links). Das mittlere Bild zeigt das Subtraktionsbild am Interventionstag zur Planung der Biopsiekoordinaten. Ganz rechts das postbiopsische Bild mit entsprechender Biopsiehöhle und noch abgrenzbarem Stichkanal.

Tab. 1: Verteilung der biopsierten Läsionen nach ihrer BI-RADS®-Klassifikation.

BI-RADS®	Anzahl	%
3	7	2,3
4	225	75,3
5	67	22,4

ne Befunde nachgewiesen werden, die ausschließlich mittels MR-Mammographie erkennbar waren. Bei den malignen Befunden handelte es sich um 65 invasive (49 IDC, 16 ILC) und 46 nicht invasive Karzinome (DCIS).

Für die Patientinnen mit benignen Befunden wurde die Empfehlung einer Kontroll-MRT

nach sechs Monaten ausgesprochen. In diesem Follow-up-MRT, welches im Mittel nach sieben Monaten erfolgte, zeigte sich keine weiter progrediente bzw. malignom-suspekte Läsion.

Zusammenfassung

Die Untersuchung zeigt, dass ausschließlich MRT-sichtbare suspekta Mammaläsionen mit rund 37 % eine relevante Maligomrate haben und bestätigt damit die Ergebnisse bisheriger Untersuchungen mit teils deutlich kleineren Patientenkollektiven (Malhaire et al. Eur Radiol 2010; Hauth et al. Eur Radiol 2008; Perlet et al. Fortschr Röntgenstr 2002). Die MRT-VB ist hierbei mit einer technischen Erfolgsrate von 93,4 % eine sichere

Methode zur Abklärung solcher Läsionen und auch im Follow-up-MRT zeigten sich keine falsch negativen Befunde. Die diagnostische Sicherheit kann hierbei durch eine Kontroll-MRT 24 Stunden post interventionem erhöht werden, da gezeigt werden konnten, dass die nicht repräsentativ durchgeführten Biopsien häufig erst hier aufgefallen sind und dementsprechend weiter abgeklärt werden konnten.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. Sonja D. Bahrs
Universitätsklinikum Tübingen
Abt. für Radiologische Diagnostik
Hoppe-Seyler-Straße 3
72076 Tübingen



Die prämenopausale Mammakarzinom-Patientin Adjuvante Hormontherapie

Eva-Maria Grischke, Tübingen

Wesentliche Voraussetzung für die Durchführung einer endokrinen Therapie ist der immunhistologische Nachweis eines positiven Rezeptorstatus (Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor). Eine weitere Voraussetzung ist die Bestimmung bzw. die Festlegung des Menopausenstatus.

Wesentliche Voraussetzung für die Durchführung einer endokrinen Therapie ist der immunhistologische Nachweis eines positiven Rezeptorstatus (Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor). Dabei ist es ausreichend, wenn >1 % positive Zellen nachgewiesen werden, um von einem endokrin sensitiven Status auszugehen. Auch bei unbekanntem Status wird der Tumor, d. h. die Tumorerkrankung, als endokrin sensitiv eingeordnet. Nach den aktuellen AGO-Leitlinien wird anstelle des Begriffes der Rezeptorpositivität der Begriff des „endokrinen Ansprechens“ verwendet.

Weitere Voraussetzung ist die Bestimmung bzw. die Festlegung des Menopausenstatus. Klinisch wird dazu in der Regel die Menstruationsanamnese herangezogen, die allerdings kein sicheres Kriterium darstellt und nach Hysterektomie keine Aussage ermöglicht. Die sicherste Methode stellt die Erfassung von FSH und Östradiol im Serum dar. Der Versuch, die ovarielle Reservekapazität

insbesondere nach Chemotherapie mithilfe des Anti-Müller-Faktors (AMH) zu erfassen, stellt keine verlässliche Methode dar.

In der Prämenopause gilt Tamoxifen unverändert als Standardtherapie bei hormonrezeptorpositiven Tumoren, unabhängig ob als alleinige endokrine Therapie bei Patientinnen mit niedrigem Risiko oder als Folgetherapie nach einer Chemotherapie (chemoendokrine Therapie). Bei Patientinnen mit hohem oder intermediärem Risiko sollte eine Chemotherapie primär durchgeführt werden, gefolgt von der Gabe von Tamoxifen über fünf Jahre (Abb. 1). Unabhängig vom Nodalstatus und von dem Einsatz einer Chemotherapie konnte gezeigt werden, dass Tamoxifen über fünf Jahre das Rezidivrisiko senkt und das Gesamtüberleben erhöht (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Lancet 2005; 365(9472):1687-717, Colleoni M et al. Breast Cancer Study Group Trial. Clin Oncol 2006; 24(9):1332-41).

Bedeutung und Möglichkeiten der Ovarialablationen

Der Einsatz einer Ovarialablation stellt eine zusätzliche Behandlungsoption dar. Neben Möglichkeiten einer Ovariectomie stellt die Gabe von GnRH-Analoga ein reversibles und elegantes Verfahren dar. In der Gruppe mit niedrigem oder mittlerem Risiko galt bislang Tamoxifen als Standard. Die Kombination mit einem GnRH-Analoga für die Dauer von 2–5 Jahren ist ebenfalls eine Behandlungsoption, obwohl diesbezüglich keine Angaben aus prospektiv randomisierten Studien vorliegen, ob dadurch die Heilungsrate verbessert werden kann. Aktuelle Daten, die im Rahmen der ZIPP-Studie erhoben wurden (Sverrisdottir et al. SABCS 2010) konnten zeigen, dass Tamoxifen, die Kombination von Tamoxifen und Goserelin, aber auch Goserelin als Monotherapie einen gleich positiven Effekt erbrachten (Abb. 2). Damit kann die häufig gestellte Frage nach einer endokrinen Therapie bei Tamoxifen-Kontraindikationen mit der Gabe einer GnRH-Analoga-Monotherapie eindeutig beantwortet werden und eine GnRH-Analoga-Monotherapie als äquivalent zu einer Tamoxifentherapie eingesetzt werden.

(Chemo-)Endokrine Therapie prämenopausaler Patientinnen mit endokrin sensitiven Tumoren

AGO e. V. in der DGGG e. V. in der DKG e. V. Guidelines Breast Version 2011.10

OXFORD / AGO LoE / GR

- > Hohes oder mittleres Risiko
 - > Chemo → TAM **1a A ++**
 - > Chemo → TAM + GnRHa **1a B +/-**
 - > < 40 Jahre **2a C +**
- > Niedriges oder mittleres Risiko
 - > TAM allein **1a A ++**
 - > TAM + GnRHa **1a B +**
 - > GnRHa allein (nur bei Kontraindikationen gegen TAM) **1a B +**

Abb. 1: Einsatz einer endokrinen Therapie in Abhängigkeit des Krankheitsrisikos (AGO-Leitlinien 2011).

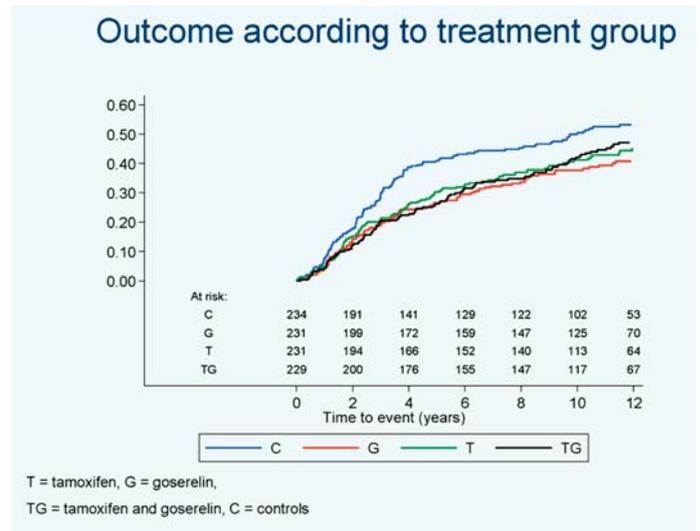
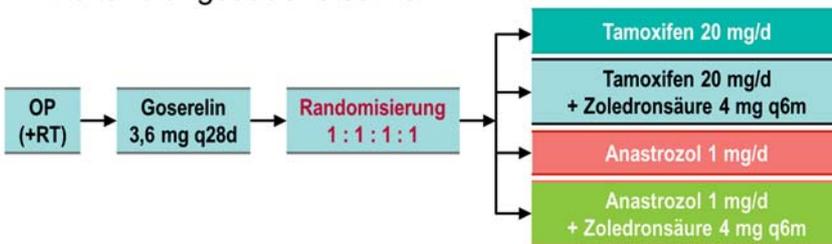


Abb. 2: Äquivalenz von Tamoxifen und Goserelin in der Monotherapie, aber auch Kombinationstherapie (ZIPP-Studie).

ABCSG12-Studiendesign

- 1999–2006
- Rekrutierung 1803 prämenopausale Brustkrebspatienten
- Endokrines Ansprechen (ER und/oder PgR positiv)
- Stage I & II, <10 positive LK
- Keine CT mit Ausnahme neoadjuvanter CT
- Behandlungsdauer 3 Jahre



Gnant M et al. N Engl J Med 2009; 360:679-91

Abb. 3: Studiendesign zur Überprüfung der Wirksamkeit von Aromatasehemmer (Anastrozol) in der Adjuvans.

Die Frage, ob GnRH-Analoga nach einer Chemotherapie bei prämenopausalen Patientinnen verabreicht werden sollen, war Inhalt einer Metaanalyse von Cuijk J et al. Dabei zeigte sich, dass nach einer Chemotherapie nur in der Altersgruppe der Patientinnen <40 Jahre die zusätzliche Gabe von GnRHa-Analoga einen Benefit ergab mit einer signifikanten relativen Risikoreduktion von 24,7 %. Bei Patientinnen, die neben einer Chemotherapie im Anschluss Tamoxifen +/- GnRHa-Analoga erhielten, zeigte sich auch ausschließlich in der Altersgruppe <40 Jahre eine relative Risikoreduktion um ca. 30 %, allerdings ohne Signifikanz (Gcuzickj et al. Lancet 2007; 369:1711-23).

Welchen Stellenwert haben Aromatasehemmer in der Adjuvans?

Analog den Daten in der Metastasierung wurde der Einsatz der Aromatasehemmer auch in der Adjuvans bei der prämenopausalen Patientin überprüft. Eine Indikation wurde bislang bei Kontraindikationen gegenüber Tamoxifen gesehen. Die Kombination, bestehend aus GnRH-Analoga und Anastrozol, wurde im Rahmen der ABCSG12-Studie überprüft (Gnant M et al. N Engl J Med 2009; 360:679-91, Abb. 3). Im direkten Vergleich an 1803 prämenopausalen Brustkrebspatientinnen erwies sich die Kombination Tamoxifen + Goserelin als äquieffektiv wie Anastrozol + Goserelin bezüglich des krankheitsfreien Überlebens. Allerdings muss erwähnt werden, dass sich

Fernmetastasen bei 41 Patientinnen vs. 29 Patientinnen in der Anastrozol- im Vergleich zur Tamoxifengruppe zeigten. Die Fragestellung lautet sicherlich, ob GnRH-Analoga in der Lage sind, bei allen prämenopausalen Patientinnen die Ovarialfunktion adäquat zu supprimieren.

Weiteren Aufschluss sollen hierüber zwei aktuell noch laufende bzw. bereits in der Rekrutierung beendete Studien überprüfen, die die Kombination von Exemestan mit Ovarialsuppression gegenüber Tamoxifen und Ovarialsuppression vergleichen (SOFT- und TEXT-Studie). Abschließende Daten liegen hierzu allerdings noch nicht vor.

Wie lange sollte behandelt werden?

Standard, auch gemäß vorliegender Studien, ist eine Tamoxifentherapie über fünf Jahre und eine Gabe von GnRH-Analoga über 2–5 Jahre. Der Vorteil einer verlängerten Adjuvans mit Tamoxifen über fünf Jahre hinaus, wird in verschiedenen Studien evaluiert. Dabei konnte weder die NSABP14-Studie noch Scottish-Adjuvant-Tamoxifen-Trial einen Vorteil zeigen für das rezidivfreie Überleben und die Mortalität bei einer adjuvanten Therapie mit Tamoxifen über fünf Jahre hinaus. Nur im Rahmen der ATLAS-Studie konnte ein signifikanter Vorteil für die verlängerte Adjuvanz mit Tamoxifen gezeigt werden.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Eva-Maria Grischke
 Universitätsklinikum Tübingen
 Frauenklinik
 Calwerstraße 7
 72076 Tübingen
 eva-maria.grischke@med.uni-tuebingen.de



Dr. Jürgen Hoffmann

Onkoplastische Techniken zur Brusterhaltung

Wie viel Aufwand, in welcher Situation?

Jürgen Hoffmann, Tübingen

Mit ca. 55.000 Neuerkrankungen pro Jahr stellt das Mammakarzinom die häufigste maligne Erkrankung der Frau in Deutschland dar, wobei mit einem stetig weiteren Anstieg wie in anderen vergleichbaren westlichen Industrienationen zu rechnen ist. Die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten sind von einer ständigen Evolution gekennzeichnet, um die Rate an kurablen Fällen und die Lebensqualität der betroffenen Frauen zu erhöhen.

Die Einführung brusterhaltender Operationsverfahren in Kombination mit der regionalen Strahlentherapie hat zu einer Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Frauen geführt, bei vergleichbarer lokaler Sicherheit und ohne Beeinträchtigung der Gesamtprognose bezüglich des Überlebens. Nach einer Untersuchung von Bastert et al. 1995 müssen wir allerdings von einer Rate an unbefriedigenden kosmetischen Ergebnissen in 15–30 % der konventionell brusterhaltend therapierten Frauen ausgehen.

Integration plastischer Methoden in die primäre operative Behandlungsstrategie

Eine entscheidende Möglichkeit zur Verbesserung dieser Situation stellt die Integration plastischer Methoden in die primäre operative Behandlungsstrategie dar, die wir unter dem Begriff der Onkoplastik oder tumorspezifischer Sofortrekonstruktion subsumieren. Im weiteren Sinne umfassen diese Begriffe die Erweiterung der Indikation zur brusterhaltenden Operation durch die simultane Anwendung plastischer Verfah-

ren, die Sofortrekonstruktion im Rahmen einer hautsparenden oder modifiziert radikalen Mastektomie und Rekonstruktionsverfahren der Thoraxwand nach lokal radikalen Operationsverfahren.

Als Vorbedingungen für die Anwendung solcher Verfahren sind unabdingbar zu nennen:

- Die Zielläsion soll mit dem für sie angezeigten Sicherheitsabstand entfernt werden, um die lokale Sicherheit zu gewährleisten.
- Die Auswahl des operativen Verfahrens muss den zu erwartenden Defekt, die lokale- und Gesamtsituation der Patientin unter onkologischen und ästhetischen Gesichtspunkten und die Wahrung der Ansprüche und Wünsche der Patientin berücksichtigen.
- Aufwand und zu erwartendes Resultat sind mit ihren möglichen Auswirkungen auf die lokale- und Gesamtsituation der Patientin sorgfältig abzuwägen.
- Die lokale klinische und apparative Überwachbarkeit soll gewährleistet bleiben.

Um diesen anspruchsvollen Zielen gerecht

zu werden und Folgeeingriffe aufgrund unzureichender Resektionsabstände zu minimieren und eine gebotene onkologische Anschlusstherapie nicht zu verzögern, ist eine adäquate präoperative und interdisziplinäre Planung unter Einschluss der gesamten zur Verfügung stehenden Bildung, tumorbiologischen Faktoren und der klinischen und psychischen Situation der Patientin zwingend erforderlich.

Als anatomische Aspekte bei der Auswahl eines möglichen onkoplastischen Operationsverfahrens sind folgende Faktoren zu beachten:

- Site (Lokalisation des betroffenen Arealen in der Brust),
- Size (absolute und relative Größe des Tumors und der betroffenen Brust),
- Shape (Brustform),
- Symmetry.

Die Verfahrensauswahl kann neben den operativen auch primär systemische (neoadjuvante) Therapieverfahren einschließen, um die örtliche Situation bezüglich der operativen Situation zu verbessern.

Die operativen Verfahren können wie folgt gegliedert werden:

- Defektdeckung durch die Mobilisation und Adaptation von ortsnahem Brustgewebe,
- Tumorentfernung über den Zugang adaptierter Bruststraffungs- oder Verkleinerungstechniken (insbesondere bei vorbe-

Operation Einflussfaktoren auf die Verfahrensauswahl



Anatomische Aspekte bei der Auswahl möglicher OP-Verfahren im Rahmen einer Brusterhaltung

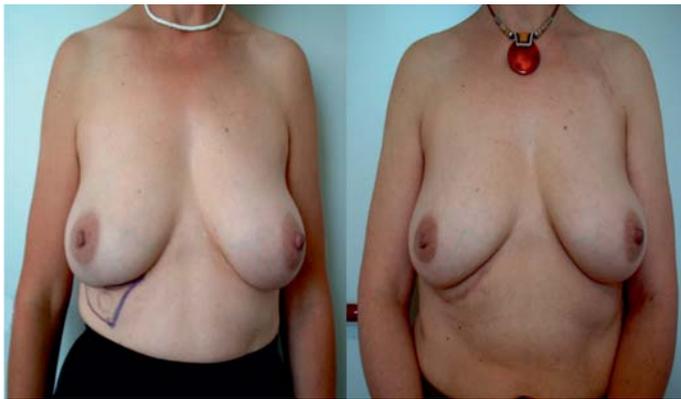
- **Site** (Lokalisation des betroffenen Arealen)
- **Size** (absolute und relative Größe des Tumors und der betroffenen Brust)
- **Shape** (Form)
- **Symmetry**

Ziel:
Safety (Sicherheit & möglichst gute Kosmetik)

Abb. 1: Einflussfaktoren auf die Verfahrensauswahl.

Abb. 2: Anatomische Aspekte.

Thorakoepigastrische Lappenplastik im Rahmen einer BET (Stufe 4b)



Tumoradaptierte Reduktionsplastik Kraniale Stielung (Marchac) (Stufe 5)

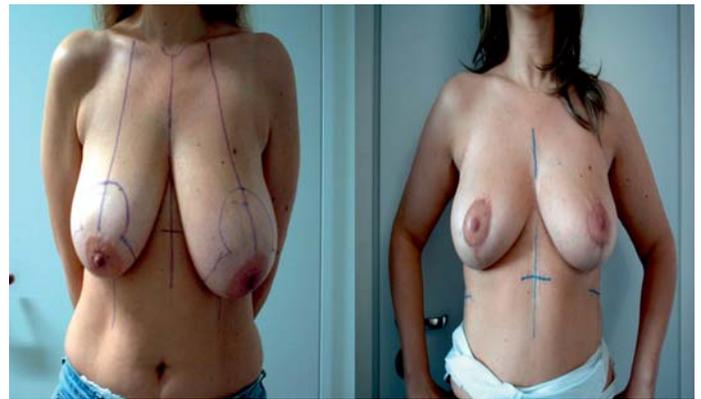


Abb. 3 und 4: Beispiele.

stehender Makromastie und/oder Ptosis können so auch die Vorbedingungen für eine Radiatio verbessert werden),

- Defektdeckung über lokale Eigengewebplastiken,
- Defektdeckung über Ferngewebplastiken,
- Einsatz hautsparender oder modifiziert radikaler Mastektomieverfahren mit Sofortrekonstruktion über alloplastische (Expander, Prothesen) oder autoplastische (gestielte oder freie Ferngewebplastiken (Latissimus dorsi flap, TRAM-flap, DIEP-flap und andere Perforatorlappenplastiken),
- Rekonstruktion des Brustwarzenkomplexes.

Neben dem positiven Effekt der Vermeidung einer äußeren Mutilation des Körperbildes können durch den Einsatz dieser Methoden auch negative Folgen für die psychische Situation der betroffenen Patientin durch die Vermeidung eines Postmastektomie-Syndroms vermieden werden und die Bereitschaft zur Compliance bei einer eventuell notwendigen systemischen Therapie erhöht werden.

Nach einer Untersuchung von Clough et al. 2004 ist von einem erforderlichen Einsatz dieser Techniken bei ca. 10–15 % aller Patientinnen im Rahmen brusterhaltender Verfahren auszugehen, um ästhetisch zufriedenstellende Ergebnisse zu erreichen. Der

Prozentsatz der Anwendung onkoplastischer Methoden im Rahmen eines brusterhaltenden Operationsverfahrens im Patientengut der UFK Tübingen liegt, bei abweichender Definition, bei ca. 50 % (Hoffmann J, Wallwiener D. Classifying breast cancer surgery. BMC Cancer 2009; 9:108).

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. Jürgen Hoffmann
Universitätsklinikum Tübingen
Frauenklinik
Calwerstraße 7
72076 Tübingen
j.hoffmann@med.uni-tuebingen.de

BESTELLSCHEIN



Zum Kennenlernen der Kongresspublikation MedReview

- Ich teste 3 Ausgaben **MedReview** kostenlos
- Ich bestelle ein Jahresabo (12 Ausgaben) **MedReview** zum Preis von € 140,00 (zzgl. MwSt. und Versandkosten)
- Bitte informieren Sie mich über zukünftige Kongresspublikationen.

WILEY-BLACKWELL
Blackwell Verlag GmbH
MedReview
Rotherstraße 21, 10245 Berlin
Tel.: 030 / 47 03 14-32
E-Mail: medreview@wiley.com
www.medreviews.de



Institution _____

Titel / Name / Vorname _____

Straße / Hausnummer _____

PLZ / Ort _____

Telefon / E-Mail _____

Datum / Unterschrift _____

Brustkrebsfrüherkennung

B3-Läsionen – was ist das?

Sebastian Aulmann, Heidelberg

Im Rahmen der flächendeckenden Einführung von Brustkrebsfrüherkennungsprogrammen und den technischen Verbesserungen in der radiologischen Diagnostik ist die beobachtete Inzidenz früher, gutartiger oder präinvasiver Veränderungen des Brustdrüsengewebes in den letzten Jahren deutlich angestiegen.

Die European Society of Mastology (EUSOMA) hat 1998 mit der B-Klassifikation ein vereinfachtes Werkzeug zur Qualitätssicherung zwischen Pathologen und den behandelnden Kollegen zur Verfügung gestellt, das die Einteilung der am Biopsiematerial gestellten Diagnosen in fünf verschiedene Gruppen (B1–B5) erlaubt. In Screening-Kollektiven entfallen etwa 80–90 % aller Befunde in die Diagnosegruppen B2 (gutartig) und B5 (intraduktales oder invasives Karzinom), B1- (normal/Befund nicht erfasst) und B4- (V. a. Karzinom) Befunde sind mit ca. 5 % beziehungsweise <1 % insgesamt selten. Die Gruppe der B3-Läsionen umfasst Veränderungen des Brustdrüsengewebes mit unsicherem Malignitätspotential. In den meisten Serien werden zwischen 5 und 10 % aller Stanzbiopsien als B3 klassifiziert.

Einteilung in zwei Gruppen

Aus klinisch-pathologischer Sicht lassen sich B3-Läsionen in zwei große Gruppen unterteilen (Tab. 1). Heterogene, in der Stanzbiopsie nicht abschließend einschätzbare Läsionen wie z. B. Papillome oder radiäre Narben sind prinzipiell benigne Befunde, die jedoch eine histologische Heterogenität mit herdförmigen Übergängen in höhergradige, maligne oder prä-maligne Wachstumsformen aufweisen können und bei denen daher eine lokale (vollständige) Befundexstirpation angestrebt werden sollte.

Die zweite große Gruppe der B3-Läsionen besteht aus flachen Epitheltypen (FEA), lobulären Neoplasien (LN) und atypischen duktales Hyperplasien (ADH), d. h. frühen, potentiellen Vorläuferläsionen invasiver Mammakarzinome mit eher geringem Progressionsrisiko. Charakteristisch für diese Läsionen ist auch ihr häufiges, gleichzeitiges Auftreten (in etwa 10 % aller Stanzbiopsien mit B3-Läsionen). Die FEA ist die früheste, morphologisch fassbare Läsion mit molekular nachgewiesener Vorläuferrolle, Übergänge in ADH/DCIS sowie eine enge Assoziation mit tubulären Mammakarzinomen wurden beschrieben. Da das Progressionsrisiko aber eher gering ist (<10 % Upgrade-Raten in offener PE) wird die Operationsindikation derzeit kontrovers diskutiert. Bei vollständig entferntem radiologischen Korrelat (z. B. Mikrokalk) und fehlenden anderweitigen Auffälligkeiten erscheint möglicherweise eine Vakuumbiopsie in Kombination mit klinischem Follow-up ausreichend.

Die Rolle der lobulären Neoplasien (LN) bei der Entstehung invasiver Mammakarzinome wurde in der Vergangenheit kontrovers diskutiert. Aufgrund von Nachbeobachtungsstudien konnte eine Indikatorfunktion für ein bilaterales erhöhtes Karzinomrisiko von ca. 10 % in zehn Jahren nachgewiesen werden. Zusätzlich besitzt ein kleiner Teil der Läsionen jedoch auch eine direkte Vorläuferfunktion invasiver lobulärer Karzinome.

Morphologische Merkmale, die mit einem erhöhten Progressionsrisiko assoziiert sind, sind pleomorphe/siegelringzellige Wachstumsmuster und tumorbildende LN mit maximaler Auftreibung der azinären Strukturen. In der 2002 von Bratthauer und Tavassoli vorgeschlagenen LIN-Klassifikation definieren diese Merkmale eine LIN3-Läsion (ca. 12 % aller LN), für die derzeit eine vollständige Befundexzision (analog zu DCIS) empfohlen wird. Alle übrigen LN scheinen ein eher geringes Progressionsrisiko zu besitzen, so dass hier gegebenenfalls eine einfache, offene PE zum Ausschluss eines koexistierenden Karzinoms ausreicht.

Atypische duktales Hyperplasien (ADH) werden derzeit als kleine, „low-grade“ DCIS angesehen, da eine Reihe unterschiedlicher Definitionen auf der Basis metrischer (max. 2 mm) oder anatomischer (max. 2 benachbarte Gänge oder max. 1 Läppchen ohne Beteiligung benachbarter Gänge) Größengrenzen in Gebrauch sind, ist die Interobserver-Variabilität groß ($\kappa = 0,25$). In zahlreichen Studien wurden nach lokaler Befundexzision voll ausgebildete DCIS oder invasive Karzinome in bis zu 50 % der Fälle beschrieben, so dass nach Diagnose einer ADH in der Stanzbiopsie eine offene PE durchgeführt werden sollte.

Zusammenfassung

Zusammenfassend stellen B3-Läsionen eine heterogene Gruppe gutartiger beziehungsweise prä-maligner Veränderungen des Brustdrüsengewebes dar. Abhängig von Art und Ausdehnung der Läsion sowie der Korrelation mit der Bildgebung beträgt die Wahrscheinlichkeit eines intraduktales oder invasiven Karzinoms zwischen <5 und 50 %, so dass das weitere Patientinnenmanagement im Rahmen interdisziplinärer Fallkonferenzen abgestimmt werden sollte.

KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. Sebastian Aulmann
 Pathologisches Institut
 Im Neuenheimer Feld 220
 69120 Heidelberg
 sebastian.aulmann@med.uni-heidelberg.de

Tab. 1: Spektrum der B3-Läsionen und ihre Häufigkeit im Heidelberger Patientenkollektiv.

	Heterogene, in der Stanzbiopsie nicht abschließend einschätzbare Läsionen	Potentielle Vorläuferläsionen invasiver Mammakarzinome
Klinik	Zumeist mammographisch oder sonographisch detektierte Herdbefunde	Mammographisch z. T. Mikroverkalkungen oder Verschattungen, teilweise auch fehlendes Korrelat
Entitäten	Papillome (27,5 %) Phylloide Tumoren (low-grade, 2,7 %) Fibroadenome m. Atypien (4,1 %) Radiäre Narben/komplexe sklerosierte Läsionen (14,3 %) Sonstige (2,5 %)	Flache Epitheltypen, FEA (26,4 %) ¹ Lobuläre Neoplasien, LN (12,6 %) ¹ Atypische duktales Hyperplasien, ADH (20,3 %) ¹

¹ multiple simultane Läsionen in 9,6 %

SONDERBERICHT

Abraxane® – erste tumorgerichtete nabTM-Chemotherapie Eine Substanz auf dem Weg in den Tumor

Mit Abraxane® steht ein neuartiger Ansatz in der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms (mBC) zur Verfügung. Durch die intelligente nabTM (nanoparticle albumin-bound)-Formulierung, die es ermöglicht, wasserunlösliche Zytostatika durch den Einschluss in Albumin-Nanopartikel gezielter als bisher in Tumoren anzureichern, konnte die Wirksamkeit von Paclitaxel in der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms deutlich gesteigert werden. So erreichte Abraxane® in der Zulassungsstudie höhere Ansprechraten und verlängerte sowohl die Zeit bis zur Krankheitsprogression als auch das Gesamtüberleben der betroffenen Frauen signifikant. Über klinische Daten und die praktische Anwendung sprachen Experten auf einem Symposium im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie 2011 in Dresden.

Die Taxane Paclitaxel und Docetaxel spielen seit Jahren eine wesentliche Rolle in der Tumortherapie. Aufgrund ihrer extrem hydrophoben Natur, benötigt man jedoch Lösungsmittel wie Cremophor® EL oder Tween® 80, um sie infundierbar zu machen. Dies bringt diverse Nachteile mit sich, die das eigentliche Potenzial der Zytostatika limitieren. So tragen die Lösungsmittel beispielsweise selbst zu Toxizitäten wie Neuropathie und Neutropenie bei und die Gefahr von Hypersensitivitätsreaktionen macht den Einsatz einer Prämedikation zwingend erforderlich. Von besonderer Bedeutung ist jedoch, dass die Solventien eine nicht-lineare Pharmakokinetik der Taxane bewirken, wodurch eine Steigerung der Standarddosis nur eine höhere Toxizität, nicht aber eine größere Effektivität zur Folge hat [1]. So hemmt etwa Cremophor® EL dosisabhängig die Bindung des Zytostatikums an Gefäßendothelzellen und verhindert so seinen aktiven Transport mittels Transzytose [2]. Tenside wie Cremophor EL oder Tween® 80 inhibieren zudem die Bindung von Paclitaxel an humanes Serumalbumin, was den Transport des Wirkstoffs zum Tumor ebenfalls beeinträchtigt [3]. Mit der nabTM-Technologie besteht nun die Möglichkeit die Wirkstoffdosis in den optimalen Bereich zu bringen und die Wirksamkeit der Behandlung zu verbessern, ohne die Gefahr von Toxizitäten zu erhöhen.

Mit Nanotechnologie zum Tumor – Wirkmechanismus von nabTM-Paclitaxel

Bei Abraxane® (nabTM-Paclitaxel/Paclitaxel-Albumin) kommen zirka 130 nm große Nanopartikel zum Einsatz, in denen das Zytostatikum als wasserlöslicher Paclitaxel-Albumin-Komplex vorliegt. Das körpereigene und somit natürliche Trägermolekül Albumin wird genutzt, um den Wirkstoff

zielgerichtet zum Tumor zu transportieren, damit sich dieser im Tumor anreichern kann, erklärte Dr. Joachim Bischoff, Magdeburg.

An diesem Prozess sind zwei Moleküle maßgeblich beteiligt: gp60-Rezeptoren und SPARC (secreted protein, acidic and rich in cysteine). Die Albumin-Partikel docken zunächst an die gp60-Rezeptoren von Endothelzellen an. Über die Aktivierung von Caveolin-1 führt dies zur Internalisierung des Albumin-Rezeptor-Komplexes in Membranvesikel, die durch die Endothelzelle geschleust werden und so ins Interstitium des Tumors gelangen [4]. Hier reichern sich Albumin und der daran gebundene Wirkstoff an, wobei u. a. das spezifisch albuminbindende Protein SPARC eine zentrale Rolle spielt, das von vielen Tumorarten überexprimiert wird [5]. Schließlich wird Paclitaxel aus dem Nanopartikel freigesetzt und löst nach Diffusion in die Tumorzellen den Zelltod aus.

Mit diesem zielgerichteten Wirkstofftransport kann sowohl die Wirksamkeit als auch die Verträglichkeit erhöht bzw. verbessert werden. Gleichzeitig unterliegt Paclitaxel-Albumin einer „vorteilhaften linearen Pharmakokinetik, wodurch eine sinnvolle Dosissteigerung im klinisch wirksamen Bereich von 135–300 mg/m² ermöglicht wird“ [6], unterstrich Dr. Bischoff in Dresden.

Zulassungsstudie zeigt Überlegenheit von nabTM-Paclitaxel gegenüber herkömmlichem Paclitaxel

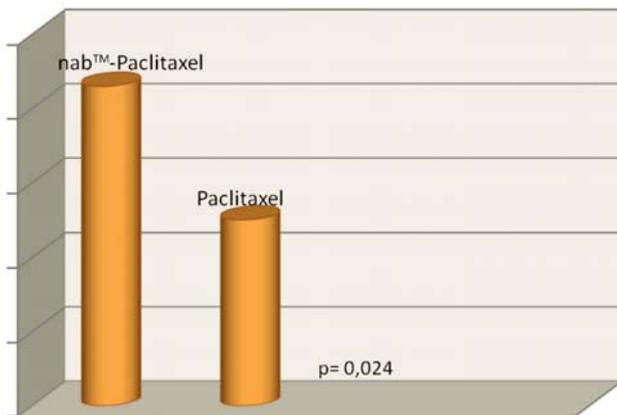
Die Zulassung von nabTM-Paclitaxel in der EU umfasst die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthrazyklin-enthaltende Therapie nicht angezeigt

ist. Entscheidend hierfür war eine internationale Phase-III-Studie, in der 460 Patientinnen mit nachweisbaren mBC entweder alle drei Wochen 260 mg/m² nabTM-Paclitaxel oder lösungsmittelbasiertes Paclitaxel in der Standarddosierung von 175 mg/m² erhielten [5]. In diesem direkten Vergleich bewirkte nabTM-Paclitaxel nicht nur ein signifikant besseres Gesamtansprechen (33 vs. 19 %, p = 0,001), sondern verlängerte auch die mediane progressionsfreie Zeit deutlich (23,0 vs. 16,9 Wochen, p = 0,006) gegenüber herkömmlichen Paclitaxel, erläuterte Prof. Dr. Hans-Joachim Lück, Hannover. Insbesondere führte die Therapie mit nabTM-Paclitaxel auch zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens um zirka 2,5 Monate (56,4 vs. 46,7 Wochen, p = 0,024) bei mBC-Patientinnen mit mindestens einer vorangegangenen Therapie (Abb. 1, Tab. 1). Obwohl die Paclitaxel-Dosierung in der Abraxane®-Gruppe um 49 % höher war als im Vergleichsarm, waren die Sicherheitsprofile beider Regime generell vergleichbar, was auch für die Subgruppen mit Anthracyclin-Vorbehandlung galt [5,7]. Trotz der niedrigeren Dosierung in der mit herkömmlichem Paclitaxel behandelten Gruppe kam es signifikant häufiger zu Neutropenien vom Grad 4 (22 vs. 9 %, p < 0,001). Hingegen bewirkte die höhere Paclitaxel-Dosis im Abraxane®-Arm zwar eine höhere Inzidenz sensorischer Neuropathien vom Grad 3 als im Vergleichsarm (10 vs. 2 %, p < 0,001), die jedoch rascher reversibel waren (im Median 22 vs. 79 Tage unter herkömmlichem Paclitaxel) (Tab. 1) [5]. Nach Ansicht von Prof. Lück ist Abraxane® das Taxan, welches in allen Studien Standard-Paclitaxel oder Docetaxel überlegen war. „Wir können mehr tun, als nur ein Taxan durch ein anderes zu ersetzen ... es ist das beste Taxan, das wir jemals hatten“, sagte der Experte in Dresden.

Wöchentliche Dosierungen sind wirksamer!

Mittlerweile belegt eine Phase-II-Studie [8], dass die wöchentliche Applikation von nabTM-Paclitaxel bei guter Verträglichkeit sogar noch wirksamer ist als die dreiwöchentliche Gabe. In der vierarmigen Studie erhielten 300 nicht vorbehandelte mBC-Patientinnen nabTM-Paclitaxel entweder wöchentlich in einer Dosierung von 100 bzw.

Überlebenszeit



Progressionsfreie Überlebenszeit

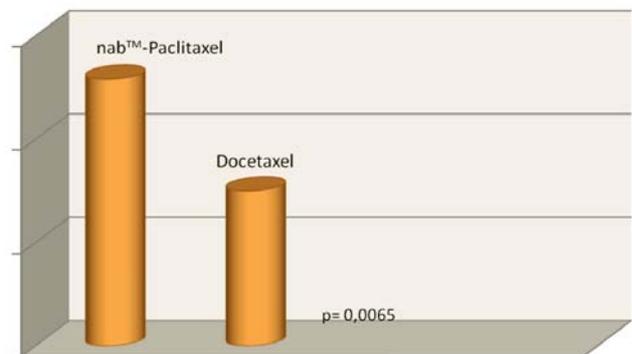


Abb. 1: mBC-Patientinnen mit mind. einer Vortherapie: Gesamtüberleben der Patientinnen unter nab-Paclitaxel-Therapie im Vergleich mit herkömmlichem Paclitaxel.

Abb. 2: Progressionsfreies Überleben von 1st-line mBC-Patientinnen unter nab-Paclitaxel im Vergleich mit Docetaxel.

Tab. 1: Progressionsfreie Überlebenszeit.

	nab-Paclitaxel 260 mg/m ² alle 3 Wochen	CrEL-Paclitaxel 175 mg/m ² alle 3 Wochen	nab-Paclitaxel 150 mg/m ² wöchentlich	Docetaxel 100 mg/m ² alle 3 Wochen
Medianes OS/PFS	56,4 Wo	46,7 Wo	12,9 Mo	7,5 Mo

150 mg/m² oder wurden in dreiwöchigen Abständen mit diesem Wirkstoff (300 mg/m²) bzw. mit Docetaxel (100 mg/m²) behandelt. Im Vergleich zu Docetaxel ermöglichte die wöchentliche 150-mg-Dosierung nab™-Paclitaxel eine signifikant bessere Krankheitskontrolle und ein längeres progressionsfreies Überleben (12,9 vs. 7,5 Monate, p = 0,0065) (Abb. 2).

Einsatz von nab™-Paclitaxel vereinfacht Praxisroutine

Neben dem gezielten Wirkstofftransport und der damit verbundenen Wirksamkeitssteigerung und besseren Verträglichkeit besitzt die nab™-Technologie auch ganz praktische Vorteile. So kann mit nab™-Paclitaxel künftig auf Chemikalien und Solventien verzichtet werden, weil der Paclitaxel-Albumin-Komplex bereits wasserlöslich ist. Außerdem wird die Infusion deutlich einfacher. Die Infusionszeit verkürzt sich von mehreren Stunden auf 30 Minuten, eine Prämedikation entfällt und es werden keine speziellen Lösungsmittelresistenten Schläuche und Kanülen benötigt. Außerdem ist der Einsatz von nab™-Pacli-

taxel auch bei älteren Patientinnen über 65 Jahre ohne weitere Sicherheitsbedenken möglich. Die Studiendaten [5] zeigen, dass beim Vergleich von Patientinnen unter und über 65 Jahren die Inzidenz unerwünschter Nebenwirkungen in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar war.

Prof. Lück fasste die wichtigsten Vorteile in der praktischen Anwendung von Abraxane® wie folgt zusammen:

- Einfache Handhabung und kurze Infusionsdauer,
- Probleme mit filterbestückten Infusionssystemen durch Verzicht auf Filter vermeiden (Vorschlag Lück: z. B. Fresenius Systeme),
- Keine Notwendigkeit von Dexamethason,
- Keine Hypersensitivitätsreaktionen,
- Rasch abklingende Neuropathien.

Erfolgversprechende Daten weiterer Studien mit nab™-Paclitaxel

Das abschließende Fazit der Experten: nab™-Paclitaxel verfügt über einen günstigen therapeutischen Index, hat eine gute Monoaktivität und ist ein vielseitiger Kombinationspartner.

Zurzeit gibt es mehrere Studien, in denen Abraxane® bei weiteren Brustkrebs-Indikationen untersucht wird. Phase-II-Studien zeigen das Potential von Abraxane® in Kombinationstherapien [9-13]. In Deutschland sind derzeit zwei Investigator Initiated Trials zu nab™-Paclitaxel beim Mammakarzinom aktiv (ICE-II-Studie, TIFFANY-Studie). Auch Studien zu verschiedenen anderen Tumorentitäten laufen derzeit [14].

Quelle: Satellitensymposium der Celgene GmbH „Eine neue Ära in der Taxan-Therapie“ anlässlich der 31. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie, 23. Juni 2011 in Dresden

LITERATUR

- 1 Weiss R.B. J Clin Oncol 1990; 8:1263-1268
- 2 Desai N. et al. Clin Cancer Res. 2006; 12:1317-1324.
- 3 De T. et al. Proc Am Assoc Cancer Res. 2005; 46 Abstract:1432
- 4 Kiessling F. et al. Invest Radiol 2002; 37:193-198
- 5 Gradishar W.J. Expert Opin Pharmacother 2006; 7:1041-1053
- 6 Ibrahim N.K. et al. Clin Cancer Res 2002; 8:1038-1044
- 7 Davidson N. et al. European Breast Cancer Conference 2008, Berlin, Abstract 569
- 8 Gradishar W.J. et al. JCO 2009; 27(22):3611-3619
- 9 Mirtsching B. et al. Clinical Breast Cancer; DOI: 10.3816/CBC.2011.n011
- 10 Conlin A.K. et al. Clinical Breast Cancer 2010; Vol 10 (4):281-287
- 11 Lobo C. et al. Breast Cancer Res Treat 2010; 123:427-435
- 12 Yardley D.A. et al. Clinical Breast Cancer 2010; Vol 10 (4):E16-E21
- 13 Robidoux A. et al. Clinical Breast Cancer 2010; Vol 10 (1):81-86
- 14 Celgene, data on file



Dr. Ralph M. Wirtz

Tumorinfiltrierende Lymphozyten und wie sie Ansprechen auf Chemotherapie und Überleben bedingen

Immune STRATIFYER

Ralph M. Wirtz, Köln

Molekularbiologische Untersuchungen von Tumorzellen haben unser Verständnis von Krebserkrankungen revolutioniert. Gezielte Mutationsanalysen ermöglichen nunmehr den Einsatz hocheffizienter Therapien in vorher schwer behandelbaren Erkrankungen (Imatinib bei cKIT mutierten GIST-Tumoren, Erlotinib bei EGFR mutierten Lungentumoren, Trastuzumab bei HER2 amplifizierten Brusttumoren). Die große Bedeutung von „Nicht-Tumorzellen“ und insbesondere der körpereigenen Abwehrzellen, die in die Tumore eindringen, wurde zunächst nicht erkannt.

Dabei markieren so genannte „tumorinfiltrierende Lymphozyten“ den Kampf des Immunsystems gegen das Tumorgeschehen. Ein Grund mag sein, dass die körpereigene Abwehr aus einer Vielzahl von Zellen mit zum Teil gegensätzlicher Funktion besteht. So gibt es B-Zellen, T-Zellen, Makrophagen, natürliche Killerzellen und dendritische Zellen, die auf sehr komplexe Art und Weise miteinander interagieren. Beispielsweise hemmen bestimmte T-Helferzellen das Wachstum von Tumoren, während regulatorische T-Zellen die T-Helferzellen blockieren und so die Tumorprogression sogar fördern. Die genaue Erfassung dieses heterogenen Geschehens ist mittels klassischer, pathologischer Routinemethoden (Immunhistochemie) nur sehr begrenzt und mit großem Aufwand erfassbar. Erst molekulargenetische Detailanalysen durch „genomweite Expressionsanalytik“ ermöglichen ein neues Verständnis der Bedeutung von Immunzellen in Tumoren.

Molekulare Subtypen als wichtige prognostische/prädiktive Faktoren

Die große prognostische Bedeutung von T-Zellen konnte erstmals bei Darmtumoren gezeigt werden. Dabei zeigte sich, dass tumorinfiltrierende T-Zellen in allen Krankheitsstadien bei Darmkrebs hochsignifikant für das Überleben sind. Eine hohe Zahl einwandernder T-Zellen sagt dabei sowohl in frühen Stadien als auch in fortgeschritten oder metastasierten Stadien ein besseres Überleben vorher. Die molekulargenetischen Methoden veränderten auch das Verständnis von Brustkrebs grundlegend. Mittels genomweiter Expressionsanalysen konnten vier molekulare Subtypen identifiziert werden (Luminal A, Luminal B, HER2 positiv und triple negativ), die sowohl für das

Überleben als auch für das Ansprechen auf Chemotherapien von großer Bedeutung sind. Diese molekularen Subtypen sind inzwischen in den Leitlinien der verschiedenen Fachgesellschaften als wichtige prognostische/prädiktive Faktoren verankert. In einem zweiten Schritt konnte dann gezeigt

werden, dass Immunzellen bei Brusttumoren in den aggressiveren, molekularen Subtypen (Luminal B, HER2 positiv, triple negativ) dominieren. Dabei sind die Immunzellen (T-Zellen und auch B-Zellen) insbesondere in schnell wachsenden Tumoren entscheidend für das Überleben. Dies ergaben Untersuchungen in nodal negativen und nicht systemisch behandelten Brusttumoren. Anschließend konnte gezeigt werden, dass B-Zellen und T-Zellen auch das Ansprechen von fortgeschrittenen Brusttumoren auf neoadjuvante Chemotherapien vorhersagen. Insbesondere in nodal positiven Brusttumoren mit geringer Hormonrezeptorexpression

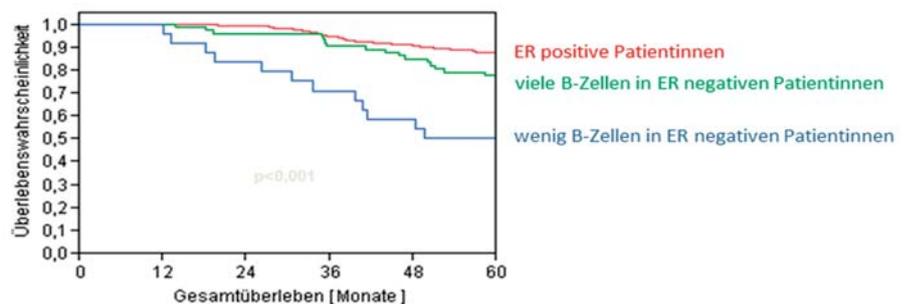


Abb. 1: Prognostische Bedeutung von Immunzellen: Die Anzahl tumorinfiltrierender B-Zellen sagt das Überleben von nodal positiven Brustkrebspatientinnen mit Hormonrezeptor negativen Tumoren nach vorangegangener Chemotherapie voraus.

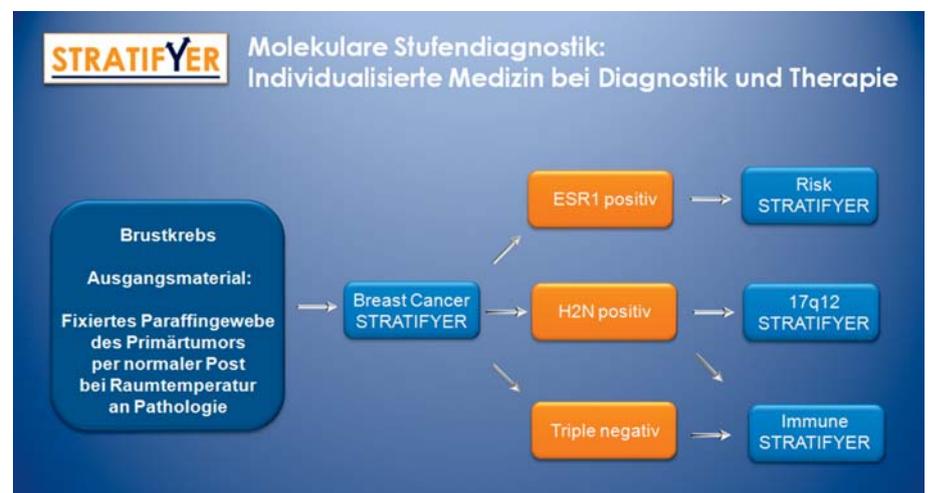


Abb. 2: Molekulare Stufendiagnostik in heterogenen Krebserkrankungen: Der Breast Cancer STRATIFYER bestimmt den molekularen Subtyp von Brusttumoren. Bei HER2/neu positiven, triple negativen und gegebenenfalls auch Luminal B Tumoren ist die Bestimmung der Zusammensetzung und Aktivität der Abwehrzellen (B-Zellen, T-Zellen, Makrophagen, Chemokine) durch den Immune STRATIFYER im Primärtumor von prognostischer und prädiktiver Bedeutung.



Abb. 3: Automation molekularer Diagnostik: Standardisierung der Extraktion von Nucleinsäuren (DNA, mRNA, miRNA) aus Formalin-fixierten, Paraffin-eingebetteten Tumorgeweben und der nachfolgenden molekularen Analytik ermöglichen ein Höchstmaß an objektiver und robuster Bestimmung der komplexen Immunzellkomposition in Tumoren.

sind Immunzellen für das Überleben nach vorangegangener Chemotherapie von großer Bedeutung (Abb. 1). Welche Rolle die Komposition der Immunzellen in Tumoren spielt, wenn immunmodulatorische Therapien (Antikörpertherapien) eingesetzt werden, ist derzeit Gegenstand vielfältiger Studien.

Molekulare Stufendiagnostik

In den Leitlinien der gynäkologischen Fachgesellschaft AGO ist die Bestimmung tumorinfiltrierender Lymphozyten bereits als Vorhersageparameter für das Ansprechen auf Chemotherapie aufgenommen. Es ist davon auszugehen, dass die Bedeutung der Lymphozyten bei weiteren Fragestellungen und

Krebserkrankungen schon bald an Bedeutung gewinnt. Wichtig erscheint hier allerdings eine genaue Erfassung der Art und Anzahl von tumorinfiltrierenden Lymphozyten zu sein. Zudem ist es von großer Bedeutung die Immunzellinfiltration im Kontext der molekularen Subtypen, der Hormonrezeptorexpression und der Zellteilungsaktivität zu analysieren. Hier bietet sich eine molekulare Stufendiagnostik an, die eine schrittweise Stratifizierung der Tumore entsprechend der tumorbiologischen Eigenschaften vornimmt (Abb. 2). Die molekularen Methoden basieren auf mRNA-Expressionsanalytik und sind auch im Formalinfixierten Tumorgewebe der Routinediagnostik möglich. Aufgrund von Automatisierung und Standardisierung erlauben sie ein neues Maß an Robustheit und Objektivität bei gleichzeitig geringerem Arbeitsaufwand (Abb. 3). In der Molekularpathologie in Köln-Hohenlind sind diese Testsysteme bereits für die Routinediagnostik verfügbar.

Literatur bei dem Verfasser

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. Ralph M. Wirtz
STRATIFYER Molecular Pathology GmbH
Werthmannstraße 1
50935 Köln
ralph.wirtz@STRATIFYER.de

BUCHTIPP

Ratgeber: Lymphödem bei Brustkrebs – was tun?

Der Ratgeber von Christine Bernsen ist in der 2. Auflage im Uni-Med Verlag erschienen. Mit verständlichen Informationen zum Lymphödem bei Brustkrebs und vielen Tipps für den Alltag.

Aufgrund der großen Nachfrage erscheint das Buch von Christine Bernsen nun komplett überarbeitet, ergänzt und aktualisiert in der 2. Auflage. Es richtet sich sowohl an Patientinnen und Angehörige als auch an alle Profis, die Patientinnen behandeln und begleiten.

Die Autorin Christine Bernsen weiß aus eigener Erfahrung, nach ihrer Krebserkrankung mit Lymphödem und als Breast Nurse, wie wichtig eine teamorientierte Therapie ist, in deren Zentrum die Patientin steht.

Das Lymphödem bei Brustkrebs ist eine individuell verlaufende Erkrankung. Frühes Erkennen und eine kompetente Behandlung können den Verlauf positiv beeinflussen.

Der Ratgeber informiert umfassend über das Lymphödem und die Therapien, zudem enthält das Buch viele praktische Tipps, die das Leben mit einem Lymphödem bei Brustkrebs erleichtern können. Sei es in Bezug auf Kleidung, Sport, Reisen oder Partnerschaft und Sexualität. Darüber hinaus beleuchtet Christine Bernsen sozialrechtliche und finanzielle Aspekte des Lymphödems. In für den medizinischen Laien verständlicher Sprache stellt die Autorin unterschiedliche Behandlungsverfahren und die Möglichkeiten unterstützender Selbstbehandlung

dar. Im Anhang finden sich ergänzende Hinweise, nützliche Adressen, Linktipps und eine Auflistung weiterführender Literatur.

Die Autorin

Christine Bernsen ist Krankenschwester und Breast Nurse. 2002 wurde bei ihr Brustkrebs diagnostiziert. Nach der Behandlung entwickelte sich ein chronisches Lymphödem.

Christine Bernsen
Peerweg 48
28357 Bremen
www.lymphoedeminform.de

Lymphödem bei Brustkrebs – was tun?

ISBN 978-3-8374-1287-1 22,80 €



SONDERBERICHT

Metastasiertes Mammakarzinom

Anthrazyklin-Wirksamkeit voll ausschöpfen

Anthrazykline spielen eine bedeutsame Rolle in der Therapie des Mammakarzinoms. Sie gelten heute als Goldstandard in der adjuvanten und neoadjuvanten Situation und auch beim metastasierten Mammakarzinom. Auf einem Symposium im Rahmen der 31. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie 2011 diskutierten die Teilnehmer den aktuellen Stellenwert der Anthrazykline in der Mammakarzinom-Behandlung und die Vorteile des nicht-pegylierten liposomalen Anthrazyklins (Myocet®), das bei voller Wirksamkeit eine besser verträgliche Therapie ermöglicht.

Die Entwicklung der modernen adjuvanten Chemotherapie begann etwa 1975. Als erster grundlegender Schritt kam es damals zum Einsatz von CMF p.o. (Cyclophosphamid + Methotrexat + 5-Fluorouracil). Durch Anthrazykline erfuhr die Chemotherapie eine wertvolle Effizienzsteigerung.

Stellenwert der Anthrazykline heute

Heute gelten Anthrazyklin-basierte Regime gegenüber CMF als überlegen. Die aktuelle Leitlinie der AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.) bewertet Anthrazykline mit der höchsten Evidenz (Level 1a/++).

„Die Überlegenheit von Anthrazyklin-haltigen Schemata ist durch Einzelstudien und metaanalytische Daten belegt“, erklärte Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Janni, Düsseldorf. Der Experte verwies in diesem Zusammenhang auf eine Metaanalyse von Fosati et al. [1]. Diese Meta-Analyse wertete Daten aus 189 Studien mit insgesamt 31.510 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom aus und kam zu dem Schluss, dass eine Polychemotherapie mit Anthrazyklin einer Polychemotherapie ohne Anthrazyklin überlegen ist.

Allerdings weisen Anthrazykline auch Nebenwirkungen auf. Das sind zum einen Nebenwirkungen wie Neutropenie, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen. Des Weiteren handelt es sich um kardiotoxische Effekte, wobei hier vor allem die Herzinsuffizienz eine Rolle spielt. Ein Problem, das viele neue Medikamente ausweisen. Obwohl es statistische Zusammenhänge zwischen den kumulativ verabreichten Anthrazyklin-Dosen und der Inzidenz an kardiovaskulären Nebenwirkungen gibt, ist die individuelle Ausprägung der Kardiotoxizität nicht sicher vorhersehbar. Daten klinischer Studien zeigen, dass die Anthrazyklin-haltige Standardtherapie für ein nicht vorselektiertes Kollektiv mit einem Risiko von bis zu 3 % für eine Herzinsuffi-

zienz verbunden ist, so Janni weiter. Populationsbezogene Studien zeigen eine Zunahme klinischer Herzinsuffizienz bei älteren Patienten, die Anthrazykline erhalten haben. Dies wird damit erklärt, dass vor allem ältere Patientinnen durch eine mögliche kardiovaskuläre Komorbidität bereits ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aufweisen.

Nach Ansicht von Janni ließen sich vermutlich Anthrazykline bei bestimmten Patientinnen durch andere Medikamente ersetzen, aber es bestünde kaum prospektive Evidenz. Außerdem seien suboptimale Chemotherapien nachweislich mit einer geringeren Effektivität assoziiert. Der Standard bleibe derzeit die Anthrazyklin-Therapie, so der Experte in Dresden.

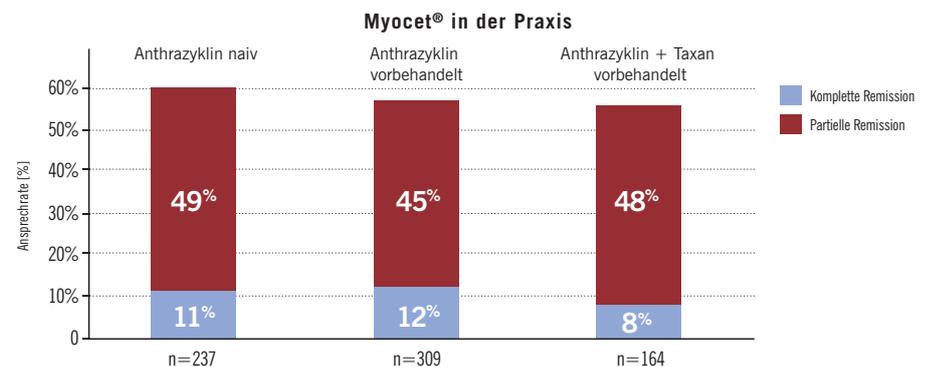
Therapieeinschränkungen mit liposomalem Anthrazyklin überwinden

Mit der verbesserten Diagnostik des Mammakarzinoms kommt der frühzeitigen und effektiven Chemotherapie eine immer größere Schlüsselrolle zu. Parallel dazu muss „wegen des Langzeitüberlebens eine ganz neue Verantwortung für die Therapien, die eingesetzt werden, wahrgenommen werden“, erklärte Prof. Dr. Ulrike Nitz, Mönchengladbach.

Nach Ansicht von Nitz wurde das Thema Kardiotoxizität jahrelang unterschätzt. Sie verweist auf Studien [2-4], aus denen hervorgeht, dass bei einer kumulativen Dosis von 400 mg/m² Doxorubicin bereits 5 % der Patientinnen ein Risiko für eine Herzinsuffizienz haben. Für Epirubicin zeigt sich beispielsweise für eine 40-jährige Patientin ein 5%-Herzinsuffizienz-Risiko bei einer kumulativen Dosis von 806 mg/m². Bei einer 70-jährigen Patientin liegt diese Schwellendosis bereits bei nur noch 609 mg/m².

Das nicht-pegylierte Anthrazyklin Myocet® ist in Kombination mit Cyclophosphamid für die First-line-Behandlung von metastasiertem Brustkrebs bei Frauen angezeigt. Die Zulassung beruht auf Ergebnissen einer Phase-III-Studie [5], in der die Patientinnen entweder eine Kombination aus Cyclophosphamid (CPA) und konventionellem Doxorubicin oder aus CPA und liposomalem Doxorubicin erhielten. Dabei zeigten sich in der ersten Gruppe unter einer medianen kumulativen Gesamtdosis von 480 mg/m² i.v. Doxorubicin bei etwa 21 % der behandelten Patientinnen kardiotoxische Symptome und bei 5 % eine manifeste Herzinsuffizienz, während in der mit Myocet® behandelten Gruppe nur bei 6 % der Patientinnen kardiotoxische Symptome und bei keiner eine Therapie-induzierte Herzinsuffizienz nachweisbar war.

Myocet® weist nicht nur eine geringere Kardiotoxizität auf als andere Anthrazyklinie, auch hinsichtlich der Nebenwirkungen wie Neutropenie, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen zeigt Myocet® ein verbessertes Nebenwirkungsprofil. Dies geht aus einem aktuellen Cochrane Review hervor [6], wo unter



Ergebnisse der nicht-interventionellen Studie mit Myocet® durchgeführt mit 619 Patientinnen aus 138 Zentren.

Abb. 1: Myocet® in der Praxis [mod. nach 12].

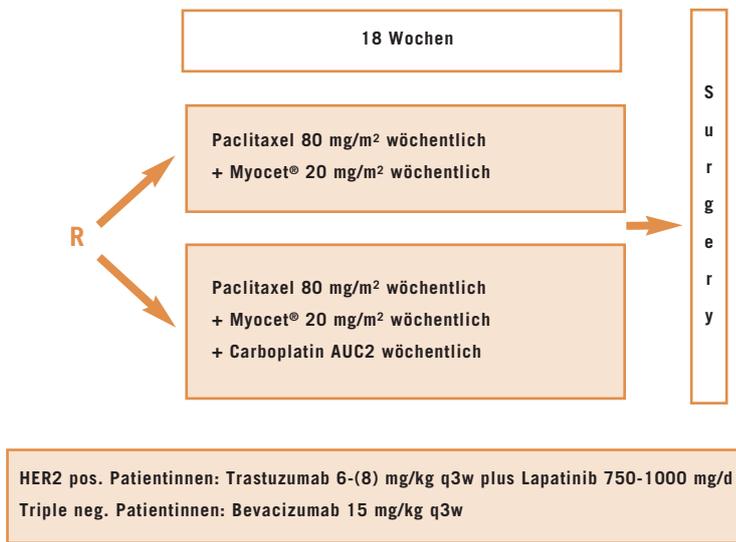


Abb. 2: Design der GeparSixto-Studie.

Myocet® im Vergleich zu konventionellem Doxorubicin signifikant weniger Neutropenie Grad 4, Diarrhö \geq Grad 3, Übelkeit und Erbrechen \geq Grad 3 auftraten, so Prof. Nitz in Dresden.

Wer profitiert besonders von einer Myocet®-Therapie?

Das nicht-pegylierte liposomale Doxorubicin ist genauso wirksam wie das konventionelle Doxorubicin [5,7] und hat in einigen Wirksamkeitsendpunkten signifikante Vorteile gegenüber Epirubicin [8]. Dabei verfügt Myocet® über ein besseres Nebenwirkungsprofil und eine signifikant reduzierte Kardiotoxizität, die bei älteren Patientinnen (>65 Jahre) mit denen bei jüngeren Patientinnen unter 65 Jahre vergleichbar ist [9]. Aufgrund dieses Profils könnten nach Ansicht von Prof. Nitz vor allem zwei Patientengruppen vom Einsatz von Myocet® profitieren: die ältere Patientin und die Anthrazyklin-vorbehandelte Patientin.

In einer Studie von Muss et al. (GALGB) [10] wurde CMF oder AC mit Capecitabin bei Patientinnen verglichen, die 65 Jahre oder älter waren. Diese Studie zeigt zum ersten Mal im direkten Vergleich, dass Capecitabin einer Standardtherapie mit CMF oder AC signifikant unterlegen ist. Das gilt sowohl für das krankheitsfreie Überleben als auch für das Gesamtüberleben. Das heißt, dass eine ältere Patientin genauso von einer Anthra-

zyklin-Therapie profitiert und Capecitabin im Umkehrschluss nicht so effektiv und wirksam wie der Standard ist.

Batist et al. [11] untersuchten die Wirksamkeit von Myocet® bei Anthrazyklin-vorbehandelten Patientinnen. Dabei zeigte sich im Vergleich zum konventionellen Doxorubicin sowohl eine signifikant höhere Ansprechrate als auch eine signifikant längere Zeit bis zum Therapieversagen. Diese Ergebnisse werden durch eine nicht-interventionelle Studie [12] bestätigt, bei der 619 Patientinnen unter Praxisbedingungen Myocet® erhielten. Das mediane Alter betrug hier 62 Jahre. Zirka 50 % hatten eine Vorbehandlung mit konventionellen Anthrazyklinen und etwa 40 % mit Taxanen erhalten. In fast 50 % der Fälle bekamen die Teilnehmer eine anschließende Myocet®-Monotherapie mit im Median sechs Zyklen und einer medianen kumulativen Dosis von 360 mg/m². Danach zeigte Myocet® in dieser Auswertung die gleiche Wirksamkeit, unabhängig davon, ob es sich um Anthrazyklin-vorbehandelte oder Anthrazyklin-naive Patienten handelte. Die Ansprechraten lagen bei den Anthrazyklin-vorbehandelten 309 Patienten bei 57 % und bei den 237 Anthrazyklin-naiven bei 60 % (Abb. 1). Auch bei den Anthrazyklin- und Taxan-vorbehandelten 164 Patienten lag das Ansprechen auf Myocet® bei 56 %. Myocet® erwies sich in der klinischen Routine als gut verträgliche und sehr effektive Therapie zur

Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) als Kriterium für Kardiotoxizität blieb unter einer Myocet®-basierten Therapie annähernd konstant.

Moderne Anthrazyklin-Therapie – ein Ausblick

Prof. Dr. Michael Untch, Berlin, gab einen Ausblick über zukünftige Entwicklungen in der Therapie des Mammakarzinoms und verwies auf die GeparSixto-Studie der German Breast Group (GBG), einer bundesweit anlaufenden Studie, die 600 Patientinnen rekrutieren wird. Es handelt sich um eine randomisierte neoadjuvante Phase-II-Studie zur Beurteilung einer Hinzunahme von Carboplatin zu einer Paclitaxel/nicht-pegyliertes liposomales Anthrazyklin enthaltenden Chemotherapie (Abb. 2). Durch das bessere kardiiale Toxizitätsprofil von Myocet® bestünde hier erstmalig die Möglichkeit zur simultanen Kombination von Taxanen, Anthrazyklinen und Platinderivaten mit den als kardiotoxisch anzusehenden Präparaten Trastuzumab und Lapatinib bei Her2-positiven Patientinnen. Triple-negative Patientinnen hingegen erhalten im Rahmen der Studie Bevacizumab zusätzlich zur Chemotherapie. „Anthrazykline sind eine der effektivsten Substanzen in der Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom. Wir müssen sie nur verträglicher machen wie im Falle von Myocet®, so Prof. Untch abschließend.

Quelle: Lunch-Symposium der Cephalon GmbH „Maximale Anthrazyklin-Wirksamkeit beim Mammakarzinom voll ausschöpfen“ anlässlich der 31. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie, 23. Juni 2011 in Dresden

LITERATUR

- 1 Fosati et al. JCO 1998; 16:3439-3460
- 2 Swain et al. Cancer 2003; 97:2869-2879
- 3 Von Hoff et al. Ann Intern Med 1979; 91:710-717
- 4 Ryberg et al. J Natl Cancer Inst 2008; 100:1058-1067
- 5 Batist et al. JCO 2001; 19:1444-1454
- 6 Van Dalen et al. Cochrane Database Syst Rev 2010; 5:CD005006
- 7 Harris et al. Cancer 2002; Vol. 94, 1:25-36
- 8 Chan et al. Ann Oncol 2004; 15 (10):1527-1534
- 9 Fachinformation Myocet®
- 10 Muss et al. ASCO 2008; Abstract 507
- 11 Batist et al. Anticancer Drugs 2006; 17:587-595
- 12 Kleeberg et al. Senologie Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie 2010; 7:A92

AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

Bessere Lebensqualität für immer mehr Brustkrebspatientinnen Innovationspreis für Forschung zur Behandlung von Wirbelsäulenmetastasen TARGIT – Neue Wege in der Krebstherapie mit gezielter intraoperativer Bestrahlung

Die intraoperative Radiotherapie (IORT) beim Mammakarzinom kommt weltweit immer häufiger zum Einsatz. Experten stellten nun in Wiesbaden neue klinische Erkenntnisse vor, die den positiven Einfluss der intraoperativen Bestrahlung auf kosmetische Ergebnisse und Lebensqualität untermauern. Im Rahmen der 17. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) nahmen Spezialisten aus Wissenschaft und Praxis am Carl Zeiss Meditec Symposium „Gezielte intraoperative Strahlentherapie – TARGIT“ (TARGeted Intraoperative radio-Therapy) teil. Als effektive Behandlungsmethode bei frühem Brustkrebs verkürzt TARGIT die mehrwöchige Nachbestrahlung oder erspart sie ausgewählten Brustkrebspatientinnen sogar ganz. Anwender berichteten über ihre Praxiserfahrungen mit der punktgenauen Bestrahlung mit dem INTRABEAM® Gerät von Carl Zeiss. Derzeit wird an der Ausweitung der innovativen Methode auf neue Anwendungsgebiete der Krebstherapie geforscht. In diesem Zusammenhang wurde Dr. Tina Reis von der Universitätsmedizin Mannheim bei der Eröffnungsveranstaltung der DEGRO Innovationspreis 2011 für ihre Forschung zur Kypho-IORT, der intraoperativen Einmalbestrahlung von Wirbelsäulenmetastasen, überreicht. Auch Dr. Elena Blank, ebenfalls von der Universitätsmedizin Mannheim, wurde für ihre Dissertation zur Erfassung von Lebensqualität und Spätfolgen der Patientinnen nach der intraoperativen Radiotherapie des Mammakarzinoms ausgezeichnet.

Der Vorsitzende des Carl Zeiss Symposiums Prof. Frederik Wenz, Direktor der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie am Universitätsklinikum Mannheim, ist Leiter der internationalen TARGIT-A-Studie in Deutschland. Die vielbeachtete Studie belegt die Wirksamkeit der schonenden Einmalbestrahlung mit dem INTRABEAM® Gerät direkt nach der Entfernung des Tumors bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom. Sie wurde im Juni 2010 abgeschlossen und ihre Ergebnisse im Fachmagazin *The Lancet* veröffentlicht. „Die TARGIT Einmalbestrahlung ist ein wichtiger Schritt für die Strahlentherapie und für Krebspatienten auf der ganzen Welt“, so Prof. Frederik Wenz. „Ziel unserer Forschung war und ist es, individualisierte und risikoadaptierte Therapien zu entwickeln, die die Lebensqualität für Krebspatienten erhöht.“ Die intraoperative Bestrahlung mit dem INTRABEAM® Gerät ist inzwischen in der klinischen Routine angekommen. Wie gut die Therapie bei frühem Brustkrebs anspricht, wissen die Anwender der über 40 zertifizierten Brustzentren in Deutschland, an denen die zielgenaue und schonende Bestrahlung angeboten wird. Als Leiter des Brustzentrums an der Universitäts-Frauenklinik Köln berichtete Dr. Stefan Krämer während des Symposiums aus Sicht des Operateurs: „Durch die Bestrahlung direkt nach der Tumorentfernung können wir eventuell verbliebene Tumorzellen im umliegenden Bereich gezielt

bekämpfen. So schonen wir nicht befallenes Gewebe sowie tieferliegende Organe und ermöglichen einen schnelleren Heilungsverlauf.“ Dr. Florian Würschmidt, Radiologische Allianz Hamburg, erläuterte aus der Praxis eines Strahlentherapeuten. „In Kooperation mit dem Mammazentrum Hamburg bestrahlen wir jährlich mehr als 250 Patientinnen intraoperativ. Mit der hochdosierte TARGIT Boost Bestrahlung des Tumorbetts, können wir

die externe Bestrahlung um bis zu anderthalb Wochen reduzieren“, erklärt Dr. Würschmidt. Neben der physischen und psychischen Entlastung der Patientinnen kann die TARGIT Boost Bestrahlung die Rückfallrate im Vergleich zur herkömmlichen sechswöchigen externen Nachbestrahlung vermutlich weiter reduzieren.

Neues Anwendungsgebiet: Bestrahlung von Wirbelsäulenmetastasen

Um die Vorteile der Strahlentherapie mit dem INTRABEAM® Gerät in neuen Anwendungsgebieten zu nutzen, arbeitet Carl Zeiss derzeit an der Ausweitung der intraoperativen Strahlentherapie auf die Behandlung von Wirbelsäulenmetastasen, Tumoren des Gastrointestinaltraktes, der Haut oder der Vaginalwand. In diesem Zusammenhang wurde Dr. Tina Reis, Assistenzärztin für Strahlentherapie und Radioonkologie an der Universitätsmedizin Mannheim, während der Eröffnungsveranstaltung der Jahrestagung mit dem DEGRO Innovationspreis ausgezeichnet. Sie erhielt den Preis für ihre Erforschung der intraoperativen Einmalbestrahlung in Kombination mit der Kyphoplastie bei Wirbelsäulenmetastasen. Bei dem innovativen Verfahren wird der

Tumor direkt im Wirbelkörper bestrahlt, der anschließend mit eingespritztem Knochenzement stabilisiert wird. „Das Stützen des Wirbelkörpers lindert umgehend die Schmerzen. Gleichzeitig bekämpft die gezielte intraoperative Bestrahlung (IORT) effektiv den Tumor und verhindert dessen Wiederauftreten, ohne umliegende Risikoorgane wie das Rückenmark unnötig zu belasten“, so die Preisträgerin. „Durch die signifikante Schmerzreduktion erhöht die Kypho-IORT die Lebensqualität von Patienten deutlich. Der Eingriff verlängert sich zwar auf 90 Minuten. Dafür entfällt eine mehrwöchige Nachbestrahlung und die Chemotherapie kann umgehend nach der Operation eingeleitet werden.“ Erste Behandlungen in der Pilotphase haben gezeigt, dass das kombinierte chirurgisch-strahlentherapeutische Verfahren sehr gut umsetzbar ist und ohne schwerwiegende operative Komplikationen durchführbar ist. Ebenfalls mit einem DEGRO Preis ausgezeichnet wurde Dr. Elena Blank, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsmedizin Mannheim, für ihre Dissertation zur Erfassung der Lebensqualität und der Spätfolgen der Patientinnen nach der intraoperativen Radiotherapie des Mammakarzinoms.



Abb. 1: Die Referenten mit den glücklichen DEGRO-Preisträgerinnen (v.l.n.r.): Dr. Florian Würschmidt (Facharzt der Radiologischen Allianz Hamburg), Prof. Frederik Wenz (Direktor der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie am Universitätsklinikum Mannheim und Leiter der internationalen TARGIT-A-Studie in Deutschland), Dr. Tina Reis (Assistenzärztin für Strahlentherapie und Radioonkologie an der Universitätsmedizin Mannheim), Dr. Stefan Krämer (Leiter des Brustzentrums an der Universitäts-Frauenklinik Köln) und Dr. Elena Blank (Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsmedizin Mannheim).
Quelle: Carl Zeiss