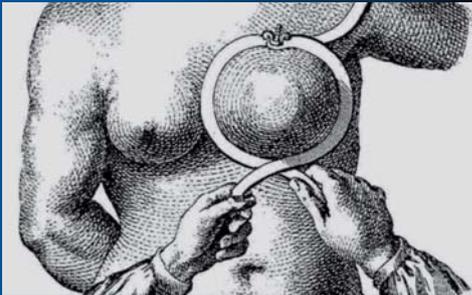


# Mammakarzinom *im Wandel*

## Brustkrebs 2012/2013

Aktuelle Standards und die Entwicklung von neuen Sichtweisen und Therapieprinzipien.\*

Von Prof. Dr. Christoph Lindner



Radikale Operation (18. Jahrhundert)



Abb. 1 bis 3: Pioniere der Brustkrebsbehandlung: William S. Halsted / USA (l.), George T. Beatson / Schottland (m.) und Stephen Paget / England (r.) (um 1895)

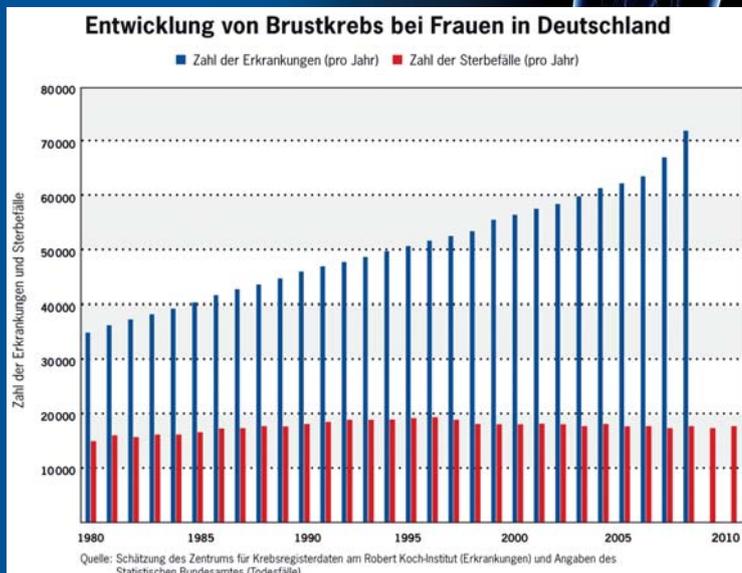
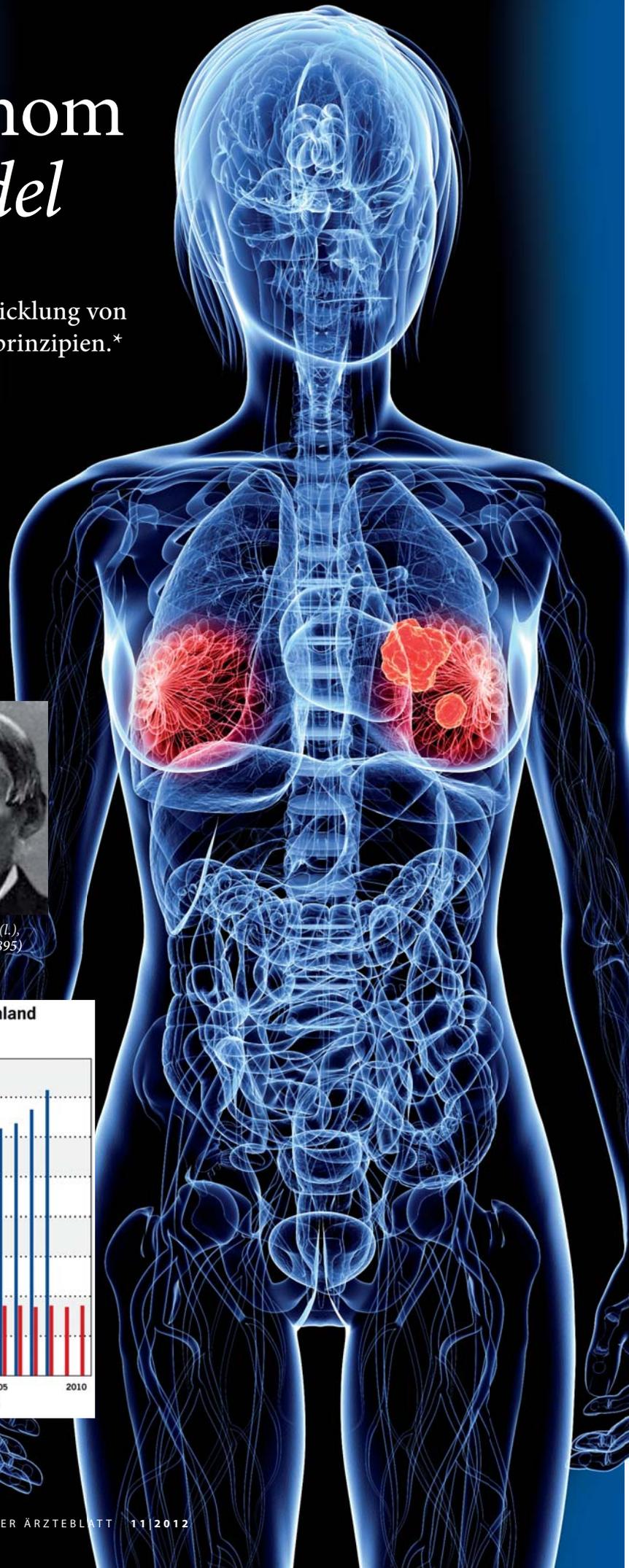


Abb. 4: Brustkrebsdiagnosen (Neuerkrankungen) in Deutschland in den letzten 30 Jahren (mit freundlicher Genehmigung der Frankfurter Allgemeinen Zeitung, Sonderbeilage 2012)

Brustkrebs ist der häufigste maligne Tumor der Frau. Fortschritte in der Frühdiagnostik und ein erweitertes Spektrum adjuvanter therapeutischer Möglichkeiten haben die Heilungsrate signifikant verbessert. Im Fokus stehen heute Erkenntnisse über unterschiedliche Tumorbio- und Ansätze einer individualisierten Therapie, indem Charakteristika der einzelnen Tumorerkrankung zur Auswahl einer wirksamen Behandlung führen. Diese auch als „personalisiert“ bezeichnete Brustkrebstherapie 2012/2013 spiegelt die aktuelle Sichtweise der Onkologie und eine historische, mit Personen verknüpfte Entwicklung wider. Es soll dieser Bogen hin zu neuen Trends in Diagnostik und primärer Therapie des Mammakarzinoms in einem Überblick (und mit einem Seitenblick auf Hamburg) dargestellt werden.

## Rückblick: Pioniere der Brustkrebstherapie

Die Konzepte der Brustkrebstherapie werden seit jeher von drei Problemfeldern bestimmt:

1. Suche nach bestmöglicher Operation des Tumors mit dem Ziel der sicheren Sanierung und der geringen Traumatisierung der Patienten,
2. Überprüfung medikamentöser („adjuvanter“) Anschlusstherapien zur Verhinderung einer Metastasierung,
3. Kampf gegen die Unheilbarkeit einer Metastasierung.

Diese wesentlichen Fragestellungen lassen sich nahezu zeitgleich auf bestimmte Personen der Medizingeschichte des 19. Jahrhunderts zurückführen. Es ist frappierend, dass die Grundsätze der Thesen dieser Ärzte heute noch oder wieder aktuell sind.

Um 1890 entwickelte der amerikanische Chirurg William S. Halsted (geb. 1852), beeinflusst u. a. von dem deutschen Chirurgen Richard von Volkmann (geb. 1830) aus Halle, eine aggressivere Operationsmethode, um Brustkrebs zu heilen (Abb. 1). Weil häufig Tumorrezidive an gleicher Stelle der erkrankten Brust auftraten, führte Halsted die radikale Mastektomie ein, welche die Entfernung der Brustdrüse mit Brustmuskel und umgebenden Lymphknotenarealen beinhaltete (in Deutschland nach J. Rotter/Berlin auch als Rotter-Halsted-Mastektomie bezeichnet). Die Vorstellung, dass eine Tumorausbreitung zentrifugal fortschreitet und eine radikale operative Primärtherapie die Heilungschance erhöht, bestimmte als „Halsted-Doktrin“ fast 100 Jahre die onkologische Medizin.

1895 fand der schottische Chirurg George T. Beatson (geb. 1848) einen Zusammenhang zwischen operativer Entfernung der Eierstöcke und Remission von Brustkrebs und seiner Absiedlungen. Er legte (unbewusst) einen frühen Grundstein für das endokrine Therapiekonzept des hormonell abhängigen Mammakarzinoms (Abb. 2).

Zeitgleich entwickelte der Engländer Stephen Paget (geb. 1851), unter Beeinflussung des österreichischen Arztes Ernst Fuchs, eine Theorie zur Brustkrebsmetastasierung, die besagte, dass wandernde Tumorzellen sich wie Samen bestimmte Organe als Nährboden suchen. Er nannte dieses „seed and soil-Theorie“ (Abb. 3).

120 Jahre später spielt das Gedankengut dieser drei Pioniere in der aktuellen Theorie und Praxis der Brustkrebsbehandlung wieder eine wesentliche Rolle: Die Radikalität der primären Brustkrebsoperation, die anschließende (gezielte) Systemtherapie und das Verhindern bzw. das Verstehen der Brustkrebsmetastasierung stehen im Fokus der klinischen Forschung, die sich zudem der Erkenntnis widmet, dass es nicht DIE Brustkrebsart, sondern verschiedene, unterschiedlich zu behandelnde Brustkrebsarten gibt.

## Epidemiologie: Jede neunte Frau ist betroffen

Brustkrebs ist die häufigste bösartige Erkrankung der Frau und nach Lungenkrebs die zweithäufigste Krebs-Todesursache. Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gibt es weltweit jährlich zirka 1,4 Million Brustkrebs-Neuerkrankungen und es versterben zirka 500.000 Frauen. Jede achte bis neunte junge Frau muss damit rechnen, ein Mammakarzinom zu entwickeln. Brustkrebs

tritt früher auf als die meisten onkologischen Erkrankungen des Erwachsenenalters: Die Hälfte der Betroffenen erkrankt vor dem 65. Lebensjahr und jede zehnte vor dem 45. Lebensjahr. Die Zahlen der Krebsregister zeigen für Deutschland zirka 72.000 neu diagnostizierte Fälle pro Jahr, die höchsten altersstandardisierten Erkrankungs-raten finden sich in Hamburg und Schleswig-Holstein, in der Hansestadt zirka 2.000 Neuerkrankungen. Seit es statistische Erfassungen der Erkrankungs-raten gibt, zeigt sich eine Zunahme der Brustkrebsfälle in den westlichen Industrienationen: In Deutschland werden aktuell etwa doppelt so viele Brustkrebsfälle erfasst als vor 30 Jahren (Abb. 4). Die Ursachen dieses Anstiegs sind vielfältig. Neuere Hypothesen sehen auch Umweltfaktoren involviert, z. B. Industriechemikalien und Pestizide, die als „endocrine disruptors“ hormonabhängige Organsysteme wie die weibliche Brustdrüse kanzerogen beeinflussen. Als etabliert (für die hormonabhängige Mehrzahl der Brustkrebs-erkrankungen) gelten ursächlich der Einfluss der demografischen Verschiebung (Alter als größter Risikofaktor für eine Krebserkrankung) sowie soziologische und gesellschaftliche Veränderungen.

Pathophysiologisch lassen sich diese Faktoren mehrheitlich durch einen östrogendominierten, proliferationsfördernden Hormoneffekt auf die Milchgangszellen der weiblichen Brustdrüse erklären, welcher einer mutationsbedingten Kanzerogenese Vorschub leistet. So sind niedrigere Geburtenrate, späterer Zeitpunkt der ersten Schwangerschaft und verkürzte Stillzeit ebenso zu nennen wie (alimentär bedingt) früher einsetzende Pubertät und (natürlicherweise oder exogen bedingt) später einsetzende Menopause. Seit in der Studie der „women's health initiative“ (WHI) der Zusammenhang zwischen der postmenopausalen Hormonsubstitution und der Mammakarzinom-Inzidenz belegt wurde, fiel die unkritische Einnahme entsprechender Hormonpräparate in Europa und den USA drastisch ab, und es konnte eine Abnahme der Brustkrebshäufigkeit in der entsprechenden Altersgruppe gezeigt werden. In diese Kausalität passen auch Faktoren wie Übergewicht und Bewegungsmangel. Es wird geschätzt, dass in Europa zirka 30.000 Brustkrebsneuerkrankungen jährlich im Zusammenhang mit einer Adipositas auftreten.

Positiv ist die kontinuierlich ansteigende Heilungsrate nach Brustkrebs-erkrankung: Die Fünf-Jahres-Überlebensrate in Deutschland stieg zwischen 1980 und 2005 von 69 Prozent auf 81 Prozent, die altersstandardisierte Mortalitätsrate ist zwischen 2000 und 2010 um zirka zehn Prozent gefallen. Hierfür sind verbesserte therapeutische wie auch diagnostische Möglichkeiten entscheidend gewesen.

## Diagnostik: Früherkennung entscheidend

Die Mammografie wurde, nachdem vor 100 Jahren der Berliner Chirurg A. Salomon erstmals mittels Röntgenstrahlen Brustkrebstumoren an Mastektomiepräparaten darstellen konnte und dieser Untersuchung ihren Namen gab, als diagnostische Methode in den 1960er und 1970er Jahren eingeführt – und gilt auch heute noch als Goldstandard. Im Vergleich zur Strahlenexposition in den Anfangsjahren ist mit der digitalen Technik die Strahlendosis auf weniger als fünf Prozent der damaligen Größenordnung gesenkt worden. Dennoch ist medizinisch wie auch gesetzlich eine strenge Indikationsstellung notwendig – insbesondere bei jüngeren Frauen, bei welchen die Strahlenbelastung als risikoträchtiger und gleichzeitig die Aussagekraft der Mammografie aufgrund der höheren (bindegewebigen) Brustgewebisdichte als eingeschränkt anzusehen ist. Die Sonografie der Mamma ist eine hervorragende Ergänzung, zirka 80 Prozent aller Läsionen sind im Ultraschall erkennbar. Die Kernspintomografie der Brust (MR-Mammografie) gilt als das sensitivste Verfahren, hat jedoch Nachteile hinsichtlich der Kosten und Spezifität.

\* Prof. Dr. Hans-Joachim Frischbier zum 80. und Prof. Dr. Heinrich Maaß zum 85. Geburtstag gewidmet

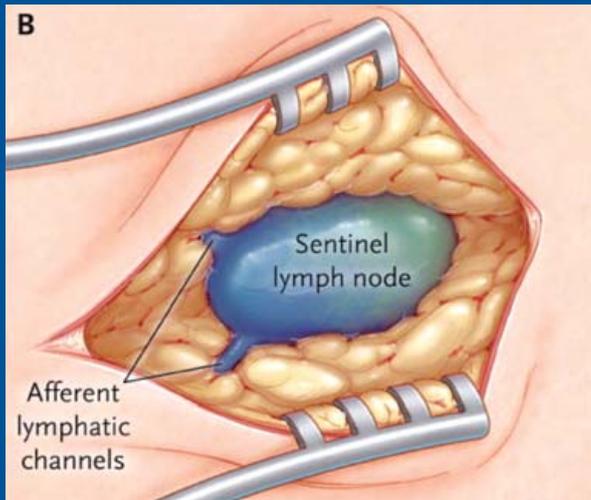


Abb. 5: Sentinel (Wächter) Lymphknoten axillär

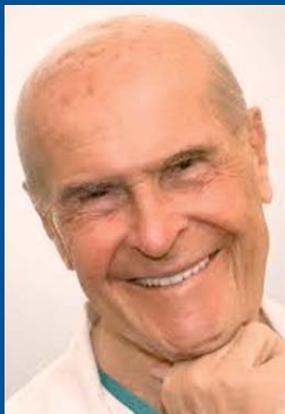


Abb. 6: Chirurg Umberto Veronesi (Italien) führte die brusterhaltende Operation ein (1972–1981) und war später u. a. italienischer Gesundheitsminister



Abb. 7: Chirurg Bernhard Fisher (USA) verantwortete die NSABP-Studien (1972–2005) und postulierte eine „systemische Sichtweise“ des Brustkrebses



Abb. 8: Biochemiker Axel Ullrich (Deutschland) klonierte den Wachstumsfaktor-Rezeptor HER2 und entwickelte den HER2-Antikörper Trastuzumab (1988)



Abb. 9: Internist Dennis Slamon (USA) wies eine HER2-Überexpression beim Mammakarzinom nach und setzte Trastuzumab erstmals ein (1993)

Die Mammografie wird seit über 30 Jahren als Screeningverfahren evaluiert. Zahlreiche Studien in verschiedenen Ländern sind überwiegend an einem mangelhaften statistischen Konzept gescheitert. In Deutschland war mehrere Jahrzehnte das so genannte graue Screening ein Begriff, der den Einsatz der Mammografie bei symptomlosen Frauen zum Zwecke der Früherkennung meinte, deren Kostenübernahme, aber auch Verträglichkeit mit dem deutschen Strahlenschutzgesetz jedoch ungelöst war. In Hamburg sind u. a. als Vorreiter der Mammografie zu nennen: In der Klinik (z. B. mit einer Hamburger Mammografiestudie in den 1980er Jahren) H.-J. Frischbier und seine Mitarbeiterinnen I. Schreer, M. Bernauer und D. Schrader und in der Praxis W. Lammers mit T. Birtel und M. Schofer sowie A. Bittrich und J. Lübbering-Schmidt.

Seit 2005 ist in Deutschland das gesetzliche Mammografie-Screening eingeführt. Als Nachteil gilt, dass klinische und sonografische Untersuchungen nicht eingeschlossen sind (diese kommen erst bei Auffälligkeiten und nach erneuter Einladung zum Einsatz), und dass die Altersgruppen unter 50 Jahren sowie über 70 Jahren nicht berücksichtigt werden. Hierfür gibt es ökonomische und wissenschaftliche Begründungen (der größte diagnostische Effekt ist in der Altersgruppe 50 bis 70 Jahre nachgewiesen). Es bedeutet jedoch, dass ein wesentlicher Anteil von Brustkrebskrankungen durch das gesetzliche Screening nicht erfasst werden kann, da zirka 40 Prozent der Mammakarzinome vor dem 50. Lebensjahr oder nach dem 70. Lebensjahr auftreten. Trotz dieser Kritikpunkte zeigen Langzeitanalysen eine signifikante Verbesserung der Brustkrebsheilungsraten durch das Screening. In Deutschland werden entsprechende Daten nicht vor 2018 vorliegen. Es konnte bereits eine Halbierung des Anteiles größerer Tumoren (T2) von zirka 40 Prozent auf zirka 20 Prozent nachgewiesen werden. Die Empfehlungen zur bildgebenden Brustkrebsfrüherkennung werden sich weiterentwickeln. Neuere Studien zeigen, dass die Mammografie effektiver ist, wenn sie individualisiert, d. h. risikobezogen eingesetzt wird („personalized breast screening“).

## Operation: Weniger ist mehr

Zu 70 bis 80 Prozent kann bei einer Brustkrebskrankung die Brust erhalten bleiben, in 20 bis 30 Prozent ist dies nicht möglich (Tumorgroße, Multizentrität) oder wird von der Patientin nicht gewünscht. Unter Beachtung der Kontraindikationen ist es gesichert, dass die brusterhaltende Therapie inklusive der obligaten Nachbestrahlung keine Beeinträchtigung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur radikalen Operation zeigt. So wurde die historische „Halsted-Doktrin“ klinisch-wissenschaftlich widerlegt. Verlaufsdaten über einen Zeitraum von 30 Jahren belegen die Sicherheit der Brusterhaltung. International waren entscheidend die Arbeitsgruppe um Umberto Veronesi (Mailand) (Abb. 6) sowie in Hamburg Klaus Thomsen, Hans-Joachim Frischbier und Hans-Egon Stegner an der klinischen Einführung der brusterhaltenden Therapie beteiligt.

Ein grundsätzliches Prinzip der onkologischen Chirurgie solider Tumoren ist die Mitentfernung der Lymphknoten des unmittelbaren Lymphabflussgebiets, beim invasiven Brustkrebs in der Achselhöhle. Ziel der Lymphonodektomie war bisher die prognostische Einstufung der Erkrankung (Lymphknoten tumorfrei versus befallen), aber auch die Hoffnung auf eine kurative Maßnahme. Die Tatsache, dass die Axilla-Operation einen Hauptteil der Morbidität der Primäroperation ausmacht und inzwischen durch Frühdiagnostik der überwiegende Teil der Patienten keine befallenen Lymphknoten aufweist (nodal-negativ), führte in Ableitung aus der Melanom-Chirurgie zur Einführung des Wächterlymphknoten-Konzeptes: der axillären Sentinelbiopsie. Diese ist heute bei präoperativ unverdächtigem Axillastatus (keine suspekten vergrößerten Lymphknoten = cN0) der Standard und ersetzt die radikale axilläre Lymphonodektomie bei histologisch negativen Wächterlymphknoten (pN0) (Abb. 5). Dies betrifft zirka 60 bis 70 Prozent der erkrankten Frauen. Eine jüngste spektakuläre Ent-

wicklung ergibt eine 2012 publizierte prospektive Studie, die zeigte, dass bei brusterhaltender OP und Nachbestrahlung der Verzicht auf eine systematische axilläre Lymphonodektomie auch im Falle von ein bis zwei befallenen Sentinellymphknoten keinen Überlebensnachteil und keine erhöhte Lokalrezidivrate erbrachte. Weitere 15 bis 20 Prozent aller Brustkrebspatientinnen könnten hiervon profitieren.

In den letzten Jahren wurde die operative Radikalität nochmals deutlich reduziert. Die Rate der Brusterhaltungen ist angestiegen, die geforderten Resektions-Sicherheitsabstände wurden abgesenkt und es zeigt sich ein schrittweiser Rückzug von der systematischen axillären Lymphonodektomie – auch weil der prognostische Wert des Lymphknotenstatus durch andere Parameter der Tumorbilogie ersetzt wird. Hieraus ergibt sich ein erheblicher Gewinn für unsere Patientinnen. Allerdings gilt weiterhin, dass die lokale Sanierung eines malignen Tumors Ziel jeder Primärtherapie sein muss. Zusätzlich wird meist eine adjuvante Nachbehandlung erforderlichlich.

## Adjuvante Therapie: Ungezielt und gezielt

Das fast ein Jahrhundert dominierende Halsted-Prinzip steigen der Heilungschancen durch radikalere Operationen wurde bereits in den 1920er Jahren durch den Engländer G. Keynes und in den 1950er Jahren durch den Amerikaner G. Crile angezweifelt. Die endgültige Abkehr fand erst in den 1980er Jahren statt: Bernhard Fisher (USA) stellte der „lokoregionären Ansicht“ eine „systemische Sichtweise“ gegenüber (Abb. 7). Er postulierte, dass in vielen Fällen Brustkrebs bei der Diagnosestellung bereits eine Erkrankung des gesamten Körpers ist und z. B. ein Lymphknotenbefall dieses signalisiert. Deswegen würde eine radikale Operation des Ursprungstumors nicht zur Heilungsverbesserung beitragen, vielmehr müsste eine Behandlung des Körpers erfolgen, d. h. der in den Blutkreislauf oder andere Organe abgewanderten Zellen. Diese Fisher-Hypothese war sowohl die Grundlage für die Einführung der brusterhaltenden Operation als auch der adjuvanten Chemotherapie, welche nun seit über 30 Jahren als Standard zur primären Brustkrebstherapie gehören. Beide epochalen Entwicklungen wurden maßgeblich durch die (zusätzlich auch die Ära der prospektiv-randomisierten Studien begründenden) National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project-Trials in den USA in den Jahren 1975 bis 2002, die von B. Fisher geleitet wurden, wissenschaftlich untermauert und haben die onkologische Medizin entscheidend beeinflusst.

Der aktuelle Standard der adjuvanten Brustkrebs-Chemotherapie besteht in einer Kombination aus Anthrazyklinen und Taxanen, ein favorisiertes Schema sind vier Zyklen Epirubicin/Cyclophosphamid (EC) in dreiwöchigem Abstand (q3w) gefolgt von zwölf Zyklen Paclitaxel in einwöchigem Abstand (q1w), welches eine gewisse Dosisdichte bei relativ guter Verträglichkeit aufweist. Bei Risikokonstellationen (hoher Lymphknotenbefall  $\geq 4$  und aggressive Tumorbilogie) sind dosisdichte und dosisintensivierte Protokolle wie das ETC-Schema (q2w) eine Option. Eine myeloablative Hochdosis-Chemotherapie hat keinen Stellenwert mehr. Meta-Analysen der adjuvanten Chemotherapie zeigen über alle Stadien und Altersgruppen hinweg eine Zehn-Jahres-Mortalitätsabsenkung von einem Drittel ( $\geq 30$  Prozent).

Das Problem der adjuvanten Chemotherapie besteht darin, dass keine zielgerichtete Behandlung von Tumorzellen möglich ist. Die Auswahl der Patienten, die für eine Chemotherapie in Frage kommen, ist bisher unsicher. Eine Indikation, die sich ausschließlich aus Prognosefaktoren ableitet (wenn jede Patientin mit einer ungünstigen Prognose behandelt wird), ist nicht optimal, da Prognose nicht gleichbedeutend ist mit Prädiktion, d. h. der Wirksamkeit einer Chemotherapie.

Ein historischer Meilenstein auf dem Weg zu einer gezielten onkologischen Therapie war die Einführung der endokrinen Behandlung des Mammakarzinoms. 1968 wurde durch den Amerikaner Elwood

Jensen (Abb. 10, S. 17) der nukleäre Östrogenrezeptor identifiziert und gezeigt, dass es rezeptor-positive und rezeptor-negative Tumoren gibt – wodurch die Beobachtung George T. Beatson 75 Jahre zuvor, dass in bestimmten Fällen eine Eierstockentfernung (Östrogenentzug) zur Teilremission führt, eine Erklärung fand. Nahezu gleichzeitig wurde das ursprünglich in der Kontrazeptionsforschung entwickelte Antiöstrogen Tamoxifen als hormonelle Therapieform gegen Brustkrebs erstmals durch die Engländerin M. Cole und den Amerikaner V. Jordan eingesetzt. Dies war ein entscheidendes neues Wirkungsprinzip: ein Medikament zur gezielten Brustkrebstherapie, das gesundes Gewebe nicht schädigt.

In Hamburg war die Arbeitsgruppe im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (H. Maass, G. Trams, W. Jonat) an der Umsetzung des endokrinen Konzepts beteiligt, u. a. auch in Kooperation mit E. Jensen. Die endokrine Therapie durch Tamoxifen und mittels der späteren Aromataseinhibitoren ist bis heute eine der wichtigsten Säulen der Behandlung. Während das Antiöstrogen Tamoxifen über die kompetitive Konkurrenz am Rezeptor die (endogenen) Östrogenmoleküle an ihrer Wirkung hindert, kommt es bei einer Inhibierung des Enzyms Aromatase zur Erniedrigung der Östrogenproduktion des Körpers – in beiden Fällen wird eine Hemmung der östrogen-induzierten Zellproliferation erreicht. Metaanalysen zeigen in der Gruppe der hormonrezeptor-positiven Mammakarzinome über 15 Jahre eine Sterblichkeitsabsenkung von zirka einem Drittel, nahezu identisch zu den Erfolgen der adjuvanten Chemotherapie – der Effekt einer chemoendokrinen Sequenztherapie ist noch deutlicher.

Ein weiterer Meilenstein für die adjuvante Brustkrebstherapie war 1985 die Identifizierung der zellulären Wachstumsfaktor-Rezeptoren (EGFR bzw. HER, human epidermal growth factor receptor). Es sind vier Typen (HER1-4) bekannt, die in verschiedenen Tumorarten mutiert vorliegen. Die klinische Translation erfolgte mit der Entwicklung eines monoklonalen Antikörpers (Trastuzumab), der sich gegen HER2 richtet. Dieser transmembranöse Rezeptor ist in 15 bis 20 Prozent der Mammakarzinome als Folge einer Mutation des auf Chromosom 17 lokalisierten Protoonkogens (Synonym c-erbB2) überexprimiert. HER2-positive Tumoren zeigen ein besonders aggressives Wachstum. Trastuzumab (Herceptin®) bindet an der zelloberflächigen Domäne des HER2-Rezeptors und verhindert dessen Dimerisierung und wachstumsfördernde Wirkung, es kommt zum Zelltod (Apoptose). An der Entwicklung dieses eine neue Ära eröffnenden „Target-Medikamentes“ waren der Amerikaner Dennis Slamon und der Deutsche Axel Ullrich (Abb. 8 und 9) entscheidend beteiligt. Nachdem zunächst bei Patientinnen mit Metastasen eine deutliche Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte, zeigte sich auch eine hochsignifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens bei der adjuvanten Anwendung des Antikörpers in Kombination mit einer Chemotherapie bei HER2-positiven Mammakarzinomen. Die Bedeutung der Identifizierung tumorspezifischer Merkmale wie HER2 und der Entwicklung von Target-Therapeutika wie Trastuzumab wird daran verdeutlicht, dass die in vielen Studien gezeigte schlechte Prognose HER2-positiver Erkrankungen durch die Anti-HER2-Therapie nach Datenlage in eine bessere Prognose verwandelt zu werden scheint im Vergleich zu HER2-negativen Mammakarzinomen. Weitere Anti-HER-Medikamente sind vielversprechend: Lapatinib, das HER1 und 2 blockiert, Pertuzumab, gegen HER1, 2 und 3 gerichtet, und T-DM1, eine Kombination von Trastuzumab und einem Zytostatikum.

## Subtypologie und Prognoseparameter

Die Erkenntnis der Unterschiede von östrogenrezeptor(ER)positiven (zirka 70 Prozent) und -negativen (zirka 30 Prozent) Brustkrebstumoren und die jüngere Entdeckung der Eigenschaft HER2-positiv (zirka 15 Prozent) wurden in einer Publikation in „Nature“ im Jahre 2000 neu

interpretiert, als Charles Perou (Abb. 11) mit molekulargenetischen Methoden verschiedene Brustkrebs-Untergruppen definierte. Durch Gen-Expressionsanalysen wurden vier Subtypen unterschieden:

**Luminal-Typ A** (hormonrezeptor-positiv mit niedriger Proliferationsrate), **Luminal-Typ B** (hormonrezeptor-positiv mit hoher Proliferationsrate), **HER2-Typ** (hormonrezeptor-negativ u. HER2-positiv) und **Basallike-Typ** (hormonrezeptor-negativ u. HER2-negativ = „triple negative“). Diese Differenzierung veränderte die Systematik. Die Umsetzung in den klinischen Alltag findet aktuell statt, es entwickelt sich ein neues „molekulares“ Konzept des Mammakarzinoms. Als Surrogatparameter für die genetischen Signaturen werden die immunohistochemischen Marker ER, PR, HER2 und Ki-67 akzeptiert (histologischer Phänotyp). Die Unterscheidung intrinsischer Tumortypen entspricht in einem anschaulichen Modell (Abb. 12) der hierarchischen Abfolge der normalen zellulären Brustdrüsen(gang)-Entwicklung: Ausgehend von einer (hormonrezeptor-negativen) omnipotenten Stammzelle über „basallike“ und HER2-positiven Progenitorzellen zu ausgereiften (hormonrezeptor-positiven) Luminalzellen. Als deutliches Signal erklärte die internationale Tagung in St. Gallen 2011 diese subtypologische Klassifizierung zur Leitschiene der adjuvanten systemischen Therapie.

Eine wichtige Rolle wird seither dem Proliferationsprotein KI-67 zugesprochen, welches in Kiel erstmals beschrieben wurde. Seine Expression während des Zellteilungszyklus und Abwesenheit in inaktiven Zellen ergibt eine enge Korrelation zur Tumorproliferationsrate, wobei der seit St. Gallen determinierte (und auf nur einer Studie basierende) Grenzwert von 14 Prozent nicht unumstritten ist. Hierdurch erfolgt aktuell die Unterscheidung zwischen Luminal A und B Typus und führt zu einem Paradigmenwandel. So kann in manchen Fällen einer Brustkrebserkrankung vom Typ Luminal A trotz metastatischen Lymphknotenbefalles (pN1) auf adjuvante Chemotherapie verzichtet werden (bis dahin undenkbar), weil ein deutlich hormonrezeptor-positiver und gut differenzierter (G1/2) Tumor als nur gering chemosensitiv gilt. Diese Vorgehensweise muss allerdings noch durch prospektive Studien validiert werden. Der Luminal B Typ bedarf einer gesonderten Risikoabschätzung (siehe unten) und zumeist einer adjuvanten Chemotherapie. Der HER2-positive Subtyp wird immer zusammen mit dem Antikörper Trastuzumab chemotherapeutisch nachbehandelt. Als prognostisch ungünstigstes Mammakarzinom gilt der „triple-negative“-Status (TNBC), der immer einer adjuvanten Chemotherapie bedarf. Neueste Genomanalysen zeigen eine noch größere Anzahl an Subtypen wie auch Differenzierungen in der TNBC-Gruppe, so dass wir uns wohl erst am Anfang dieser Entwicklung befinden. Eine technisch mögliche, sehr viel weitergehende Krebsgenom-Analyse, wie sie ganz aktuell („Nature“ 10/2012) in einer großen Studie des „Cancer Genome Atlas Network“ in den USA erfolgte, ist zurzeit noch in seiner klinischen Anwendung begrenzt, da die entsprechenden differenzierten „Behandlungswerkzeuge“ fehlen. Obgleich in der aktualisierten S3-Leitlinie 2012 noch nicht als eindeutige Empfehlung formuliert, ist davon auszugehen, dass die Subtypologie („intrinsic taxonomy“) des Mammakarzinoms einen besseren Ansatz zur prognostischen und prädiktiven Differenzierung darstellt, als es die traditionelle TNM-Klassifikation ermöglicht. Anstelle einer rein deskriptiven anatomischen Charakterisierung des Tumors nach Größe oder Lymphknotenstatus erfolgt die Einschätzung anhand von Biomarkern, also (tumor-)zellulären Produkten, die messbar sind – wie u. a. Östrogenrezeptor, HER2-Überexpression, KI-67-Gehalt. Ein Problem ist, dass in großen onkologischen Therapiestudien diese Diversifizierung bisher nicht berücksichtigt wurde, und daher viele Therapiestandards hinsichtlich der nun erkannten biologischen Heterogenität des Mammakarzinoms neu geprüft werden müssten. Eine zunehmende Differenzierung macht aber den Anteil studiengerechter Patienten statistisch unzulässig klein. Ein anderes Problem liegt in der intratumoralen Heterogenität, d. h. auch die jetzige Sichtweise ist angesichts der unterschiedlichen Tumorzell-Klone innerhalb eines Krebstumors vermutlich zu simplifiziert.

Ein weiterer Ansatz der Brustkrebs-Prognoseeinschätzung ist die Erstellung eines diagnostischen Genexpressionsprofils (GEP) am Tumorgewebe, welches z. B. zur Differenzierung der Luminal-Typ B-Subklasse herangezogen werden kann. Der zurzeit gebräuchlichste kommerzielle Test ist Oncotype DX („21-gene recurrence assay“), der 16 Gene mit prognostischer Relevanz und fünf Referenzgene untersucht und im Ergebnis drei (Rückfall-)Risikogruppen klassifiziert. Der Test ist für hormonrezeptor-positive Mammakarzinome zugelassen. In den USA wird Oncotype DX bereits häufig in der Routine eingesetzt und führt in bis zu 20 Prozent zu Therapie-Umstellungen. Diese Beispiele zeigen, dass sich die klassische anatomische / deskriptive Pathologie zur prädiktiven Molekularpathologie erweitert hat, woraus ein Informationsgewinn resultiert und sich die Gewebeanalysen direkter auf die individuelle Therapieentscheidung auswirken. Gleichzeitig wird deutlich, dass auch in der Pathologie eine Subspezialisierung vorteilhaft und notwendig ist, um diesen Entwicklungen gerecht zu werden. Auch hierfür gab es in Hamburg Vorbilder: H. E. Stegner, heute T. Löning und A. Niendorf.

In der adjuvanten System-Therapie des Mammakarzinoms wird das Motto „one size fits all“ somit abgelöst von einer „tailored and targeted strategy“. Ein merklicher Effekt dieser neuen Sichtweise besteht in einem Rückgang des Einsatzes der Zytostatikabehandlung des primären Mammakarzinoms, nachdem noch vor fünf Jahren der Trend zu einer umfänglichen Anwendung der adjuvanten Chemotherapie bestand. Es muss jedoch festgestellt werden, dass die neuen zielgerichteteren Medikamente („-mabs“ und „-nibs“) auch „non-targeted Nebenwirkungen“ aufweisen (Abb. 13). Die Entwicklung einer personalisierten (besser: stratifizierten) Medizin betrifft nicht nur die medikamentöse Therapie, sondern zukünftig alle Bereiche der onkologischen Behandlung, d. h. die Diagnostik, die Operation und die Strahlentherapie.

## Strahlentherapie: Fester Bestandteil

Die Strahlentherapie ist Bestandteil der primären Brustkrebstherapie und hat ihren Einsatz sowohl nach brusterhaltender Operation (Standard beim invasiven Ca. und DCIS) als auch nach Mastektomie (in Risikofällen beim invasiven Ca.). Die Rate intramammärer Rezidive nach Brusterhaltung konnte so auf unter acht Prozent gesenkt werden, wobei eine Altersabhängigkeit besteht (Rezidiv-Risikofaktor: junges Alter). Eine Neuentwicklung stellt die intraoperative Radiotherapie (IORT) dar. Während der Primäroperation wird nach Entfernung des Tumors eine Strahlenquelle in die Wundhöhle und für 20 bis 40 Minuten eine 50kV-Röntgenbestrahlung appliziert (Abb.14). Eine internationale Studie (TARGIT A) zeigte, dass hierdurch der externe so genannte „Boost“ ersetzt werden kann, sich die Bestrahlungszeit postoperativ um eine Woche verringert und die Lokalrezidivrate gesenkt zu werden scheint (< 2 Prozent in fünf Jahren). Eine aktuelle Studie soll untersuchen, ob in geeigneten Fällen (risikoarmes Patientenkollektiv) auf die siebenwöchige Nachbestrahlung gänzlich verzichtet werden kann, wenn die intraoperative Bestrahlung angewendet wird. Diese TARGIT-E-Studie wird zurzeit auch in Hamburg am Diakonieklinikum Hamburg, am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und am Krankenhaus Jerusalem durchgeführt.

Um die zusätzliche Bestrahlung des Lymphabflussgebiets gibt es seit Jahrzehnten kontroverse Diskussionen. Aktuell wird eine großzügigere Indikation empfohlen, weil hierdurch nicht nur lokale und lokoregionäre Rezidive, sondern auch Todesfälle durch Metastasierung vermieden werden können. In Metaanalysen ergab sich, dass die durch Strahlentherapie erzielte Vermeidung von vier Lokalrezidiven einen metastasierten Todesfall verhindert. Eine tumorbiologische Interpretation dieser Daten liegt u. a. darin, dass lokalrezidive Tumorzellen mit höherem metastatischem Potenzial enthalten. Dies ist ein Hinweis darauf, dass einer sicheren lokalen Sanierung der Brustkrebserkrankung doch eine Bedeutung für die Heilung zukommt, womit ein Teilaspekt der Halsted-Doktrin eine Renaissance erfährt.

Doch weder die historische Halsted-Theorie der vornehmlich lokalen Erkrankung noch die jüngere Fisher-Hypothese der primär systemischen Erkrankung sind in der Lage, schlüssig zu erklären, warum in bestimmten Fällen die lokale Kontrolle bzw. Verhinderung eines Lokalrezidives eine Bedeutung für die Heilung hat.

Eine Antwort könnte eine neue Interpretation von Pagets „seed and soil“-Theorie geben: Nach einem „self-seeding“-Modell sollen Tumorzellen bzw. „circulating tumor cells“ (CTCs) nicht nur die Eigenschaft haben, in distante Organe zu metastasieren, sondern auch multidirektional aus der Peripherie zurück das Ausgangsorgan zu besiedeln. Nach dieser Hypothese wären Lokalrezidive als (retrograde Fern-) Metastasen zu verstehen. Diese Theorie könnte die häufig veränderte Tumorbiologie eines Rezidivtumors (z.B. Rezeptorverlust) erklären, wie auch den Effekt einer Bestrahlung, die möglicherweise das „Tumor Microenvironment“ so verändert, dass eine Rekolonisation wandernder Tumorzellen gestört wird, und über die Verhinderung eines Rezidivs (In Brust-Metastase) ein positiver Effekt auf das Überleben resultiert.

## Ausblick: Prädiktion und Kooperation

In der Onkologie setzen sich neue Sichtweisen durch. Ausschließlich organbezogene Ansätze (Brustkrebs, Eierstockkrebs etc.) werden abgelöst von der Erkenntnis, dass weniger der primäre Krebs-Entstehungsort, sondern die tumorbiologischen Eigenschaften dominierender Tumorzell-Klone prognose- und therapieentscheidend sind. So lassen sich unterschiedliche Brustkrebserkrankungen voneinander differenzieren. Die anatomisch orientierte TNM-Klassifikation gerät ins Hintertreffen angesichts der molekularen Techniken zur Bestimmung von Parametern, die eine individuelle Vorhersage des Krankheitsverlaufs, aber auch des Ansprechens auf bestimmte Therapieformen ermöglichen. Ungezielt wirkende Zytostatika werden von einer selektiveren Therapie ergänzt, wenn nicht abgelöst. Die Zeit der ausschließlich auf die DNA bzw. Zellteilung zielenden Chemotherapie scheint abzulaufen („old time cancer treatment“) und die Ära der auf die veränderte Tumorzellbiologie (Signaltransduktion, Proteinstoffwechsel) gerichteten Therapeutika angebrochen.

Prädiktion und Biomarker-stratifizierte Therapieverbesserungen sind das aktuelle Thema und zugleich die Erwartung an die Zukunft der Brustkrebsbehandlung. Zusammen mit einer möglicherweise noch optimierbaren Frühdiagnostik und mit der reduzierten Radikalität und Invasivität operativer Massnahmen führt das zu einer geringeren Patientenbelastung und zu einer wahrscheinlich noch steigerbaren Heilungsrate. Die zunehmende Komplexität onkologischer Behandlungskonzepte erfordert eine neue Qualität der Versorgungsstrukturen, z.B. die noch engere Zusammenarbeit der verschiedenen Fachrichtungen. In Deutschland hat sich mit der Senologie (Lehre von der weiblichen Brust, frz: le sein) ein fachlicher Spezialbereich entwickelt, der seinen Ausdruck in einer eigenen wissenschaftlichen Gesellschaft und in der flächendeckenden Gründung von Brustzentren, die überwiegend von der Deutschen Krebsgesellschaft zertifiziert sind, gefunden hat. Die Bezeichnung „personalisierte onkologische Therapie“, die international für diese differenzierten Ansätze steht, ist weniger gelungen: Wie in der Vergangenheit sollte auch in Zukunft eine personalisierte bzw. persönliche Medizin in der Onkologie im Vordergrund stehen, nämlich in Person der Patientin und „in persona“ der sie individuell betreuenden Ärzte.

Literatur beim Verfasser.

### Prof. Dr. Christoph Lindner

Agaplesion Diakonieklinikum Hamburg (DKH)  
Chefarzt Frauenklinik mit zertifiziertem Brustzentrum  
u. Gynäkologischem Tumorzentrum  
E-Mail: christoph.lindner@d-k-h.de



Abb. 10: Chemiker Elwood Jensen (USA) identifizierte den Östrogenrezeptor und legte den Grundstein für das endokrine Behandlungskonzept (1968)



Abb. 11: Genetiker Charles M. Perou (USA) definierte die Genexpressions-Subtypologie (2000)

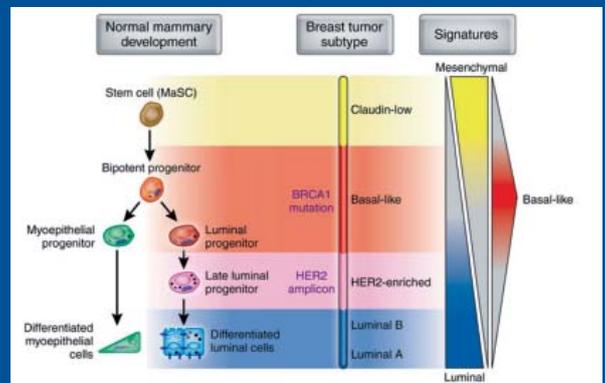


Abb. 12: Hierarchischer Stammbaum der Brustzell- bzw. Milchgang-Entwicklung und der korrelierenden malignen Entartung auf verschiedenen Differenzierungsstufen in unterschiedlichen Brustkrebs-Subtypen mündend (Prat u. Perou, Nature Medicine, 2009)

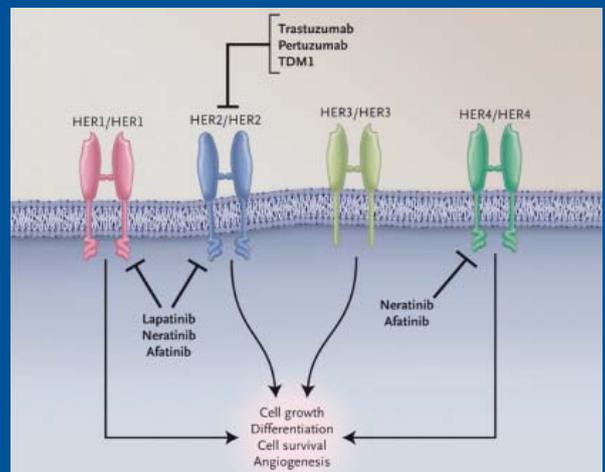


Abb. 13: Target-Onkologika gegen HER2-Rezeptoren: Monoclonal antibodies („-mabs“) und small molecules/tyrosinkinase inhibitors („-nibs“)



Abb. 14: Intraoperative Radiotherapie (IORT): Während der Primäroperation wird nach Entfernung des Tumors eine Strahlenquelle in die Wundhöhle und für 20 bis 40 Minuten eine 50kV-Röntgenbestrahlung appliziert