

4. COMBAT Meeting

18. und 19.11.2011 – München

Stories of Success
and Failure

Scientific Chairs

Prof. Dr. Nadia Harbeck, Köln

Prof. Dr. Achim Rody, Homburg

Prof. Dr. Manfred Kaufmann, Frankfurt

www.combating.de



Pressegespräch

17.11.2011 – München

Aus dem Labor in die Klinik und
wieder zurück • Erkenntnisse und
Ernüchterung in Sachen Brustkrebs

Referentinnen und Referenten

Prof. Dr. Nadia Harbeck, Köln

Prof. Dr. Achim Rody, Homburg

Prof. Dr. Anton Scharl, Amberg

Doris Schmitt, Radolfzell

Prof. Dr. Klaus Friese, München

Therapie bei Brustkrebs – aktueller Stand und Blick in die Zukunft

Bei der Brustkrebstherapie unterscheidet man heute zwei Situationen:

1. Therapie mit dem Ziel der völligen Beseitigung des Tumors (Heilung), bei Patientinnen, bei denen keine Tochtergeschwülsten vorliegen. Außer der Entfernung des Tumors in der Brust soll v.a. auch das spätere Auftreten von Metastasen durch eine Behandlung des gesamten Körpers verhindert werden (adjuvante Therapie)
2. Behandlung von Patientinnen mit Metastasen, bei denen die Kontrolle des Tumorwachstums im Vordergrund steht mit dem Ziel eines möglichst langen beschwerdefreien Überlebens bei möglichst geringen Nebenwirkungen der Behandlung.

Brustkrebs ist bei der Diagnose in den seltensten Fällen eine ausschließliche Erkrankung der Brust. In den meisten Fällen sind bei der Diagnosestellung zwar noch keine Metastasen vorhanden, aber bereits Tumorzellen über die Blutbahn in den Körper verteilt worden. Diese können in verschiedenen Organen jahrelang ruhen und bei ungünstiger Situation zu Metastasen heranwachsen. Das Ziel der Brustkrebs-Therapie ist deshalb einerseits, den Tumor durch Skalpell und Strahlentherapie zu entfernen und dabei die Brust und damit die Form des weiblichen Körpers so wenig wie möglich zu beschädigen. Gleichzeitig sollen Rückfälle und die Bildung von Metastasen durch Einsatz von im gesamten Körper wirkenden (systemischen) Medikamenten verhindert werden.

Moderne Behandlungskonzepte für Patientinnen mit Brustkrebs streben eine immer geringere Radikalität der Operation und gleichzeitig eine genau passende, auf die Eigenschaften des individuellen Tumors abgestimmte Therapie mit hoher Effektivität und möglichst geringen Nebenwirkungen an.

Brustkrebs-Therapie vor 30 Jahren

Bis in die 70er Jahre hinein war die Lehrmeinung vorherrschend, dass der Brustkrebs eine örtlich begrenzte Erkrankung sei. Unter dieser Vorstellung wurde die **erkrankte Brust und die angrenzenden Lymphknoten vollständig entfernt (radikale Mastektomie)**. Die Patientinnen wurden ohne weitere Therapien entlassen. Da selbst nach den radikalsten Brustkrebs-Operationen später häufig Rezidive und Metastasen auftraten, setzte sich die Erkenntnis durch, dass eine Krebserkrankung den gesamten Organismus betrifft. Deshalb wurde in Studien die **Chemotherapie** in der Behandlung von Patientinnen mit Brustkrebs untersucht, und es wurde festgestellt, dass diese Therapieform sogar dann wirksam ist, wenn noch keine Metastasen vorlagen (adjuvante Chemotherapie). Studien zeigten, dass dadurch mehr Patientinnen ihre Krankheit überlebten als ohne diese Therapien.

Gleichzeitig erkannte man, dass viele Brustkrebstumore in den Tumorzellen Östrogenrezeptoren aufwiesen. Diese Tumoren sind auf die Stimulation durch körpereigene Östrogene angewiesen. Antiöstrogene blockieren die **Östrogen-abhängige Wachstumsregulation**. Das erste derartige Medikament war Tamoxifen, das heute immer noch große klinische Bedeutung hat. Nach der Operation wird es für 5 Jahre eingenommen. Wir wissen heute, nachdem wir einen Nachbeobachtungszeitraum von über 15 Jahren überblicken, dass die Heilungsraten von Frauen mit Östrogenrezeptor-positivem Brustkrebs um ein Drittel verbessert werden, wenn diese Medikamente angewendet werden. Da diese „Anti-Hormon-Therapie“ nicht wie die Chemotherapie auf alle wachsenden Gewebe wirkt, sondern nur auf solche, die auf Östrogenstimulation angewiesen sind, sind die Nebenwirkungen nicht so eingreifend wie bei der Chemotherapie, auch wenn sie die Patientin oft sehr belasten: Die Nebenwirkungen entsprechen im Wesentlichen denen, die beim natürlichen Hormonentzug während der Wechseljahre auftreten. Es handelt sich dabei um die erste sogenannte „zielgerichtete“ Therapie, da sie gezielt bestimmte Eigenschaften der Tumorzellen angreift.

In den 80er Jahren wurde auch hinterfragt, ob bei Brustkrebs immer die gesamte Brust entfernt werden muss. Zunächst in Studien wurde erst bei sehr kleinen, später auch bei etwas größeren Tumoren (bis mehrere Zentimeter Durchmesser) nur der Tumor und das angrenzende Brustgewebe entfernt und der größte Teil der Brust erhalten. Die Studien zeigten, dass diese **brusterhaltende Operation** dann genauso sicher war wie die Entfernung der ganzen Brust, wenn sie mit einer Bestrahlung der operierten Brust kombiniert wurde.



Brustkrebs-Therapie vor 20 Jahren

In den 80er und 90er Jahren wurde als **Chemotherapie** vorwiegend Cyclophosphamid/Methotrexat/Fluorouracil (CMF) eingesetzt. In den 90er Jahren zeigte die Forschung, dass Chemotherapien, die Anthrazykline enthielten, wirksamer waren als CMF. Während die Chemotherapie zunächst erst nach der Operation eingesetzt wurde (**adjuvante Therapie**), ging man Ende der 90er Jahre dazu über, Chemotherapeutika bei großen Tumoren bereits vor der Operation einzusetzen (**neoadjuvante Therapie**). Dadurch gelang es in manchen Fällen, in denen eine Entfernung der gesamten Brust nötig schien, die Größe des Tumors so stark zu verkleinern, dass eine brusterhaltende Operation möglich wurde. Als Nebeneffekt kann dadurch sehr schnell beurteilt werden, ob ein Medikament gegen den Tumor wirksam ist.

Unterstützt durch die Chemotherapie und durch **Bestrahlung** wurde es möglich, bei Brustkrebs nicht mehr die ganze Brust abzunehmen. Brusterhaltende Operationen wurden im Lauf der 90er Jahre zum Standard, die Mastektomie wurde zur Ausnahme. Immer noch war allerdings die Entfernung zahlreicher Achsellymphknoten Standard.

Brustkrebs-Therapie vor 10 Jahren

Vor etwa 10 Jahren wurden **Taxane**, vorher bereits zugelassen für die Therapie des Eierstock-Krebs und des metastasierten Brustkrebs, als neue Klasse von Chemotherapeutika in der adjuvanten Behandlung des Brustkrebs eingeführt und brachten eine weitere Verbesserung der Heilungs- und Überlebensraten.

Erste Ergebnisse aus Langzeit-Nachbeobachtungen der präoperativen Chemotherapie lagen vor. Man begann zu unterscheiden, bei welchen Patientinnen eine Chemotherapie vor der Operation sinnvoll ist (**neoadjuvante Therapie**), abhängig von der Größe und Aggressivität des Tumors, vom Rezeptorstatus der Zellen, vom Lymphknotenbefall und weiterer Risikofaktoren.

Eine wesentliche Innovation war die Einführung einer weiteren zielgerichteten Therapie. Der **Her-2/neu-Rezeptor** wird von knapp 20% der Brustkrebstumoren im Übermaß an der Zelloberfläche gefunden (Überexpression). Diese Tumoren sind dadurch besonders aggressiv und haben eine ungünstige Prognose. Durch einen monoklonalen Antikörper (Trastuzumab) wird die wachstumsfördernde Wirkung dieses Rezeptors ausgeschaltet. Wenn man bei diesen Tumoren den Antikörper mit einer Chemotherapie kombiniert, wird die Heilungsrate fast verdoppelt. Da normale Körperzellen (mit Ausnahme der Herzmuskelzellen) auf die Funktion dieses Rezeptors kaum angewiesen sind, treten bedeutsame Nebenwirkungen fast nur am Herzen auf. Etwa jede fünfte Brustkrebspatientin kommt für eine Blockade des Her2Neu-Rezeptors durch den monoklonalen Antikörper in Frage.

Bei der Operation des Brustkrebs setzte sich – zunächst sorgfältig in Studien überprüft - die Technik des **Sentinellymphknotens** durch. Mehr als die Hälfte der Brustkrebspatientinnen hat bei der Diagnose gesunde, d.h. nicht durch Tumorzellen befallene Lymphknoten. Daher profitieren sie auch nicht von der Entfernung der Achsellymphknoten. Lymphknoten sind Filterstationen der Lymphflüssigkeit. Das „Sentinel-Konzept“ besagt, dass bei der Ausbreitung der Tumorzellen in die Lymphknoten erst die erste Filterstation (Sentinel- oder Wächterlymphknoten) befallen wird, bevor eine Ausbreitung in die nächste Filterstation erfolgt. Wenn der Sentinellymphknoten tumorfrei ist, muss man nicht mit einem Befall der anschließenden Lymphknoten rechnen, sie müssen also nicht entfernt werden. Daher wird heute bei mehr als jeder zweiten Brustkrebspatientin nur mehr der Wächterlymphknoten entfernt und die andere Achsellymphknoten belassen.

Brustkrebs-Therapie heute

Die adjuvante Brustkrebs-Therapie heute besteht – abhängig von den Eigenschaften des Tumors - aus

- Chemotherapie
- Monoklonalen Antikörpern zur Blockade von Her2Neu-Rezeptoren
- (meist) brusterhaltender Therapie und ggf. Wiederaufbau der Brust mit körpereigenem Gewebe
- Untersuchung des Wächterlymphknotens und möglichst zurückhaltende Entfernung von befallenen Achsellymphknoten
- Bestrahlung
- endokriner Therapie

Durch die modernen Therapiekonzepte, die für die meisten Patientinnen eine systemische Therapie vorsehen, um die Bildung von Metastasen zu verhindern, können bereits 90% der Frauen ihre Erkrankung über fünf oder sogar über zehn Jahre überleben.



Allerdings geschieht das zu dem Preis, dass manche Frauen eine systemische Therapie mit den entsprechenden Nebenwirkungen erhalten, die auch durch die Operation allein geheilt worden wären.

Derzeit sind wir noch nicht ausreichend in der Lage, die Patientinnen herauszufinden, die diese Therapie nicht bräuchten. Es gibt mehrere Ansätze, diesem Ziel näher zu kommen. Eines davon ist die Bestimmung von bestimmten Faktoren, die der Tumor produziert: **uPA/PAI1**. Studien haben gezeigt, dass bestimmte Tumoren mit niedrigen Werten eine gute Prognose haben und damit keine Chemotherapie brauchen. Deshalb wird dieser Laborwert heute in einigen Zentren bereits genutzt, um die therapeutischen Strategien anzupassen.

Gegenwärtig noch in klinischer Testung und noch nicht ausreichend zuverlässig ist die Bestimmung einer Anzahl von genetischen Faktoren des Tumors („Multigenarrays“) um damit die Aggressivität bzw die Notwendigkeit einer adjuvanten Chemotherapie zu bestimmen.

Neu hinzugekommen ist in den letzten Jahren ein medikamentöser Eingriff in die Fähigkeit des Tumors, neue Blutgefäße zu bilden. Ohne neue, eigene Blutgefäße kommt ein Tumor nicht über ein Wachstum von ca. 2 mm hinaus. Für diese Fähigkeit sind Proteine notwendig, die das Gewebe von bereits existierenden Blutgefäßen zur Teilung anregt (u.a. „**Vascular Endothelial Growth Factor**“ = **VEGF**). Eine Blockade des VEGF durch monoklonale Antikörper kann Tumoren daran hindern, Blutgefäße neu zu bilden. Hemmstoffe der Blutgefäß-Neubildung wurden bisher erst eingesetzt, wenn es zu einem Rückfall und zu Metastasen gekommen ist. In klinischen Studien wird jetzt untersucht, ob eine VEGF-Blockade bereits bei der Ersterkrankung sinnvoll sein könnte.

Ebenfalls in der Erprobung sind Substanzen, die in die Stoffwechselwege innerhalb der Tumorzelle eingreifen, die Gruppe der „**small molecules**“ („-nibs“). Etwa 40 „nibs“ sind derzeit in der klinischen Erprobung. Der Einsatz dieser Medikamente ist dadurch begrenzt, dass die Stoffwechselwege innerhalb des Tumors sich nicht grundsätzlich von dem Stoffwechsel in Nicht-Tumorzellen unterscheiden: Es ist noch nicht gelungen, small molecules zu finden, die ausschließlich auf die Tumorzelle wirken. Dadurch haben diese Medikamente teilweise erhebliche Nebenwirkungen. Derzeit klinische Bedeutung haben small molecules, die in den Signalweg des HER-2/neu Rezeptors eingreifen.

Kurz vor der Einführung in die Klinik stehen andere gegen die HER-2/neu-Rezeptoren gerichtete monoklonale Antikörper („nibs“). Diese haben entweder andere Wirkungen auf den Rezeptor als Trastuzumab, oder sie wirken als Träger von Zellgiften, welche sie gezielt in Tumorzellen einschleusen.

Brustkrebs-Therapie in der Zukunft

In den nächsten Jahren werden wir besser charakterisieren können, welche Patientinnen eine Chemotherapie brauchen und welche nicht, indem wir die Eigenschaften der Tumoren näher charakterisieren. Einen wesentlichen Beitrag dazu werden Untersuchungen der Genexpression von Tumoren darstellen. Das wird mancher Patientin die Chemotherapie ersparen.

Die operative Radikalität wird weiter abnehmen. So ist zu erwarten, dass künftig nicht bei jeder Patientin mit befallenen Sentinellymphknoten eine ausgedehntere Operation der Achselhöhle mit Entfernung weiterer Lymphknoten erfolgt. Bei welchen Patienten man darauf verzichten kann, muss aber noch in Studien weiter geklärt werden.

Wir werden weitere Medikamente erhalten, welche in spezifische Regulationsmechanismen eingreifen (zielgerichtete Therapien). Des wird erfolgen durch Blockade von Rezeptoren oder von intrazellulären Signalkaskaden Da Tumoren sich aber letztlich immer derselben Regulations- und Stoffwechselmechanismen bedienen, die auch in gesunden Zellen vorkommen, wird wohl nie ein „Ziel“ entdeckt werden können, das nur in Krebszellen vorkommt.

Ein Erfolg versprechender Weg ist, Zellgifte (Chemotherapie) an Träger zu koppeln, welche an ganz bestimmte Ziele in Tumorzellen binden und diese Gifte damit genau in die Zielzellen zu transportieren.

Auch die Blockade der Selbstreparatur der DNA von Tumorzellen wird eine Rolle spielen. Die ausbleibende Reparatur führt dann zur Selbstzerstörung der Tumorzelle.



Für diese Therapiekonzepte wird eine systematische Auswertung des Tumorgenoms und seiner Gen-Expression im Moment der Gewebeentnahme künftig eine bedeutende Entscheidungshilfe darstellen.

Eine noch detailliertere Analyse der Rezeptoren auf der Oberfläche der Tumorzellen und der Stoffwechselwege innerhalb der Tumorzellen wird dazu beitragen, Tumoren immer besser zu charakterisieren und neue Therapieformen zu entwickeln.

Die sich ändernden Behandlungskonzepte des Brustkrebs in den vergangenen 30 Jahren sind ein gutes Beispiel dafür, dass Forschung dazu beiträgt, eine Krankheit zu bekämpfen und gleichzeitig Radikalität und Nebenwirkungen immer weiter zurückzudrängen. Das Ziel unserer Forschung ist es, für jede einzelne Patientin das Richtige zu tun und alle anderen Behandlungsoptionen wegzulassen. Von diesem Ziel sind wir heute noch weit entfernt.

Prof. Dr. med. Anton Scharl, Amberg
Vorsitzender der Kommission Mamma der AG Gynäkologische Onkologie der DGGG und der DKG
Direktor der Frauenklinik am Klinikum Amberg