

@nference @mpact

28. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie | Stuttgart, 30. Oktober – 1. November 2008

Wissenschaftspreis

Zum dritten Mal vergibt die Deutsche Gesellschaft für Senologie ihren Wissenschaftspreis Seite 3



Key Note Lectures

Dr. A. Costa (Mailand), Prof. Dr. M. Gnant (Wien) und C. Clouser (Porsche Consulting) zu Gast bei der Jahrestagung Seite 3

Ausgabe Oktober 2008/3. Jahrgang

Sehr geehrte Damen und Herren, liebe Kolleginnen und Kollegen,

Prof. Hans H. Kreipe, Medizinische Hochschule Hannover, Tagungspräsident

Die Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie betont traditionell die Interdisziplinarität in der Behandlung des Mammakarzinoms. Entsprechend umfasst das Programmangebot der 28. Jahrestagung der Gesellschaft ein breites Spektrum von grundlagenorientierten wissenschaftlichen Vorträgen bis hin zu gesundheitspolitischen Foren.



Bei den biomedizinischen Fragestellungen stehen neben der Pathogeneseforschung vor allem die verbesserte Stratifizierung und Identifikation des hohen Risikos im Vordergrund. Mögliche Ansätze sind die Charakterisierung von Immortalität bedingenden Tumorstammzellen und die sogenannten „-omics“, die Gesamtprofile des pathologischen Genoms, der Proteinexpression und des Metabolismus erstellen. Beiden Themen ist jeweils eine Schwerpunktsitzung gewidmet.

Inwieweit diese Zukunftsperspektiven schon Eingang in die diagnostische Praxis finden, wird unter den Stichworten Translation und „Grundlagenforschung für den Kliniker“ diskutiert. Ob der Weg von der Pathologie über Typing, Grading und Staging hinaus zur Molekularpathologie in der alltäglichen, flächendeckenden Versorgungspraxis schon beschritten werden kann, soll diskutiert werden. Genexpressionsarrays wie Oncotype Dx oder Mammaprint versprechen eine präzisere Einordnung in die unterschiedlichen Risikokategorien. Dabei greift der Algorithmus eines dieser kommerziellen Systeme auf mehrere, seit langer Zeit in der Pathologie etablierte Marker wie Ki-67 (Proliferationsaktivität), Her2 oder die Steroidhormonrezeptoren zurück. Daher müssen die neuen Verfahren ihre Überlegenheit gegenüber einer standardisierten klassischen histopathologischen und im-

munhistochemischen Profilierung erst noch unter Beweis stellen. Häufig ist es nur die zentralisierte gegenüber einer dezentralen und nicht standardisierten Bestimmung, die zu scheinbar besseren prognostischen Informationen führt.

Daher bemüht sich die Pathologie bei einer dezentral organisierten flächendeckenden Versorgung mit neuen qualitätssichernden Instrumenten, wie Ringversuchen, eine verbesserte Standardisierung und erhöhte Reproduzierbarkeit bei der Bestimmung der tumorbiologischen Parameter des Mammakarzinoms zu erzielen.

Innovative Ansätze für Prognostizierung und Risiko adaptierte Therapie sind auf experimentelle und klinische Forschung angewiesen, die wesentlich durch den wissenschaftlichen Nachwuchs mitgetragen wird. Nachwuchsgruppen mit besonders herausragenden Befunden stellen ihre Resultate in einer gesonderten Sitzung „Best of the Best“ vor. Die zentrale Herausforderung einer angewandten Brustkrebsforschung wird in einem gesonderten Diskussionsforum unter der Schirmherrschaft des BMBF und der DLR erörtert.

Aufbauend auf einem besseren tumorbiologischen Verständnis der Pathogenese erwachsen neu Behandlungskonzepte, die sich mit Targettherapie, Antiangiogenese und Vakzinierungsstrategien gegen veränderte Oberflächenrezeptoren, wie Her2, befassen.

Daneben bilden die aktuellen Studienergebnisse in der neoadjuvanten Therapie und der hormonellen adjuvanten Therapie einen traditionellen Schwerpunkt.

Neue Entwicklungen der operativen Therapie, wie zur Sentinellymphknoten-dissektion oder primären und sekundären Brustrekonstruktion werden ebenfalls vorgestellt und diskutiert. Auch die Bildgebung und Strahlentherapie sind mit gesonderten Sitzungen zu aktuellen Fortschritten vertreten. Raum wird auch nicht onkologischen Problemen gegeben, indem Anlagestörungen und Entzündungen der Mamma in gesonderten Veranstaltungen thematisiert werden.

Mehrere Veranstaltungen beschäftigen sich mit den gesundheitspolitischen Rahmenbedingungen und Umgestaltungen in der Versorgungsstruktur des Mammakarzinoms. Auf die Implementierung von Leitlinien und den daraus resultierenden Zielkonflikt Qualität und Ökonomie oder Widersprüche zwischen Mammographie-Screening und Früherkennungsleitlinie soll gesondert eingegangen werden. Zwischenresümees zu eingeleiteten Strukturmaßnahmen, wie Qualitätssicherung in zertifizierten onkologischen Organzentren, und zum aktuellen Stand des Mammographie-Screenings sollen vorgenommen werden.

Mit der geschilderten Themenvielfalt präsentiert sich die Deutsche Gesellschaft für Senologie nach innen mit einem reichhaltigen Fortbildungs- und wissenschaftlichen Angebot und dokumentiert nach außen die Fruchtbarkeit eines Organ-fokussierten, umfassenden interdisziplinären Ansatzes in der Onkologie.

Aus dem Inhalt

Stellenwert und Technik der Duktoskopie

Dr. M. Hahn, PD Dr. R. Ohlinger ... S. 2

Insulin und insulinartige Wachstumsfaktoren (IGF) in der Onkogenese des Mammakarzinoms: Von translationaler Forschung zur Prävention

Prof. Dr. U. R. Kleeberg S. 3

Evidenz und Möglichkeiten der Lungen- und Lebermetastasen Chirurgie

Prof. Dr. S. Leinung S. 4

S3-Leitlinie – Interventionen

Prof. Dr. R. Schulz-Wendland S. 4

Sinkende Mammakarzinominzidenz als Folge reduzierter Verabreichung der peri- und postmenopausalen HT?

Prof. Dr. G. Emons S. 5

S3-Leitlinie – Mammographie

Prof. Dr. I. Schreer S. 5

Neue Aspekte bei der Sentinel-Node-Biopsie

Prof. Dr. T. Kühn S. 6

Bisphosphonate bei Mammakarzinompatientinnen: Nutzen und Risiko

Prof. Dr. T. Fehm S. 7

Passen epidemiologische Daten zur frühen Disseminierung von Tumorzellen?

Prof. Dr. D. Hölzel S. 9

Gensignaturen beim Mammakarzinom zur Prognoseabschätzung und Prädiktion – wo stehen wir?

Prof. Dr. A. Schneeweiss S. 10

Das erbliche Mammakarzinom: Operative Strategien zur Prävention und Therapie

Prof. Dr. M. Kiechle S. 11

Mammakarzinom in der Schwangerschaft

PD Dr. S. Loibl S. 12

Versorgungsdefizite bei Frauen außerhalb der Screening-Population

H. Schulte S. 13

Therapie mit Trastuzumab – schon alles bekannt?

Prof. Dr. J. Huober S. 15



Foto: © Stuttgart-Marketing GmbH

Prof. Hans H. Kreipe
Tagungspräsident

Stellenwert und Technik der Duktoskopie

Dr. Markus Hahn, Universitäts-Frauenklinik, Tübingen
PD Dr. Ralf Ohlinger, Universitäts-Frauenklinik, Greifswald

Die intramammäre pathologische Sekretion der Brustdrüse ist das einzige Symptom, das zurzeit noch nicht minimalinvasiv histologisch gesichert werden kann. Die Duktoskopie oder auch endoskopische Milchgangsspiegelung, könnte ein Weg sein, um diese Lücke in der Zukunft zu schließen.

Der aktuelle Standard zur histologischen Sicherung der pathologischen Sekretion mit intramammärer Genese ist die Duktektomie nach Urban (Blaufärbung des pathologischen Milchgangsystemes). Diese Methode stellt einen offenen, invasiven Eingriff in Vollnarkose dar, der relativ unselektiv ist. Dies liegt u. a. daran, dass die Visualisierung der intraduktalen pathologischen Vegetationen durch die Blaufärbung des Milchgangsystemes nur indirekt möglich ist. Bedingt durch die Verzweigung der Milchgänge endet diese Methode spätestens nach der zweiten Bifurkation in einer ungezielten „Konusbiopsie“. Ebenso ist es dem Operateur nicht möglich, den exakten Sitz der zu entfernenden Läsion in der Tiefe zu erkennen.

Anders verhält es sich beim Einsatz des Duktoskops. Die selektive Duktektomie unter direkter Visualisierung per Duktoskopie erlaubt es, intraduktale Vegetationen über einen Arbeitskanal zu markieren, und diese dann über kleinste Zugänge zu exstirpieren. Diese Technik, die zurzeit noch in Studien evaluiert wird und noch nicht in der klinischen Routine Anwendung gefunden hat, soll im Folgenden erklärt werden:

Indiziert ist der Eingriff ausschließlich zur Abklärung der intramammären Ursachen der pathologischen Sekretion. Nach Ausschluss einer extramammären Ursache (Abb. 1) sollte präoperativ

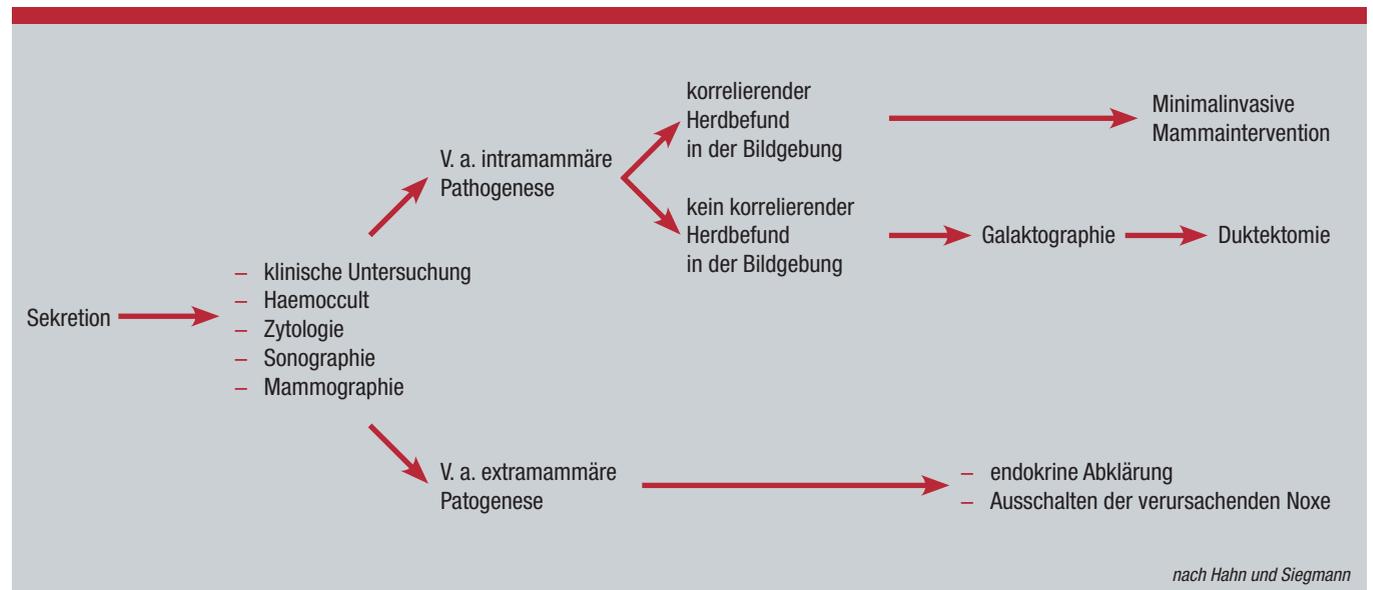


Abb. 1: Diagnostischer Algorithmus bei Sekretion der Brust

neben den Standardbildgebungen der Brust (Mammographie, Sonographie) auch die Galaktographie durchgeführt werden. Nach unserer Erfahrung ist der Stellenwert der Galaktographie nicht nur auf die reine Diagnostik intraduktaler Läsionen begrenzt, vielmehr visualisiert sie dem Operateur präoperativ den Verlauf des Milchgangsystemes und „führt“ ihn so exakt an die richtige Lokalisation. Die Galaktographiebilder stellen einen wesentlichen Beitrag der präoperativen Planung dar und sind während des eigentlichen Eingriffs im Operationssaal aufzuhängen.

Die selektive Duktektomie unter duktoskopischer Visualisierung führen wir am Universitäts-Brustzentrum Tübingen im Rahmen der internationalen Multizenterstudie zur Duktoskopie (Studienleiter PD Dr. R. Ohlinger, Universitäts-Frauenklinik, Greifswald, in Kooperation mit der AG MiMi der DGS) durch. Der Eingriff findet in Vollnarkose statt. Um zu Beginn der Operation den richtigen Milchgang zu identifizieren, wird eine Sekretion durch Druck provoziert. Danach dilatiert man den identifizierten Milchgang mit feinsten Hegarstiften, um den Tonus des M. sphincter papillae zu überwinden (Abb. 2). Dabei ist eine Via falsa zu vermeiden. Im Anschluss führt man, wie in Abbildung 3 zu sehen ist, das Duktoskop in den Milchgang ein (hier ein 0,9-mm-Duktoskop ohne Arbeitskanal des Herstellers Karl Storz). Durch Wasserdilatation, ähnlich der Hysteroskopie, wird eine klare Sicht möglich (Abb. 4). Erreicht man eine Bifurkation (sogenanntes „Pignose Sign“, da das Bild an eine Schweinenase erinnert), muss sich der Operateur im weiteren Verlauf für einen der beiden Milchgänge entscheiden (Abb. 5). Durch den sogenannten „Jet Stream“, ein Rückfluss

entfernt (Abb. 9). Um den Befund zu exstirpieren, wird ein halbkreisförmiger Areolarschnitt im caudalen Anteil nach Audretsch angelegt. Wir empfehlen dabei die Unterspritzung mit einem Prilocain-/Adrenalin-Gemisch, um die Präparation i. S. einer Hydrodissektion fast blutfrei durchführen zu können. Nach Freilegung des Markierungsdrahtes ist die selektive Duktektomie möglich. Ein typisches Milchgangspräparat zeigt Abbildung 10. Der Verschluss der Brust erfolgt in üblicher Weise.

Im Rahmen unserer Multizenterstudie wird zunächst die Durchführbarkeit der Duktoskopie untersucht. Daher ist eine offene Operation nach Drahtlokalisierung der entdeckten Befunde zur Korrelationsüberprüfung noch notwendig. Der Arbeitskanal des Duktoskops kann jedoch neben der Einführung des Markierungsdrahtes auch zur Histologiegewinnung mittels Biopsiezange oder als Zugang für einen Zytobrush genutzt werden. Weitere Studien werden notwendig sein, um auf die offene Operation verzichten zu können und die minimalinvasiven Möglichkeiten über den Arbeitskanal des Duktoskops zu evaluieren. Damit wäre die Lücke der minimalinvasiven Mammainterventionen geschlossen.



Abb. 2: © Dilatation des Milchganges mit Hegarstiften



Abb. 4: © Physiologischer Milchgang;
Abb. 5: © Pignose Zeichen (Bifurkation)



Abb. 3: © Einführen des Duktoskops

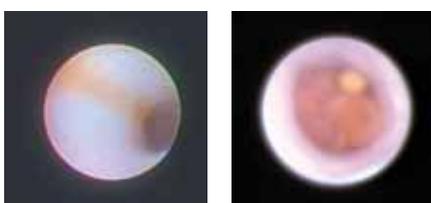


Abb. 6: © „Jet Stream“ = blutiger Rückfluss der Wasserdilatation;
Abb. 7: © Intraduktales Papillom unter direkter Visualisierung



Abb. 8: © Drahtmarkierung der intraduktalen Vegetation;
Abb. 9: © Entfernung des Duktoskops bei liegendem Markierungsdraht



Abb. 10: © Selektives Milchgangsexstirpat

PROGRAMM

Papilläre Mammatumoren
Freitag, 31. Oktober 2008
14.30–16.00, Raum: C 6.1

Technik und Stellenwert
der Duktoskopie
M. Hahn
R. Ohlinger

Insulin und insulinartige Wachstumsfaktoren (IGF) in der Onkogenese des Mammakarzinoms: Von translationaler Forschung zur Prävention



Prof. Dr. Ulrich R. Kleeberg, Hämatologisch-onkologische Praxis Altona, Hamburg

Schon seit den 1970er Jahren wird über Zusammenhänge zwischen dem Insulinstoffwechsel und Krebs spekuliert. Aber erst in jüngster Zeit ist man entscheidend weitergekommen.

Inzwischen ist belegt, dass die Steuerung des Insulinstoffwechsels bei Brustkrebs wie bei einer Reihe anderer Malignome (Prostata-, Colon-, Nieren-, Schilddrüsenkarzinome etc) gestört ist. Im Zentrum stehen Insulin und seine Verwandten, die insulinartigen Wachstumsfaktoren IGF I und II, deren Bindungsproteine sowie ihre Rezeptoren an der Zelloberfläche.

Epidemiologische Studien zeigen, dass Hyperinsulinismus und Insulinresistenzen, wie sie für Diabetes Typ II und Übergewicht typisch sind, aber auch physiologische Insulinspiegel sowie überexprimierte Insulin-Rezeptoren (IR) und deren Isoformen für das Krebswachstum eine bedeutende Rolle spielen. Insulin wurde als das fehlende Bindeglied zwischen Adipositas, Ernährungsweise, Bewegung und dem Mammakarzinom erkannt. Erhöhte Nüchterninsulinspiegel korrelieren signifikant mit einer 2-3-fach höheren Mortalität.

Inzwischen sind (mindestens) 4 IR bekannt: Der IR für Insulin, dessen fö-

tales Isomer (IR-A), das beim Erwachsenen dominierende Isomer IR-B und die Rezeptoren für IGF I (IGF-RI) und IGF II (IGF-RII). Dem IR-A kommt dabei eine kritische Rolle zu. Er ist beim Mammakarzinom hochreguliert, bildet zusätzlich noch Heterodimere, sog. Hybride mit IGF RI. Dies ist ebenfalls beim Mammakarzinom überexprimiert und bindet alle Liganden, neben Insulin auch IGF I und II. Deren Produkte, die Insulin-Rezeptor-Substrate (IRS) aktivieren, Kaskaden gleich, die Signaltransduktion und Transkription (STAT) mit dem Ergebnis vermehrter Proliferation, Metastasierung und einer Hemmung der Apoptose. Außerdem kommt es noch zu Kreuzreaktionen („cross talk“) zwischen den insulin- und den östrogen-abhängigen intrazellulären Aktivierungs- und Hemmwegen, derart, dass sich endokrine, parakrine und autokrine Signale gegenseitig ersetzen können. Wird z. B. der wachstumsstimulierende Effekt des Östrogens blockiert, übernehmen die Insuline die Signaltransduktion. Einer der

Gründe für die Entwicklung einer endokrinen Resistenz, z. B. von Tamoxifen oder Aromataseinhibitoren, ist die progrediente Hochregulation der Signalkaskade des Insulins.

Eine solche, bei Krebs im Vergleich zur gesunden Zelle enorm verbreiterte „Einflugschneise“, verbunden mit einer Zunahme hormoneller Signale, den Insulinen und den Geschlechtshormonen, gilt inzwischen als entscheidende Fehlregulation malignen Wachstums.

Der Insulinstoffwechsel kann aber durch unsere Lebensführung und bald auch pharmakologisch nachhaltig beeinflusst werden. Regelmäßige sportliche Betätigung verbunden mit einer Gewichtsabnahme, bei adipösen Patienten durch eine fettreduzierte und an rasch metabolisierten Zuckern arme Kost, mindert den Insulinspiegel und verbessert den Verlauf der Krebserkrankung entscheidend. Die Beobachtung, dass der günstige Effekt einer solchen Lebensführung, der durchaus dem einer adjuvanten endokrinen oder zytostati-

schen Therapie vergleichbar sein kann, insbesondere bei Östrogenrezeptor-negativen Brustkrebspatientinnen beobachtet wurde, unterstützt die kritische Bedeutung des Insulins.

Fast monatlich werden neue Studienergebnisse publiziert, die die Bedeutung der genannten Lebensführung unterstreichen.

Nachsorge bekommt damit einen neuen Aspekt, nämlich den Insulinstoffwechsel als therapeutisches Ziel. Statt nach Mikrometastasen zu forschen, gilt es, die Patientinnen beständig und nachhaltig zu motivieren. Im Verein mit einer somatischen und psychologischen Rehabilitation müssen wir den Wunsch, „selber etwas für die Genesung zu tun“, in die richtigen Bahnen lenken. Statt alternative und komplementäre Medizin zu schlucken, gilt es Bewusstsein für regelmäßige Bewegung und gesunde Kost zu schaffen.

Nicht zuletzt schont eine solche Lebensführung auch Kosten, aufgebracht von unserer Solidargemeinschaft. „Jetzt Aktiv“, ein Projekt der Hamburger und der Bremer Krebsgesellschaften, versucht hierzu den richtigen Anstoß zu geben.

PROGRAMM

Grundlagenforschung für den Kliniker - Basic Science Meets Clinic
Samstag, 1. November 2008
11.00-12.30, Raum: C 2.1

Insulin und insulinartige Wachstumsfaktoren (IGF) in der Onkogenese des Mammakarzinoms: Von translationaler Forschung zur Prävention
U. R. Kleeberg

Key Note Lectures (Donnerstag, 30. Oktober 2008, 11.15-12.45, Raum: C 2.1)



Der Porsche-Ansatz für schlanke Prozesse im Krankenhaus

C. Clauser (Bietigheim-Bissingen)

Cornelius Clauser ist seit 2002 bei der Porsche Consulting GmbH. Als Partner verantwortet er dort unter anderem die Aktivitäten im Gesundheitswesen.

Nach Wirtschaftsinformatik-Studium und MBA in Mannheim, Los Angeles und Manila war er fünf Jahre bei McKinsey & Company als Berater in der Automobilindustrie tätig.



Breast Cancer in Europe: Quo Vadis?

A. Costa (Mailand)

Dr. Alberto Costa schloss sein Studium 1976 ab. 1977 spezialisierte er sich auf das Fachgebiet klinische Onkologie und war seit 1979 als Onkologe an der Universität Genua tätig. 1980 wurde er zunächst als Assistenzarzt und später als Oberarzt an das „National Cancer Institute“ in Mailand berufen. Von 1992 bis Dezember 1993 war er stellvertretender wissenschaftlicher Direktor dieses Instituts. Von Januar 1994 bis Ende März 2000 war er Director of Scientific Communication and International Affairs am Europäischen Institut für Onkologie in Mailand. Derzeit ist er Direktor der European School of Oncology und Chefredakteur der Zeitschriften *The Breast* und *Cancerworld*.



Die Rolle der Bisphosphonate in der Onkologie

M. Gnant (Wien)

Univ.-Prof. Dr. Michael Gnant, gebürtiger Wiener, schloss 1994 seine Facharztausbildung ab, um danach für zwei Jahre am National Cancer Institute in Bethesda, USA, zu arbeiten. Im Jahr 2000 erfolgten seine Habilitation und bald darauf die Ernennung zum außerordentlichen Universitätsprofessor. 2004 erfolgte auch seine Berufung als Professor für Chirurgisch-experimentelle Onkologie an der Medizinischen Universität Wien. 2005 erhielt er den Forschungspreis der Österreichischen Gesellschaft für Senologie.

Wissenschaftspreis der Deutschen Gesellschaft für Senologie

Die Deutsche Gesellschaft für Senologie hat zum dritten Mal einen Preis für herausragende Arbeiten ausgeschrieben, die ein Gebiet des interdisziplinären Spektrums, das die Gesellschaft vertritt, behandeln.

Die Preise werden auf der 28. Jahrestagung im Rahmen der Eröffnungsveranstaltung am Donnerstag, 30.10.2008, 10.00-11.00 Uhr, überreicht. Die beiden Preisträger präsentieren ihre Arbeiten in Kurzvorträgen am Freitag, den 31.10.2008, in der Sitzung „Best of the Best“ (14.30-16.00 Uhr, Raum: C7).

Evidenz und Möglichkeiten der Lungen- und Lebermetastasen Chirurgie

Prof. Dr. Steffen Leinung, Chirurgische Klinik II, Universität Leipzig AöR

Bei Patientinnen mit hepatischen bzw. pulmonalen Metastasen eines Mamakarzinoms ist die erreichbare R0-Resektion die Voraussetzung für die Planung einer Leber- bzw. Lungenteilresektion [1]. Mit Verbesserungen der Resektionstechniken in den letzten 30 Jahren existiert zur chirurgischen Behandlung von kolorektalen Metastasen eine ausgezeichnete, zur chirurgischen Behandlung von Mamakarzinommetastasen eine gute Datenlage.

Im differentialdiagnostischen Management fraglicher Lungenrundherde kann die videoassistierte Thoraxchirurgie (VATS) eine klare histologische Abklärung mit R0-Resektion einzelner Lungenrundherde über zwei bis drei ein Zentimeter lange Hautinzisionen leisten. Dabei wird die sichere Entfernung auch tiefer liegender Lungenrundherde durch Lokalisation und Markierung mit einem Spiraldraht erreicht [2].

Für eine kurative Resektion von Lungenmetastasen wird eine 5-Jahresüberlebensrate von bis zu 35 % angegeben [1]. Eine Metastasenresektion ist indiziert bei Ausschluss extrapulmonaler Metastasen bzw. bei individuellen Entscheidungen, die zu einer R0-Situation führen. Postoperativ wird eine systemische Therapie angeschlossen [1]. Eine Meta-

stasenresektion ist durch Klemmenresektion, 1318-nm Nd:YAG-Laser sowie Ultraschalldissektionstechniken möglich [3,4]. In großen Patientenkollektiven (n = 328) von Lungenmetastasen Chirurgie sind die häufigsten Primaria Kolorektum, Niere und Mamma [3]. Das wichtigste, auch chirurgienabhängige Prognosekriterium ist eine R0-Resektion [3].

In prospektiven Studien zur Lebermetastasenresektion (n = 39–85) beim Mamakarzinom als Primärtumor wird ein 5-Jahresüberleben von 38–46 % erreicht [5,6,7]. Die Letalität liegt bei 0, die Morbidität wird mit 13–22 % angegeben, wobei hier im Vordergrund Gallenlecken und (infizierte) Flüssigkeitsverhalte stehen [5].

Aktuelle Fortschritte in der Onkologie werden durch das optimale Timing multimodaler Therapien erreicht. Die Viszeral- und Thoraxchirurgie sollte aus diesen Gründen in die interdisziplinäre Planung der multimodalen Therapie einbezogen sein.

Referenzen

1. Kreienberg R, Kopp I, Albert U et al. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mamakarzinoms. München Wien New York: W.Zuckschwerdt Verlag 2008; 1–298.
2. Eichfeld U, Dietrich A, Ott R, Klöppel R. Video-assisted thoracoscopic surgery for pulmonary nodules after computed tomography-guided marking with a spiral wire. Ann Thorac Surg 2005; 79: 313–316.



3. Rolle A, Pereszlenyi A, Koch R, Richard M, Baier B. Is surgery for multiple lung metastases reasonable? A total of 328 consecutive patients with multiple-laser metastatectomies with a new 1318-nm Nd:YAG laser. J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 131: 1236–1342.
4. Eichfeld U, Tannapfel A, Steinert M, Friedrich T. Evaluation of ultracision in lung metastatic surgery. Ann Thorac Surg 200; 70: 1181–1184.
5. Thelen A, Benckert C, Jonas S, Lopez-Hänninen E, Sehoul J, Neumann U, Rudolph B, Neuhaus P. Liver Resection for Metastases from Breast Cancer. J Surg Oncol 2008; 97: 25–29.
6. Adam R, Aloia T, Krissat J et al. Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer? Ann Surg 2006; 244:897–908.
7. Pocard M., Pouillart P, Asselain B et al. Hepatic resection in metastatic breast cancer: Results and prognostic factors. Eur J Surg Oncol 2000; 26:155–159.

PROGRAMM

Lokale Therapie von Metastasen
Freitag, 31. Oktober 2008
14.30–16.00, Raum: C 1.1.2

Evidenz und Möglichkeiten der Lungen- und Lebermetastasen Chirurgie
S. Leinung

S3-Leitlinie – Interventionen

Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland, Radiologisches Institut – Gynäkologische Radiologie, Universität Erlangen-Nürnberg

Die Intervention stellt das Bindeglied zwischen Diagnostik und Therapie des Mamakarzinoms dar.

Interventionen

Die histologische Diagnostik abklärungsbedürftiger Befunde soll durch Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie oder offene Biopsie erfolgen. Perkutane Interventionen sollen nach den Qualitätsempfehlungen durchgeführt werden. Die FNB kann nicht als Standardmethode empfohlen werden. Die interventionell gesteuerte Gewebeprobengewinnung zur histopathologischen Diagnosesicherung und Therapieplanung soll erfolgen bei: mammographischen Befunden BI-RADS™ IV und V und/oder sonographischen Befunden US-BI-RADS™ IV oder V und/oder magnetresonanztomographischen Befunden MRT-BI-RADS™ IV oder V. Bei der interventionellen, vorzugsweise sonographisch gesteuerten Stanzbiopsie sollten ≥ 4 Proben bei ≤ 14 G entnommen werden. Bei Vorliegen von Mikrokalk sollte vorzugsweise die stereotaktisch gesteuerte Vakuumbiopsie eingesetzt werden. Die Vakuumbiopsie sollte auch bei MRT-gesteuerter Gewebegewinnung eingesetzt werden. Die stereotaktische Vakuumbiopsie soll standardisiert erfolgen. Der Zugangsweg und die Nadelpositionierung („stroke margin“) sind

zu dokumentieren. Zur Dokumentation der korrekten Nadelpositionierung sind erforderlich: 3 Projektionen nativ, 2 Projektionen vor Nadeleinschuss sowie 2 Projektionen nach Biopsie. Es sollten ≥ 12 Proben bei Verwendung einer 10-G-Nadel gewonnen werden. Bei anderen Kalibern (zwischen 8-G und 11-G) sollte die Anzahl der Probenentnahmen ein äquivalentes Probenvolumen erbringen. Eine Präparatradiographie, die zur Dokumentation des Biopsieerfolges notwendig ist, soll in Vergrößerungstechnik durchgeführt werden. Ein technischer Erfolg liegt bei Nachweis repräsentativer Mikrokalkanteile vor. In Abstimmung mit dem jeweiligen Pathologen kann die Identifizierung der Mikrokalk enthaltenden Zylinder sinnvoll sein. Nach der Gewebeatnahme durch Vakuumbiopsie (spätestens am folgenden Arbeitstag) soll eine Mammographie der biopsierten Brust in 2 Ebenen erfolgen. Nach minimalinvasiver bildgebungsgeleiteter Gewebegewinnung soll die Ergebniskontrolle durch Korrelation der bildgebenden Diagnostik mit dem histopathologischen Befund erfolgen. Bei histopathologisch benignem Befund sollte eine bildgebende Kontrolle mit der ent-

sprechenden Modalität nach 6 Monaten erfolgen.

Offene Exzisionsbiopsie

Die operative Qualitätssicherung für die offene diagnostische Exzision von mammographisch detektierten Läsionen soll in Anlehnung an die Leitlinien der Europäischen Kommission erfolgen. Das Operationsziel (diagnostisch, therapeutisch) sollte eindeutig definiert werden. Bei der präoperativen Drahtmarkierung nicht tastbarer Befunde soll der Draht den Herd penetrieren und den Herd um weniger als 1 cm überragen. Wenn der Draht den Herd nicht penetriert, soll die Entfernung zwischen Draht und Herdrand ≤ 1 cm sein. Bei nicht raumfordernden Prozessen kann eine Markierung des operationsrelevanten Zielvolumens sinnvoll sein. Die präoperative Markierung und der bildgebende Nachweis einer adäquaten Resektion sollen bei nicht tastbaren Veränderungen grundsätzlich erfolgen. Die Exzision ausschließlich sonographisch detektierter Befunde soll durch eine intraoperative Präparat-sonographie kontrolliert werden. Das Operationsmaterial soll topographisch eindeutig markiert und ohne Inzision



am gewonnenen Gewebematerial an den Pathologen gesandt werden. Die intraoperative Dignitätsfestlegung durch Schnellschnitt soll nur ausnahmsweise erfolgen. Voraussetzungen für einen Schnellschnitt an Operationspräparaten der Mamma sind:

1. Die Läsion ist intraoperativ und im Präparat palpabel.
2. Die Läsion ist groß genug (im Allgemeinen > 10 mm).

Referenzen

- Stufe-3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland, 1. Aktualisierung. München – Wien – New York: W. Zuckschwerdt Verlag 2008.
- Kurzfassung der aktualisierten Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2008. RoeFo 2008; 180: 455–465.
- Kurzfassung der aktualisierten Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2008. GebFra 2008; 68: 251–261.
- Stufe-3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland 2008. Der Chirurg 2008; 6: 589–594.
- 2008 update of the guideline: early detection of breast cancer in Germany. J Cancer Res Clin Oncol 2008; Jul 26 (Epub ahead of print).

PROGRAMM

Qualitätskontrolle in der Radiologie: Update Mammadiagnostik
Donnerstag, 30. Oktober 2008
17.00–18.30, Raum: C 1.1.2

S3-Leitlinie – Interventionen
R. Schulz-Wendtland

Sinkende Mammakarzinominzidenz als Folge reduzierter Verabreichung der peri- und postmenopausalen HT?

Prof. Dr. Günter Emons, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Georg-August-Universität Göttingen



Nachdem im Jahre 2002 die Ergebnisse der Östrogen/Gestagenstudie der Women's Health Initiative veröffentlicht worden waren, nahm in den meisten Ländern die Anwendung der HT dramatisch ab.

In den USA sank der Prozentsatz der HT-Anwenderinnen bei den über 50-jährigen Frauen von 30% auf die Hälfte. In Deutschland hatten 1998 38% der Frauen zwischen 55 und 59 Jahren eine HT angewendet, 2004 war die Prävalenzrate in dieser Altersgruppe mit 24% deutlich geringer. Insgesamt nahm die Prävalenz von HT-Anwendungen in Deutschland von 17% im Jahre 1998 auf 10% im Jahre 2004 ab.

Im November 2006 erschien im Journal of Clinical Oncology ein Leserbrief von Clarke et al., die die Daten des Kaiser Permanente Health Delivery Systems in Nord Kalifornien analysiert hatten: Zwischen 2001 und 2003 waren die altersadjustierten HT-Verordnungen bei Mitgliedern der Kaiser Permanente von 68% auf 36% gesunken. Im gleichen Zeitraum nahm die Inzidenzrate von Brustkrebs bei Mitgliedern dieser Versicherungsgesellschaft um 10% ab. Furore machte dann der Vortrag von P. Ravdin et al. auf dem 29. San Antonio Breast Cancer Symposium im Dezember 2006. Diese Autoren hatten die Daten des

Surveillance-Epidemiology- and End-Results-(SEER-)Registers, des US-amerikanischen Krebsregisters, analysiert. Sie fanden im Jahre 2003 einen Rückgang der Brustkrebsinzidenz um 7%. Der stärkste Rückgang mit etwa 12% wurde in der Altersgruppe der 50-69-jährigen Frauen mit östrogenrezeptorpositiven Mammakarzinomen verzeichnet.

Während weitere Analysen aus den USA diese Beobachtungen bestätigten, wurde in den Niederlanden kein messbarer Rückgang der Brustkrebsinzidenz beobachtet. In unserem Nachbarland hatte die HT-Anwendungsprävalenz bei maximal 13% gelegen (USA 38%). Die holländischen Frauen hatten darüber hinaus die HT meist kurzfristig (< 5 Jahre) angewendet, während in den USA der langfristige HT-Gebrauch die Regel war.

Auch in Deutschland (Schleswig-Holstein) wurde parallel zur Abnahme der HT-Anwendung eine Reduktion der Brustkrebsinzidenz vor allem bei den 50-69-jährigen Frauen beobachtet. Auch im Saarland sowie im gemeinsamen

Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt, Sachsen und Thüringen nahm seit 2002 die Brustkrebsinzidenz insbesondere bei den 50-59-jährigen Frauen ab.

Sind diese Phänomene Zufall? Die alte Geschichte mit der Abnahme der Zahl der Klapperstörche und der Geburtenrate?

Inzwischen wurde durch eine große deutsche Studie (MARIE, DKFZ, Uniklinikum Hamburg) nachgewiesen, dass auch in unserem Lande eine HT, insbesondere die mit Östrogenen und Gestagenen, das Brustkrebsrisiko deutlich erhöht. Wie in den amerikanischen und englischen Studien sank nach Beendigung der HT das Brustkrebsrisiko innerhalb weniger Jahre wieder auf das Niveau von „Nie-Anwenderinnen“. Dies ist tumorbiologisch in hohem Maße plausibel. Ein gewisser Prozentsatz der Frauen in der Peri- und frühen Postmenopause hat okkulte Mammakarzinome bzw. prä maligne Veränderungen. Mit der physiologischen Menopause wird

die Weiterentwicklung zum klinisch manifesten Karzinom in vielen Fällen gestoppt. Bei HT-Anwenderinnen kann die Entwicklung weitergehen. Bei Frauen, die präventiv Tamoxifen oder Raloxifen einnehmen, wird die Entstehung von klinisch manifesten Mammakarzinomen noch weiter unterdrückt als durch die Menopause.

Ist dies jedoch nur eine Verschiebung des klinischen Manifestationszeitpunktes der okkulten Mammakarzinome? Die Langzeitanalyse der Tamoxifen-Präventionsstudie zeigte, dass auch nach Absetzen der 5-jährigen Tamoxifen-Einnahme die Inzidenz von Mammakarzinomen im Vergleich zur Kontrollgruppe weiter abnahm und nicht wieder anstieg, wie vielfach vorausgesagt worden war. Durch die Blockade der Östrogenwirkung kommt es zu einem dauerhaften Absterben (Apoptose) von okkulten Mammakarzinomen. Es ist durchaus logisch zu folgern, dass der physiologische Östrogenentzug in der Peri- und Postmenopause ebenfalls bei einem Teil der Frauen zur Apoptose von okkulten Mammakarzinomen führt. Damit könnte die Reduktion der HT-Anwendung zu einer dauerhaften Absenkung der Mammakarzinominzidenz führen.

PROGRAMM

Hormone und Brust

Freitag, 31. Oktober 2008

08.45-10.15, Raum: C 4

Sinkende Mammakarzinominzidenz als Folge reduzierter Verabreichung der peri- und postmenopausalen HT?
G. Emons

S3-Leitlinie – Mammographie

Prof. Dr. Ingrid Schreer, Universitäts-Klinikum Schleswig Holstein, Campus Kiel

In der ersten Aktualisierung der Stufe-3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung 2008, die die bisherige Leitlinie ablöst, nimmt die Mammographie unverändert eine zentrale Rolle innerhalb der gesamten Diagnose-Kette ein.

Neben der Bestätigung von Bisherigem (1. und 2. Leitlinien-Statement zur Mammographie: „Die Mammographie ist zurzeit die einzige für die Erkennung von Brustkrebsvorstufen oder frühen Tumorstadien allgemein als wirksam anerkannte Methode.“. „Prospektiv randomisierte Studien zeigen, dass mit der Einführung einer Screening-Mammographie als Röntgen-Reihenuntersuchung eine altersabhängige Brustkrebssterblichkeitsreduktion möglich ist.“) erfolgte eine Neufassung zu den Frauen zwischen 40 und 49 Jahren mit besonderer Berücksichtigung der parzitativen Entscheidungsfindung, gerade weil der Früherkennungsbefund etwas geringer ist als bei den älteren Frauen: „Daher sollte die Entscheidung auf der Basis einer individuellen Risikoanalyse, einer Nutzen-Risiko-Abwägung und unter Berücksichtigung der Präferenzen und der Einwände der Frau erfolgen“.

„Auch Frauen ab dem Alter von 70 Jahren soll die Teilnahme an Früherkennungsmaßnahmen unter Berücksich-

tigung des individuellen Risikoprofils des Gesundheitsstatus und der Lebenserwartung angeboten werden.“

Neu und bedeutsam ist die Aufnahme der Parenchym-Dichte als „höchster individueller Risikofaktor, so dass die in dieser Situation begrenzte Sensitivität der Mammographie durch eine sie ergänzende Sonographie angehoben werden sollte“.

Ein Evidenzreport zur Rolle der Doppelbefundung führte zur Formulierung zweier weiterer neuer Statements:

„Die Doppelbefundung bei Screening-Mammographien erhöht die Sensitivität der Karzinomentdeckung um 2,9 bis 13,7% (Median 7,8%). Die Spezifität kann – abhängig vom Entscheidungsverfahren nach Doppelbefundung – erniedrigt (bis zu 2,1%) oder erhöht (bis zu 2,8%) sein. Unilateraler Recall senkt die Spezifität, während Konsensus-Recall oder Arbitration die Spezifität eher erhöhen“.



regelt“ ist, aber auch für die so genannte kurative Mammographie Anwendung finden soll.

Es gilt nun, die neuen Inhalte zu kommunizieren und vor allem, in gemeinsamer Anstrengung, dazu beizutragen, dass sie in den Gesundheitsversorgungskatalog übernommen werden und so zur Qualitätsverbesserung der sekundären Prävention beitragen.

PROGRAMM

Qualitätskontrolle in der Radiologie:

Update Mammadiagnostik

Donnerstag, 30. Oktober 2008

17.00-18.30, Raum: C 1.1.2

S3-Leitlinie – Mammographie
I. Schreer

Werden Sie Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Senologie!

Ihre Vorteile

- Aktuellste Informationen
- Fortbildungen auf dem Gebiet der Brusterkrankungen
- Reduzierte Teilnahmegebühr zur Jahrestagung
- Kostenfreies Abonnement der Fachzeitschrift „Senologie“ (mit Online-Zugriff)

Weitere Informationen und Aufnahmeanträge unter www.senologie.org.



Neue Aspekte bei der Sentinel-Node-Biopsie

Prof. Dr. Thorsten Kühn, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Esslingen

Die Sentinel-Node-Biopsie (SLNB) wurde im Rahmen der neuen S3-Leitlinie 2008 als neues Standardverfahren für das axilläre Staging beim frühen Mammakarzinom anerkannt. Dabei hat sich auch das Indikationsspektrum für die SLNB zunehmend erweitert.

Die Entfernung des Wächterlymphknotens kann heute unabhängig von der Tumorgöße durchgeführt werden. Auch bei multizentrischen Karzinomen ist eine SLNB indiziert.

Obwohl die SLNB heute in der klinischen Routine fest etabliert ist, gibt es zahlreiche offene Fragen, die nach wie vor zu intensiven Diskussionen und der Notwendigkeit weiterer klinischer Forschungen führen.

Der Umgang mit intramammären Wächterlymphknoten ist dabei ebenso wenig geklärt wie die Frage, welchen Nutzen eine Patientin mit einem minimalen Lymphknotenbefall (Mikrome-

tastase) tatsächlich von der heute noch empfohlenen Axilladisektion hat. Immer häufiger werden wir auch mit Rezidiven in der Brust nach vorausgegangenem SLNB konfrontiert. Ob in diesen Fällen eine erneute SLNB sinnvoll und aussagefähig ist, wird lebhaft diskutiert.

Eine wichtige klinische Problematik ist der Stellenwert der SLNB im Rahmen neoadjuvanter Therapiekonzepte. Sollte die SLNB vor der Chemotherapie durchgeführt werden, um somit die systemische Therapieauswahl zu optimieren, oder sollte der SLN nach der CHT entnommen werden, um Patientinnen, die unter der Therapie von einem positiven

in einen negativen Nodalstatus konvertieren, die Axilladisektion zu ersparen? Diese wichtige Frage wird derzeit in der deutschen SENTINA-Studie, einem Subprotokoll der Geaprqintostudie, untersucht.



Information der Deutschen Gesellschaft für Senologie

The Breast (Elsevier)

Die Deutsche Gesellschaft für Senologie bietet ihren Mitgliedern den Online-Zugang zu *The Breast*.

Die Zeitschrift *The Breast* ist für Chirurgen, Onkologen, Epidemiologen, Biochemiker, Pathologen, Radiologen, Endokrinologen, Medizinische Statistiker und Krankenschwestern eine unschätzbare Informationsquelle.

Sie informiert über die Physiologie der Brust und über aktuellste Informationen zu allen Brusterkrankungen. *The Breast* stellt eine klare und umfassende Berichterstattung mit Ursachenforschung, Biologie und forschenden, medizinischen sowie chirurgischen Aspekten zur Verfügung.

Den Online-Zugang zu *The Breast* erhalten alle Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Senologie.

PROGRAMM

Operative Therapie der Axilla – State of the Art und neue Aspekte
Donnerstag, 30. Oktober 2008
11.15–12.45, Raum: C 1.2.1

Neue Aspekte bei der Sentinel-Node-Biopsie
T. Kühn

Informationen aus der Industrie

Lebensqualität erhalten! Neue Optionen und Standards für Frauen mit metastasiertem Mammakarzinom

Roche Pharma AG

Die Alltagsprobleme von Brustkrebspatientinnen sind vielfältig und so unterschiedlich wie sie selbst. Nur in einem dichten Netzwerk können die Bedürfnisse der Patientinnen aufgefangen werden, insbesondere in der palliativen Situation. Zertifizierte Brustzentren sind für Betroffene eine wichtige Anlaufstelle, denn hier erhalten sie kompetente Unterstützung in allen individuellen Fragen. Interdisziplinäre Spezialistenteams kümmern sich nicht nur um die Brustkrebserkrankung, sondern auch um Knochenmetastasen und dadurch verursachte Schmerzen und somit die Lebensqualität der Frauen.

An klinischen Zentren und in großen onkologischen Schwerpunktpraxen sind in den letzten Jahren zertifizierte Brustzentren entstanden, die eine optimierte Diagnostik und Thera-

pie bei Brustkrebs bieten. Dies ist vor allem möglich, da sich an Brustzentren die Kompetenzen von Experten unterschiedlicher Fachrichtungen verzahnen, um eine interdisziplinäre und individu-

ell angepasste Behandlung für jede betroffene Frau zu gewährleisten. Neben der eigentlichen Therapie der Krankheit können dort auch Betreuungsangebote wahrgenommen werden, die zum Ziel haben, die Lebensqualität der Betroffenen und ihrer Angehörigen zu fördern bzw. zu erhalten. Konkrete Ansprechpartner hierfür sind die in den Zentren tätigen Psycho-Onkologen sowie speziell geschulte Krankenschwestern („Breast Care Nurses“).

Metastasenbedingte Knochenschmerzen behandeln, pathologische Frakturen vermeiden!

Eine häufige und oft sehr schmerzhaftes Krebskomplikation sind Knochenmetastasen und die hierdurch bedingte Knochenzerstörung. Etwa 85% der Patientinnen mit Brustkrebs entwickeln Knochenmetastasen. Neben den Schmerzen, die bei 50–90% der Betroffenen auftreten, kommt es häufig auch zu pathologischen Frakturen. Für die Patientinnen ist deshalb zweierlei besonders wichtig: Zum einen müssen – sofort – die metastasenbedingten Knochenschmerzen gelindert werden, zum anderen müssen – langfristig – neue pathologische Frak-

turen und andere Knochenkomplikationen verhindert werden. Beides sollte möglichst ohne Nebenwirkungen vonstatten gehen, da die palliative Chemotherapie bereits Nebenwirkungen verursacht und die Patientin nicht zusätzlich belastet werden soll. Ibandronat (Bon-dronat®), ein Bisphosphonat der dritten Generation, das in der EU sowohl oral als auch als i. v.-Präparat zur Prävention von skelettalen Ereignissen bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen zugelassen ist, erfüllt die genannten Bedingungen.

Sowohl Ibandronat oral als auch die 6-mg-i. v.-Gabe reduziert über einen langen Zeitraum signifikant die Metastasenbedingten Knochenschmerzen. Sie legen, wie die Ergebnisse einer Studie belegen, zwei Jahre nach Therapiebeginn immer noch unter dem zu Studienbeginn gemessenen Ausgangswert, während gleichzeitig die Schmerzen unter Placebo deutlich zugenommen hatten ($p < 0,001$) (Diel IJ et al., EJC 40 (2004) 1704–1712). Das Risiko neuer skelettaler Komplikationen wurde sowohl unter oraler als auch unter intravenöser Gabe vergleichbar um 38–40% gesenkt ($p < 0,01$ vs. Placebo). Um bei Patientinnen mit starken Knochenschmerzen einen schnellen Wirkungseintritt zu erzielen, kann Ibandronat als 15-minütige Kurzinfusion verabreicht werden. Für die Patientinnen ist es ebenfalls von Vorteil, zwischen der intravenösen und der oralen Form wählen zu können, zumal die Umstellung von der einen auf die andere Darreichungsform problemlos möglich ist.

Roche Pharma AG

Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tel.: 0 76 24 / 14-3715
Fax: 0 76 24 / 14-3366
www.roche.de

Satelliten-Symposium im Rahmen der 28. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie

Lebensqualität beim metastasierten Brustkrebs – in or out of focus?

31. Oktober 2008, 16:30 bis 18:00 Uhr

ICS Internationales Congresscenter Stuttgart, Erdgeschoss C 1.2.2

Vorsitzende: B. Gerber, Rostock
C. Jackisch, Offenbach

16:30 Uhr Begrüßung
C. Jackisch, Offenbach

16:35 Uhr Lebensqualität im Spannungsfeld der Wahrnehmung:
Arzt → Patient
I. J. Diel, Mannheim

Beispiele aus der Klinik:

17:05 Uhr Erfahrungen aus der AVADO-Studie
A. Schneeweiss, Heidelberg

17:20 Uhr First line mit Xeloda®-Monotherapie
B. Gerber, Rostock

17:35 Uhr Leben mit Herceptin®
C. Jackisch, Offenbach

17:50 Uhr Zusammenfassung und Schlussworte
B. Gerber, Rostock



Bisphosphonate bei Mammakarzinompatientinnen: Nutzen und Risiko

Prof. Dr. Tanja Fehm, Universitätsfrauenklinik, Tübingen



Der Stellenwert der Bisphosphonate bei Mammakarzinompatientinnen in der metastasierenden und adjuvanten Situation

Die Bisphosphonate (BP) sind eine essentielle Säule in der Therapie des ossär metastasierten Mammakarzinoms. Sie schützen den Knochen vor weiterer Zerstörung (Osteoprotektion) und können sowohl die Anzahl als auch die Ausprägung von skelettalen Komplikationen (z.B. Schmerzen, pathologische Frakturen, Spinalkanalkompression, Hyperkalzämie) signifikant reduzieren. Die Lebensqualität der Patientin wird somit wesentlich gebessert. Ebenso wird durch eine BP-Therapie das Intervall bis zum Auftreten der ersten skelettalen Komplikation signifikant verlängert.

Bisphosphonate sollten bei Erstdiagnose einer ossären Metastase begonnen werden und lebenslang (auch unter Progress) fortgeführt werden. Es sind sowohl eine orale als auch intravenöse Applikation möglich. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Wirksamkeit der unterschiedlichen Bisphosphonate beim ossär metastasierten Mammakarzinom. Zoledronat ist derzeit das einzige Bisphosphonat, das Vorteile gegenüber einem anderen Bisphosphonat (Pamidronat) gezeigt hatte.

In der adjuvanten Situation wird derzeit der klinische Stellenwert der

Bisphosphonate in zahlreichen Studienkonzepten untersucht (e.g. ABCSG12, NATAN, SUCCESS A, GAIN oder ICE). Die ersten Analysen der ABCSG12-Studie (GnRH + Tamoxifen oder Anastrozol ± Zoledronsäure) weisen darauf hin, dass die adjuvante Gabe von Bisphosphonaten das rezidivfreie Intervall von Mammakarzinompatientinnen verlängert. Einen ähnlichen Benefit für das Gesamtüberleben konnte auch in den Untersuchungen von Diel et al. sowie von Powles et al. mit Clodronat gezeigt werden. Unabhängig davon finden Bisphosphonate in der adjuvanten Situation vor allem ihren Einsatz zur Prävention und Behandlung der therapieassoziierten Osteoporose.

Nebenwirkungsprofil der Bisphosphonate

Bisphosphonate werden in der Regel gut vertragen. Orale Bisphosphonate können zu gastrointestinalen Symptomen führen. Bei parenteraler Bisphosphonatgabe sind vor allem Akute-Phase-Reaktionen beschrieben (Fieber, Leukozytose, Flu-like-Symptome) sowie nephrotoxische Nebenwirkungen – meist bei nicht regelhafter Applikation. Neben dem renalen Nierenversagen ist die Kieferosteonekrose (KON) eine wichtige Nebenwirkung unter Bisphosphonaten. In den letzten Jahren wurden immer

wieder Fälle von Kieferosteonekrosen bei Mammakarzinompatientinnen unter Bisphosphonattherapie beobachtet. Das Leitsymptom der Kieferosteonekrose ist ein freiliegender Knochen der Mandibel und/oder Maxilla ohne Tendenz zur Sekundärheilung für mindestens 8 Wochen. Häufig zeigen sich zusätzlich eine Mukositis sowie eine Abszedierung. Die KON-Inzidenzen in der Literatur variieren zwischen 1 % bis 10 %. In der Regel erhielten die Patientinnen i.v. Bisphosphonate. Jedoch wurden KON auch unter oraler Therapie beschrieben.

Risikofaktoren für die Entstehung einer Kieferosteonekrose

Der pathophysiologische Mechanismus der Kieferosteonekrose ist derzeit noch unklar. Basierend auf retrospektiven Analysen konnten eine Reihe von Risikofaktoren identifiziert werden, die das Auftreten begünstigen. Im Falle des Mammakarzinoms wiesen die Patientinnen meist eine lange Bisphosphonatexpositionszeit auf. Häufig hatten die Patientinnen auch unterschiedliche Bisphosphonate im Verlauf erhalten. Weitere wichtige Risikofaktoren waren schlechte Zahnhygiene, schlechtsitzende Zahnprothesen, Zahnextraktionen sowie sonstige kieferchirurgische Eingriffe in der Anamnese. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über in der Literatur beschriebenen Faktoren, die das Auftreten einer KON begünstigen können. Mittlerweile wurde ein deutsches Zentralregister für Kieferosteonekrosen (www.charite.de/zmk) eingerichtet, um die Zusammenhänge bei der Erstehung einer KON zu erforschen.

Therapie der Kieferosteonekrose

Die optimale Therapie der KON ist derzeit noch nicht festgelegt. In der Regel sollten Patientinnen mit Verdacht auf eine KON immer zahnärztlich bzw. kieferchirurgisch vorgestellt werden. Im Mittelpunkt stehen eine suffiziente Schmerztherapie sowie die Behandlung einer meist akut bestehenden Infektion



Abb. 1: Mammakarzinompatientin mit einer KON

mit Antibiotika sowie Mundspülungen und ggfs. vorsichtiges Wunddebridement. Die Indikation zur ausgedehnten operativen Sanierung sollte zurückhaltend gestellt werden. Noch nicht abschließend geklärt ist die Frage, ob

Bisphosphonate bei bestehender KON abgesetzt werden sollen. Auf Grund der langen Halbwertszeit der Bisphosphonate gilt es als fraglich, ob das Unterbrechen einer BP-Therapie einen wesentlichen Benefit für die Patientin bedeutet. Daher wird empfohlen, die Fortsetzung der Therapie in Abhängigkeit von der Dringlichkeit und dem zu erwartenden Benefit einer weiteren Bisphosphonattherapie (z.B. bei ausgedehnten ossären Filiae, Hypercalcämie) für den Einzelfall zu entscheiden.

Prävention der Kieferosteonekrose

Die wichtigste Frage ist, durch welche Maßnahmen das Auftreten einer KON verhindert werden kann. In der prospektiven Studie von Ripamonti et al. (n = 966) wurde die KON-Inzidenz durch dentale Vorsorgemaßnahmen von 3,2 % auf 1,3 % reduziert. Die Vorsorge umfasste in dieser Arbeit: eine Zahn-sanierung vor Beginn der Bisphosphonat-Therapie, Recall zum Zahnarzt alle 6 Monate sowie die Vermeidung von elektiven invasiven Zahneingriffen. Diese Empfehlungen decken sich im Wesentlichen auch mit den AGO-Mamma-Leitlinien (www.ago-online.de).

Zusätzlich sollten Patientinnen mit einem hohen Risiko für eine KON vorab auf ein orales Bisphosphonat umgestellt werden. Sollten invasive Zahneingriffe unter Bisphosphonat-Therapie notwendig werden, so hat sich die perioperative Verwendung von Antibiotika als wirksame Prävention erwiesen. Möglicherweise ist eine Unterbrechung der Bisphosphonat-Gabe bis zur Ausheilung der Wunden nach Zahnextraktion bzw. oraler Läsion sinnvoll.

Zusammenfassung

Bisphosphonate sind eine essentielle Säule in der Therapie des ossär metastasierenden Mammakarzinoms sowie in der Prävention und Behandlung der therapieassoziierten Osteoporose in der adjuvanten Situation. BP tragen wesentlich zur Verbesserung der Lebensqualität bei und werden in der Regel gut vertragen. Als seltene, aber schwerwiegende Komplikation kann unter BP-Therapie eine KON auftreten. Daher ist es essentiell, die Patientin über eine KON und deren Frühsymptome ausführlich aufzuklären. Eine Sanierung des Zahnstatus vor BP-Gabe sowie die regelmäßige Kontrolle unter BP-Gabe können wesentlich dazu beitragen, die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer KON zu minimieren. Trotz dieser schwerwiegenden Komplikation ist der Einsatz der BP in der Therapie des Mammakarzinoms auf Grund deren großen Nutzens nicht zu relativieren.

Tab. 1: Metaanalyse der Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien zur Wirksamkeit der verschiedenen Bisphosphonate¹

Bisphosphonat	Relatives Risiko für ein SRE ²	Konfidenzintervall 95 %	Risikoreduktion für SRE	p-Wert für Gesamteffekt
Zoledronat 4 mg i.v.	0,59	(0,42-0,82)	41 %	0,001
Pamidronat 90 mg i.v.	0,77	(0,69-0,87)	23 %	0,00002
Ibandronat 6 mg i.v.	0,82	(0,67-1,00)	18 %	0,04
Ibandronat 50 mg oral p.d.	0,86	(0,73-1,02)	14 %	0,08
Clodronat 1600 mg oral p.d.	0,84	(0,72-0,98)	16 %	0,03

¹ nach Pavlakis N, Schmidt RL, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3.

² skeletal related event

Tab. 2: Risikofaktoren für das Auftreten einer Kieferosteonekrose

Risikofaktoren
■ Maligne Grunderkrankung
■ Onkologische Therapie
Bisphosphonate
Chemotherapie
Radiotherapie insbesondere des Kiefers
Bevacizumab
■ Zahn-/und kieferassoziierte Risikofaktoren
Kieferchirurgische Eingriffe (z. B. Zahnextraktion)
Mangelnde orale Hygiene
Infektionen
Zahnprothesen
■ Kortikosteroide
■ Alkohol/Nikotinabusus
■ Komorbiditäten
Anämie
Diabetes mellitus
Adipositas
Niereninsuffizienz

PROGRAMM

Konsensus-Konferenz: Bisphosphonattherapie bei Mammakarzinompatienten – Benefit für die Patienten und Risiko von Kiefer-Osteonekrosen
Freitag, 31. Oktober 2008
08.45-10.15, Raum: C 7

Bisphosphonate bei Mammakarzinompatientinnen: Nutzen und Risiko
T. Fehm

Formenvielfalt im Überblick: Modular-System POLYTECH Health & Aesthetics führt neue Produktlinie für Mammaimplantate ein

POLYTECH Health & Aesthetics GmbH

Neue und verbesserte Operationstechniken in der Brustrekonstruktion führen zu einer immer anspruchsvolleren Beurteilung des ästhetischen Ergebnisses der rekonstruierten Brust.

Davon bleiben die Anforderungen an Brustimplantate nicht verschont. Die genaue Angleichung der zu rekonstruierenden Brust an die kontralaterale Seite machen ein umfangreiches Formen- und Größensortiment der Implantate unumgänglich. Doch wie soll man in dieser Produktvielfalt den Überblick behalten?

POLYTECH Health & Aesthetics hat unter diesem Aspekt sein Implantatsortiment neu strukturiert. Vier verschiedene Implantatformen in jeweils vier verschiedenen Projektionen lassen hinsichtlich der Auswahl keinen Wunsch mehr offen. In nur drei Schritten lässt sich das richtige Implantat ermitteln (Abb. 1).

Zunächst orientiert man sich an der Basisbreite der Brust und ermittelt daraus resultierend die Basisbreite des Implantates.

Im zweiten Schritt entscheidet man sich für eine der vier Implantatformen:

- Meme® - runde Implantatform mit zentraler Projektion
- Replicon® - runde Implantatform mit höchster Projektion im unteren Drittel des Implantates (Tropfenform)
- Optimam® - längs ovale Implantatform
- Opticon® - quer ovale Implantatform

Da alle Implantatformen mit identischen Basisbreiten verfügbar sind, kann die Form völlig frei gewählt werden.

Zuletzt wird die Projektion festgelegt: flach, moderat, hoch oder extra hoch.

Die Implantate sind mit einem hochkohäsiven, formstabilen Gel gefüllt,

so dass auch hohe Projektionen keine Schwierigkeit darstellen.

4 Formen × 4 Projektionen × 18 Größen = 288 verschiedene Brustimplantate, die sowohl mit texturierter als auch mit MikroPolyurethanschaum beschichteter Oberfläche verfügbar sind.



Die Dimensionen Basisbreite, Höhe und Projektion definieren exakt die Form des Implantates und machen so das Operationsergebnis planbar. Ungenaue Abschätzungen über das Volumen gehören hiermit der Vergangenheit an.

Durch die konkave Wölbung der Implantatrückseite ist eine optimale Anpassung an die Thoraxwand gegeben, der Verlauf der Implantatränder ist sehr unauffällig. Um die Sicherheit für lange Liegezeiten zu verbessern, wurde die Elastizität der Implantathülle deutlich verbessert. Mit einer mittleren Elongation von 950 % bis Ruptur übersteigen die Hüllen den von der Norm geforderten Wert von 450 % deutlich. Die in den Hüllenelastomer eingearbeitete Diffusionsbarriere und die Kombi-



POLYTECH MODULAR-SYSTEM				
	Low Profile LP	Moderate Profile MP	High Profile HP	Extra High Profile XP
Meme®				
Replicon®				
Optimam®				
Opticon®				

Abb. 1:



nation mit einer rauen Oberflächentexturierung oder MikroPolyurethanschaum-Beschichtung stellen weitere wichtige Merkmale dar.

Die korrekte Positionierung von Mamille und Areola ist für ein harmonisches Ergebnis ebenso wichtig wie die Angleichung in Größe und Form der Brust. Um die Einlage vor allem anatomischer Implantate zu erleichtern, hat POLYTECH Health & Aesthetics für alle Produkte des Modular-Systems zusätzlich das

Kurvenmaß „D“ festgelegt. Dies stellt die Distanz zwischen dem höchsten Projektionspunkt und dem caudalen Rand des Implantats dar.

Höchste Materialanforderungen und beste Verarbeitung.

Alle Produkte des Modular-Systems werden am Standort Dieburg in Deutschland gefertigt.



POLYTECH

Health & Aesthetics

POLYTECH Health & Aesthetics GmbH

Alzheimer Str. 32, 64807 Dieburg

Tel.: 0 60 71 / 98 63-0

Fax: 0 60 71 / 98 63-30

info@polytechhealth.com

www.polytech-health-aesthetics.com

Fortbildungsakademie Senologie

Mit der Gründung einer Fortbildungsakademie hat sich die Deutsche Gesellschaft für Senologie zum Ziel gesetzt, ein qualifiziertes und strukturiertes Fortbildungsprogramm auf dem Gebiet der Senologie zu entwickeln.

Fortbildungsprogramm

Die Organisation von Fortbildungskursen zur Förderung der Weiterbildung und Fortbildung auf dem Gebiet der Senologie ist satzungsgemäßes Ziel der Gesellschaft. Die Fortbildungsakademie bietet ein Veranstaltungsprogramm in Form von Kursen, Workshops und Seminaren zur Vermittlung wichtiger Fort- und Weiterbildungsinhalte an.

Das Fortbildungsangebot richtet sich an Spezialisten, Ärzte, Medizinisches Fachpersonal und Laien.

Die organisatorische Leitung der Fortbildungsakademie unterliegt einer interdisziplinär besetzten Kommission.

Zertifizierung von Fortbildungsveranstaltungen

Ergänzend zu ihrem Fortbildungsangebot vergibt die Fortbildungsakademie ein Zertifikat für Veranstaltungen, die den Qualitätskriterien der Deutschen Gesellschaft für Senologie entsprechen. Zertifizierte Veranstaltungen dürfen mit dem Hinweis „Zertifiziert durch die Deutsche Gesellschaft für Senologie“ und dem Zertifizierungslogo angekündigt werden.

Die Veranstaltung wird darüber hinaus in den Veranstaltungskalender der Deutschen Gesellschaft für Senologie unter

www.senologie.org aufgenommen und als zertifiziert ausgewiesen.

Zertifizierungsverfahren

Das Zertifizierungsverfahren für eine Veranstaltung ist derzeit kostenfrei. Der Rechtsweg ist ausgeschlossen.

Nähere Informationen zum Zertifizierungsverfahren sowie das Antragsformular finden Sie unter www.senologie.org. Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Kontakt

Deutsche Gesellschaft für Senologie
Geschäftsstelle, Postfach 30 42 49
10757 Berlin

Tel. +49 (0)30 – 8 50 74 74-0

Fax +49 (0)30 – 85 07 98 27

E-Mail mail@senologie.org

Website www.senologie.org

Gensignaturen beim Mammakarzinom zur Prognoseabschätzung und Prädiktion – wo stehen wir?

Prof. Dr. Andreas Schneeweiss, Universitätsklinikum Heidelberg



Das Mammakarzinom umfasst eine heterogene Gruppe von Erkrankungen mit ganz unterschiedlichen pathologischen Merkmalen und klinischen Verläufen. Etablierte Prognosefaktoren bilden diese Heterogenität nur unzureichend ab. Miniaturisierte Hochdurchsatzverfahren, häufig auch „Chip“- oder „Microarray“-basierte Methoden genannt, erlauben uns jedoch seit einigen Jahren, viele Moleküle gleichzeitig zu erfassen und damit die molekulare Vielfalt des Mammakarzinoms besser abzubilden.

Jenach Klasse der Moleküle, die aus den Tumorgeweben gewonnen werden, lassen sich mit diesen Verfahren Veränderungen auf den Ebenen des Genoms, des Epigenoms, des Transkriptoms, des Proteoms und des Metaboloms nachweisen. Diese molekularen Profile (Signaturen) könnten uns in die Lage versetzen, die individuelle Prognose, d.h. den Krankheitsverlauf ohne Therapie, und das Ansprechen auf eine bestimmte Therapie (Prädiktion) genauer vorherzusagen. Vor seinem Einsatz im klinischen Alltag muss aber jeder neue prognostische oder prädiktive Marker im Rahmen einer prospektiven Validierungsstudie an einem unabhängigen Patientenkollektiv seinen klinischen Nutzen beweisen. Er muss neue, von den etablierten Faktoren unabhängige Informationen liefern. Seine Bestimmung sollte leicht und breit zugänglich, einfach reproduzierbar und standardisiert sein.

Unter den molekularen Arraytechnologien ist beim Mammakarzinom die klinische Validierung des Transkriptoms, also der Gen-Expressions-Signatur, zur Verbesserung der Prognoseschätzung und Prädiktion am weitesten fortgeschritten. Beim Erstellen einer Gen-Expressions-Signatur werden auf einem Träger fixierte, definierte DNA-Stränge mit komplementären Fluoreszenz-Farbstoff-markierten cDNA-Fragmenten von normalem und Tumorgewebe hybridisiert. Die Analyse des Fluoreszenzmusters lässt Rückschlüsse zu auf die im Vergleich zum Normalgewebe veränderte Gen-Expression im Tumorgewebe. In der Vergangenheit wurde die Robustheit und Reproduzierbarkeit dieser Technologie stark angezweifelt. Inzwischen erreicht man aber mit diesen neuen Technologien die gleiche Reproduzierbarkeit wie z.B. bei der immunhistochemischen Bestimmung der Hormonrezeptoren [1]. Da diese Gen-Expressions-Signaturen heute schon unseren klinischen Alltag beeinflussen und in naher Zukunft in unsere alltäglichen Therapieentscheidungen einfließen könnten, soll ihr derzeitiger Stellenwert genauer beleuchtet werden.

Anhand ihrer Gen-Expressions-Signaturen konnten wiederholt vier Mammakarzinomklassen mit unterschiedlicher Prognose unterschieden werden [2]. Die HER2+- und Basal-like-Mammakarzinome, die aggressiver verlaufen, häufiger undifferenziert sind, aber besser auf eine Chemotherapie ansprechen, sowie die Typen luminal-A und luminal-B, die re-

sistenter gegenüber einer Chemotherapie, aber sensitiver gegenüber einer endokrinen Therapie sind und insgesamt eine günstigere Prognose haben.

Durch den sogenannten „Top-down“-Ansatz wurden in retrospektiven Analysen bisher drei Signaturen mit prognostischer Bedeutung identifiziert. Die Amsterdam-Signatur umfasst die Expression von 70 Genen in frischem Tumorgewebe. Sie wurde identifiziert durch eine retrospektive Analyse von 78 systemisch unbehandelten Patienten mit nodal-negativem Mammakarzinom < 55 Jahre [3]. Die Rotterdam-Signatur umfasst die Expression von 76 Genen in Frischgewebe und wurde entwickelt separat für ER-positive und ER-negative, systemisch unbehandelte Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom [4]. Bei der unabhängigen Validierung an einer Kohorte von 302 systemisch unbehandelten Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom < 61 Jahre bestätigten beide Signaturen ihre Überlegenheit in der Prognoseabschätzung gegenüber den etablierten Faktoren [5,6]. Beide Signaturen könnten vor allem helfen, die Überbehandlung von Low-risk-Patienten zu reduzieren. Der Recurrence Score wurde entwickelt, um die Wahrscheinlichkeit einer distanten Metastasierung bei ER-positiven, nodal-negativen Patientinnen mit Mammakarzinom vorherzusagen, die mit Tamoxifen behandelt werden [7]. Der Score wird errechnet aus der an Parafingewebe gemessenen Expression von 16 Tumor-assoziierten und 5 Referenzgenen. In retrospektiven Analysen war er den klassischen Faktoren überlegen in der Abschätzung des Metastasen-freien Überlebens und des Gesamtüberlebens. In weiteren retrospektiven Analysen zeigte er eine prognostische Bedeutung auch bei unbehandelten Patientinnen und war korreliert mit einer Sensitivität gegenüber Chemotherapie.

In Form eines „Bottom-up“-Ansatzes wurde der Gene-Expression Grade Index (GGI) entwickelt, eine auf der Expression von 97 Genen in Frischgewebe basierten Gen-Expressions-Signatur, die in einer retrospektiven Analyse die Unterteilung der mittelgradig differenzierten Mammakarzinome in solche mit günstiger und ungünstiger Prognose ähnlich der gut und schlecht differenzierter Mammakarzinome erlaubte [8]. Weitere durch den „Bottom-up“-Ansatz entwickelte Signaturen bisher ohne klinische Bedeutung sind die wound-response

signature, mutant/wild p53 signature, invasive gene signature und cancer stem cell signature.

Das Ansprechen eines Primärtumors in der Mamma auf eine präoperative oder neoadjuvante Systemtherapie ist ein Surrogatmarker für die Wirkung der Systemtherapie auf Mikrometastasen. Patientinnen, bei denen die invasiven Tumorherde in Mamma und ipsilateraler Axilla durch die präoperative Systemtherapie komplett eliminiert werden (pathologische komplette Remission, pCR), haben ein signifikant längeres Überleben als alle anderen Patientinnen [9]. Drei Arbeitsgruppen konnten bisher erfolgreich Gen-Expressions-Signaturen detektieren und an einer kleinen unabhängigen Kontrollgruppen validieren, die das Erreichen einer pCR durch eine definierte präoperative Chemotherapie besser vorhersagen als einzelne etablierte Faktoren [10,11,12]. Die Genauigkeit der Vorhersage lag bei 76–88 %, der positive prädiktive Wert (entspricht der pCR-Rate) lag bei 52–71 %. Die bisher ausschließlich retrospektiven Analysen und kleinen Patientenzahlen in den Validierungsgruppen sowie die fehlende Robustheit der Bestimmungsmethode verbieten den Einsatz im klinischen Alltag. Derzeit laufende Studien testen prospektiv die Reproduzierbarkeit und Praktikabilität der Gen-Expressions-Signaturen im multizentrischen Setting sowie deren Spezifität in der Vorhersage des Ansprechens auf eine bestimmte Chemotherapie oder endokrine Behandlung [13].

Auch wenn also zusammenfassend die Ergebnisse der bisherigen Studien vielversprechend sind, fehlen bisher Daten aus großen prospektiven Studien und damit die Level-I-Evidenz, die vor einer Empfehlung für den Einsatz im klinischen Alltag vorliegen muss. Zwei Gen-Expressions-Signaturen werden derzeit in großen prospektiven Studien getestet, die Amsterdam-Signatur in der MINDACT-EORTC-Studie 10041 (BIG 3-04) und der Recurrence Score in der TAILORx-Studie. Sollten diese Studien die prognostische Potenz der Gen-Expressions-Signaturen bestätigen, sind diese beiden Signaturen reif für den

klinischen Alltag. Sie werden aber die etablierten klinisch-pathologischen Faktoren nicht komplett ersetzen, sondern in bisher unklaren Situationen eventuell zusammen mit weiteren neuen Markern die Entscheidungsfindung erleichtern.

Referenzen

1. MAQC Consortium. The MicroArray Quality Control (MAQC) project shows inter- and intraplatform reproducibility of gene expression measurements. *Nature Biotechnol* 2006; 24: 1151–61.
2. Perou CM et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2000; 406: 747–52.
3. Van't Veer LJ et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415: 530–6.
4. Wang Y et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 671–9.
5. Buyse M et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1183–92.
6. Desmedt C et al. Strong time dependence of the 76-gene prognostic signature for node-negative breast cancer patients in the TRANSBIG multicenter independent validation series. *Clin Cncr Res* 2007; 13: 3207–14.
7. Paik S et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl Med* 2004; 351: 2817–26.
8. Sotiriou C et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 262–72.
9. Kaufmann M et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1940–9.
10. Thuerigen O, Schneeweiss A et al. Expression signature predicting pathologic complete response with gemcitabine, epirubicin, and docetaxel in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1839–45.
11. Hess KR et al. Pharmacogenomic predictor of sensitivity to preoperative chemotherapy with paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide in breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4236–44.
12. Bonnefoi H et al. Validation of gene signatures that predict the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: a substudy of the EORTC 10994/BIG 00-01 clinical trial. *Lancet Oncol* 2007; 8: 1071–8.
13. Schneeweiss A et al. Doxorubicin/Pemetrexed Followed by Docetaxel Versus Doxorubicin/Cyclophosphamide Followed by Docetaxel as Neoadjuvant Treatment for Early Stage Breast Cancer: A Randomized Phase II Trial. *Clinical Breast Cancer* 2007; 7: 555–8.

PROGRAMM

Von der Pathologie zur Molekularpathologie – neue Standards?

Freitag, 31. Oktober 2008

10.45–12.15, Raum: C 4

Gensignaturen beim Mammakarzinom zur Prognoseabschätzung und Prädiktion – wo stehen wir?

A. Schneeweiss

www.senologie.org

Auf der Homepage der Deutschen Gesellschaft für Senologie finden Sie aktuellste Informationen zur Gesellschaft.

Um als Mitglied der Gesellschaft Zugang in den Online-Bereich „Für Mitglieder“ zu haben, fordern Sie bitte unter www.senologie.org Ihre persönlichen Zugangsdaten per E-Mail an.

Das erbliche Mammakarzinom: Operative Strategien zur Prävention und Therapie

Prof. Dr. Marion Kiechle, Klinikum rechts der Isar,
Universitäts-Frauenklinik, München

Bei 5–10% der an Brust- und/oder Eierstockkrebs Erkrankten liegt eine erbliche Belastung vor. Der erbliche Brust- und Eierstockkrebs wird autosomal dominant mit verminderter Penetranz vererbt. In rund 50% der Fälle liegen Mutationen in den Brustkrebs-Genen BRCA1 (breast cancer gene) oder BRCA2 vor.

Diese Gene sind seit 1994 bzw. 1995 bekannt und entsprechende Mutationen können mit molekulargenetischen Methoden, z. B. im Blut untersucht werden. Für die restlichen 50% der erblichen Erkrankungen werden Mutationen in weiteren, noch nicht identifizierten Brustkrebsgenen verantwortlich gemacht. Frauen mit einer Mutation in einem der Brustkrebs-Gene haben ein lebenslanges Risiko von bis zu 85% an Brustkrebs und von 20–65% an Eierstockkrebs zu erkranken. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ist damit das lebenslange Risiko für Brustkrebs rund 10-fach, für Eierstockkrebs rund 50-fach erhöht. Die erbliche Brust- und Eierstockkrebskrankung geht mit einer familiären Häufung von Krankheitsfällen sowie einem jungen Erkrankungsalter in der Regel schon vor dem 50. Lebensjahr einher.

Durch eine qualifizierte Stammbaumanalyse im Rahmen von interdisziplinären Tumorrisikosprechstunden kann das Risiko einer Frau für das Vorliegen einer Veranlagung bestimmt werden, so dass die aufwendige und teure prädiktive Gendiagnostik ausschließlich auf Familien mit einem deutlich erhöhten Risiko für erblichen Brust- und Eierstockkrebs beschränkt werden kann. Auf Grund des hohen Erkrankungsrisikos von Trägerinnen der Veranlagung sind spezielle Maßnahmen der Prävention, entweder als Früherkennungsuntersuchungen (sekundäre Prävention) oder als Maßnahmen der Verhütung (primäre Prävention) des Brust- und Eierstockkrebses erforderlich. Diese können Ratsuchenden nach ausführlicher, standardisierter und interdisziplinärer Beratung und Betreuung angeboten werden [1].

Prospektive und retrospektive Untersuchungen belegen, dass die prophylaktische Ovariectomie das Risiko für Eierstockkrebs bei Frauen mit einer familiären Belastung für das Ovarialkarzinom reduziert [2,3,4]. Auch das Mammakarzinomrisiko konnte durch die Ovariectomie signifikant vermindert werden. Die Operation sollte durch Laparoskopie und unter Mitnahme der Eileiter erfolgen. Auf Grund des Risikos einer extraovariellen Peritonealkarzinose soll der gesamte Peritonealraum gründlich inspiziert werden mit Durchführung einer Spülzytologie und Entnahme von Biopsien.

Retrospektive und prospektive Untersuchungen zeigen weiterhin, dass bei Frauen mit einer familiären Belastung für Brustkrebs das Erkrankungsrisiko durch eine beidseitige Brustdrüsenent-

fernung deutlich vermindert werden kann [5,6]. Dies gilt insbesondere für das in der prospektiven Studie durchgeführte Operationsverfahren der beidseitigen Mastektomie, aber auch für die beidseitige subkutane Mastektomie, die in der Mehrzahl der retrospektiven Studien angewendet wurde. Die meisten Autoren ziehen die sogenannte hautsparende Mastektomie vor, bei der durch unterschiedliche Schnittführungen der Mamillen-Areola-Komplex entfernt, aber ein für die Brustrekonstruktion ausreichend großer Hautmantel belassen wird. Aufgrund des hierbei retro-mamillär verbleibenden Restdrüsenanteils ist bei der subkutanen Mastektomie möglicherweise von einer geringeren Risikoreduktion auszugehen. Daher wird gemäß den S3-Leitlinien die subkutane Mastektomie nicht empfohlen. Eine simultane Rekonstruktion sollte angeboten werden, wobei die Frage nach der geeigneten Methode zur Brustrekonstruktion nur individuell beantwortet werden kann. Grundsätzlich können Rekonstruktionen mit Implantaten und/oder muskulo-cutanen Lappenplastiken durchgeführt werden. Dabei sollte die Patientin darauf hingewiesen werden, dass im Falle einer Brustrekonstruktion mit Folgeoperationen zu rechnen ist.

Nach statistischen Modellen nimmt der geschätzte Gewinn an Lebenszeit durch die prophylaktische Mastektomie mit zunehmendem Alter der Mutationsträgerin ab. Es ist also anzunehmen, dass eine junge Frau von der prophylaktischen Mastektomie bezüglich des Gewinns an Lebenszeit eher profitiert [7].

Die bilaterale prophylaktische Mastektomie ist jedoch auch mit einer Einschränkung der Lebensqualität und einer psychischen Belastung der Patientinnen verbunden. Daher sollten prophylaktische Operation stets erst nach einer individuellen Risikoeinschätzung, die auf einer interdisziplinären Tumorrisikoberatung und Gentestung basiert, durchgeführt werden. Zusammen mit der Ratsuchenden erfolgt im Prozess des „shared decision making“ eine individuelle Bewertung dieser Risiken, die schließlich zu einer von der Patientin getragenen Entscheidung über die Inanspruchnahme prophylaktischer Operationen führt.

In einer Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2004 wurde bestätigt, dass in zahlreichen Beobachtungsstudien die Inzidenz und die Mortalität von Brustkrebs durch eine beidseitige prophylaktische Mastektomie zwar gesenkt werden kann, aber dass hierzu prospektive und

vorzugsweise randomisierte Studien fehlen, was aus ethischen Gründen ein Problem darstellt [8].

Referenzen

- Schmutzler R, Schlegelberger B, Meindl A, Gerber W-D, Kiechle M. Counselling, Genetic Testing and Prevention in Women with Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Interdisciplinary Recommendations of the Consortium „Hereditary Breast- and Ovarian Cancer“ of the German Cancer Aid. Zentralbl Gynakol 2003; 125:494–506.
- Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, Ellis NA, Boyd J, Borgen PI, Barakat RR, Norton L, Offit K. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. N Engl J Med 2002; 346: 1609–15.
- Rebeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, Evans G, Isaacs C, Daly MB, Matloff E, Olopade OL, Weber BL. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. N Engl J Med 2002; 346: 1616–22.
- Scheuer L, Kauff N, Robson M, Kelly B, Barakat R, Satagopan J, Ellis N,



Hensley M, Boyd J, Borgen P, Norton L, Offit K: Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. J Clin Oncol 2002; 20: 1260–1268.

- Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, Petty PM, Sellers TA, Johnson JL, McDonnell SK, Frost MH, Jenkins RB. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. N Engl J Med 1999; 340: 77–84.
- Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, Bartels CC, Verhoog LC, van den Ouweland AM, Niermeijer MF, Brekelmanns CTM, Klijn JGM. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. N Engl J Med 2001; 345: 159–64.
- Schrag D et al. Decision analysis-effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy on life expectancy among women with BRCA1 or BRCA2 mutations. N Engl J Med 1997; 336(20): 1465–71.
- Lostumbo L, Carbine N, Wallace J, Ezzo J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4. Art. No.: CD002748. DOI: 10.1002/14651858. CD002748. pub2.

PROGRAMM

**Genetische Suszeptibilität:
Überwachung und Therapie**
Freitag, 31. Oktober 2008
14.30–16.00, Raum: C 1.2.1

*Das erbliche Mammakarzinom:
Operative Strategien zur Prävention
und Therapie*
M. Kiechle

Deutsche Gesellschaft für Senologie

29. JAHRESTAGUNG

CCD Congress Center Düsseldorf
11.–13. Juni 2009

Tagungspräsident
Prof. Dr. med. Ulrich R. Kleeberg, Hamburg

Organisation/Information
CTW – Congress Organisation Thomas Wiese GmbH
Hohenzollerndamm 125, 14199 Berlin
Tel.: +49 (0)30 – 85 99 62-16
Fax: +49 (0)30 – 85 07 98 26
E-Mail: senologie@ctw-congress.de



www.senologiekongress.de

Mammakarzinom in der Schwangerschaft

PD Dr. Sibylle Loibl, GBG-Forschungs GmbH, Neu-Isenburg, und Ambulantes Krebszentrum, Frankfurt/Main



Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau in der Schwangerschaft nach dem 25. Lebensjahr. Die Inzidenz des Mammakarzinoms in der Schwangerschaft steigt.

Generell gilt, dass diese Patientinnen wie Patientinnen außerhalb der Schwangerschaft zu diagnostizieren und behandeln sind. Da es über diese Patientinnengruppe sehr wenig Daten gibt, sollen in einer Registerstudie der GBG prospektiv und retrospektiv Daten zum Mammakarzinom in der Schwangerschaft erhoben werden. Hierbei soll an erster Stelle die Toxizität der Therapien für Mutter und Kind bei einer Behandlung eines in der Schwangerschaft aufgetretenen Mammakarzinoms untersucht werden. Erarbeitete Richtlinien zur Therapie werden angeboten.

Einleitung und Inzidenz

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung, bei Frauen [1,2]. Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung, die eine Schwangerschaft kompliziert. Man nimmt an, dass die Inzidenz in den nächsten Jahren steigt, zum einen, weil die Mammakarzinominzidenz steigt, zum anderen weil die Frauen bei der Geburt ihrer Kinder älter sind.

Diagnostik

Mammakarzinome in der Schwangerschaft werden ca. 8 Monate später entdeckt als außerhalb der Schwangerschaft. Mehr als 90% der Mammakarzinome

werden in der Schwangerschaft durch die Patientin selbst entdeckt. Durch die physiologische Hypervaskularisation und einer damit einhergehenden Brustvergrößerung werden Karzinome in der Schwangerschaft klinisch häufig übersehen. Palpatorisch unklare Befunde sollten jedoch auch in der Schwangerschaft zunächst sonographisch weiter abgeklärt werden. Zur Durchführung einer Mammographie bestehen auch in graviditate keine Kontraindikationen. Diese kann jedoch aufgrund der Parenchymveränderungen in ihrer Aussagekraft verringert sein. Besteht der Verdacht einer malignen Veränderung, sollte eine histologische Abklärung entweder durch eine Stanzbiopsie oder durch eine offene Biopsie erfolgen, die auch während der Schwangerschaft gefahrlos durchgeführt werden können. Aufgrund der verzögerten Diagnosestellung befinden sich die meisten Patientinnen bereits in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung [3]. Aus diesem Grund ist auch die Rate bereits nodal-positiver Patientinnen zum Zeitpunkt der Primärdiagnose höher als bei Patientinnen gleichen Alters ohne Schwangerschaft. Schwangere haben im Vergleich zu Nicht-Schwangeren ein ca. 2,5-fach erhöhtes Risiko einer Fernmetastasierung bei Primärdiagnose. Dennoch sollte beim

primären Staging bei Patientinnen mit Mammakarzinom im Stadium I und II aufgrund der geringen Wahrscheinlichkeit einer ossären Metastasierung (3% bzw. 7%) auf ein Knochenszintigramm verzichtet werden.

Therapie

Die brusterhaltende Operation ist auch in der Schwangerschaft eine valide Option, da sich an die Operation in der Regel die systemische Therapie über 18–24 Wochen anschließt und post partum dann die Bestrahlung der Brust durchgeführt werden kann. Daher sollte eine Radiatio der Brust während der Schwangerschaft nicht erfolgen. Bei großen Tumoren (T3/T4) oder dem Wunsch der brusterhaltenden Operation kann während der Gravidität eine primäre Chemotherapie der definitiven Operation vorangestellt werden. Anthrazykline und Alkylantien (Adriamycin und Cyclophosphamid) können jenseits der 13. SSW appliziert werden, in der Regel ohne nachteilige Auswirkungen auf das Ungeborene [4,5]. Vereinzelt wurde ein verringertes Geburtsgewicht oder ein Haarverlust beschrieben, die Frage der Kardiotoxizität ist abschließend noch nicht beantwortet [6]. Zur Leukopenie des Feten kommt es in der Regel nur, falls die Entbindung der Mutter während des Nadir stattfindet. Mit Fehlbildungen ist nach Abschluss der Organogenese nicht zu rechnen. Über den Einsatz der Taxane in der Schwangerschaft allesamt ohne besondere Vorkommnisse gibt es mehrere Fallberichte v. a. zum Paclitaxel [7]. Trastuzumab sollte während der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden, umgekehrt gilt auch, dass während der Trastuzumabgabe eine effektive Kontrazeption angewandt werden sollte.

Prognose

Obwohl das Mammakarzinom in der Schwangerschaft im allgemeinen in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert wird, hat es, vergleicht man die Patientinnen gemäß Alter und Stadium, keine schlechtere Prognose. Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt für nodal-negative (schwanger und nicht-schwanger) 82% und bei nodal-positiven liegt die 5-Jahresüberlebensrate bei 59% [8] (Tab. 1). Das kindliche Outcome variiert in den unterschiedlichen Studien. Während ältere noch von einer erhöhten Rate an Früh- und Totgeburten ausgehen, zeigt eine neuere Studie vergleichbare Geburtsgewichte und APGAR-Scores [9].

Insgesamt ist eine Metastasierung in die Plazenta sehr selten, wurde aber bei fortgeschrittenen Mammakarzinom-erkrankungen beobachtet und tritt im Vergleich zum Zervixkarzinom häufiger

auf. Die postpartale histologische Untersuchung der Plazenta ist obligat [10].

Zusammenfassung

Durch die Fortschritte und die Erfahrungen im Umgang mit schwangeren Karzinompatientinnen muss und sollte aufgrund der Mammakarzinomerkrankung keine Abruptio erfolgen. Eine Beratung und Betreuung dieser Patientinnen sollten in jedem Falle in einem ausgewiesenen Zentrum erfolgen.

Die GBG (German Breast Cancer Group) hat eine Registerstudie initiiert, in die prospektive und retrospektive Daten von Patientinnen aufgenommen werden sollen, bei denen während der Schwangerschaft die Diagnose Mammakarzinom gestellt wurde, um mehr über diese Koinzidenz zu erfahren. Des Weiteren soll durch detaillierte Therapieempfehlungen die Behandlung der Patientinnen erleichtert und damit die Prognose verbessert werden. Bisher konnten 189 Patientinnen aus ganz Europa registriert werden, die meisten Daten wurden retrospektiv erhoben, 42 Patientinnen konnten bisher prospektiv eingeschlossen werden. Eine Biomaterialsammlung mit Tumor- und Plazentagewebe soll es ermöglichen, weitere Kenntnisse zu gewinnen. Weitere Infos unter www.germanbreastgroup.de/pregnancy.

Literatur

- Nulman I, Laslo D, Fried S, Uleryk E, Lishner M, Koren G. Neurodevelopment of children exposed in utero to treatment of maternal malignancy. *Br J Cancer* 2001; 6: 1611–18.
- Ries et al. *Cancer Statistics Review. 1973–1988*. Bethesda, MD, National Cancer Institute, NIH Publication 1991; 91-2789 III. 39.
- Applewhite RR, Smith LR, DiVincenti F. Carcinoma of the breast associated with pregnancy and lactation. *Am J Surg* 1973; 39: 101–104.
- Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, Parisi VM, Booser DJ, Singletary SE, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 1999; 17: 855–861.
- Peccatori FA, Azim HA, Scarfone G, et al. Weekly epirubicin in the treatment of gestational breast cancer (GBC). *Breast Cancer Res Treat* 2008 Aug Epub ahead of print.
- Falkenberg SS. *Breast Cancer in Pregnancy*. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2002; 29: 225–232.
- Loibl S. *New Therapeutic Options for Breast Cancer during Pregnancy*. *Breast Care* 2008; 3: 171–6.
- Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A. Prognosis of pregnancy associated breast cancer. *Cancer* 1991; 67: 869–872.
- Aebi S, Loibl S: *Breast cancer during pregnancy: medical therapy and prognosis*. *Recent Results Cancer Res* 2008; 178: 45–55.
- Dildy GA 3rd, Moise KJ Jr, Carpenter RJ Jr, Klima T. *Maternal malignancy metastatic to the product of conception: a review*. *Obstet Gynecol Surv* 1989; 44: 535–540.

Tab. 1: Übersicht über die in der Schwangerschaft applizierten Taxane

Age, years	Therapy	Start, week	Delivery, week	Tumor	Weight, g	Complications	Follow up, months
30–42	paclitaxel	17–30	32–38	OC (×6) BC (×4) CC (×1)	1460–2800	preeclampsia fetal distress preterm rupture of the membrane	3–36
28–44	docetaxel	14–32	32–40	BC (×6)	1620–3080	hydrocephalus	9–28

BC = breast cancer; OC = ovarian cancer; CC = cervical cancer.

Tab. 2: Ausgewählte Studien zum Vergleich der Prognose bei Patientinnen mit Schwangerschafts-assoziiertem Mammakarzinom und nicht schwangeren Kontrollen

Autor	Pat. zahl	Überleben	Untergruppe	Überleben PABC%	Überleben nicht PABC%	P-Wert
Nugent	19 PABC 157 Kontrollen	5 y OAS	all	56	56	n. s.
Petrek	63 PABC	5 y OAS	All	61	73	n. s.
			N0	82	82	n. s.
			N+	47	59	n. s.
		10 y OAS	all	45	62	n. s.
			N0	77	75	n. s.
			N+	25	41	n. s.
Ishida	192 PABC/ 191 Kontrollen	10 y OAS	All	55	79	0.001
			N0	85	93	0.05
			N+	37	62	0.01
Zemlickis	118/102 PABC 269 Kontrollen	10 y OAS	All	40	48	0.6
Chang	21 PABC 199 controls	5 y OAS	All	57	70	n. s.
Guinee	26 schwanger (66 PABC)	5 y OAS	All	40	70	< 0.0001
Anderson	22 PABC 205 Kontrolle	10 y OAS	I-IIA IIB-IIIA	73 17	74 47	n. s.
Bonnier	154 PABC (62 schwanger) 308 Kontrolle	5 y RFS 5 y MFS	all	69	81	0.01
			all	45	68	0.0009
			N0	63	77	n. s.
			N+	31	63	0.0001
		5 y OAS	all	61	75	0.001

PABC: pregnancy associated breast cancer; OAS: Gesamtüberleben; RFS: Rezidiv freies Überleben; MFS: Metastasen freies Überleben; N0: nodal negativ; N+: nodal positiv

PROGRAMM

Kinderwunsch und Chemotherapie – was ist möglich?

Samstag, 1. November 2008
09.00–10.30, Raum: C 1.2.1

Mammakarzinom in der Schwangerschaft
S. Loibl

Versorgungsdefizite bei Frauen außerhalb der Screening-Population

Hilde Schulte, Bundesverband Frauenselbsthilfe nach Krebs e. V., Bonn

Bereits vor sechs Jahren hat der Bundestag die Selbstverwaltungspartner beauftragt, ein flächendeckendes Mammografie-Screening nach europäischen Leitlinien einzuführen. Diese Entscheidung hat Bewegung in die Brustkrebsfrüherkennung und in die personelle und apparative Qualität von Screening-Mammographien gebracht.



Ab 01.01.2009 profitieren auch die Frauen davon, die sich einer kurativen Mammographie unterziehen müssen, denn alle im Einsatz befindlichen Geräte unterliegen dann den gleichen Qualitätsanforderungen wie die Geräte in den Screening-Einheiten. Eine Flächendeckung des Mammographie-Screenings ist allerdings bis heute nicht erreicht. Auch die Versorgung der Frauen zwischen 50 und 69 Jahren ist noch unzulänglich. In manchen Regionen ist Mammographie-Screening nach wie vor unbekannt, vielerorts warten Frauen auf die Einladung. Hier ist allerdings abzuwarten, dass auch die letzten Landesteile mit dem Angebot eines qualitätsgesicherten Mammographie-Screenings versorgt werden. Eine Lösung zeichnet sich also ab.

Anders bei Frauen, die nicht der Screening-Population angehören, Frauen unter 50 und über 70 Jahren. Wie sieht die gesetzliche Brustkrebsfrüherkennung für diese Frauen aus?

Ab dem 30. Lebensjahr hat jede Frau Anspruch auf eine jährliche Tastuntersuchung der Brüste und der Achselhöhlen durch den Arzt. Die Konsultation von fachärztlichen gynäkologischen Praxen und die Inanspruchnahme dieses Angebots sind durch das Alter der Frauen und die Bedürfnisse der entsprechenden Lebensphase sehr unterschiedlich geprägt. In der hausärztlichen Versorgung erfolgt eine klinische Brustuntersuchung eher selten. Es wundert nicht, dass nach wie vor sehr viele Frauen ihren Brustkrebs selbst entdecken. Der Stellenwert der Selbstuntersuchung der Brust darf jedoch trotz zahlreicher Programme zur Einweisung über richtiges Abtasten nicht überschätzt werden. Die Selbstuntersuchung trägt wohl zu einem verstärkten Bewusstsein für die Brustgesundheit und die normalen Veränderungen der Brust bei und ermöglicht, Abweichungen selbst zu erkennen. Sie ist jedoch keine alleinige Früherkennungsmaßnahme für Brustkrebs.

Die überarbeitete S3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung bezeichnet die Selbstuntersuchung „... als wertvolles Instrument zur Förderung der Brustgesundheit, das jedoch keine Alternative zur Früherkennung durch Screening darstellt.“ Und weiter sagt sie aus, dass weder die Selbstuntersuchung der Brust, selbst bei Training und regelmäßiger Anwendung, noch die klinische Brustuntersuchung als alleinige Methode die Sterblichkeit an Brustkrebs senken können. Wobei auf die klinische Untersuchung der Brust und der Lymphabflussgebiete nicht verzichtet werden kann, sie

ist integraler Bestandteil des Brustkrebsfrüherkennungsprogramms.

Allerdings hat ein bereits tastbarer Knoten bei einer Größe von etwa 2 cm häufig schon gestreut und erfordert entsprechende therapeutische Maßnahmen mit den daraus folgenden, schwerwiegenden Belastungen für die Frau. Eine Mammographie außerhalb der Screening-Population an gesunden, symptomfreien Frauen verstößt gegen die Röntgenverordnung. Sie darf nur dann vorgenommen werden, wenn sie zur Abklärung eines Befundes erforderlich ist.

Immerhin erkranken 20% der Frauen vor dem 50. Lebensjahr. Bei 5–10% der Frauen tritt die Erkrankung aufgrund einer familiären Belastung bereits zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr auf. Für die Frauen, die befürchten, eine genetische Veranlagung zu haben oder die aufgrund eines Gentests wissen, dass eine BRCA-1- oder BRCA-2-Mutation vorliegt, wurde ein strukturiertes Früherkennungsprogramm etabliert, das über die bisher benannte gesetzliche Brustkrebsfrüherkennung weit hinausgeht. So gehören neben der 6-monatigen Tastuntersuchung der Brust und der Eierstöcke – deren Effizienz noch nicht bewiesen ist und gegenwärtig in Studien untersucht wird – eine Ultraschalluntersuchung der Brust alle 6 Monate sowie eine Mammographie und eine Kernspintomographie der Brust (MRM) alle 12 Monate mit bestimmten Abstufungen dazu.

Für Frauen außerhalb der Screening-Population mit einem erhöhten Risiko ist also gesorgt. Es bleiben aber die Frauen auf der Strecke, die an einem sporadischen Brustkrebs erkranken und weder zur Screening-Gruppe noch zu den familiär Belasteten zählen. Für sie gilt zurzeit die völlig unbefriedigende Lösung der Selbstuntersuchung und jährlichen Tastuntersuchung durch den Arzt. Schauen wir in benachbarte Länder, wird z. B. in Skandinavien ein Mammografie-Screening für Frauen zwischen 45 und 75 Jahren angeboten. Oder ist ein Screening schon ab dem 40. Lebensjahr gerechtfertigt? Entsprechende Diskussionen werden immer wieder durch spektakuläre Fälle von erkrankenden Frauen in dieser Altersgruppe genährt. Oder werden damit Frauen möglicherweise zu viele falsch-positive und falsch-negative Befunde zugemutet? Auch eine gute Methode kann durch Über-, Unter- und Fehldiagnosen in Misskredit geraten. Die Altersgruppe der Frauen unter 50 Jahren hat in der Regel ein dichtes Drüsengewebe, was die Aussagekraft der Mammographie beeinträchtigt. Ob eine die

Mammografie ergänzende Sonographie oder andere diagnostische Maßnahmen die Lösung sein könnten, müssen Experten beurteilen. Auf jeden Fall brauchen Frauen unter 50 Jahren möglichst rasch geeignete, qualitätsgesicherte Angebote, damit auch sie eine Früherkennung von Brustkrebs auf Kosten der gesetzlichen Krankenkassen in Anspruch nehmen können. Die kommenden geburtenstarken Jahrgänge werden den Anschein verstärken, dass immer mehr junge Frauen an Brustkrebs erkranken. Umso dringlicher ist der Bedarf nach einer zufriedenstellenden Lösung.

Und wie sieht es mit den über 70-jährigen Frauen aus? Es ist bekannt, dass die Inzidenz über das 70. Lebensjahr hinaus noch ansteigt. Es ist Frauen schwer verständlich zu machen, dass sie bis zum 69. Lebensjahr alle zwei Jahre zur Mammographie gehen sollen und dann plötzlich fragt niemand mehr nach ihrer Brustgesundheit. Wobei Befragungen ergeben haben, dass bei Frauen dieses Alters trotz des steigenden Risikos andere Ängste in den Vordergrund treten und die Furcht vor Brustkrebs eher abnimmt. Hier besteht erhöhter Aufklärungsbedarf, auch wenn andere Erkrankungen und Komorbiditäten die über 70-jährigen mehr belasten. Diese Altersgruppe kann hinsichtlich der Früherkennung von Brustkrebs nicht vernachlässigt werden, insbesondere in Anbetracht des demographischen Wandels und der steigenden Lebenserwartung von Frauen.

Denkbar wäre, das Mammographie-Screening als Kassenleistung auf über 70-jährige zu erweitern und den Frauen einzuräumen, als Selbsteinladerinnen teilzunehmen. Frauen, die vor dem 70. Lebensjahr am Mammographie-Screening teilgenommen haben, kann es nach dem 70. Lebensjahr nicht verwehrt werden.

Die Entstehung von Brustkrebs ist ein komplexes Geschehen, dessen Zusammenhänge noch nicht vollends entschlüsselt sind. Unterschiedliche Faktoren wie Alter, genetische Veranlagung, allgemeine Lebensgewohnheiten, Umwelteinflüsse und auch Strahlenexpositionen spielen eine Rolle. Das Wissen um diese Zusammenhänge, die Möglichkeiten und Chancen von Brustkrebs-Früherkennung sind nur unzureichend vorhanden und bedürfen einer verstärkten Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit. Frauen aller Altersgruppen brauchen eine sachkompetente und verständliche Risikoinformation und spezifische Aufklärung, damit sie die vorhandenen Chancen nutzen können.

Für die Frauen außerhalb des Screening-Alters ist ein Früherkennungsan-

gebot, in welchen Maßnahmen auch immer dieses bestehen mag, unter Nutzung des heutigen Kenntnisstandes bald möglichst zu schaffen. Diese Frauen dürfen nicht dem grauen Screening und dem zunehmenden Angebot von IGeL-Leistungen überlassen werden, die sich jeglicher Qualitätskontrolle entziehen. Die Chancen auf Heilung bei Brustkrebs waren noch nie so gut wie heute, wenn er früh erkannt wird. Diese Chance gehört jeder Frau, egal welchen Alters.

PROGRAMM

Mammographie-Screening und S3-Leitlinie: ein Widerspruch?
Samstag, 1. November 2008

09.00–10.30; Raum: C 4

Versorgungsdefizite bei Frauen außerhalb der Screening-Population
H. Schulte

PATIENTENINFOS

Deutsche Gesellschaft für Senologie

Mit den Patienteninfos der Deutschen Gesellschaft für Senologie werden Patientinnen, Interessierte und Ärzte über aktuelle Themen der Gesellschaft informiert. Wenn Sie die kostenfreien Patienteninfos regelmäßig erhalten möchten, senden Sie bitte eine E-Mail an: mail@senologie.org.

- Ausgabe Oktober 2008
28. Jahrestagung
- Ausgabe September 2008
Brustamputation – wie geht es weiter?
- Ausgabe August 2008
S3-Leitlinie Mammakarzinom
- Ausgabe Juli 2008
Was bietet ein Brustzentrum?
- Ausgabe Juni 2008
Nachsorge bei Brustkrebs
- Ausgabe Mai 2008
Rechte von Krebspatienten
Klinische Forschung Brustkrebs
- Ausgabe April 2008
Die Frauenselbsthilfe nach Krebs

Herausgeber
Deutsche Gesellschaft für Senologie
Geschäftsstelle
Postfach 30 42 49
10757 Berlin

Tel. +49 (0)30 – 8 50 74 74-0
Fax +49 (0)30 – 85 07 98 27
mail@senologie.org
www.senologie.org

In Kooperation mit der
Frauenselbsthilfe nach Krebs Bundesverband e. V.
Haus der Krebselbsthilfe
Thomas-Mann-Str. 40
53111 Bonn

Tel. +49 (0)2 28 – 3 38 89-400
Fax +49 (0)2 28 – 3 38 89-401
kontakt@frauenselbsthilfe.de
www.frauenselbsthilfe.de




Therapie ossärer Metastasen: Die sorgfältige Auswahl des Bisphosphonats ist wichtig

Novartis Pharma GmbH

Bisphosphonate haben sich als Standard in der Therapie von Knochenmetastasen etabliert. Die Wirksamkeit der Bisphosphonate bei osteolytischen Läsionen ist dabei sehr gut untersucht. Zoledronat wirkt darüber hinaus auch bei osteoblastischen Knochenmetastasen. Da ca. die Hälfte der Brustkrebs-Patientinnen mit Knochenmetastasen osteoblastische Anteile aufweisen, sollte zum Wohle der Patientinnen der Einsatz von Zoledronat 4 mg (ZOMETA®) beim ossär metastasierten Mammakarzinom erwogen werden.

Die Diagnose Knochenmetastasen bedeutet für die betroffene Patientin eine dramatische Verschlechterung in ihrem Krankheitsverlauf, denn damit ist sie unwiderruflich in ein palliatives Krankheitsstadium eingetreten. Zudem zerstören die Knochenmetastasen durch verschiedene Botenstoffe das natürliche Gleichgewicht zwischen Knochenaufbau und -abbau [1].

In Folge treten Skelettkomplikationen (skeletal related events = SRE) auf, wie pathologische Frakturen, Rückenmarkskompressionen, Schmerzen oder die Notwendigkeit einer stabilisierenden Knochen-Operation, wodurch die Lebensqualität der betroffenen Patientin massiv eingeschränkt wird [2].

Die dramatischen Folgen von Knochenmetastasen werden eindrücklich durch Daten aus Placebo-Armen randomisierter klinischer Studien widergespiegelt: Ohne Bisphosphonate erlitten ca. zwei Drittel (64 %) der ossär metastasierten Mammakarzinom-Patientinnen SREs [3]. Deshalb ist der Einsatz von Bisphosphonaten zur Prävention von Ske-

lettkomplikationen bei den betroffenen Patientinnen essenziell. Es gibt jedoch grundlegende Unterschiede zwischen den einzelnen Bisphosphonaten in Bezug auf ihre Wirksamkeit bei osteoblastischen Knochenmetastasen. Zometa® ist weltweit die führende Therapie zur Prävention oder Verzögerung von skelettbezogenen Ereignissen bei Patienten mit fortgeschrittenen, auf das Skelett ausgedehnten Tumoren und ist bei Knochenmetastasen aller Tumorentitäten zugelassen. Beim ossär metastasierten Mammakarzinom reduzierte Zoledronat signifikant die SRE-Rate nicht nur im Vergleich zu Placebo [4], sondern als einziges auch im Vergleich zum bis dahin geltenden Standard Pamidronat [5]. Zudem hat Zoledronat bewiesen, dass es signifikant Skelettkomplikationen bei osteoblastischen Knochenmetastasen reduzieren kann [6]. Die therapeutische Wirksamkeit bei osteoblastischen Knochenmetastasen kann besonders gut beim Prostatakarzinom untersucht werden, da diese Tumorentität fast ausschließlich blastische Filiae induziert.

In einer Studie mit insgesamt 422 Teilnehmern erhielten die betroffenen Patienten 4 mg Zoledronat oder ein Placebo [6]. Zoledronat reduzierte die Rate an Skelettkomplikationen signifikant um 22% ($p = 0,028$) im Vergleich zu Placebo (Abb. 1). Zudem verlängerte Zoledronat signifikant die mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten Skelettkomplikation um mehr als fünf Monate ($p = 0,009$).

Es sollte beachtet werden, dass die Wirksamkeit eines Bisphosphonats bei osteoblastischen Knochenmetastasen per se kein Klasseneffekt zu sein scheint, wie Small et al. zeigten. Die Wirksamkeit von Pamidronat wurde in einer placebokontrollierten Studie beim ossär metastasierten Prostatakarzinom untersucht [7]. Es zeigte sich, dass Pamidronat Skelettkomplikationen, die durch osteoblastische Metastasen verursacht wurden, nicht verhindern konnte. Die fehlende Wirksamkeit von Pamidronat auf Osteoblasten bestätigte sich auch unter Laborbedingungen: Während Zoledronat in vitro dosisabhängig die Osteoblastenzahl bis zu 90 % reduzierte, war bei Pamidronat und Clodronat dieser Effekt nicht feststellbar [8].

Für Zoledronat ist eine signifikante Reduktion von Skelettkomplikationen sowohl bei osteolytischen als auch bei osteoblastischen Metastasen eindeutig nachgewiesen [6,9]. Aufgrund dieser Evidenz sollte der Einsatz von 4 mg Zoledronat insbesondere beim ossär metastasierten Mammakarzinom in Betracht gezogen werden [10], da nahezu

die Hälfte der betroffenen Patientinnen Knochenmetastasen mit osteoblastischem Anteil aufweisen (Abb. 2) [11].

Referenzen

1. Mundy GR. Nature Rev 2002; 2: 584–593.
2. Coleman RE. Cancer 1997; 80: 1588–1594.
3. Lipton A. Cancer 2000; 88: 1082–1090.
4. Kohno et al. J Clin Oncology 2005; 23: 3314–3321.
5. Rosen et al. Cancer 2003; 98: 1735–1744.
6. Saad et al. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 879–882.
7. Small et al. J Clin Oncol 2003; 21: 4277–4285.
8. Orriss et al. IBMS Poster-Präsentation, 9.–14. März 2008, Davos #143.
9. Aviles et al. Med. Oncol. 2007; 24: 227–230.
10. Hadji P. Beilage im Frauenarzt, 49. Jahrgang, Juli 2008.
11. Quattrocchi CC et al. Radiol Med 2007; 112: 1049–1059.

IMPRESSUM

Herausgeber

Science Services Thomas Wiese GmbH
Hohenzollerndamm 124
14199 Berlin
Tel.: (0 30) 89 73 79 30
mail@science-services.org
www.science-services.org

Redaktionsleitung

B. Wiese (mail@science-services.org)

Grafik/Layout

S. Klengel (grafik@science-services.org)

Druck

Meta Data, Berlin

Bilder (Stuttgart)

Science Services Thomas Wiese GmbH

Copyright

Die Zeitung und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Herausgebers und der Autoren unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Hinweis

Für die Inhalte der Beiträge „Informationen aus der Industrie“ sind die jeweils genannten Institutionen und Firmen eigenverantwortlich. Der Herausgeber übernimmt keine Gewähr für Angaben zu Dosierungen und Applikationen. Diese sind im Beipackzettel auf ihre Richtigkeit zu überprüfen.

Ausgabe Oktober 2008/3. Jg.

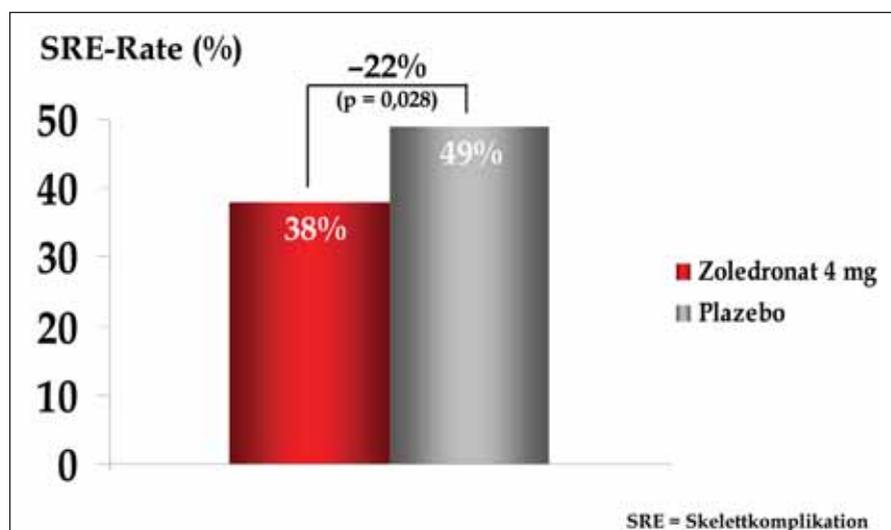


Abb. 1: Reduktion der Skelettkomplikationen durch 4 mg Zoledronat im Vergleich zu Placebo bei osteoblastischen Knochenmetastasen (am Beispiel des Prostatakarzinoms)

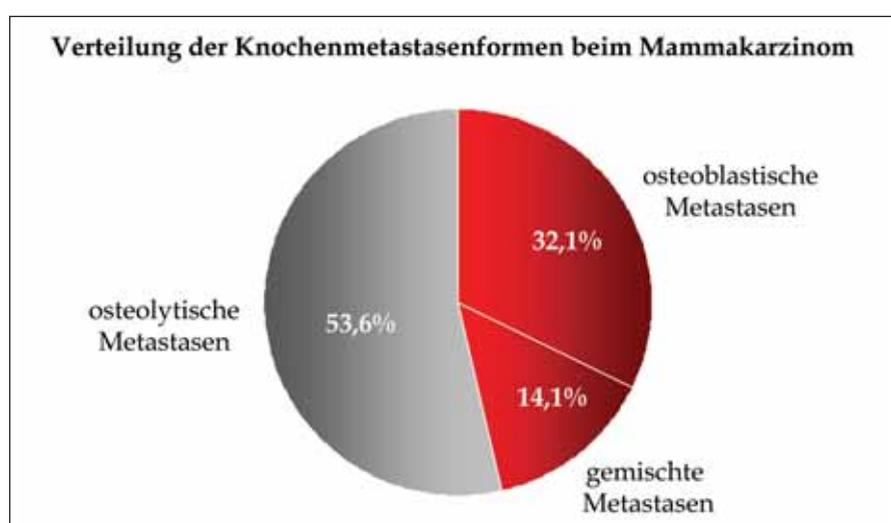


Abb. 2: Verteilung der ossären Metastasenformen bei Patientinnen mit Mammakarzinom

STAATSGALERIE
STUTTGART

GROSSE LANDES-AUSSTELLUNG
Baden-Württemberg

27.9.08 – 11.1.09

MATISSE

Menschen · Masken · Modelle

Baden-Württemberg

BW Bank
Ein Unternehmen der LBBW

Therapie mit Trastuzumab – schon alles bekannt?

Prof. Dr. Jens Huober, Brustzentrum des Kantonsspitals St. Gallen

Die Entwicklung des monoklonalen Antikörpers Trastuzumab (Herceptin®) hat die Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom grundlegend verändert. Obwohl Trastuzumab in der metastasierten als auch adjuvanten Situation seit mehreren Jahren fester Bestandteil der Therapie ist [1], bleiben trotzdem noch viele Fragen offen. Diese sollen in folgendem Beitrag thematisiert werden.

In der metastasierten Situation konnte in zwei wegweisenden Studien [2,3] gezeigt werden, dass durch die Zugabe von Trastuzumab zu einer Chemotherapie als First-line-Behandlung nicht nur das Tumoransprechen und das progressionsfreie Überleben im Vergleich zur Chemotherapie allein verbessert werden konnte, sondern auch das Überleben signifikant verlängert werden konnte. Und das, obwohl ein Großteil der Patientinnen im Chemotherapie-allein-Arm später im Krankheitsverlauf Trastuzumab erhalten hatte.

Basierend auf diesen Studien gilt die Empfehlung, jede Patientin mit HER2-positiver metastasierter Erkrankung, wenn sie mit einer Chemotherapie als First-line-Therapie behandelt wird, zusätzlich mit Trastuzumab zu behandeln.

Unklar ist jedoch, was bei einer Progression unter dieser Therapiekombination gemacht werden soll. Unbestritten ist, dass bei Progression das Chemotherapieregime gewechselt werden sollte. Nicht eindeutig war, ob die Behandlung mit Trastuzumab beendet werden oder mit dem neuen Chemotherapieregime weitergeführt werden sollte. Zu dieser wichtigen Fragestellung wurden kürzlich auf der Tagung der amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie die Daten einer randomisierten Studie der German Breast Group (Treatment Beyond Progression Studie) präsentiert. Patientinnen mit metastasierter HER2-positiver Erkrankung wurden nach Progression (zumeist unter/nach Taxan + Trastuzumab-Behandlung) zu Capecitabine allein oder zu Capecitabine mit der Weiterführung von Trastuzumab randomisiert. Dabei ergab sich ein klarer Vorteil im Ansprechen (27 % vs. 48 %) als auch im progressionsfreien Überleben (5,6 vs. 8,2 Mo) zugunsten der Fortführung von Trastuzumab. Auch das Überleben zeigte einen Vorteil für diese Patientinnen, wenngleich dies statistisch nicht signifikant war [4].

Alternativ hat sich bei Progression unter Trastuzumab mit dem Tyrosinkinasehemmer Lapatinib (hemmt die Tyrosinkinase der HER1- und HER2-Rezeptoren) eine weitere Substanz in der Behandlung des HER2-positiven Mammakarzinoms etabliert. In vitro Untersuchungen hatten ergeben, dass Lapatinib auch wirksam bei Zelllinien war, die auf Trastuzumab resistent waren. In einer Phase-3-Studie wurden Patientinnen mit Anthrazyklin-, Taxan- und Trastuzumab-Vorbehandlung zu Capecitabine oder Capecitabine plus Lapatinib randomisiert [5]. Dabei erwies sich die

Kombination aus Capecitabine und Lapatinib der Capecitabine-Monotherapie überlegen mit einem besseren Ansprechen (24 % vs. 14 %) als auch einem signifikant verlängerten progressionsfreien Überleben (6,2 vs. 4,3 Mo). Studien, welche diese beiden Therapiestrategien vergleichen, gibt es nicht, sodass im Einzelfall entschieden werden muss, welches Vorgehen gewählt wird.

Zumeist wird bei Patientinnen mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom zusätzlich zu Trastuzumab in der First-line-Behandlung eine Chemotherapie eingesetzt. Da sich Trastuzumab als Monotherapie in der First-line-Situation in Phase-2-Studien als effektiv erwiesen hat (Ansprechraten bis zu 30 %), wurde eine Trastuzumabmonotherapie mit der Kombination aus Chemotherapie und Trastuzumab in 2 Studien verglichen. Erste Ergebnisse einer holländischen Studie wurden kürzlich präsentiert (Hertax-Studie) [6]. 99 Patientinnen mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom wurden in der First-line-Behandlung entweder zu der Kombination aus Docetaxel und Trastuzumab oder zu einer Trastuzumab-Monotherapie, gefolgt bei Progression von Docetaxel, randomisiert. Primäres Studienziel war die Zeit bis zur Progression (im sequentiellen Therapiearm wurde der Messzeitpunkt nach der Sequenz Trastuzumab → Docetaxel festgelegt), welche ohne signifikante Unterschiede (9,4 Monate für die Kombination, 10,8 Monate für die Sequenz) war. Auch das Gesamtüberleben war ohne signifikante Unterschiede (jedoch Überleben im Kombinationsarm 30,5 Monate versus 20,2 Monate im sequenziellen Arm).

Endgültige Klärung wird eine Studie der Schweizer Brustkrebsgruppe mit ähnlichem Design (SAKK 22/99) bringen, die kurz vor dem Abschluss steht. Im Unterschied zur Hertax-Studie werden Patientinnen im Trastuzumabmonotherapiearm jedoch bei Progression nicht nur auf eine Chemotherapie gewechselt, sondern zusätzlich mit Trastuzumab weiterbehandelt. Dieser „kleine“ Unterschied könnte gerade auch im Hinblick auf das Gesamtüberleben einen großen Unterschied bedeuten.

Weiterhin muss auch das optimale Vorgehen bei der hormonrezeptorpositiven HER2-positiven metastasierten Erkrankung offen bleiben. Ansprechraten und progressionsfreies Überleben waren in der Tandem-Studie (Anastrozol versus Anastrozol + Trastuzumab) mit der Kombinationstherapie aus Anastro-

zol und Trastuzumab besser (20 % vs. 7 % und 5,6 Mo vs. 3,8 Mo), wenngleich im Gesamtüberleben keine signifikanten Unterschiede zu sehen waren [7]. Weitere Ergebnisse werden demnächst von der Elektra-Studie mit ähnlichem Studiendesign erwartet.

In der adjuvanten Behandlung ist nach aktuellen Empfehlungen für die meisten Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom Trastuzumab über 1 Jahr die Standardtherapie [1]. Offen ist, ob eine Verlängerung der adjuvanten Trastuzumabbehandlung auf 2 Jahre von zusätzlichem Vorteil ist (Daten der HERA-Studie stehen für diesen längeren Therapiearm noch aus) oder ob eventuell eine kürzere adjuvante Behandlung mit Trastuzumab ausreichend ist. Auch die optimale Sequenz der adjuvanten Trastuzumabbehandlung steht noch nicht fest. Eine amerikanische Intergroup-Studie überprüft, ob Trastuzumab, parallel zur adjuvanten Chemotherapie (taxanhaltiger Teil) gegeben, der sequentiellen Gabe von Trastuzumab nach Abschluss der Chemotherapie überlegen ist. Abschließende Daten liegen noch nicht vor.

Die Integration des Tyrosinkinasehemmers Lapatinib in die adjuvante Anti-HER2-Therapie wird momentan in der ALTTO-Studie überprüft. Interessant sind hier vor allem der sequentielle Therapiearm (Trastuzumab → Lapatinib) und der Kombinationsarm (Trastuzumab + Lapatinib), welcher in vitro synergistische Effekte gezeigt hatte.

Literatur

1. Leitlinien der Kommission Mamma, www.ago-online.org.
2. Slamon D et al. N Engl J Med 2001; 344: 783-792.
3. Marty M et al. J Clin Oncol 2005; 23: 4265-4274.
4. von Minckwitz G et al. J Clin Oncol 2008; 26: abstract 1025.
5. Geyer CE et al. N Engl J Med 2006; 355: 2733-2743.
6. Bontenbal M et al. J Clin Oncol 2008; 26: abstract 1014.
7. Kaufman B et al. Ann Oncol 2006; 17: abstract 2.



Informationen zu Stuttgart

Ausstellung

Matisse – Menschen Masken Modelle

Die Ausstellung der Staatsgalerie Stuttgart und des Bucerius Kunstforum in Hamburg widmet sich der Porträtkunst des französischen Künstlers Henri Matisse. Damit konzentriert sich die Präsentation auf eine Facette seines Werkes, die bislang noch in keiner Ausstellung thematisiert wurde.

Staatsgalerie

Konrad-Adenauer-Str. 30
70173 Stuttgart

www.staatsgalerie.de

Verkehrsanbindung

- Stadtbahn: Linie U1, U2, U4, U9 und U14 bis Haltestelle Staatsgalerie
- Bus: Linien 40, 42 und 43 bis Haltestelle Staatsgalerie

Stuttgart (Messe) – Staatsgalerie (ca. 40 min)

- S-Bahn S3 Richtung Backnang oder S-Bahn S2 Richtung Schorndorf bis Stuttgart Hauptbahnhof, dann weiter
- ab Hauptbahnhof (Arnulf-Klett-Platz) mit Bus 40 Richtung Wagenburgstraße bis Staatsgalerie oder Fußweg (15 min) bis Staatsgalerie

Öffnungszeiten

ab 27.09.2008 täglich bis 11.01.2009
Mo. geschlossen
Di., Mi., Fr.-So. 10.00–18.00 Uhr
Do. 10.00–21.00 Uhr

Eintritt

Tagesticket 4,50 €, ermäßigt 3,00 €, mittwochs freier Eintritt

Touristik-Information „i-Punkt“ (Touristbüro)

Königstr. 1 A
70173 Stuttgart
Tel. +49 (0)7 11 / 22 28-0
Fax +49 (0)7 11 / 22 28-253
www.stuttgart-tourist.de

Öffnungszeiten

Mo.–Fr. 09.00–20.00 Uhr
Sa. 09.00–18.00 Uhr
So. und Feiertage 11.00–18.00 Uhr

Weitere Informationen

www.stuttgart.de



PROGRAMM

Target-Therapie
Freitag, 31. Oktober 2008
08.45–10.15, Raum: C 2.1

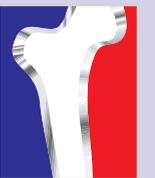
Therapie mit Trastuzumab – schon alles bekannt?
J. Huober

EIN STÜCK NEUE ZUVERSICHT – ZUVERLÄSSIG ZOMETA®



BEI KNOCHENMETASTASEN

ZOMETA®
Zoledronsäure



Zometa® 4 mg/5 ml · Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Wirkstoff: Zoledronsäure. **Zusammensetzung:** 1 Durchstechflasche enthält 4 mg Zoledronsäure (wasserfrei), entsprechend 4,264 mg Zoledronsäuremonohydrat, sowie Mannitol, Natriumcitrat und Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Prävention skelettbezogener Komplikationen bei fortgeschrittenen, auf das Skelett ausgedehnten Tumorerkrankungen. Behandlung der tumorinduzierten Hyperkalzämie (TIH). **Gegenanzeigen:** Stillzeit sowie klinisch bedeutsame Überempfindlichkeit gegenüber Zoledronsäure, sonstigen Bestandteilen von Zometa oder anderen Bisphosphonaten. Keine Therapieempfehlung bei Patienten mit schwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung. Keine Erfahrungen mit Zometa bei Kindern. Zometa sollte in der Schwangerschaft nicht angewendet werden. **Nebenwirkungen:** Die Nebenwirkungen von Zometa sind vergleichbar mit denjenigen anderer Bisphosphonate und können bei ca. einem Drittel der Patienten erwartet werden. **Sehr häufig:** Hypophosphatämie. **Häufig:** Grippeähnliche Symptome (einschl. Müdigkeit, Schüttelfrost, Krankheitsgefühl, Flush) Fieber, Anämie, Kopfschmerzen, Knochenschmerzen, Myalgie, Arthralgie, generalisierte Schmerzen, Konjunktivitis, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Nierenfunktionsstörungen, Erhöhung des Serum-Kreatinins

und -Harnstoffs, Hypokalzämie. **Gelegentlich:** Thrombozytopenie, Leukopenie, Schwindel, Geschmacks- und Empfindungsstörungen, Tremor, Unruhe, Schlafstörungen, verschwommenes Sehen, Durchfall, Verstopfung, abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Stomatitis, trockener Mund, Dyspnoe, Husten, Pruritus, Ausschlag, verstärktes Schwitzen, Muskelkrämpfe, Hypertonie, Hypotonie, akutes Nierenversagen, Hämaturie, Proteinurie, Überempfindlichkeitsreaktionen, Asthenie, periphere Ödeme, Reaktionen an der Infusionsstelle, Thoraxschmerzen, Gewichtszunahme, Hypomagnesiämie, Hypokaliämie, Kiefer-Osteonekrosen (Kausalzusammenhang unklar). **Selten:** Panzytopenie, Verwirrung, Bradykardie, angioneurotisches Ödem, Hyperkaliämie, Hypernatriämie. **Sehr selten:** Uveitis, Episkleritis, Hypotonie mit Synkopen oder Kreislaufkollaps (v.a. bei Vorliegen von Risikofaktoren), Vorhofflimmern, Somnolenz, Bronchokonstriktion, anaphylakt. Reaktionen/Schock, Urtikaria. **Weitere Angaben siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Darreichungsformen und Packungsgrößen:** Packung mit 1 Durchstechflasche (N1), Packung mit 4 Durchstechflaschen (N2). Klinikpackung mit 10 Durchstechflaschen. Stand: Oktober 2008 (MS 10/8.7).
Novartis Pharma GmbH, 90327 Nürnberg.
Tel.: (09 11) 273-0, Fax: (09 11) 273-12 653. www.novartis.de

 **NOVARTIS**
ONCOLOGY

