

Verbesserte Detektionsmöglichkeiten

Brustkrebs – Gefahr der Übertherapie?

«What if I decide to just do nothing?», so beginnt ein viel beachteter Artikel im TIME Magazine im Oktober 2015. Die Journalistin Siobhan O'Connor beschreibt den Fall von Desiree Basila, einer 60-jährigen High-School Lehrerin in San Francisco, die nicht bereit war, für ein Ductales Carcinoma in situ (DCIS) eine Operation und gegebenenfalls sogar Radiotherapie auf sich zu nehmen. Ist es berechtigt, bei DCIS von «Krebs» zu sprechen oder sollte die Terminologie überdacht werden? Wieso sprechen wir von der Gefahr der Übertherapie beim Brustkrebscreening? Wie können aggressive Tumore in der Brust mit hohem Potenzial zur Metastasierung von weniger aggressiven, langsam wachsenden differenziert werden?

«What if I decide to just do nothing?», c'est le titre d'une article remarqué paru dans le TIME Magazine en octobre 2015. La journaliste Siobhan O'Connor y décrit le cas de M^{me} Desiree Basila, 60 ans, professeure d'une High-School à San Francisco. Elle souffrait d'un carcinome intracanalair in situ (DCIS) et refusait de se soumettre à toute thérapie, soit l'opération, soit aussi la radiothérapie éventuellement nécessaire. Nos questions: Est-il justifié d'appeler «cancer» un carcinome intracanalair in situ (DCIS)? Devrions-nous repenser la terminologie? Pourquoi le terme de danger de surtraitement existe-t-il en relation avec le dépistage du cancer du sein? Comment différencier des tumeurs du sein à grand potentiel de métastatisation de tumeurs à croissance plus lente et moins agressives?

In den 50er Jahren des 19. Jahrhunderts wurden die Kriterien für die Brustkrebsdiagnose von deutschen Pathologen definiert (1). Sie untersuchten dafür Biopsiematerial von Frauen, die nachweislich an metastasiertem Brustkrebs gestorben waren. Im letzten Jahrhundert hat sich die Bildgebung, namentlich die Mammographie, der Ultraschall und die MRI-Untersuchung weiterentwickelt, und neue Biopsieverfahren wie die Stereotaktische Brustbiopsie sind dazu gekommen. Dadurch haben wir heute die Möglichkeit, bereits sehr kleine, klinisch noch nicht symptomatische Läsionen als Brustkrebs zu identifizieren, welche vor 30 Jahren noch nicht diagnostizierbar waren. Sind nun diese Läsionen wirklich vergleichbar mit den Läsionen, an denen Frauen versterben? Manche dieser Läsionen haben das Potential zu wachsen und zu metastasieren, andere werden wohl nie klinisch relevant werden. Vor der Einführung des Mammographiescreenings wurden etwa 4% Ductale Carcinoma insitu (DCIS) diagnostiziert, heute entsprechen 20–25% der in der Mammographie diagnostizierten Läsionen einem DCIS (2). Bekanntlich ist das Wort «Krebs», sei es jetzt in situ oder invasiv, für die Patientin schockierend. Bilder von Leiden durch Metastasierung bis zum schmerzvollen Tod kommen auf. Auch Ärzte und Ärztinnen fühlen sich gehalten, das Möglichste zu tun, um ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Dabei gilt es jedoch nicht zu vergessen, dass der mögliche Benefit einer Therapie den Nebenwirkungen und negativen Folgen gegenüber zu stellen ist.



KDDr. med. Stephanie von Orelli
Zürich



Dr. med. Natalie Gabriel
Zürich

Gerade beim DCIS sind deshalb zusätzliche Untersuchungsmethoden nötig, um harmlose Formen von aggressiven zu differenzieren.

Das Risiko der Überbehandlung wird auch bei invasiven Brustkrebskrankungen diskutiert. Wo früher bei einem Lymphknotenbefall auch bei Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen eine Chemotherapie eingeleitet wurde, werden heute vermehrt Genanalysen des Karzinomgewebes, sogenannte Genexpressions-tests (z. B. EndoPredict®, OncotypDX®) angewendet (3). Dabei wird das Risiko einer Fernmetastasierung eruiert. Dafür werden Gene geprüft, welche für die Zellteilung und die hormonrezeptorassoziierte Regulation der Zelle verantwortlich sind. Beim EndoPredict® werden auch Tumorgrosse und Lymphknotenstatus in die Risiko-bewertung einbezogen. Letztendlich werden die Tumoren in ein hohes oder geringes Risiko für eine Metastasierung eingeteilt und entsprechende therapeutische Massnahmen diskutiert. Am San Antonio Breast Cancer Symposium 2016 (SABCS) wurde eine Studie zu Genanalysen für das DCIS, der Prelude DCIS-Test, vorgestellt. Auch bei diesem Test werden Parameter der Zellteilung und der Rezeptoren in die Risikoevaluation einbezogen. Für eine definitive Validierung des Tests werden weitere Resultate von Studien, die Ende 2016 abgeschlossen wurden, abgewartet.

Ob sich ein Krebs überhaupt weiterentwickelt und somit zu einer lebensgefährlichen Erkrankung wird, ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Dazu gehören der «signaling pathway», die Tumorumgebung, das Schicksal, die Aggressivität und die durchgeführte Therapie (4). Die grosse Herausforderung wird weiterhin sein, aggressive von wenig aggressiven Karzinomen zu differenzieren.

Was bedeutet Überdiagnose?

Das Brustkrebscreening führt zur vermehrten Diagnose von Brustkrebsfällen, die asymptomatisch, typischerweise langsam wachsend und harmloser sind. Die aggressiven, schnellwachsenden Tumore werden mehrheitlich im Intervall, das heisst zwischen den Screening-Mammographien, symptomatisch. Wenn Frauen zwischen 50 und 69 regelmässig zum Mammographie-Screening gehen, die Gesamtzahl frühdiagnostizierter Brustkrebsfälle dadurch

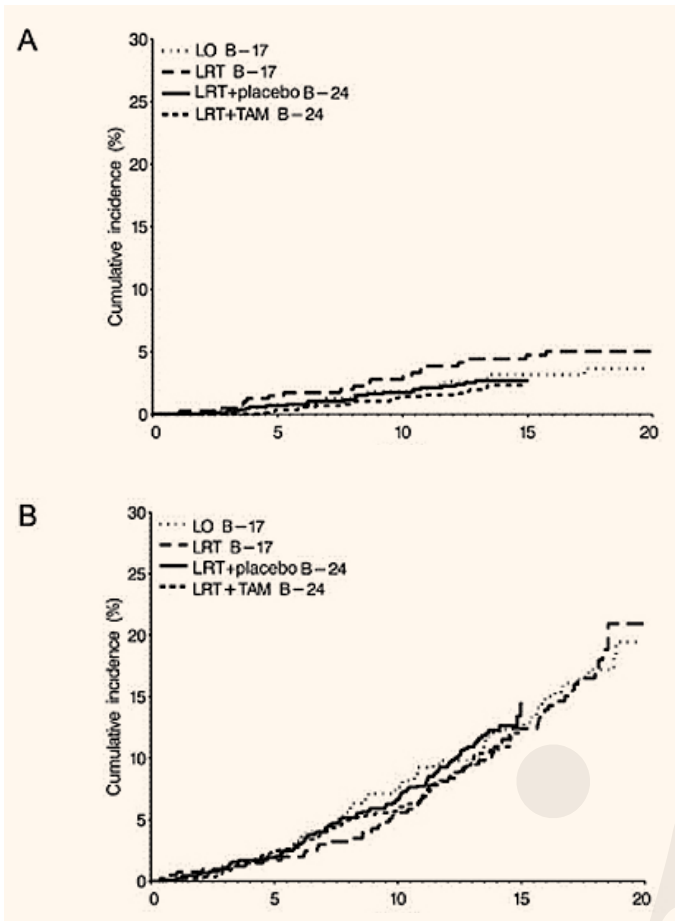


Abb. 1: **A** Brustkrebsassoziierte Todesfälle 15 Jahre nach OP (3.1%) bzw. nach OP und Radiotherapie (4.7%); HR=1.44, 95% CI=0.71 -2.92
B Kummulative Todesfallinzidenz
 LO: Tumorektomie alleine; LRT: Tumorektomie und Radiotherapie; LRT+ Placebo: Tumorektomie, Radiotherapie und Placebo; LRT + TAM: Tumorektomie, Radiotherapie und Tamoxifen. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project [NSABP] B-17 and NSABP B-24) and treatment group (7)

zunimmt, die fortgeschrittenen Brustkrebsfälle in dieser Region jedoch nicht abnehmen, können wir davon ausgehen, dass zu viele harmlose Brustkrebsfälle mit Hilfe der Mammographie gefunden und therapiert wurden. Jorgensen und seine Kollegen verglichen das Auftreten und die Todesfälle von Brustkrebs in Dänemark in verschiedenen Regionen, in denen im Verlauf der 90er Jahre das Brustkrebscreening eingeführt wurde (5). Auch wenn die Zahl der frühen Brustkrebsfälle in den Regionen mit Screening anstieg, wurden die fortgeschrittenen Krebserkrankungen nicht reduziert. Sie schätzten, dass die durch das Screening entdeckten Läsionen, in 14.7-38.6% der Fälle Überdiagnosen entsprechen, welche klinisch nicht relevant geworden wären. In ihrer Übersichtsuntersuchung wurden Tumore als fortgeschritten definiert, wenn sie grösser als 20mm (T2) massen. Überdiagnosen können zu unnötigen Operationen, Chemotherapien und Radiotherapien führen, mit möglichem Schaden, aber ohne Vorteil für die Patientin. So hat das Screening auch nur einen mässigen Effekt auf die Brustkrebsmortalität und gar keinen auf die gesamte Mortalität der gescreenteten Frauen. Anders zeigt zum Beispiel das Screening und Entfernen von in situ Neoplasien der Cervix uteri (CIN) eine deutliche Reduktion der Cervixkarzinome oder das Abtragen von Adenomatösen Polypen in der Koloskopie die Inzidenz von Kolonkarzinomen (4). Bei einer Erkrankung, die schnell wächst und metastasiert, verbessert das Screening den Verlauf wenig.

Deshalb werden Frauen mit hohem Risiko für aggressive Brustkrebskrankungen (z.B. BRCA1 und 2 Mutationsträgerinnen) gründlicher und häufiger untersucht, und prophylaktische Massnahmen, typischerweise Operationen, wirkungsvoll angewendet.

Therapie des DCIS, ist weniger mehr?

Die Diagnose DCIS hat mit dem vermehrten Durchführen von Mammographie zu Screeningzwecken deutlich zugenommen. Diese Läsionen reichen von harmlosen Low-Grade Läsionen bis zu High-Grade Läsionen. Aus den wenigen Studien zum Spontanverlauf der DCIS wissen wir, dass sich von den High-Grade DCIS über 50% innert 5 Jahren zu einem Karzinom weiterentwickeln werden, wogegen bei den Low-Grade DCIS innert 40 Jahren in 36% ein invasives Karzinom am selben Ort entsteht (6). In dieser Studie wurden die Patientinnen lediglich biopsiert, aber nicht therapiert. Trotz biologischer Unterschiede behandeln wir im Moment alle DCIS-Patientinnen gleich: Chirurgische Entfernung, Radiotherapie und evt. antihormonelle Therapie. Nach alleiniger brusterhaltender Operation (BET) ohne Bestrahlung kommt es in 15% zu einem Rezidiv und davon zeigt die Hälfte ein invasives Wachstum (7). Eine Radiotherapie senkt die Rezidivrate auf 7.5%, also um die Hälfte. Die NSABP-B17 und die EORTC Studie zeigten, dass die meisten Lokalrezidive bei positiven oder unbekanntem Resektatrandern vorkamen (8, 9). Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch die Radiotherapie kann auch im Langzeit Follow-Up nicht gezeigt werden.

Eine grosse retrospektive Beobachtungsstudie mit 108 169 DCIS Patientinnen und einer Nachbeobachtungszeit von 20 Jahren konnte zeigen, dass <1% nach DCIS an Brustkrebs verstarben, 5% jedoch an anderen Erkrankungen. Das Lebensrisiko für eine Frau, nach einer DCIS-Diagnose an einem Brustkrebs zu versterben war 2.69% (10). Bei den Patientinnen, die nach der Tumorektomie noch eine Nachbestrahlung hatten, konnte das Auftreten eines invasiven, ipsilateralen Karzinoms von 4.9% auf 2.5% reduziert werden. Die brustkrebspezifische Mortalität war bei einer Beobachtungszeit von 10 Jahren nicht verändert.

Ein eindrücklich erhöhtes Risiko bestand allerdings für Frauen, die bei der Erkrankung jünger als 40 Jahre alt oder afroamerikanischer Herkunft waren. Hier scheinen aggressivere Formen von DCIS vorhanden zu sein. Wir stehen also vor den Fragen: Sollen die DCIS v.a. als Risiko-Läsionen gesehen werden und soll entsprechend eine zielgerichtete Nachsorgeuntersuchung und Prävention eingeleitet werden? Soll wirklich routinemässig eine Radiotherapie auch für die Low-Grade DCIS durchgeführt werden, welche nicht nebenwirkungsfrei ist? Wie können wir die biologischen Faktoren der High-Risk DCIS besser verstehen, z. B. ausgedehnt, High-Grade, Hormonrezeptor-negativ, HER-2 positiv, Frauen < 40 Jahre? Zwei Studien zur Untersuchung dieser Fragen werden im Moment durchgeführt: Der LORIS Trial (Low Risk DCIS Trial) in England, in der Low-Risk Patientinnen eine Operation und Bestrahlung oder nur aktive Verlaufsbeobachtung bekommen. Gemäss A. Francis et al. am SABCs 2016 sind bereits 70% der angepeilten 932 Patientinnen randomisiert. Daneben startet bald die EORTC LORD Studie (Low-Risk DCIS) mit im Screening entdeckten Low-Risk DCIS Patientinnen, welche entweder in die Therapiegruppe mit Operation, Radiotherapie mit oder ohne endokrine Therapie oder in die Gruppe «aktive Überwachung» randomisiert werden. Im Moment können wir die DCIS zu wenig differenziert behandeln. Frauen mit

Low-Grade DCIS sollten in die Entscheidung, ob sie eine Radiotherapie möchten, einbezogen werden. Dabei gilt es zu bedenken, dass sie dadurch keinen Überlebensvorteil haben, sondern lediglich eine Reduktion der Rezidivrate durch die Bestrahlung um die Hälfte von 15% auf 7.5%. Falls dann ein invasives Karzinom in dieser schon bestrahlten Brust auftritt, kann sie nicht noch einmal bestrahlt werden und muss mastektomiert werden.

Kontralaterale Mastektomie: immer mehr gefragt, aber sinnvoll?

Kürzlich habe ich eine 70-jährige Patientin operiert. Bereits mit 50 Jahren erkrankte sie das erste Mal an Brustkrebs auf der rechten Seite. Sie wurde brusterhaltend operiert und bestrahlt. Nach 8 Jahren kam das Rezidiv, nach weiteren 7 Jahren das Karzinom auf der Gegenseite und letztendlich dort auch ein Rezidiv, was jetzt zu der Mastektomie auch auf der zweiten Seite führte. Natürlich hat sie mich gefragt, ob sie nicht besser schon bei der ersten Erkrankung beide Brüste hätte abnehmen lassen sollen, dann wäre ihr einiges erspart geblieben. Allgemein wird v. a. in USA ein Trend zur direkten einseitigen oder gar beidseitigen Mastektomie beim Auftreten eines einseitigen frühen Brustkrebses festgestellt (11). Dies entspricht auch meiner Erfahrung. Die Brustkrebspatientinnen fragen heute häufiger, ob es nicht sicherer wäre, gerade beide Brüste wegzunehmen. Der Angelina Jolie-Effekt? In den allermeisten Fällen handelt es sich hier um eine deutliche Übertherapie und wenn die kosmetischen Resultate des Wiederaufbaus heute vielfach befriedigend sind, hat eine rekonstruierte Brust insbesondere in Bezug auf ihre Sensibilität nichts mit der ursprünglichen Brust zu tun. S. Hawley et al. untersuchten in einer longitudinalen Beobachtungsstudie mit 1447 Brustkrebspatientinnen die Gründe der Frauen für eine kontralaterale Mastektomie (12). Insgesamt 18.9% der Frauen wünschten explizit auch eine Mastektomie der gesunden Gegenseite, total 7.6% erhielten eine. Von den 18.9%, die unbedingt die Gegenseite operieren lassen wollten, hatte letztendlich ein Drittel (32.2%) eine kontralaterale Mastektomie, fast die Hälfte (45.8%) eine unilaterale Mastektomie und 22.8 % erhielten eine brusterhaltende Operation. Von den Frauen mit beidseitiger Mastektomie hatte die Mehrheit keine genetischen und familiären Risikofaktoren für ein kontralaterales Karzinom. Als Gründe der Frauen mit beidseitiger Mastektomie traten folgende beeinflussende Faktoren auf: die genetische Testung (positive wie negative Resultate), Familienanamnese für Brustkrebs und Ovarialkarzinom, vorgängige MRI-Untersuchung, höhere Ausbildung und grössere Sorgen über einen Rückfall. Aufgrund der einschneidenden und irreversiblen beidseitigen Brustentfernung mit negativen Auswirkungen auf das Selbstbewusstsein, das Körpergefühl und das Sexualleben, ist es hier äusserst wichtig, mit der Patientin ehrlich über die möglichen Vorteile eines solchen Eingriffs zu sprechen. 2010 wurde die letzte Überarbeitung der Cochrane-Übersicht zum Thema der prophylaktischen Mastektomie publiziert (13). Das Auftreten eines kontralateralen Brustkrebses wird in der Studie von Herrinton 2005 mit 2.7% angegeben (14). Eine Mastektomie auf der Gegenseite reduziert selbstverständlich das Auftreten eines Mammakarzinoms, nur gibt es wenig Evidenz, dass sich dies auch auf eine Verbesserung des Überlebens auswirkt. Das Risiko, an dem Brustkrebs zu versterben, den man schon in der einen Brust hatte, gilt als um vieles grösser, abgewogen gegen die Lebensbedrohung durch einen Brustkrebs auf der Gegenseite. Insbesondere bei Patientinnen mit endokrin-sensiblen Tumoren und entsprechender adjuvanter endokriner Therapie besteht ein positiver Effekt auch in

Bezug auf das Auftreten eines Tumors auf der Gegenseite. Mit der heute sorgfältigen Evaluation und Einsatz der genetischen Testung bei Risikopatientinnen sollten die Patientinnen, welche ein hohes Risiko tragen, auch richtig beraten werden können. Es ist deshalb wichtig, für die Beratung einer Patientin möglichst viel über ihre individuellen Risikofaktoren zu wissen. Bei den Hochrisiko-Patientinnen bestimmt insbesondere auch die rechtzeitig durchgeführte Adnexektomie zur Prophylaxe eines Ovarialkarzinoms für das Überleben eine Rolle.

Bei einer Patientin mit frisch diagnostiziertem Brustkrebs, welche sich verständlicherweise durch ihre Brustkrebserkrankung bedroht fühlt und alles machen würde, um einen fatalen Ausgang zu verhindern, ist ein sorgfältig überlegtes Vorgehen wichtig. Dies kann unter dem Zeitdruck der Notwendigkeit der Massnahmen für die bereits erkrankte Brust meistens nicht geschehen.

**KD Dr. med. Stephanie von Orelli,
Dr. med. Natalie Gabriel**

Frauenklinik Triemli, Stadtspital Triemli
Birmensdorferstr. 497, 8063 Zürich
stephanie.vonorelli@triemli.zuerich.ch

+ **Interessenskonflikt:** Die Autorinnen haben keinen Interessenskonflikt im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Durch die deutlichen Fortschritte in der Diagnostik sowohl in der Bildgebung als auch in der Biopsietechnik können immer kleinere Läsionen detektiert und in der Folge auch behandelt werden
- ◆ Es besteht die anerkannte Gefahr einer Überbehandlung von eigentlich harmlosen Tumoren, insbesondere auch für In-situ-Karzinome
- ◆ Genanalysen zum Erkennen von Risikoläsionen bzw. des hohen Metastasierungsrisikos eines Tumors ermöglichen bereits eine Individualisierung
- ◆ Neben dem leitliniengerechten Behandeln, müssen die Vor- und Nachteile einer Therapie mit der Patientin sorgfältig abgewogen werden. Eine Übertherapie aufgrund eines falsch eingeschätzten Risikos und demzufolge eines Übergewichtens des Vorteils für die hilfesuchenden Frauen sollte auf jeden Fall verhindert werden

Messages à retenir

- ◆ Grâce aux progrès notables des moyens diagnostiques et de l'imagerie, mais aussi des techniques de biopsies percutanées, des lésions de plus en plus petites sont détectées et ensuite traitées
- ◆ Le danger réel d'un surtraitement de tumeurs de nature peu agressives existe. Ceci vaut surtout pour les carcinomes canauxaires in situ (DCIS)
- ◆ Les analyses génétiques visant à identifier des lésions à haut risque resp. à grand potentiel de métastatisation existent et permettent déjà à l'heure actuelle une prise en charge plus individualisée
- ◆ Le traitement doit suivre les guidelines. Et les avantages et inconvénients des thérapies doivent être soigneusement discutées avec la patiente. Un surtraitement à cause d'une mauvaise appréciation du risque avec une surévaluation consécutive des avantages thérapeutiques pour la femme doit être évité à tout prix

Literatur:

- 1 David H. Pathol Res Pract 1988;183:354-64
- 2 Krankenhausstatistik des statistischen Bundesamtes, Deutschland
- 3 Buus R et al. JNatl Cancer Inst 2016;108 :djw149
- 4 Essermann L et al, Lancet Oncology 2014;15:e234-e242
- 5 Jorgensen KJ et al. Annals of Internal Medicine, www.annals.org 10 Januar (2017)
- 6 Sanders M et al. Modern Pathology 2015 ;28:662-669
- 7 Wapnir IL et al. J Natl Cancer Inst 2011;103:478-488
- 8 Bijker N et al. J Clin Oncol 2001;19:2263-71
- 9 Fisher ER et al. Cancer 1999;86:429-38
- 10 Narod SA et al. Jama Oncolcy 2015;1:888-896
- 11 Kristy L et al. JAMA Surg 2015;150:9-16
- 12 Hawley ST et al. JAMA Surg 2014;149:582-9
- 13 Lostumbo L et al. Cochrane Database Syst Rev;11:CD00274814
- 14 Herrinton LJ et al. J Clin Oncol 2005;23:4275-86