Mammakarzinom: Wenn weniger mehr ist

Brustkrebsexperten entwickeln Konzepte für schonendere Brustkrebstherapien. Aktuelle Studienergebnisse bestätigen teilweise, dass in einigen Situation weniger Intervention zu einem Mehrwert ohne Sicherheitsverlust für die Patientin führt. Viele Brustkrebspatientinnen und Ihre Therapeuten tendieren manchmal dazu, sämtliche Therapieoptionen bei Diagnose einer Neuerkrankung ausschöpfen zu wollen. Dennoch ist gerade auch in der Brustkrebstherapie so manche Maßnahme bei bestimmten Tumorarten nicht sinnvoll. Einige Therapien sind mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden, die für die Patientinnen auch über Jahre hinweg bestehen bleiben können.

Viel hilft nicht mehr

Eine Radiatio mit erhöhten Strahlendosen kann selbst wieder ein Krebsrisiko indizieren und Anthrazykline verursachen eine dosisabhängige Kardiotoxizität. Aus diesen und weiteren Gründen kommt die Maxime des Titels immer mehr zum Tragen. Heute ist eines der Ziele, die Brustkrebserkrankung mit Multi-Gen-Signaturen zu klassifizieren, einzustufen und entsprechend die Therapie zu selektionieren, anzupassen und zu optimieren. Dadurch gelingt es heute bei ca. 30 % der Patientinnen die Chemotherapien gezielt zu vermindern oder zu vermeiden. In San Antonio wurde ein Konzept „Chemo light“ präsentiert: 406 Frauen mit kleinen, HER-2-neu positiven Tumoren wurden anstatt mit der Standard-Chemotherapie mit einem deutlich reduzierten und damit besser verträglichen Regime (Paclitaxel Monotherapie in Kombination mit dem Antikörper Trastuzumab) behandelt. Nach 5 Jahren Nachbeobachtungszeit waren noch 99 % aller Patientinnen am Leben und hatten kein Rezidiv (Tolaney S., et al., SABCS 2013; APT-Study, Abstract S1-04).

Ist weniger Operation auch sinnvoll?

Dies stimmt nur für bestimmte Eingriffe und Fragestellungen. Als Studienbeispiele seien hier die Sentina-Studie (Kuehn T., et al., The Lancet Oncology (2013); 4(7):609–618, doi:10.1016/S1470-2045(13)70166-9) und die ACOSOG-Studie (Boughey J.C., et al., JAMA (2013); 310(14):1455–1461, doi:10.1001/jama.2013.278932) genannt. Auf dieser Grundlage lässt sich zu einem gewissen Mass vorhersagen, welchen Patientinnen von einer Zurückhaltung bei der Axillaoperation profitieren könnten. Eine negative Sentinel-Lymphknoten-Biopsie vor einer neoadjuvanten Chemotherapie und ein gutes Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie scheinen sehr entscheidend zu sein.

Hypofraktionierte Radiatio

Die Radiatio kann ein erhebliches Potenzial einer Übertherapie bergen. Heute ist es das Ziel, die Gesamtstrahlendosis zu vermindern. Dies lässt sich mit der hypofraktionierten Bestrahlung erreichen. Damit verkürzt sich die Behandlungszeit auf bis zu nur noch drei Wochen. Die onkologischen Ergebnisse sind mindestens vergleichbar mit dem Standardvorgehen und für die Patientin bedeutet das Verfahren eine deutlich geringere Belastung.

Hypofraktionierung zeigt Vorteil über zehn Jahre

Die Zehnjahresdaten der START-Studien bestätigen, dass nach Behandlungen mit einer Hypofraktionierung bei Brustkrebserkrankungen im frühen Stadium im Vergleich zur konventionellen Ganzbrustbestrahlung keine Nachteile auftreten. Die Patientinnen profitieren vom Vorteil, dass sie weniger Strahlentherapie-Termine wahrnehmen müssen und der Therapiezeitraum verkürzt wird. Die Studienergebnisse von fast 4500 Patientinnen der START-Studien A und B lassen diese Aussagen zu. In der Studie A wurde die Standardbestrahlung (50 Gy in 25 Dosen von jeweils 2 Gy, 5 Wochen) verglichen mit 41.6 Gy in 13 Fraktionen und 39 Gy in 13 Fraktionen, jeweils innerhalb von fünf Wochen appliziert. In der Studie B wurde das Standardverfahren mit einer Hypofraktionierung mit 40 Gy verglichen, die innerhalb von drei Wochen in 15 Fraktionen à 2.67 Gy verabreicht wurde (Haviland J., et al., The Lancet Oncology (2013); 14:1086–94).

Zehn Jahre nach Beginn der Studie A mit 2236 Patientinnen sind die Rezidivraten in den drei Gruppen vergleichbar und betragen 7.4 % in der 50-Gy-Gruppe, 6.3 % in der 41.6-Gy-Gruppe und 8.8 % in der 39-Gy-Gruppe. Nebenwirkungen wie Indurationen, Teleangiektasien und Ödeme sind in den Gruppen mit den höheren Dosierungen leicht höher. In die Studie B wurden 2215 Patientinnen eingeschlossen und es kann nach zehn Jahren Nachbeobachtungszeit eine vergleichbare Lokalrezidivrate (5.5 % bei 50 Gy, resp. 4.3 % bei 40 Gy) nachgewiesen werden. Der unerwartete Überlebensvorteil der 40-Gy-Gruppe hält auch nach zehn Jahren an. Die Gesamtsterberate beträgt 15.9 % versus 19.2 % mit einer Hazard Ratio von 0.80, $p = 0.42$.
Die Option der hypofraktionierten Bestrahlung kann als sinnvolle Möglichkeit für bestimmte Patientinnengruppen heute in Betracht gezogen werden. Bereits das letzte St. Gallen Konsensus-Meeting hat sich für die flächendeckende Einführung der hypofraktionierten Bestrahlung stark gemacht. Diese Technik wird heute jedoch noch nicht von allen Strahlentherapiezentren angeboten.

Ein Schluss-Wort zur Prävention
Seit der Bekanntgabe von Angelina Jolie, dass sie sich aufgrund eines hohen familiären Brustkrebsrisikos zur prophylaktischen Mastektomie entschieden hat, sind präventive Massnahmen wieder vermehrt in den Fokus der Diskussion gerückt. Die Prävention betrifft jedoch keinesfalls nur den Einsatz des Messers. Auch medikamentöse Prophylaxen, z.B. unter Einsatz eines Aromatasehemmers, sollen Frauen mit erhöhtem Risiko vor einem Mammakarzinom schützen. Dies muss heute jedoch noch mit einer gewissen Vorsicht gesehen werden. Diese Substanzklasse kann nur hormonrezeptorpositive Karzinome verhindern und es muss eine hohe Rate an übertherapierten Frauen in Kauf genommen werden. Trotz einer Halbierung der Karzinomrate (im Placebo-Arm 5.6 % Karzinome, unter Aromatasehemmer 2.8 %) nehmen ca. 95 % der Frauen das Medikament umsonst ein, da sie auch ohne Prävention keinen Brustkrebs entwickelt hätten. Diese Daten sind aktuell von Cuzick publiziert worden (Cuzick, J., et al., The Lancet (2014); 383 (9922): 1041–1048, doi:10.1016/S0140-6736(13)62292-8). Die Aromatasehemmern erhöhen das Risiko für osteoporosebedingte Knochenbrüche, Hitzewallungen, Schweißausbrüche und Gelenkbeschwerden. Die Nebenwirkungen sind stets zu berücksichtigen und dürfen nicht unkritisch als Tribut akzeptiert werden.

Nik Hauser

Screening nach Zuckerstoffwechselstörungen in der Schwangerschaft: eine kritische Betrachtung

Das Thema „metabolische Störungen“ in der Schwangerschaft und insbesondere der Gestationsdiabetes wurden schon mehrere Male in dieser Zeitschrift diskutiert und kommentiert. Die aktuell in der CH gültigen Richtlinien, welche auch in einem Expertenbrief[1] festgehalten worden sind, wurden in der FHA bereits thematisiert. Der Grund wieso wir dieses Thema nochmals aufnehmen ist dieser, dass die American Diabetes Association (ADA) im Januar 2014 ihre Standards zur Diagnose und Behandlung des Diabetes und insbesondere auch des Gestationsdiabetes publiziert haben.[2] Dabei fällt auf, dass weiterhin Uneinigkeit zwischen den einzelnen Fachgesellschaften (IADPSG, ACOG, WHO und NIH) herrscht. Dies hat auch seine Gründe welche ich im Folgenden versuche zu skizzieren. Der Fokus liegt dabei klar auf Zuckerstoffwechselstörungen in der Schwangerschaft.

Screening nach Typ 2 Diabetes mellitus
Hier sind sich offensichtlich alle einig dass im ersten Trimenon in einer Risikopopulation nach einem vorbestehenden Typ 2 Diabetes mellitus (Dm) gefahndet werden sollte. Die Risikogruppen wurden auch bei uns definiert bzw. übernommen. Der Vollständigkeitshalber zähle ich diese nochmals auf da sie von den aktuellen CH Richtlinien etwas abweichen. Die ADA[2] definiert eine Risikogruppe wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

1. Übergewicht (BMI ≥25kg/m^2) oder Adipositas **und**
   a. Eltern oder Geschwister mit Diabetes
   b. „Vulnerable“ Ethnizität (Schwarzafrikaner, Asiaten, Indonesier, Latino, Indianer)
   c. Zustand nach makrosomem Kind (>4500g)
   d. Zustand nach Gestationsdiabetes in der Vorschwangerschaft
   e. Syndrom der polizystischen Ovarien (PCO)
   f. Herzkreislauferkrankungen
   g. behandelte oder manifeste Hypertonie (≥140/90mmHg)
   h. Diagnose eines Prediabetes vor der Schwangerschaft
      i. impaired glucose tolerance (IGT) falls im 75g oGTT der 2h-Wert zwischen 7.8-11.0mmol/l liegt
      ii. impaired fasting glucose (IFG) falls ein Nüchtern-BZ 5.6-6.9mmol/l
      iii. und/oder HbA1c 5.7-6.4%
   i. HDL <0.90mmol/l und/oder Triglyceride >2.82mmol/l
   j. Behandelte HIV/AIDS, andere Medikamente, transplantierte Frauen
2. Alter > 45Jahre

Also, zentral ist das Körpergewicht in Kombination mit Zusatzfaktoren. Es ist klar, dass Frauen im gebärfähigen Altern sich selten einer Dyslipidämie bewusst sind oder ein Prädiabetes diagnostiziert erhalten haben. Beides korreliert aber mit dem Übergewicht so dass diese auch zu einem grossen Anteil miterfasst werden. Ich hatte zuerst etwas Hemmungen das Alter noch aufzulisten aber wir alle wissen, dass es eine zunehmende Realität ist schwangere Frauen in höherem Alter betreuen zu dürfen. Hier spielt das Ausgangsgewicht keine Rolle! In diesen „Standards of Medical Care in Diabetes“ beziehen sich die Risiko-Ethnizitäten mehrheitlich auf solche amerikanischen Ursprungs d.h. in den Staaten lebhafte Schwarzafrikaner, Asiaten etc. Ich bin mir nicht ganz sicher, ob wir dies eins-zu-eins auch auf unsere, mehrheitlich aus Migrantinnen, bestehende Population extrapolieren dürfen. Wir in Bern tun‘s aber man sollte die Prävalenz eines Gestationsdiabetes in diesem Kollektiv mit demjenigen der einheimischen Frauen vergleichen. Vielleicht können wir uns einige unnötige Screeninguntersuchungen sparen. Wir haben für uns noch den Zustand nach Kind mit Fehlbildung oder intrauterinem Fruchttod in den Screening-Richtlinien aufgenommen. Es besteht ja eine erhöhte Prävalenz eines Diabetes bei solchen Schwangerschaftspathologien.
Wie Sie sehen, finden sich feine aber wichtige Details welche rasch überlesen werden können und noch schneller in nationale Weisungen übernommen werden ohne dass dies sorgfältig auf Konkordanz untersucht worden sind. Auch hier fehlen nationale Datenbanken, Zahlen auf welche wir unser Screening, unsere Strategien und – wieso nicht – auch unsere Therapien/Outcome abstützen bzw. kontrollieren können. Die diagnostischen Kriterien für einen Typ 2 Dm in der Frühschwangerschaft entsprechen jedenfalls denjenigen im Expertenbrief [1] publizierten. Zur Erinnerung: HbA1c ≥ 6.5%, ein Nüchtern-BZ (mind. 8h keine Kalorien zugenommen) ≥ 7.0 mmol/l oder ein 2h-Wert im 75g oGTT oder eine Random-Plasmaglucose von ≥ 11.1mmol/l.

Screening zwischen 24–28 Wochen
Auch hier ist man sich einig dass ein generelles Screening wichtig ist insbesondere in einer Gesellschaft mit hyperkalorischer Ernährung und entsprechend einem markanten Anteil übergewichtiger Menschen und einer steigenden Inzidenz von Diabetes. Ich, wir alle, hatten gehofft, dass mit der Einführung einer einheitlichen Screeningpolitik das Problem der verschiedenen Definitionen eines Gestationsdiabetes vom Tisch wären. Ist es leider nur teilweise. Die ADA bzw. das NIH befürworten weiterhin ein „Two-step“ Screening d.h. weiterhin ein 50g oGTT und falls der 1h-Wert ≥ 7.8mmol/l (ADA) [oder ≥ 7.5mmol/l (ACOG) in einer Risikopopulation], dann weiter mit einem 100g oGTT wobei hier ein 3h-Blutzuckerwert ≥ 7.8mmol/l diagnostisch ist [2]. Die IADPSG ihrerseits hatte 2010 das „One-step“ Screening

empfohlen auf der Basis der Resultate der HAPO-Studie [3, 4]. Dieses Screening entspricht unseren nationalen Screeningempfehlungen [1] welche damals auch die ADA befürwortete. Nun, wie ist es möglich, dass verschiedene Gesellschaften auf der Basis der gleichen Evidenz, der gleichen Datenlage zu unterschiedlichen Empfehlungen kommen? Die Antwort liegt in den aktuell vorliegenden Resultate von Interventionsstudien. Diese basieren mehrheitlich auf die Diagnose eines Gestationsdiabetes anhand eines „Two-step“ Prozesses [5]. Es fehlen somit klinische, randomisierte Studien welche zeigen, dass die Identifizierung von schwangeren Frauen anhand des „One-step“ Screening nicht mehr Schaden als Nutzen verursacht. Erste Studien zeigen aber, dass die IADPSG-Empfehlungen (identisch zu den CH-Empfehlungen) tatsächlich eine Gruppe von Frauen mit einem erhöhten Risiko für Makrosomie und hypertensive Komplikationen definieren [6, 7].Ob diese Frauen auch ein erhöhtes Risiko haben später ein Typ 2 Dm zu entwickeln, ist noch nicht schlüssig beantwortbar.

Luigi Raio

Literatur

1. Expertenbrief 37: Screening nach Gestationsdiabetes. Boulvain M, Brändle M, Drack G, Hoesli I, Honegger C, Lehmann R, Raio L, Singer M, Troendle A, Zimmermann R, Surbek D. Homepage SGGG.
2. Standards of medical care in diabetes-2014. Diabetes Care Volume 37, Suppl 1, January 2014.
3. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care 2010; 33: 676–82.
4. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008; 358:1991–2002.
5. Poolsup N, Suksomboon N, Amin M. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus: A systemic review and meta-analysis. PLOS ONE. 2014; 9, Issue 3.
6. Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, Trujillo J, Dode MA, et al. BMC Pregnancy and Childbirth 2012, 12:23, 1–13.
7. Benhalima K, Hanssens M, Devlieger R, Verhaeghe J, Mathieu C. Inter J Endocrinol 2013.