

1/8

# Lokale Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

Aktuell gibt es zum einen rezente Daten, die der lokalen Therapie des Mammakarzinoms einen Überlebensvorteil im nicht metastasierten Stadium einräumen, und zum anderen zeigen retrospektive Analysen, dass eine lokale Therapie auch im metastasierten Stadium für Patientinnen einen Überlebensvorteil bringen könnte. Die aktuelle österreichische ABCSG-28-Studie (POSITIVE) ist eine prospektive Studie, die versucht, Patientinnen mit Mammakarzinom im Stadium IV synchron metastasiert zu rekrutieren.

Es gibt vereinzelt Hinweise darauf, dass auch die operative Therapie des Primärkarzinoms bei synchron metastasierten Patientinnen (4% aller erstdiagnostizierten Mammakarzinome) einen möglichen Stellenwert in der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms haben könnte. Erste Daten hierfür kamen von zwei prospektiven Studien bei Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom. Hierbei konnte gezeigt werden, dass eine Nephrektomie das Überleben signifikant verbesserte.<sup>1,2</sup>

Bezogen auf das Mammakarzinom gibt es zum einen rezente Ergebnisse, welche der lokalen Therapie einen Überlebensvorteil im nicht metastasierten Stadium einräumen,<sup>3</sup> zum anderen zeigen retrospektive Analysen, dass eine lokale Therapie auch im metastasierten Stadium für Patientinnen einen Überlebensvorteil bringen könnte.

## Retrospektive Analysen: meist bessere Prognose bei operierten Patientinnen

In einer retrospektiven Analyse von Khan et al<sup>4</sup> aus der National Cancer Data Base in den USA konnten 16.023 Patientinnen mit Stadium IV evaluiert werden. 42% wurden nicht an der Brust

operiert, die anderen erhielten entweder eine partielle (38,3%) oder eine totale Mastektomie (61,7%). Insgesamt lag die 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate bei nicht operierten Stadium-IV-Patientinnen bei 17,3%, bei lokal R1-resezierten Patientinnen bei 26% und bei lokal R0-resezierten Patientinnen bei 35%. Das mittlere Überleben von nicht operierten und operierten Patientinnen lag bei 19 und 26 Monaten (partielle Mastektomie) bzw. 31 Monaten (totale Mastektomie). Der Zeitpunkt der Ope-

rationen. Die präsentierten Daten deuten aber darauf hin, dass die operierten Patientinnen eine geringere Metastasierung aufwiesen und sich damit insgesamt möglicherweise in einem früheren Stadium befanden.

Eine retrospektive Analyse aus dem MD Anderson Cancer Center<sup>5</sup> von 224 Patientinnen im Stadium IV und operativer Sanierung des Primums zum Zeitpunkt bzw. 3 Monate vor Diagnose der Metastasen zeigte eine 46%ige Reduktion der Progression ( $p=0,0007$ ) durch



**F. Fitzal, Wien:** „Die Entfernung des Primärtumors bei metastasierten Patientinnen gibt uns die einzigartige Möglichkeit, eine neue Hypothese der Karzinogenese beim Mammakarzinom zu erforschen. Sollte die Resektion des Primärtumors das Überleben verbessern, könnte das aufgrund der Reduktion von Tumorstammzellen erfolgen, welche durch herkömmliche palliative systemische Therapie nicht angegriffen werden können.“

ration und genauere Daten zur postoperativen Radiotherapie wurden nicht in die Datenbank eingegeben. Daher handelt es sich bei dieser Gruppe möglicherweise nicht durchwegs um synchron metastasierte Patientinnen. Der Nodalstatus war in 60% nicht angegeben und es gibt keine statistischen Angaben zu den demografischen Daten von operierten und nicht operierten Patien-

die Operation des Primums. Die demografischen Daten zeigten hier jedoch einen eindeutigen Unterschied im Nodalstatus, in der Anzahl der Metastasen, der Lokalisation der Metastasen und im HER2-neu-Status sowie in der systemischen Therapie. Damit konnte zwar nicht bewiesen werden, dass eine operative Sanierung des Primums tatsächlich einen Vorteil im Stadium IV mit

sich bringt, jedoch deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die Operation an sich das Metastasenwachstum anscheinend nicht beschleunigt.

In einer weiteren retrospektiven Analyse aus Genf von Rapiti et al<sup>6</sup> wurden 300 Stadium-IV-Patientinnen analysiert. Die operierten Patientinnen mit negativem Resektionsrand (11%; n=33) hatten ein signifikant besseres brustkrebspezifisches 5-Jahres-Überleben (27%) verglichen mit operierten Patientinnen mit positivem Resektionsrand (20% n=61; p=0,0002) bzw. nicht operierten Patientinnen (12% n=173; p=0,0002). Dies entsprach einer durch die Operation herbeigeführten Reduktion des Risikos, an Brustkrebs zu sterben, von 50%. Jedoch wurden auch in dieser Analyse Patientinnen mit metachroner Metastasierung inkludiert. Außerdem zeigten auch in dieser Analyse die operierten Patientinnen signifikant bessere Prognoseparameter, was zu einer erschwerteren Interpretation führt.

### Die ABCSG-28-Studie

Seit diesen Arbeiten gibt es weltweit Versuche, prospektive Studien mit Mammakarzinompatientinnen im Stadium IV synchron metastasiert aufzustellen. Sechs davon sind derzeit auf clinicaltrial.gov gelistet. Eine davon ist die österreichische ABCSG-28-Studie (POSITIVE). Im Weiteren möchte ich auf diese eingehen.

#### Hypothese ABCSG-28 (POSITIVE)

Eine klare Hypothese für den möglichen Vorteil einer lokalen Therapie gibt es nicht. Experimentelle Studien deuten jedoch darauf hin, dass die Reduktion von Wachstumsfaktoren im peripheren Blut nach Primärtumorentfernung das Metastasenwachstum reduzieren und somit das Gesamtüberleben verbessern könnte.<sup>7, 8</sup> Eine weitere Hypothese ist die Reduktion von Tumorstammzellen aus dem Primärtumor, welche therapieresistent sind und durch herkömm-

liche Chemotherapie oder Strahlentherapie nicht behandelt werden können.<sup>9-11</sup> Die Reduktion dieser Tumorstammzellen könnte ebenfalls die Wirkung der systemischen Therapie verbessern und das Gesamtüberleben damit verlängern.

zeigt werden, dass es durch zirkulierende Zellen, eventuell Stammzellen, zu einem sogenannten „Re-seeding“-Phänomen kommt. Dabei kommt es zu einer Invasion der Stammzellen aus dem Primärtumor in die Peripherie und wieder zurück zum Primärtumor. Diese Stammzellen haben, verglichen mit den anderen Tumorzellen, das Potenzial, weitere Metastasen zu setzen.<sup>9, 10</sup> Diese können dann entweder in der Peripherie als Fernmetastasen oder eben wieder im Primärtumor als Rezidiv oder weiteres Tumorwachstum ihre Wirkung zeigen.<sup>11</sup> Mesenchymale Stammzellen im Sinne des „Seed and Soil“-Phänomens kommen ebenfalls zum Tragen und beeinflussen den Metastasierungs- bzw. Wachstumsprozess des Primärtumors in dem Sinne, als dass mesenchymale Stammzellen nur mit Primärtumorstammzellen interagieren und somit das Einnistens dieser Tumorzellen und die Bildung von Fernmetastasen bzw. deren Wachstum propagieren, nicht jedoch mit anderen Tumorzellen.

Die Entfernung des Primärtumors bei metastasierten Patientinnen gibt die einzigartige Möglichkeit, diese neue Hypothese der Karzinogenese klinisch zu erforschen. Sollte die Resektion des Primärtumors das Überleben verbessern, könnte das aufgrund der Reduktion von Tumorstammzellen erfolgen, welche durch herkömmliche palliative systemische Therapie nicht angegriffen werden können.<sup>12</sup> Die simple operative Methode wäre hier der teuren systemischen Therapie weit überlegen.

#### Wachstumsfaktoren

Es gibt auch Daten, welche zeigen, dass der Primärtumor Wachstumsfaktoren an die Peripherie sendet, welche das Metastasenwachstum initiieren und beschleunigen,<sup>13, 14</sup> wobei deren Höhe in der Peripherie mit dem onkologischen Ergebnis korreliert.<sup>13, 15-18</sup> Plasma-Wachstumsfaktoren können durch chirurgische, aber auch systemische Therapie gesenkt werden.<sup>7, 8, 19, 20</sup> Sollte der Primärtumor bei Patientinnen mit



Abb.

### Experimentelle Rationale

#### Theorie zirkulierende Tumorzellen/ Stammzellen

Es gibt seit ein paar Jahren eine weitere Theorie über die Karzinogenese beim Mammakarzinom.<sup>11</sup> Hierbei konnte ge-

#### memo

**Ziel der Studie ABCSG-28 (POSITIVE) ist die Evaluierung des Einflusses der Operation des Primärtumors bei Patientinnen mit einem synchron metastasierten invasiven Mammakarzinom auf das Gesamtüberleben. Weiters wollen wir die Hypothese, dass die Operation des Primärtumors sowohl Stammzellen als auch Wachstumsfaktoren im peripheren Blut reduziert, in einem experimentellen Ansatz überprüfen.**

7. Metastasen entfernt werden, könnte man damit auch diese Wachstumsfaktoren aus der Zirkulation eliminieren.

#### Ziel der ABCSG-28 (POSITIVE)

Ziel der Studie ist die Evaluierung des Einflusses der Operation des Primärtumors bei Patientinnen mit einem synchron metastasierten invasiven Mammarkarzinom auf das Gesamtüberleben. Weiters wollen wir die Hypothese, dass die Operation des Primärtumors sowohl Stammzellen als auch Wachstumsfaktoren im peripheren Blut reduziert, in einem experimentellen Ansatz überprüfen.

#### Design der ABCSG-28 (POSITIVE)

Die Patientinnen werden in zwei Gruppen randomisiert. Gruppe A wird sofort operiert und Gruppe B nicht. Beide Gruppen erhalten die für das Stadium und die Tumorbiologie zielgerechte systemische Therapie. Beide Patientinnengruppen werden alle 3 Monate nachuntersucht. Die Randomisierung erfolgt nach mehreren Stratifikationskriterien, eine davon ist die geplante systemische Therapie. Als primärer Endpunkt gilt das Gesamtüberleben.

#### Stand ABCSG-28 (POSITIVE)

Derzeit sind 15 Zentren in ganz Österreich an der Studie beteiligt. Seit einem Jahr ist die Studie nun an zwei Zentren in Wien geöffnet, seit Herbst 2011 an allen 15 Zentren. Wichtig sind uns zentrumsnahe Partnerkrankenhäuser, welche selber nicht randomisiert sind, aber durch enge Zusammenarbeit Patientinnen gemeinsam betreuen. Damit kann es in Österreich erstmals gelingen, diese sehr wichtige, von der Karzinogenese her unglaublich spannende und weltweit mit Spannung erwartete Studie in den nächsten fünf Jahren fertigzustellen. Mit diesem Wissen können einige Patientinnen durch eine einfache Operation eine 50%ige Verbesserung im Gesamtüberleben erfahren. Zusätzlich wäre der Weg für weitere spannende Therapien eröffnet.

#### Referenzen:

- <sup>1</sup> Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA et al: Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 1655-9
- <sup>2</sup> Mickisch GH, Garin A, van Poppel H et al: Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 966-70
- <sup>3</sup> Clarke M, Collins R, Darby S et al: Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087-106
- <sup>4</sup> Khan SA, Stewart AK, Morrow M: Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 2002; 132: 620-6; discussion 626-7
- <sup>5</sup> Babiera GV, Rao R, Feng L et al: Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who



© Lisa Eastman

- <sup>11</sup> Norton L, Massague J: Is cancer a disease of self-seeding? *Nat Med* 2006; 12: 875-8
- <sup>12</sup> Reya T, Morrison SJ, Clarke MF et al: Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001; 414: 105-11
- <sup>13</sup> Linderholm B, Grankvist K, Wilking N, et al: Correlation of vascular endothelial growth factor content with recurrences, survival, and first relapse site in primary node-positive breast carcinoma after adjuvant treatment. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1423-31
- <sup>14</sup> Dalal BI, Keown PA, Greenberg AH: Immunocytochemical localization of secreted transforming growth factor-beta 1 to the advancing edges of primary tumors and to lymph node metastases of human mammary carcinoma. *Am J Pathol* 1993; 143: 381-9
- <sup>15</sup> Linderholm BK, Lindh B, Beckman L et al: Prognostic correlation of basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor in 1307 primary breast cancers. *Clin Breast Cancer* 2003; 4: 340-7
- <sup>16</sup> Wu Y, Saldana L, Chillar R et al: Plasma vascular endothelial growth factor is useful in assessing progression of breast cancer post surgery and during adjuvant treatment. *Int J Oncol* 2002; 20: 509-16
- <sup>17</sup> Ivanovic V, Demajo M, Krtolica K et al: Elevated plasma TGF-beta1 levels correlate with decreased survival of metastatic breast cancer patients. *Clin Chim Acta* 2006; 371: 191-3
- <sup>18</sup> Ivanovic V, Todorovic-Rakovic N, Demajo M et al: Elevated plasma levels of transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta 1) in patients with advanced breast cancer: association with disease progression. *Eur J Cancer* 2003; 39: 454-61

present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 776-82

- <sup>6</sup> Rapiti E, Verkooyen HM, Vlastos G et al: Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2743-9
- <sup>7</sup> Caine GL, Stonelake PS, Lip GY et al: Changes in plasma vascular endothelial growth factor, angiopoietins, and their receptors following surgery for breast cancer. *Cancer Lett* 2007; 248: 131-6
- <sup>8</sup> Curigliano G, Petit JY, Bertolini F et al: Systemic effects of surgery: quantitative analysis of circulating basic fibroblast growth factor (bFGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) and transforming growth factor beta (TGF-beta) in patients with breast cancer who underwent limited or extended surgery. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 93: 35-40
- <sup>9</sup> Al-Hajj M, Clarke MF: Self-renewal and solid tumor stem cells. *Oncogene* 2004; 23: 7274-82
- <sup>10</sup> Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A et al: Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 3983-8

<sup>19</sup> Kummel S, Eggemann H, Luftner D et al: Changes in the circulating plasma levels of VEGF and VEGF-D after adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer and 1 to 3 positive lymph nodes. *Anticancer Res* 2006; 26: 1719-26

<sup>20</sup> Kong FM, Anscher MS, Murase T et al: Elevated plasma transforming growth factor-beta 1 levels in breast cancer patients decrease after surgical removal of the tumor. *Ann Surg* 1995; 222: 155-62

Autor:

Univ.-Prof. Dr. Florian Fitzal  
Fellow of the European  
Board of Surgery (Oncology)  
Medizinische Universität Wien  
Breast Health Center Vienna  
E-Mail: florian.fitzal@meduniwien.ac.at  
onk120122