

# Willkommen zum Infotreff Gesundheit!

**Fortschritte in der  
weiblichen Krebs-  
behandlung –  
Wunsch oder Realität?**

**Prof. Dr. Wolfgang Eiermann  
Ärztl. Direktor und Chefarzt  
Rotkreuzklinikum,  
Frauenklinik  
20. Juni 2011**

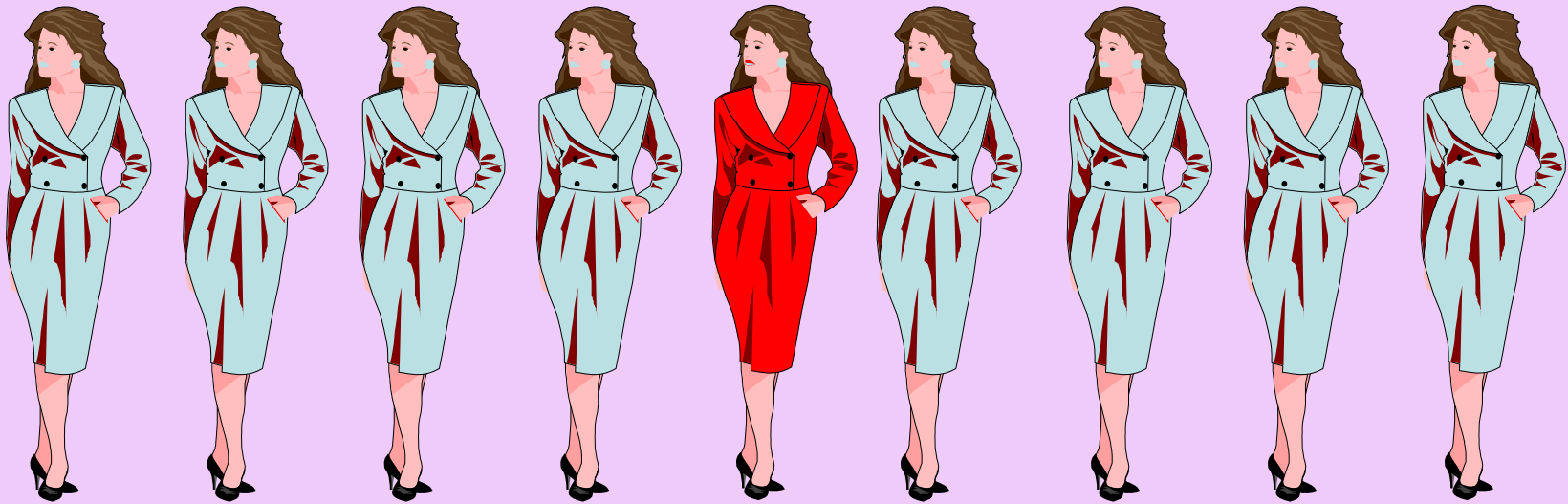


# Zahlen-Daten-Fakten

## Am Mammakarzinom erkranken weltweit

- > 1.200.000 Frauen jedes Jahr
  - 350.000 versterben daran jedes Jahr
- 
- ▶ Frühe Erkrankung: Heilung möglich
    - ▶ Etwa 80% werden im Frühstadium diagnostiziert
    - ▶ Etwa 65% davon sind postmenopausal
    - ▶ Etwa 60% haben einen hormon-sensitiven Tumor (ER+)

# Risiko für Brustkrebs



Brustkrebs ist die häufigste Krebsart bei Frauen und trifft z. Zt. jede 9. Frau

# Mammakarzinom: Einflussfaktoren

---

- ⇒ **Übergewicht** ↑
- ⇒ **Alkoholkonsum** ↑
- ⇒ **körperliche Aktivität** ↓
- ⇒ **Verzehr von ungesättigten Fettsäuren** ???
- ⇒ **Fleischkonsum** ↑
- ⇒ **Ballaststoffe** ↓
- ⇒ **Konsum von Obst und Gemüse** ↓

# Zusammenfassung

---

In prospektiven Studien kein signifikanter Zusammenhang zwischen Ernährung und Brustkrebsentstehung erkennbar (Ausnahme: Alkohol, Übergewicht, Gewichtszunahme)

## Mögliche Gründe:

1. Ernährung im Erwachsenenalter spielt keine Rolle für MaCa-Entwicklung
2. Selbstangaben über Ernährung zu ungenau, um moderate RR-Einflüsse zu messen
3. Geographische Abweichungen unbeachtet
4. Timing: möglicherweise sind Ernährungseinflüsse vor Beginn der Pubertät-Thelarche aussagekräftiger (keine Daten hierzu!)
5. Follow-up: durchschnittlicher Beobachtungszeitraum 8-9 Jahre mag viel zu kurz sein
6. Co-Faktoren (z.B. Pestizide, Hormone) könnten positiven Effekt neutralisiert haben

# Medikamentöse Therapie

## ▶ Chemotherapie

- ▶ Vor Operation
- ▶ Nach Operation

## ▶ Endokrine Therapie

(oder auch Anti-Hormontherapie)

- ▶ Tamoxifen
- ▶ Aromatasehemmer
- ▶ LHRH-Agonisten (Prämenopause)

## ▶ Antikörper

- ▶ Trastuzumab (Herceptin®)

"Die Erfahrung ist wie eine Laterne im Rücken; sie beleuchtet stets nur das Stück Weg, das wir bereits hinter uns haben."

Konfuzius (551- 479 v. Chr.)

# Psychische Reaktionen auf die körperliche Bedrohung



# THEMEN

- **Tumormarker**
- **Impfung**
- **Medikamente**
- **Bestrahlung**

**Was bringt die Zukunft?  
Neue Behandlungsmöglichkeiten**

# **Tumormarker**

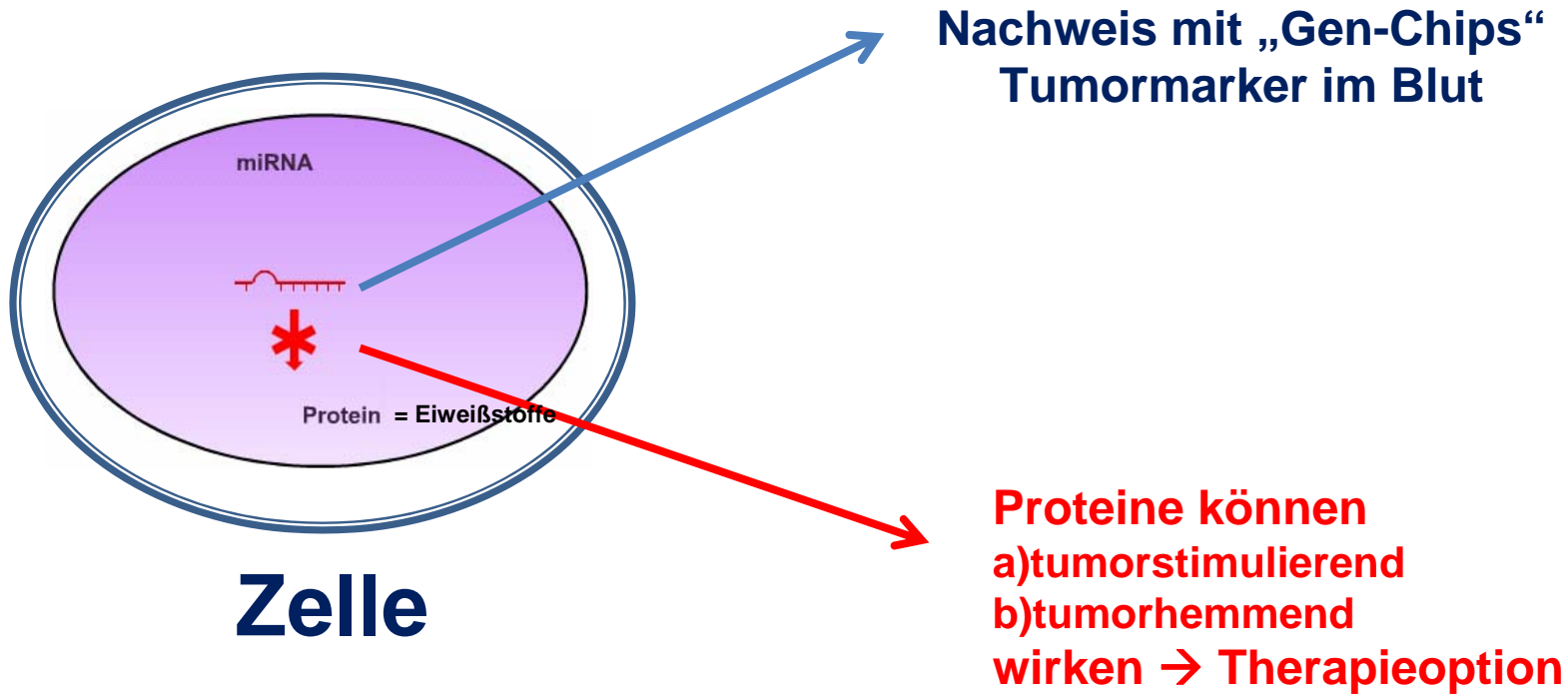
# Was bringt die Zukunft?

## Neue Behandlungsmöglichkeiten-**TUMORMARKER**

- derzeit verfügbare Tumormarker eignen sich nicht für
  - Früherkennung
  - Nachsorge
  - Diese Marker sind nicht „empfindlich“ genug (z.B. Erhöhung bei anderen Brustkrankungen möglich)
- im fortgeschrittenen Stadium können Tumormarker hilfreich sein
- vielversprechender Ansatz durch Nachweis von **Mikro-RNAs**

Was bringt die Zukunft?  
Neue Behandlungsmöglichkeiten-**TUMORMARKER**

## Mikro-RNAs beim Brustkrebs



# Was bringt die Zukunft?

## Neue Behandlungsmöglichkeiten-TUMORMARKER

### Mikro-RNAs beim Brustkrebs

#### MicroRNAs & Breast Cancer

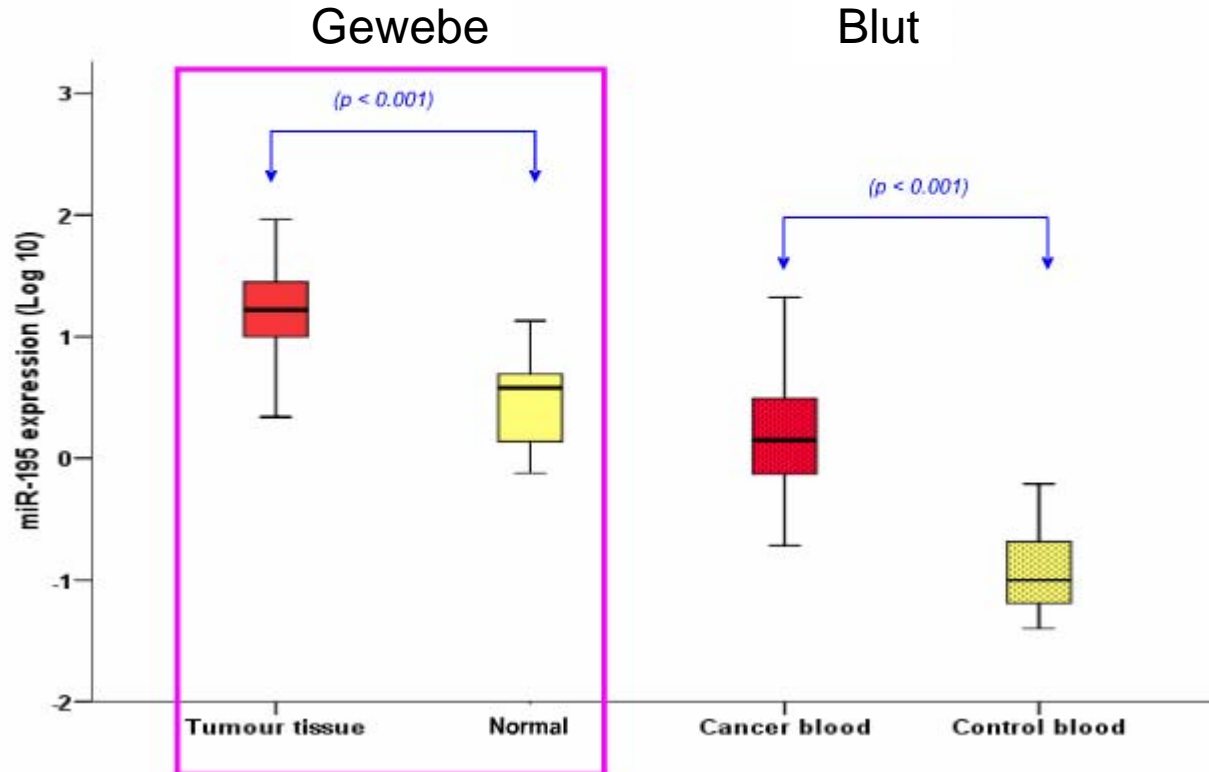
ER status	PR status	HER2/neu status
miR-342		miR-520d
miR-299-3p	miR-520g	miR-181c
miR-217	miR-377	miR-302c
miR-190	miR-527-518a	miR-376b
miR-135b	miR-520f-520c	miR-30e-3p
miR-218		

Lowery et al. *Breast Can Res Treat* 2008

# Was bringt die Zukunft?

## Neue Behandlungsmöglichkeiten-TUMORMARKER

### Mikro-RNAs beim Brustkrebs



# Was bringt die Zukunft?

## Neue Behandlungsmöglichkeiten-**TUMORMARKER**

### Zusammenfassung : Mikro-RNAs beim Brustkrebs

- momentaner Erkenntnisstand “noch“ lückenhaft
- Methode ist sehr aufwendig
- **ABER:**

**miRNA werden in Zukunft eine bedeutende Rolle als Biomarker erlangen**

- ❖ Diagnostik
- ❖ Vorhersage
- ❖ Therapie

# ONCOTYPE DX

Prof. Dr. Dr. Wolfgang Eiermann  
Medizinischer Direktor  
ROTKREUZKLINIKUM MÜNCHEN

**Personalisierte Medizin in Deutschland –  
Wie verändert Oncotype DX<sup>®</sup> die  
Therapieentscheidung bei deutschen  
Brustkrebspatientinnen**

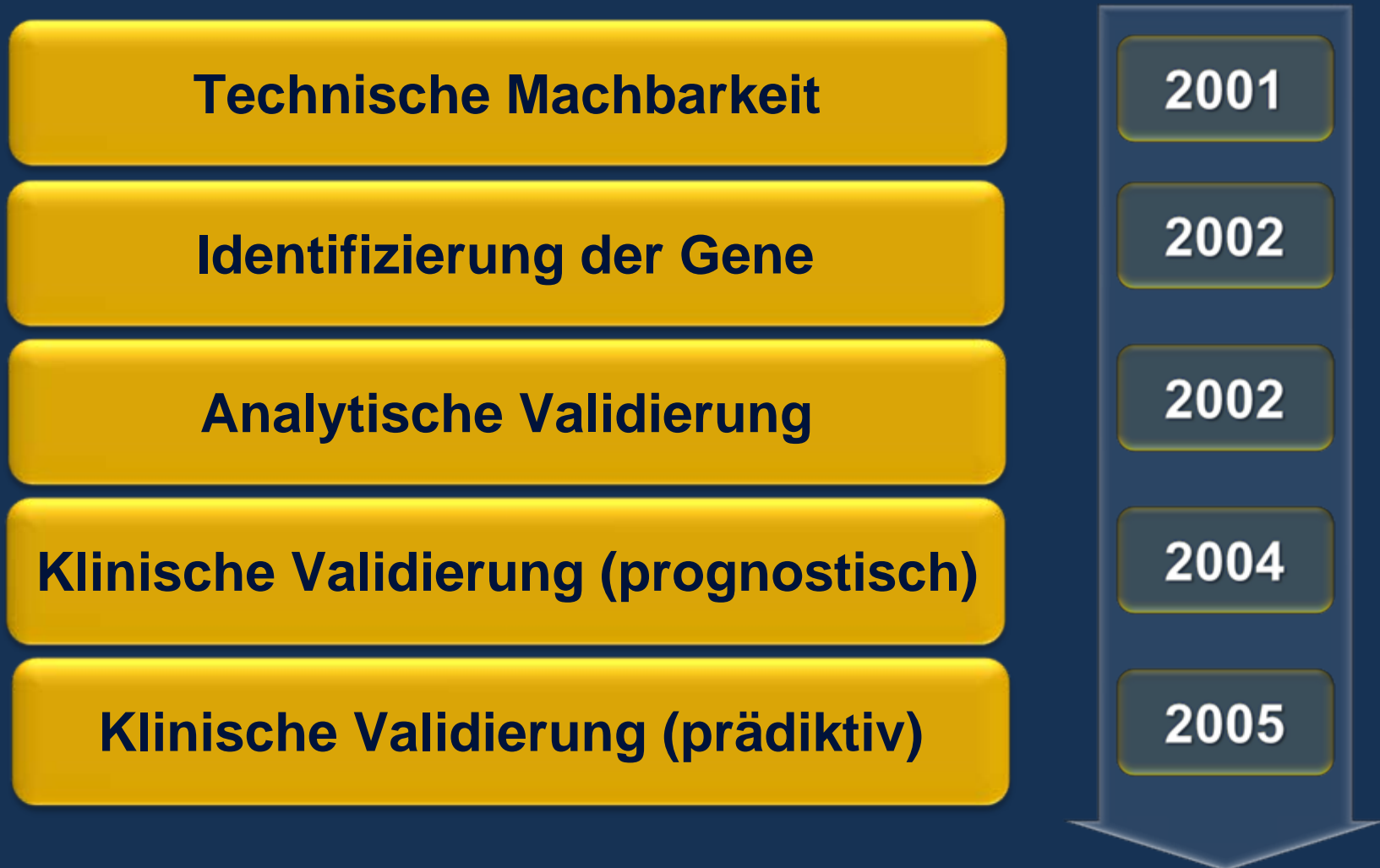
EUSOMA – Brustzentrum  
Breast Cancer International  
(BCIRG) und TRIO  
Michelangelo Stiftung  
GABG - GBG



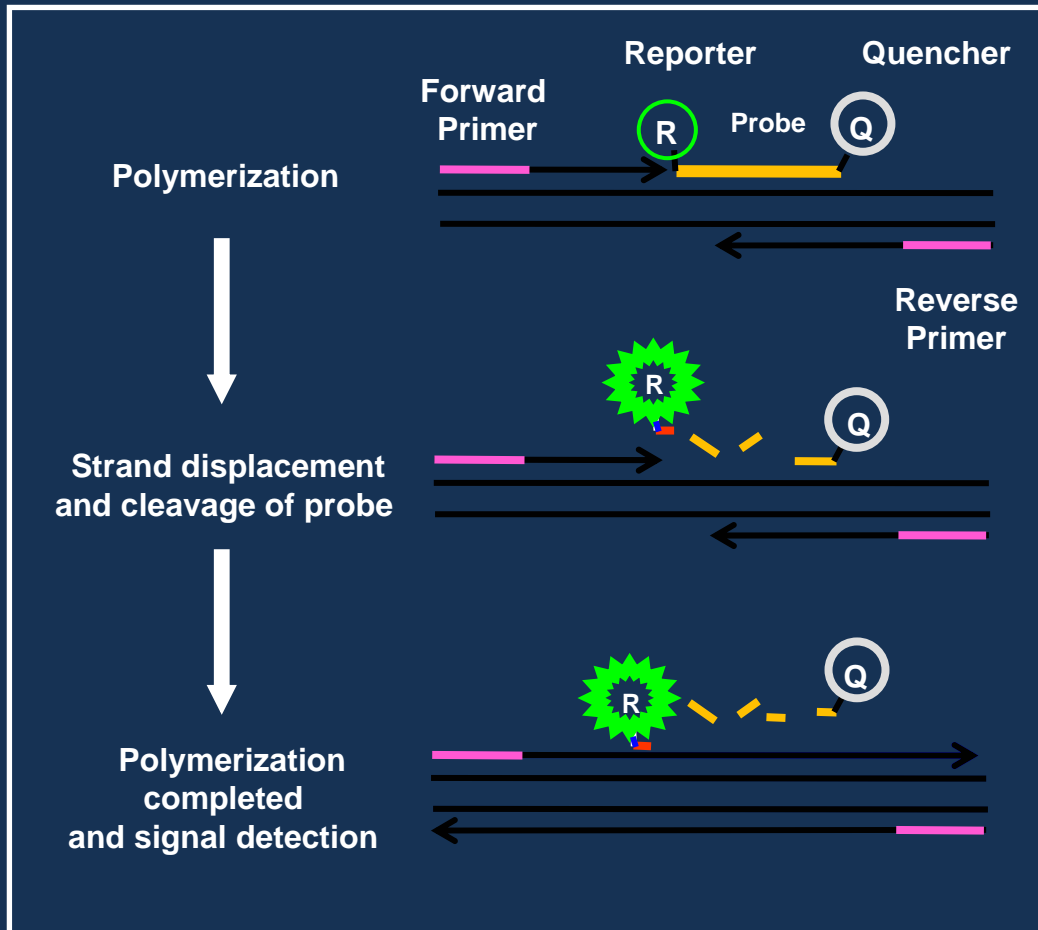
# Onco*type* DX<sup>®</sup> Technologie

## Entwicklungsschritte

---



# OncoType DX<sup>®</sup> basiert auf der RT-PCR Technologie und ist analytisch validiert



- RT-PCR gut durchführbar mit RNA aus Formalin-fixiertem, in Paraffin eingebettetem Gewebe
- RT-PCR ermöglicht eine genaue Messung über eine Bandbreite von 1-fach bis 65.000-fach
- RT-PCR-Reaktionen werden mit hoher Präzision wiederholt
- Standardisierte RT-PCR optimiert für kleine RNA-Fragmente und verschiedene Ursachen präanalytischer Variabilität

# Oncotype DX<sup>®</sup> Recurrence Score<sup>®</sup>

*berechnet aus 21 verschiedenen Genen*

---

## 16 KREBS ASSOZIIERTE GENE

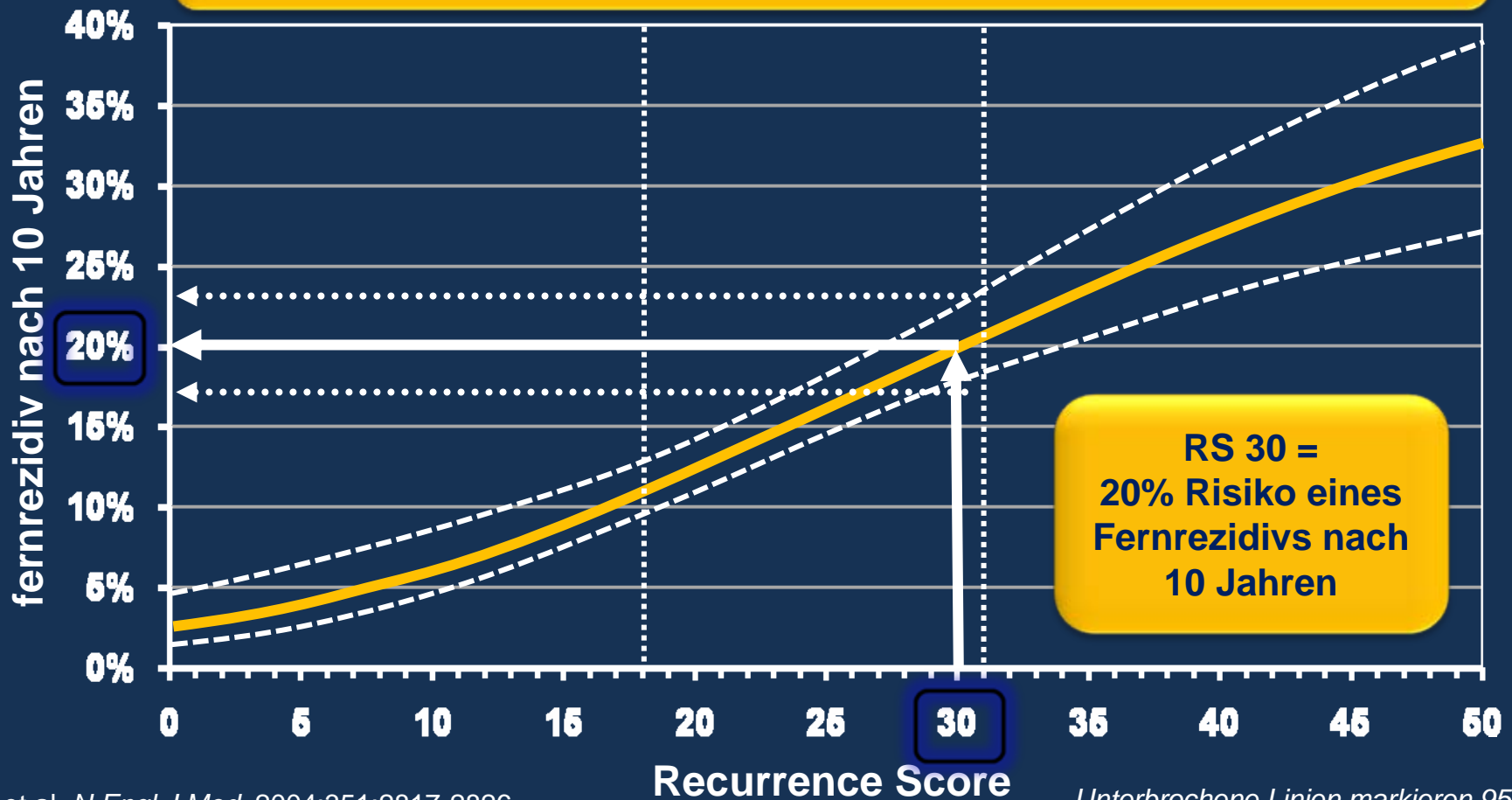
Estrogen	Proliferation	HER2	Invasion	Others
ER PR Bcl2 SCUBE2	Ki-67 STK15 Survivin Cyclin B1 MYBL2	GRB7 HER2	Stromelysin 3 Cathepsin L2	CD68
				GSTM1
				BAG1

## 5 REFERENZGENE

Beta-actin	GAPDH	RPLPO	GUS	TFRC
------------	-------	-------	-----	------

# Oncotype DX<sup>®</sup> Recurrence Score<sup>®</sup> – ein kontinuierlicher Prädiktor des Rezidivrisikos

Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit eines Fernrezidivs nach 10 Jahren für eine Patientin mit einem RS von 30?



**Was bringt die Zukunft?  
Neue Behandlungsmöglichkeiten**

**Impfung**

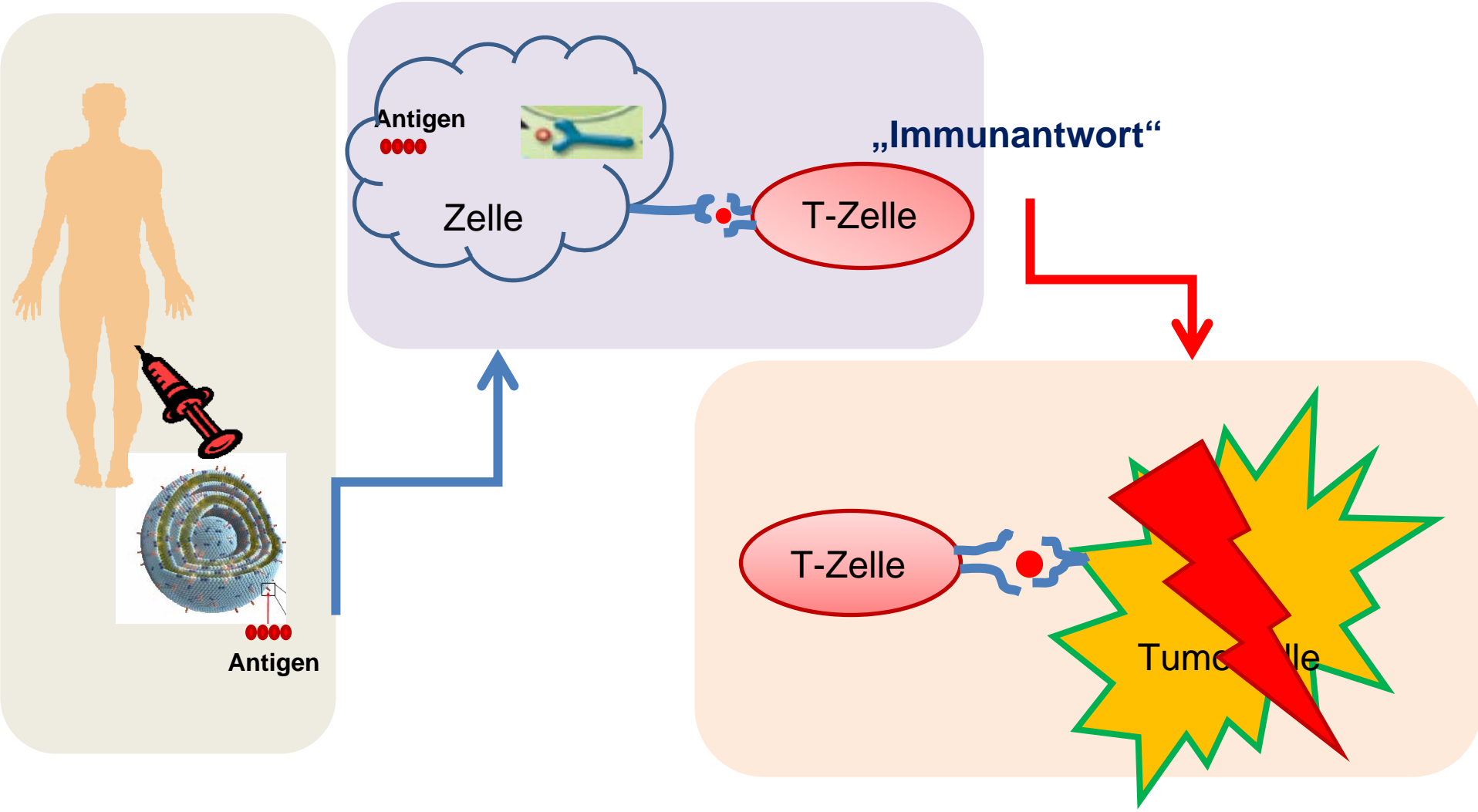
# Was bringt die Zukunft?

## Neue Behandlungsmöglichkeiten-**IMPfung**

- HPV-Impfung zur Verhinderung von Gebärmutterhalskrebs
- es liegen Hinweise vor, dass Retroviren (= Parasiten) eine Rolle beim Brustkrebs spielen könnten
- beim Brustkrebs bisher allerdings noch keine Impfstoffe in Anwendung, die vorbeugend (= präventiv) eingesetzt werden
- Impfstoffe zur Anregung von körpereigener Immunantwort in Studien
  - (gegen MUC1-Eiweißstrukturen an den Brustdrüsenzellen-Epithelzellen; MUC-1 kann bei > 90% von Brustkrebszellen nachgewiesen werden)

# Was bringt die Zukunft?

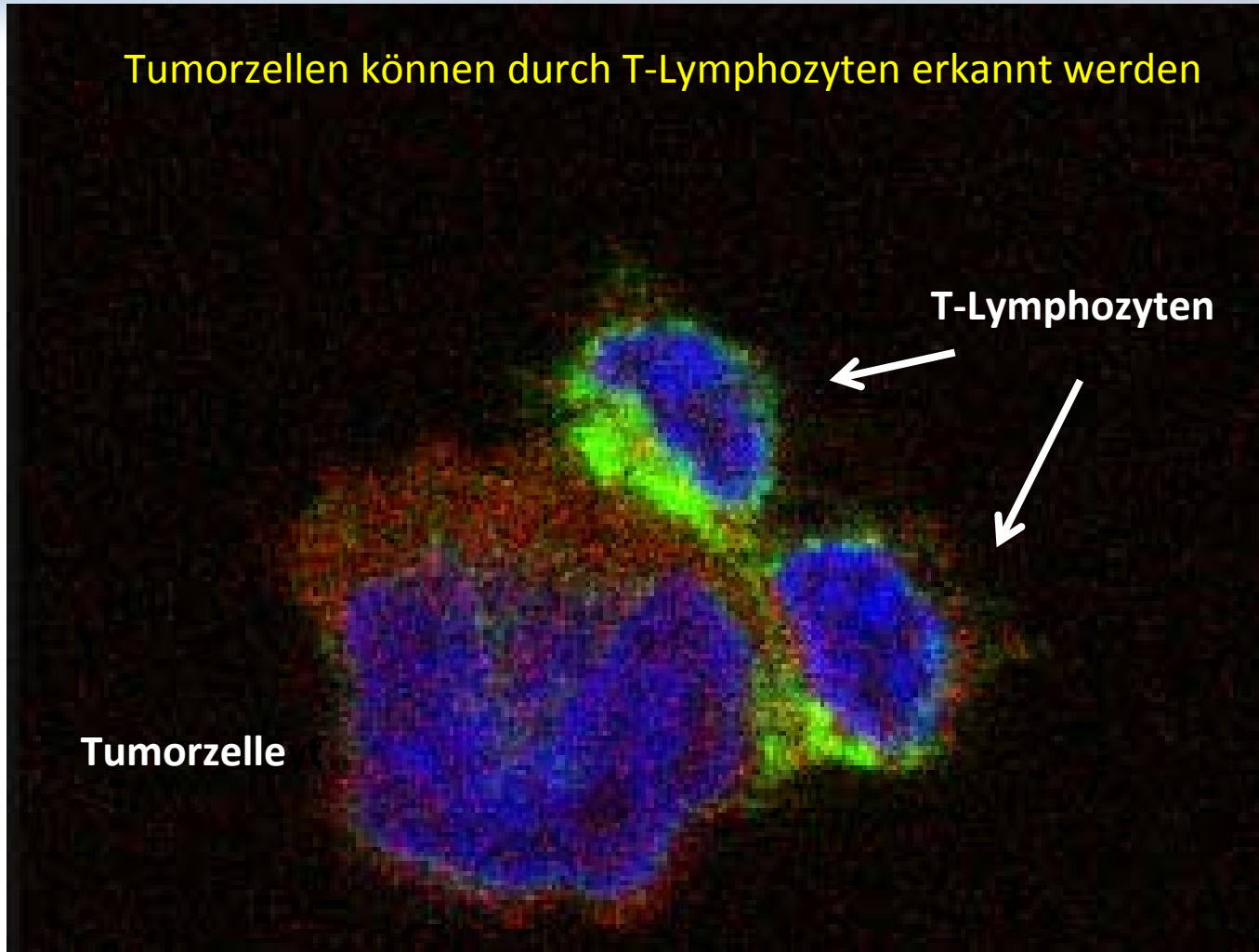
## Neue Behandlungsmöglichkeiten-**IMPfung**



# Was bringt die Zukunft?

## Neue Behandlungsmöglichkeiten-**IMPfung**

Tumorzellen können durch T-Lymphozyten erkannt werden



Was bringt die Zukunft?

Neue Behandlungsmöglichkeiten-**IMPfung**

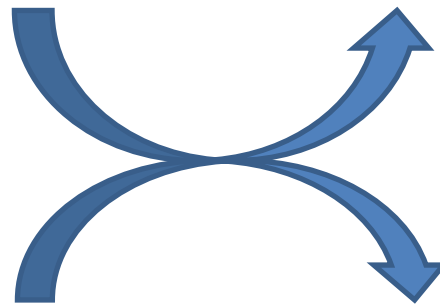


# Was bringt die Zukunft?

## Neue Behandlungsmöglichkeiten-**IMPfung**

### STRIDE-Studie

- fortgeschrittener Brustkrebs
- hormonempfindlich
- \*



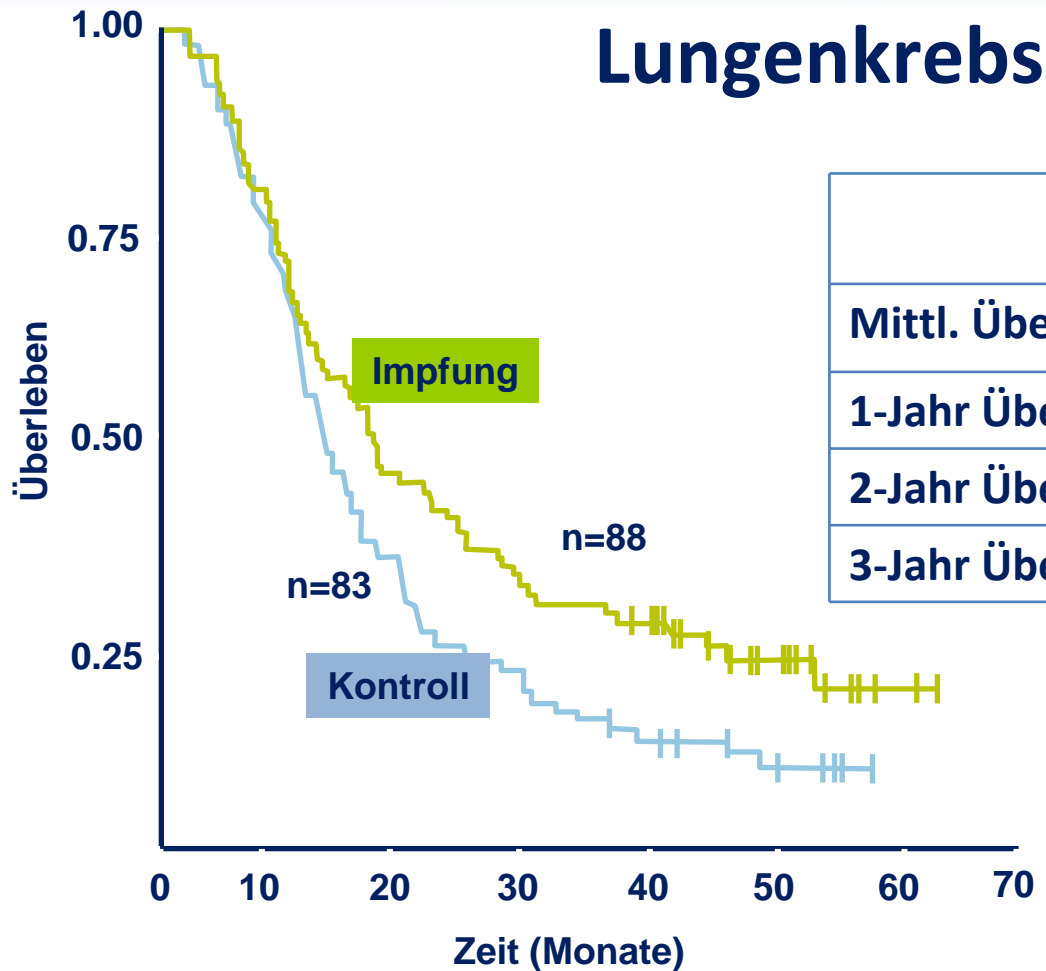
**Impfung**  
+  
„Hormontherapie“

**Plazebo**  
+  
„Hormontherapie“

\* HLA-Typisierung (Human Leucocyte Antigen)

# Was bringt die Zukunft?

## Neue Behandlungsmöglichkeiten-**IMPfung**



	Kontroll	Impfung
Mittl. Überleben (Mo)	13.0	17.2
1-Jahr Überleben %	55	63
2-Jahr Überleben %	27	41
3-Jahr Überleben %	17	31

**Was bringt die Zukunft?  
Neue Behandlungsmöglichkeiten**

# **Medikamente**

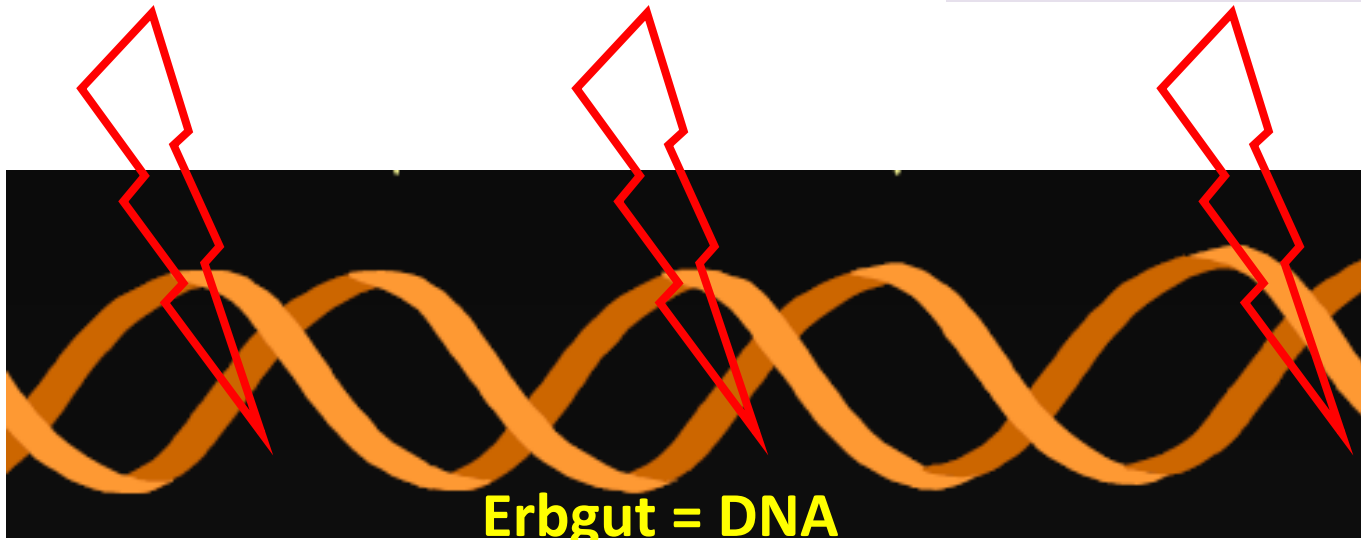
# Was bringt die Zukunft?

## Neue Behandlungsmöglichkeiten-MEDIKAMENTE

„Normale“ Zellabläufe  
„Ungewollte Fehler“

Umwelteinflüsse  
(z.B.: UV-Strahlung, Chemikalien)

Therapieeffekte  
(z.B.: Bestrahlung, Chemotherapie)



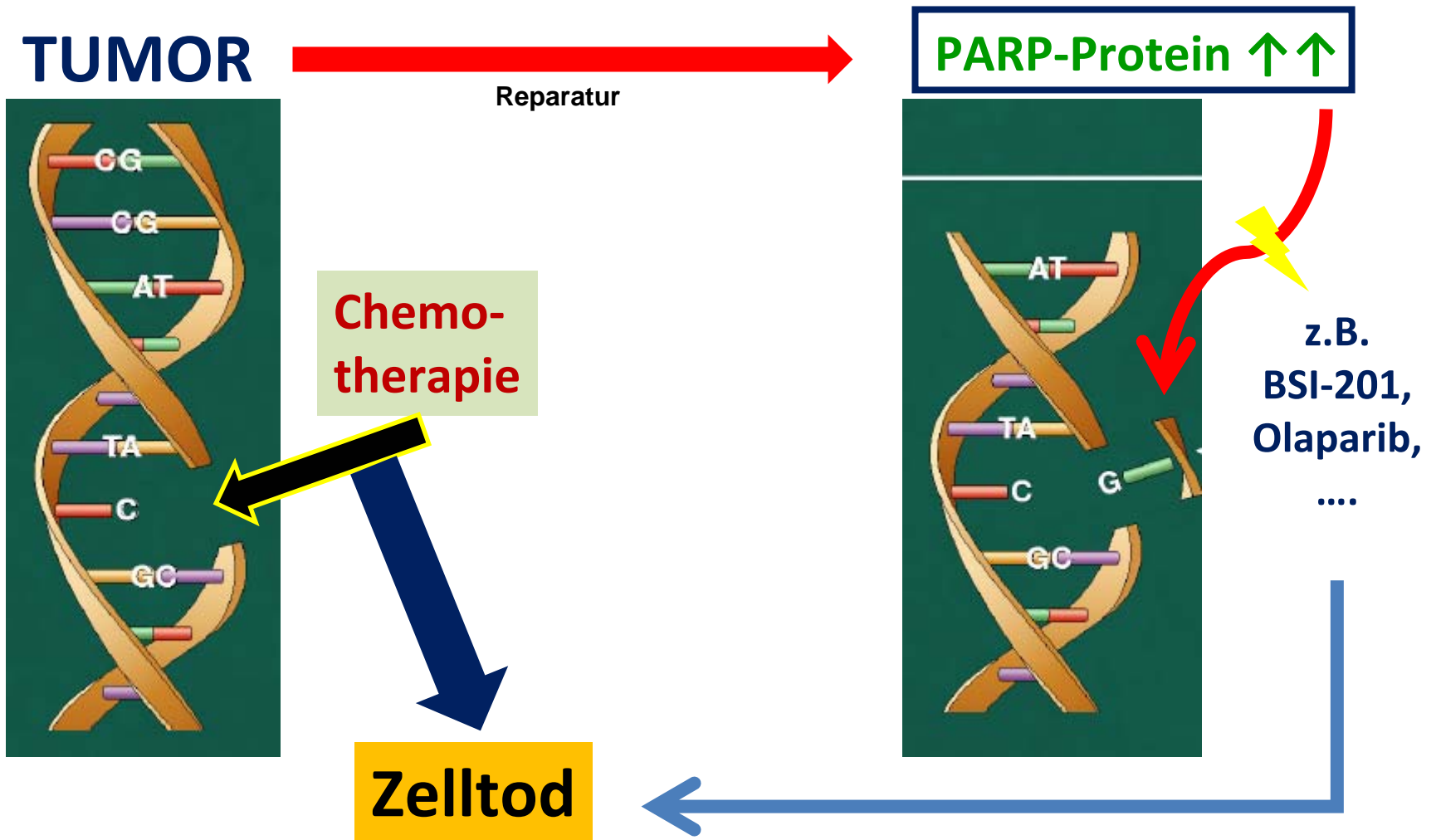
### Reparaturmechanismen

z.B. Protein-PARP (v.a. Triple-negative Karzinome)

# Was bringt die Zukunft?

## Neue Behandlungsmöglichkeiten-MEDIKAMENTE

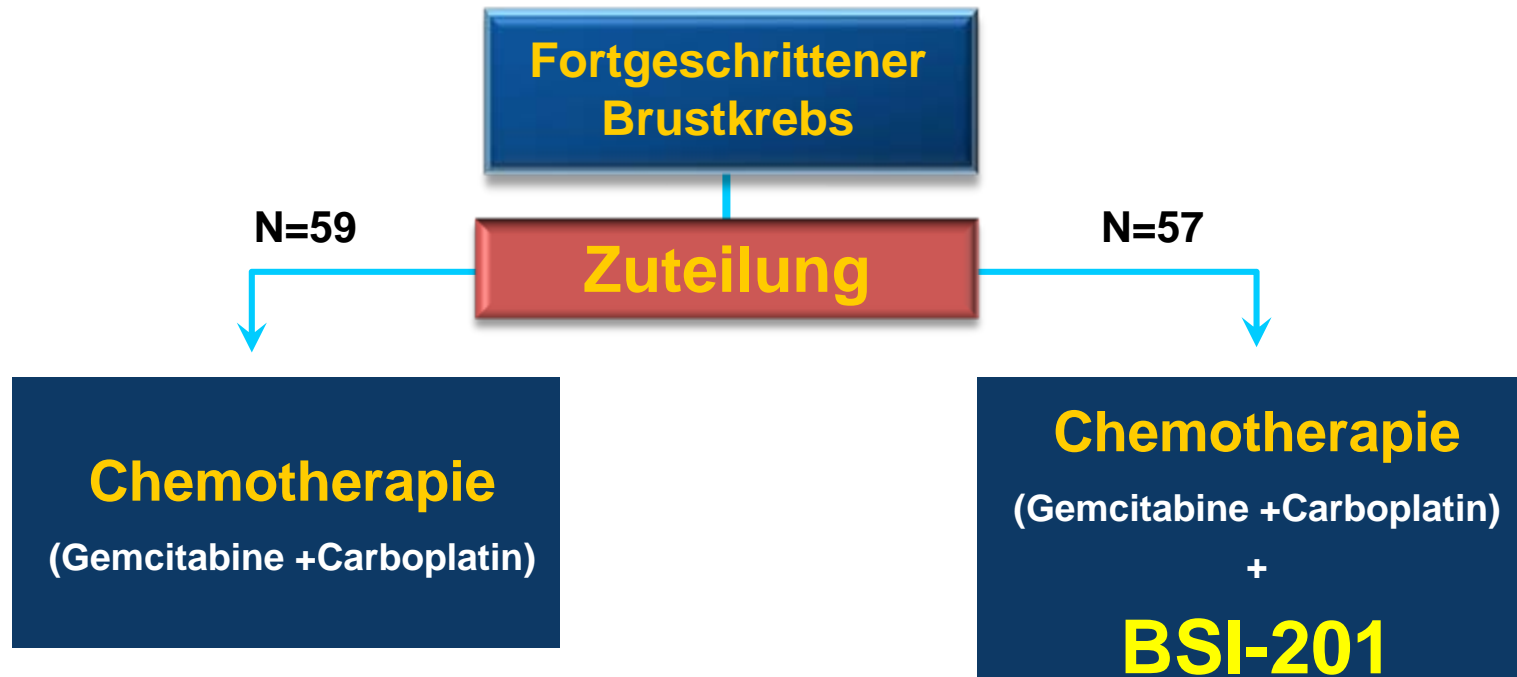
„Triple-Negativ“, Hormonrezeptoren negativ, Her2 negativ



# Was bringt die Zukunft?

## Neue Behandlungsmöglichkeiten-MEDIKAMENTE

„Triple-Negativ“, Hormonrezeptoren negativ, Her2 negativ



# Was bringt die Zukunft?

## Neue Behandlungsmöglichkeiten-MEDIKAMENTE

### BSI-201

	Chemotherapie (n = 44)	BSI-201 + Chemotherapie (n = 42)
Tumoransprechen, (%)	16	48
Klinischer Benefit, (%)	21	62
Mittlere Zeit bis Tumorprogress (Monate)	3.3	6.9
Mittlere Überlebenszeit (Monate)	5.7	9.2

**Studien mit BSI-201 in der Phase III konnten diese Daten nicht bestätigen !!!!!**

**Was bringt die Zukunft?  
Neue Behandlungsmöglichkeiten**

# **Bestrahlung**

# Was bringt die Zukunft?

## Neue Behandlungsmöglichkeiten-**BESTRAHLUNG**

- nach brusterhaltender Therapie ist die Bestrahlung der Restbrust erforderlich, um die Rückfallrate zu senken
- hierdurch kann eine hohe lokale Sicherheit erzielt werden
- Dauer ca. 6 Wochen

# Was bringt die Zukunft?

## Neue Behandlungsmöglichkeiten-**BESTRAHLUNG**



**Bis zu 90% der Rückfälle treten in dem ehemaligen Bereich des „Tumorsitzes“ auf**



Was bringt die Zukunft?  
Neue Behandlungsmöglichkeiten-**BESTRAHLUNG**

**Aktuelle Konzepte für Teilbrustbestrahlung**



# Was bringt die Zukunft? Neue Behandlungsmöglichkeiten-**BESTRAHLUNG**



# Was bringt die Zukunft?

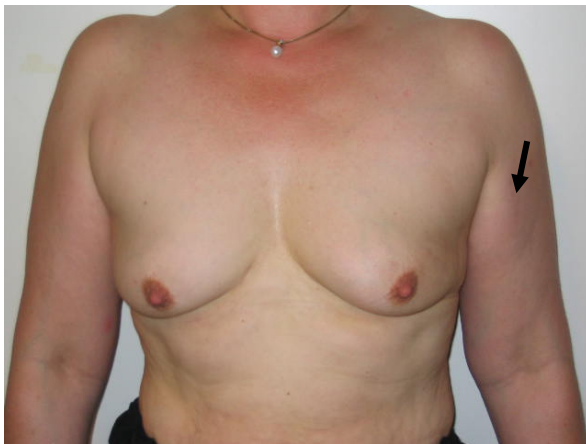
## Neue Behandlungsmöglichkeiten-**BESTRAHLUNG**



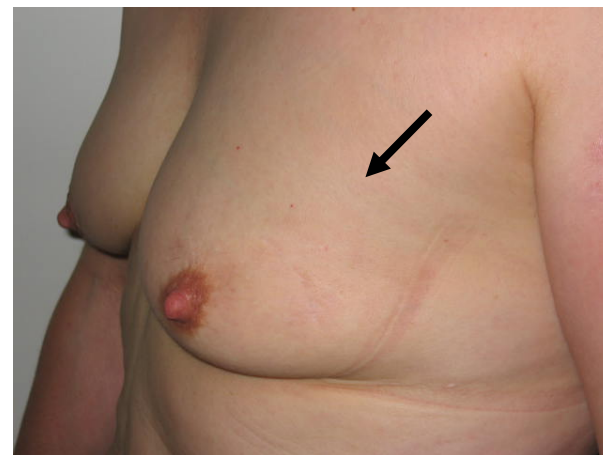
**3 Monate nach-OP/IORT**



**6 Monate nach-OP/IORT**



**9 Monate nach-OP/IORT**



**9 Monate nach-OP/IORT**

# Was bringt die Zukunft? Neue Behandlungsmöglichkeiten

## Was soll die Zukunft bringen?

### ÄRZTIN/ARZT

- Präventionsmöglichkeiten
- Früherkennungsmöglichkeit
- schonendere Operation
- Optimalere Bestrahlung
- Kriterien f. Therapiefestlegung
- Therapieformen
- Nachsorgeparameter

### PATIENT

Minimale Belastung  
bei  
maximaler Heilung

Früherkennung ist die beste Therapie  
und führt zur Heilung



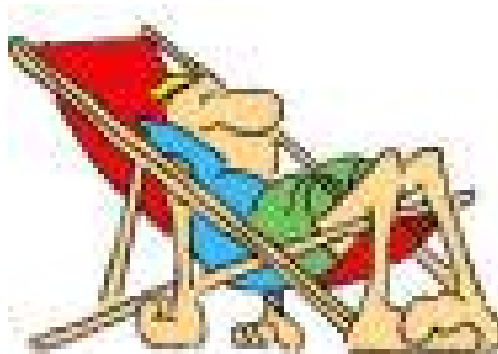
# Neue Konzepte |

**Signaltransduktionshemmung**

**Antiangiogenese**

**Tyrosinkinasehemmung**

Im Sitzen fällt einem manches in den  
Schoß  
– außer der Gesundheit.



(Gerd Uhlenbruck)

# Ausdauer

## Faustregeln:

- ▶ „Laufen ohne zu schnaufen“
- ▶ 3 mal pro Woche
  - 20 bis 30 Minuten
  - 180 minus Lebensalter
  - Puls nicht höher als 150



## Einfluss (u.a.):

- ▶ Fatigue-Syndrom
- ▶ Herz-Kreislauf-System
- ▶ Nutzen der eigenen Stärken

# Körperliche Aktivität - Brustkrebsrisiko

---

**WHI** (Women's Health Initiative Cohort Study, USA, 74171 Teilnehmerinnen)

1,5-2,5 Stunden zügiges Gehen (z.B. nordic walking)  
pro Woche senkte das Mammakarzinomrisiko  
um 18%  
im Vergleich zu inaktiven Personen

McTiernan A et al. JAMA 2003; 290(10):1331-1336

# Körperliche Aktivität - Brustkrebsrisiko

---

WHI (Women´s Health Initiative Cohort Study, USA, 74171 Teilnehmerinnen)

1,5-2,5 Stunden zügiges Gehen (z.B. nordic walking)  
pro Woche senkte das Mammakarzinomrisiko  
um 18%  
im Vergleich zu inaktiven Personen

## Erklärungsansatz:

- Aktivierung des Immunsystems
- Erhöhung des SHBG
- Verlängerung des Zyklendauer
- indirekt: Reduzierung/Vermeidung von Übergewicht-Energieverbrauch ↑

# Körperliche Aktivität - Gesamtüberleben

