

häufig polytop metastasierenden Erkrankung könnte nur ein kleines Mosaiksteinchen im Gesamtbild sein. Denkbar wäre in diesem Zusammenhang, dass eine benachbarte Metastase oder die Metastase in einem anderen Organ wiederum einen von der biopsierten Metastase differenten Rezeptorstatus aufweist. Dies würde womöglich auch durch die klinische Beobachtung des gemischten Ansprechens einer Patientin auf eine bestimmte Therapie untermauert werden. Das Konzept der Tumorstammzelle ist in der Erklärung dieser Beobachtung sicherlich eines der derzeit attraktivsten Modelle [Rody A et al. Onkologie. 2009;15:609–22]. Ob die entstandenen Metastasen jedoch der jeweiligen Tumorstammzelle phänotypisch gleichen, oder ob sie eine weitere Ausdifferenzierung mit einer erneuten Veränderung des phänotypischen Erscheinungsbildes erfahren haben, darüber kann derzeit nur spekuliert werden.

Die Durchführung der Biopsie selbst ist letztlich auch für die Patientin keine unerhebliche Belastung in Verbindung mit entsprechenden Risiken hinsichtlich Blutung und Verletzung von Organen. In der Studie

von Amir und Kollegen haben 59% der Patienten Schmerzen nach der Biopsie angegeben (27% immerhin moderat bis schwer). In diesem Zusammenhang wäre es wichtig, weniger invasive Methoden zu etablieren, die eine u. U. noch genauere prädiktive Aussage in Bezug auf eine Therapie zulassen (z. B. disseminierte Tumorzellen, Tumor-DNA etc.).

Ein Neuauftreten einer Expression von ER, PR und HER2 bei zuvor am Primärtumor nicht vorhandener Expression bietet die Möglichkeit, neben dem Einsatz einer Chemotherapie auch zielgerichteter vorzugehen, zum Beispiel durch den Einsatz einer endokrinen bzw. Anti-HER2-Therapie. Interessant ist darüber hinaus auch festzustellen, dass offenbar eine Diskordanz bei initial triple-negativen Mammakarzinomen in dieser Studie nicht zu beobachten war. Allerdings müssen diese Daten mit Vorsicht interpretiert werden, da unterschiedliche Einflussvariablen, wie z. B. die Bestimmungsmethode sowie die Gewebemenge (oder der Nachweis von Einzelzellen) mit einer Fehlerrate behaftet sein können. Aber auch an Tumorzellen in Punktaten scheint die Bestimmung des Rezeptorstatus möglich, was zum Beispiel bei Patien-

tinnen mit Aszites oder Pleuraergüssen relevant sein kann.

Die histologische Sicherung einer Metastasierungs sollte prinzipiell angestrebt werden, nicht nur um den Rezeptorstatus neu zu bestimmen, sondern um auch sicher zu gehen, dass eine Metastasierungs überhaupt vorliegt. Immerhin wies in der Studie von Amir et al. ein Anteil von 2,5% eine benigne Veränderung auf. Diese Empfehlung wird auch in den aktualisierten Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie empfohlen (LoE 3, GR 3, AGO-Empfehlung + [www.ago-online.org/index.php?site=mamma]). Nicht nur aufgrund möglicher klinischer Konsequenzen sollte dies durchgeführt werden, sondern auch unter wissenschaftlichen Aspekten, denn wir wissen zu wenig über das eigentliche Problem der Erkrankung: die Metastase.



Prof. Dr. med. Achim Rody
Klinik für Frauenheilkunde,
Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes,
Homburg
achim.rody@uks.eu

Fördert Östrogen Brustkrebs schon vor der Menopause?

Bei postmenopausalen Frauen gehen hohe Östrogenspiegel mit einem gesteigerten Brustkrebsrisiko einher. In einer Metaanalyse wurde dieser Zusammenhang nun auch bei prämenopausalen Frauen untersucht.

Viele etablierte Risikofaktoren für Brustkrebs werden mit Hormonen in Verbindung gebracht. Das gilt vor allem für eine frühe Menarche und eine späte Menopause. Man nimmt an, dass sie die Brustkrebsentwicklung über die Hormone Östrogen und Progesteron beeinflussen. Östrogen steigert vermutlich das Krebsrisiko, indem es die Zellproliferation und die Mutagenese fördert.

Nachgewiesen ist, dass hohe Östrogenspiegel bei postmenopausalen Frauen mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko einhergehen, wobei eine Verdoppelung des Östrogenspiegels eine Risikosteigerung um 29% bedeutet. Bei prämenopausalen Frauen war noch kein derartiger Zusammenhang nachweisbar. Die bisherigen Studien brachten inhomogene Ergebnisse.

Allerdings waren die meisten Studien sehr klein, zudem kommt Brustkrebs vor der Menopause selten vor. Auch die während des Menstruationszyklus schwankenden Östrogenspiegel könnten die Ergebnisse beeinflussen.

Aus diesem Grund führten Kate Walker und Kollegen eine Metaanalyse über sieben prospektive Studien mit 693 prämenopausalen Brustkrebs-Patientinnen und 1.609 Kontrollpersonen durch, in denen die E2-Spiegel gemessen wurden.

Dabei fanden sie eine schwache Evidenz dafür, dass auch vor der Menopause ein Zusammenhang zwischen dem endogenen Östrogenspiegel und dem Brustkrebsrisiko besteht. Die Verdoppelung des Östrogenspiegels ging mit einer Steigerung des Brustkrebsrisikos um 10–14%

einher ($p = 0,08$ bzw. $0,17$). Der Einfluss von Östrogen war damit also geringer als bei postmenopausalen Frauen.

Ein Grund für den geringeren Östrogeneinfluss vor der Menopause könnte sein, dass in der Ätiologie von Brustkrebs vor bzw. nach der Menopause Unterschiede bestehen. So sind prämenopausale Tumoren öfter Östrogenrezeptornegativ und daher nicht sensitiv gegenüber Östrogen. Hinzu kommt, dass die Östrogenspiegel bei postmenopausalen Frauen wesentlich niedriger sind.

Fazit: Damit scheint sich zu bestätigen, dass bereits bei prämenopausalen Frauen ein Zusammenhang zwischen endogenen Östrogenspiegeln und dem Brustkrebsrisiko besteht. Allerdings ist dieser Einfluss geringer als bei postmenopausalen Frauen, zudem ist die Evidenz hierfür nur schwach.

Judith Neumaier

Walker K et al. Premenopausal endogenous oestrogen levels and breast cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2011;105(9):1451–7.