

Laura Sommer
Dr. med.

Identifizierung und Validierung prognostischer Marker für lokoregionäre Rezidive und Fernmetastasen beim primären Mammakarzinom

Fach/Einrichtung: Frauenheilkunde
Doktorvater: apl. Prof. Dr. med Frederik Marmé

Das Mammakarzinom ist weltweit die häufigste Krebserkrankung der Frau. Beim Großteil handelt es sich um lokal-begrenzte Mammakarzinome, die heute als kurativ therapierbar gelten. Die Standardtherapie des primären Mammakarzinoms besteht, abhängig vom individuellen Risikoprofil, aus operativer Lokalthherapie, erforderlichenfalls postoperativer Bestrahlung sowie einer geeigneten Systemtherapie. Operative Möglichkeiten stellen die brusterhaltende Tumorresektion oder die Mastektomie dar, wobei ein brusterhaltendes Vorgehen heute bei geeignetem Risikoprofil im Vordergrund steht. Hinsichtlich Metastasierungsrate und Gesamtüberleben können beide Operationsverfahren - nach leitliniengerechter Selektion geeigneter Patientinnen - als gleichwertige Optionen angesehen werden; kontrovers diskutiert wird jedoch eine möglicherweise erhöhte Lokalrezidivrate nach Brusterhalt. Der zunehmende Einsatz neoadjuvanter Therapiekonzepte führt zu einer weiteren Steigerung der Rate brusterhaltender Operationen. In diesem Zusammenhang ist - besonders im neoadjuvanten Setting - die Identifikation valider und klinisch einsetzbarer Prognosefaktoren wichtig, die eine genaue Einschätzung des (Lokal-)Rezidivrisikos erlauben. Ziel ist es, das lokale Therapiemanagement möglichst präzise an das individuelle Risikoprofil der Patientinnen anzupassen und gleichzeitig eine lokale Über- oder Untertherapie zu vermeiden. Neben den klassischen Prognosefaktoren werden aktuell neuere Ansätze zur Prognoseeinschätzung evaluiert, unter anderem Risikoscores wie der MDAPI (MD Anderson Prognostic Index) und der CPS+EG Score.

In dieser Studie wurden die Daten von 456 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom, die zwischen 2003 und 2011 in der Universitätsfrauenklinik Heidelberg neoadjuvant therapiert wurden, retrospektiv hinsichtlich des Auftretens lokoregionärer Rezidive, Lokalrezidive und distanter Metastasen untersucht. Ziel dieser Arbeit war die Identifikation prognostisch relevanter Faktoren für die genannten Endpunkte, um die Risikostratifizierung neoadjuvant therapierter Patientinnen im Hinblick auf die Lokalthherapie zu verbessern. Hierbei lag ein Fokus auf der Untersuchung der klinischen Anwendbarkeit der beiden Prognosescores MDAPI und CPS+EG Score. Neben der Gesamtgruppe wurden brusterhaltend therapierte und mastektomierte Patientinnen getrennt betrachtet und hinsichtlich relevanter Prognosefaktoren vergleichend analysiert.

Der MD Anderson Prognostic Index (MDAPI) stellte in dieser Studie keinen relevanten Prognosefaktor dar und es konnte kein klinisch relevanter Nutzen für das lokale Therapiemanagement festgestellt werden. Der Score war in diesem Kollektiv nur sehr mäßig und erst nach Zusammenfassen von drei Risikogruppen mit dem lokoregionären Rezidivrisiko korreliert, zu dessen Vorhersage er ursprünglich konzipiert wurde, und zeigte sogar eine bessere Korrelation mit dem Risiko für distante Metastasen. Klinisch sind für das lokale Therapiemanagement jedoch nur isoliert auftretende lokoregionäre Rezidive wirklich relevant. Bei deren Betrachtung verlor der MDAPI seine prognostische Bedeutung vollends, da alle

Patientinnen der MDAPI Hochrisikogruppe, die ein lokoregionäres Rezidiv entwickelt hatten, simultan auch distante Metastasen aufwiesen und somit zensiert wurden. Mithilfe des MDAPI konnte in dieser Studie daher keine Risikogruppe identifiziert werden, die aufgrund eines erhöhten lokalen Rezidivrisikos möglicherweise von einer radikaleren Lokalthherapie profitieren könnte. Eine Einschränkung bei der Interpretation der Studiendaten stellt die geringe Patienten- und Ereigniszahl in der Hochrisikogruppe dar, die bei Betrachtung isolierter lokoregionärer Rezidive weiter abnahm.

Die vorliegenden Studienergebnisse zeigen, dass lokal- bzw. lokoregionäre Rezidive und Fernmetastasen keine unabhängigen Ereignisse darstellen, wobei die Prognose maßgeblich vom Auftreten von Fernmetastasen dominiert wird. Infolgedessen und aufgrund der ohnehin geringen Rate isolierter Lokalrezidive, erscheint es aus klinischer Sicht sinnvoller, mithilfe eines geeigneten Scores Hochrisiko-Patientinnen zu identifizieren, die anstelle einer radikaleren Lokalthherapie eher von einer Erweiterung der postneoadjuvanten Systemtherapie profitieren, wodurch lokales und distantes Rezidivrisiko gleichermaßen beeinflusst werden.

Der CPS+EG Score, der ursprünglich zur Vorhersage des krankheitsspezifischen und metastasenfreien Überlebens entwickelt wurde, erwies sich im vorliegenden Kollektiv als stärkster Prognosefaktor. Er korrelierte uni- und multivariat signifikant mit dem Auftreten von sowohl lokaler und lokoregionärer Rezidive als auch distanter Metastasen. Auch bei der Betrachtung isolierter lokoregionärer Rezidive blieb die Korrelation signifikant erhalten. Damit eignete sich der CPS+EG Score in diesem Kollektiv wesentlich besser zur Prognoseeinschätzung als der MDAPI, was unter anderem durch die Berücksichtigung tumorbiologischer Parameter im CPS+EG Score begründet werden kann. Interessanterweise zeigten in dieser Studie die Patientinnen der CPS+EG Hochrisikogruppe nach brusterhaltender Therapie ein höheres Risiko für (isolierte) lokoregionäre Rezidive als nach Mastektomie. Um diese Aussage zu validieren, ist aufgrund der insgesamt dennoch kleinen Patientenzahl in der CPS+EG Hochrisikogruppe eine Überprüfung an einem größeren Studienkollektiv anzustreben. Würde sich diese Beobachtung bestätigen, wäre ein Einsatz des CPS+EG Scores in der klinischen Routine zur Entscheidung für oder gegen weitere operative Maßnahmen nach brusterhaltender Therapie bei Hochrisikopatientinnen denkbar.

Zusammenfassend erscheint der CPS+EG Score unter Berücksichtigung der vorliegenden Studienergebnisse als klinisch einsetzbares und valides Hilfsmittel zur Prognoseeinschätzung. Der CPS+EG Score könnte bei Patientinnen mit erhöhtem Rezidivrisiko nützliche Zusatzinformationen zur Festlegung individueller postneoadjuvanter Therapiekonzepte liefern, insbesondere unter Einbeziehung neuer zielgerichteter systemischer Therapiemöglichkeiten. Den klinischen Einsatz des MDAPI unterstützen diese Daten nicht.