Kongressbericht: 3. COMBATing-Kongress 26.–27.11.2010 «Molekulare Brustkrebstherapien – Zweifel und Zuversicht»

Marwa Salem^a Lisa Richters^a Martina Vetter^b

^aKlinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinik Köln,

^bForschungslabor der Universitätsklinik und Poliklinik für Gynäkologie, Brustzentrum Halle, Universitätsklinikum Halle/Saale, Germany

Das diesjährige COMBATing (Conference On Molecular Basics And Therapeutic Implications In Breast Cancer)-Meeting am 26. und 27.11.2010 in Frankfurt/Main stand unter dem Leitsatz «Molekulare Brustkrebstherapie – Zweifel und Zuversicht». Die Vorsitzenden Prof. Dr. Nadia Harbeck aus Köln, Prof. Dr. Manfred Kaufmann aus Frankfurt sowie PD Dr. Achim Rody aus Homburg/Saar begrüßten auf der dritten COMBATing Breast Cancer Conference die Teilnehmer aus Klinik und Praxis, Forschung und Industrie sowie Studenten aus Studiengängen der Medizin, Biomedizin und Biologie. In rund 30 Vorträgen wurden die neuesten Erkenntnisse und Entwicklungen aus den verschiedenen Teilbereichen der molekularen Brustkrebsforschung und -therapie zusammengefasst. Ziel der Veranstaltung ist es, eine Diskussionsplattform für Grundlagenforscher, translationale Forscher (z. B. im Rahmen klinischer Studien) und klinisch Tätige zu bieten.

Zu Beginn bot Frau Dr. Cornelia Liedtke (Münster) einen Überblick über die neuesten Daten zum triple-negativen Mammakarzinom (TNBC). Sie stellte dabei fest, dass die Zusammenfassung der TNBCs als eine Krankheitsgruppe nicht sinnvoll sei. Vielmehr handele es sich um eine sehr heterogene Entität von Karzinomen, deren Gemeinsamkeit es sei, dass die Rezeptoren für Östrogen und Progesteron sowie für den epidermalen Wachstumsfaktor (HER2) nicht exprimiert sind. Neue Daten deuten auf eine Altersabhängigkeit der Prognose beim TNBC an. Dabei haben Patientinnen, die bei Ersterkrankung an TNBC ≥ 40 Jahre sind, einen signifikanten Vorteil bezüglich des Disease-Free-Survivals (DFS) im Vergleich zu den bei Ersterkrankung jüngeren Patientinnen.

Über die Integration molekularer Tools in die klinische Routine sprach Dr. Thomas Karn aus Frankfurt. Die Mitglieder eines international besetzten Expertengremiums gaben als «International Consensus Meeting (Biedenkopf 2009)» eine Stellungnahme zur Anwendung von etablierten Bio-

markern und innovativen Methoden im Rahmen der Therapieempfehlung für das Mammakarzinom heraus, welche demnächst in «Cancer» erscheint. Karn fasste die Empfehlungen der Kommission zusammen und berichtete, inwieweit molekularbiologische Methoden im Klinikalltag Anwendung finden sollten. Die molekularbiologisch ermittelten intrinsischen Subtypen («molecular subtypes») zeigen eine hohe Übereinstimmung zu den altbekannten Subtypen des Mammakarzinoms, die durch die Expression der Hormonrezeptoren (HR), des HER2-Rezeptors und durch das Grading definierbar sind. Die Einteilung der Östrogen-Rezeptor-positiven (ER+), HER2-negativen Tumoren kann durch die Expression von Proliferationsmarkern in schwach oder stark proliferierende Tumore eingeteilt werden (Luminal A bzw. Luminal B). Zur Bestimmung der Proliferationsstärke können immunhistochemische oder molekulare Methoden genutzt werden. Derzeit sollten die «Genomic Assays» nur im Rahmen von klinischen Studien Einsatz finden, da die derzeitigen Daten darauf hindeuten, dass sie insbesondere aufgrund der darin befindlichen proliferationsabhängigen Marker eine gute prognostische Diskriminierung vorzugsweise bei HR+ Mammakarzinomen zeigen. Innerhalb großer Kollektive können Cluster erstellt werden, es ist jedoch noch schwierig, einzelne Proben anhand ihres Expressionsprofils einer Subgruppe zuzuordnen («single sample prediction», ssp). Somit dienen die molekularen Hochdurchsatz-Analyseverfahren derzeit zum Verständnis der Entstehung und des Verlaufs von malignen Erkrankungen, aber nicht zur individuellen Prognose und Therapieempfehlung einer Patientin. Zusammenfassend fordern die Experten, in Zukunft bei klinischen Studien für das Mammakarzinom die einzelnen Subtypen getrennt auszuwerten, um mit Hilfe der subgruppenspezifischen Gensignaturen neue therapeutische Ansatzpunkte für den klinischen Alltag zu erhalten und so einer maßgeschneiderten Therapie des Mammakarzinoms näher zu kommen.

Mit seinem Referat über die Anwendung von zellspezifischen Nanopartikeln in der Tumorthherapie leitete Dr. Matthias Wacker aus Frankfurt von der Prognose zur Therapie über. Arzneistoffe sind oftmals nicht applizierbar, weil sie nur unzureichend in Wasser löslich sind und nur eine kleine Fraktion des Wirkstoffes das Zielgewebe erreicht. Der verbleibende Teil verursacht Nebenwirkungen. Paul Ehrlich formulierte bereits um 1900 als Erster die Idee der «Zauber-kugel», die Wirkstoffe gezielt an ihre Wirkorte bringe und sie dort gesteuert freisetze. Dies könne zu einer optimalen Wirkung führen, die im Idealfall ohne das Auftreten von Nebenwirkungen erzielt werden könne. Nanopartikel sind ultrafeine, feste Partikel im Größenbereich zwischen 10 und 1000 nm, bestehend aus makromolekularen Materialien, wie natürlichen (z.B. Albumine, Polysaccharide) oder synthetischen Polymeren (z.B. Polyalkylcyanoacrylat). Nach Verabreichung von an Nanopartikel gebundenen Wirkstoffen findet aus diesen Trägern eine kontrollierte Freisetzung statt. Sie besitzen u.a. die Fähigkeit, zelluläre Barrieren wie z.B. die Blut-Hirn-Schranke oder das Epithel des Gastrointestinaltraktes zu überwinden. An Nanopartikel gekoppelte Chemotherapeutika sind seit 2005 von der FDA und seit 2008 von der European Medicines Agency (EMA) für das metastasierte Mammakarzinom zugelassen (Abraxane®). Studien mit an Nanopartikel gekoppelten Antisense-Oligonukleotiden, Plasmid-DNA oder siRNA (small interfering RNA) zeigen gute therapeutische Effekte bei weitgehend guter Verträglichkeit. Anti-HER2 und anti-EGFR (epidermal growth factor receptor) modifizierte Nanopartikel werden aktuell in Zellsystemen getestet.

Den zweiten Themenblock der Veranstaltung mit der Überschrift «Erbsubstanz: Grundlagen und Klinik» moderierten die Vorsitzenden Prof. Dr. Manfred Dietel (Berlin) und Prof. Dr. Erich-Franz Solomayer (Homburg/Saar). Eröffnet wurde diese Vortragsreihe mit der Präsentation von Prof. Dr. Norbert Arnold aus Kiel. Er fasste die Weiterentwicklung der DNA-Sequenzierung des menschlichen Genoms in den letzten 20 Jahren und mögliche Konsequenzen für den klinischen Alltag zusammen. Als 2001 die ersten DNA-Sequenzen nach 10 Jahren Forschung im Rahmen des Humangenomprojekts (HUGO) publiziert waren, wurde deutlich, dass für eine breite Anwendung die Methoden optimiert und automatisiert werden müssen. Seit 2005 gibt es neue Sequenzierungsmethoden, die das menschliche Genom immer schneller und kosteneffizienter analysieren, sodass somatische Veränderungen in Einzelgenen innerhalb von Tagen akkurat detektiert werden können. Inzwischen werden von verschiedenen Firmen automatisierte Systeme angeboten, wobei die Kosten pro Sequenzierung eines Genoms in den letzten zwei Dekaden um den Faktor 100 000 gesenkt werden konnten. Mittlerweile kommt die «next next generation»-Sequenzierung in die Forschungslabore, die optimierte Strategien und verbesserte bioinformatische Algorithmen in Kombination mit der Nanotechnologie in Mikrofluidsystemen kombiniert. Bei die-

sem atemberaubenden Tempo der Entwicklung ist es wahrscheinlich nur noch eine Frage weniger Jahre, bis die Sequenzierung des Genoms einzelner Patientinnen zu einer Routine-technik in biochemischen Laboren geworden sein wird. Nun ist die Bioinformatik gefordert, die Flut an Informationen in kürzester Zeit sinnvoll zu verarbeiten, um dem Kliniker und Patienten Mehrinformationen über die Tumorcharakteristik geben zu können.

Wenn auch die genomische DNA-Sequenz den Ausgangspunkt für alle Stoffwechselvorgänge und strukturellen Bauelemente des Organismus darstellt, so gibt es auf der genomischen Ebene noch zahlreiche nachgeschaltete Regulationsmechanismen, deren Funktionsweise bislang nicht vollständig entschlüsselt wurden. Prof. Dr. Edgar Dahl (Aachen) referierte über genetische und epigenetische Veränderungen in den Allelen von Protoonkogenen und Tumorsuppressorgenen. Die Epigenetik beschreibt die Vererbung aller Veränderungen der Genexpression, die nicht die Basensequenz der DNA selbst betreffen, beispielsweise die DNA-Methylierung. Im Gegensatz zu irreversiblen Mutationen sind epigenetische Veränderungen pharmakologisch beeinflussbar. Ergänzend zur Untersuchung des Methylierungsmusters der Tumor-DNA wird versucht, den Methylierungsstatus verschiedener Markergene aus Serum-DNA als Früherkennungssystem zu etablieren. Die aktuelle Datenlage deutet auf einen möglichen Einsatz der Messung der Methylierungsfrequenz im Bereich Screening, Diagnostik und individuelle Therapieempfehlung in den kommenden Jahren hin.

Dr. Marcus Schmidt (Mainz) referierte über die Auswertbarkeit und Anwendbarkeit von Genarrays mit besonderem Augenmerk auf die Bedeutung der Proliferation als dem dominierenden Element der Kanzerogenese. Auch Prof. Dr. Hans H. Kreipe (Hannover) hob die Bedeutung der Proliferation, bzw. die Messung einer erhöhten Proliferationsaktivität und deren prognostische Aussagekraft hervor. Mithilfe der Proliferation, gemessen an der Ki-67/MIB-1-Expression können ER+/HER--Tumore in Gruppen mit einer guten bzw. schlechten Prognose (LumA bzw. LumB) unterteilt werden; dies kann zur Objektivierung des Gradings herangezogen werden. Aberrationen wie die Amplifikation von Genen (z.B. CyclinD1) und deren Überexpression regulieren den Zellzyklus mit der Folge einer erhöhten Proliferationsrate der Krebszellen. Die Expression von p53 sollte auf Grund der gegenwärtigen Datenlage aber nicht zur Prognoseabschätzung herangezogen werden.

Ergänzend zur Funktion der Ribonukleinsäuren als Botenmoleküle zwischen der genetischen Information und der eigentlichen phänotypischen Ausprägung in Form von Proteinen berichtete Dr. Ingolf Juhász-Böss (Homburg/Saar) über den aktuellen Stand und die Bedeutung von miRNAs (microRNAs) bei der Kanzerogenese. miRNAs üben grundsätzlich regulatorische Funktionen auf Transkripte aus, deren Expression sie hoch- oder herunterregulieren können. Mehr als 200 miRNAs sind im Serum von Gesunden nachweisbar.

Beim Mammakarzinom wie auch beim Ovarialkarzinom sind bis heute viele dieser Moleküle beschrieben, deren Expression in Abhängigkeit des Tumorstadiums, des Hormonrezeptorstatus und der Metastasierung hoch- oder herunterreguliert sein kann. Allerdings müssen diese Daten noch kritisch betrachtet werden, da die Fallzahl in den vorliegenden Studien meist sehr klein ist und mit unterschiedlichen Nachweismethoden ohne Standardisierung der Meßmethode gearbeitet wurde. Es ist denkbar, dass in Zukunft miRNAs als Prognosefaktoren herangezogen werden können, bzw. zum Therapie-monitoring eingesetzt werden können. Klinische Studien dazu stehen jedoch noch aus.

Prof. Dr. Elmar Stickeler (Freiburg) referierte über die verschiedenen neuen Anti-HER2-Therapeutika und fasste die Studien, in denen sie Anwendung finden, zusammen. Große Hoffnung wird in Kombinationspräparate wie TDM-1 gesetzt, das das Chemotherapeutikum Maytansine (DM1) und die HER2-gerichteten Substanz Trastuzumab inkorporiert. Als Mono-Therapie werden Wirksamkeit, Sicherheit und Nebenwirkungen von TDM-1 mit der Kombinationstherapie Capecitabin und Lapatinib verglichen. Neuere Substanzen wie Neratinib, ein irreversibler oraler HER2-Antikörper, werden in aktuellen Studien vielversprechend eingesetzt. PD Dr. Peter Fasching aus Los Angeles präsentierte die Resistenzmechanismen der HER2-gerichteten Therapien sowie mögliche Marker zur Identifizierung dieser Mechanismen. Die Kombination von HER2-gerichteten Substanzen stellt möglicherweise – unter Beachtung der Nebenwirkungen – einen neuen Therapieansatz bei der Überwindung von Resistenzentwicklung gegen Trastuzumab dar. Dabei gilt es, die Auswertungen der verschiedenen Kombinationsstudien wie z.B. ALTTO (Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation) oder CLEOPATRA (Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel versus Docetaxel in Kombination mit Trastuzumab und Placebo bei Patientinnen mit zuvor unbehandeltem HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs) abzuwarten.

Ein Update über neue Antiangiogenese-Therapien wurde von PD Dr. Thomas Hawighorst aus Göttingen präsentiert. Der zusätzliche Einsatz von Antiangiogenese-Therapeutika in Kombination mit Chemotherapeutika, antihormonellen Therapien oder Trastuzumab zeigte bisher nur moderate Effekte auf das progressionsfreie Überleben ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben bei nicht unbeachtlichen Nebenwirkungen (z.B. Hypertonie). Bekannte Angiogenesehemmer wie Bevacizumab und Tyrosinkinaseinhibitoren wie Sorafenib, Sunitinib oder Pazopanib wurden und werden bereits im Rahmen von Studien getestet. Es bilden sich jedoch rasch Resistenzmechanismen, die einen langfristigen Erfolg dieser Therapieformen verhindern. Auch hier gilt es, Biomarker zu etablieren, die diejenigen Patienten identifizieren können, die von einer solchen Therapie profitieren. Hierzu ist aber eine weitere Aufklärung der Angiogenesemechanismen unerlässlich. Gegebenenfalls ist die Kombination mehrerer

Antiangiogenesetherapeutika unter Beachtung der Nebenwirkungsspektren eine geeignete Methode, Resistenzen zu überwinden.

Über das «Prinzip der synthetischen Letalität» sprach Prof. Dr. Rita Schmutzler aus Köln. Das BRCA-Gen spielt eine Schlüsselrolle im Reparaturmechanismus von Genen. Ein weiterer Reparaturmechanismus ist «Base Excision Repair» über das Enzym PARP (Poly-ADP-Ribose-Polymerase). Wird bei homozygot im BRCA-Gen mutierten Zellen zusätzlich PARP inhibiert, verlieren sie die Fähigkeit, Genmutationen zu beseitigen und werden apoptotisch. Dies ist das Wirkprinzip der PARP-Inhibitoren, die aktuell u.a. in neoadjuvanten Studien (z.B. BSI 201-Studie) eingesetzt und überprüft werden. Leider fehlen aktuell noch Biomarker, die das individuelle Ansprechen auf diese Therapie sowie die geeigneten Patientinnen identifizieren können. Die kürzliche Identifizierung des dritten Brustkrebsgens nach BRCA 1 und 2, RAD51C, wird weitere Therapieansätze im Bereich des erblichen Brust- und Eierstockkrebs eröffnen.

Die Keynote-Lecture zum Thema Bisphosphonate von Prof. Dr. Michael Gnant aus Wien bildete den Abschluss des ersten Kongresstages. Dass die Bisphosphonate nicht nur eine antitumoröse Wirkung auf Knochen entfalten, sondern auch insgesamt das Rezidivrisiko für Brustkrebs senken, ist eine beobachtbare, an Studien validierte Tatsache, die bisher nicht eindeutig erklärt werden konnte. Interessanterweise verringert die orale Bisphosphonat-Einnahme ebenfalls das Risiko gesunder Frauen an Brustkrebs zu erkranken. Prof. Gnant erläuterte die bisher bekannten Mechanismen.

Bei der anschließenden Abendveranstaltung wurden zehn Reisestipendien à 500 € von den Scientific Chairs Harbeck, Kaufmann und Rody vergeben (Abb. 1). Empfänger waren

Abb. 1. Die Reisestipendiaten (v.l.n.r.): M. Sc. Daniel Hofmann (Westdeutsche Studiengruppe GmbH Mönchengladbach), Tom Degenhardt (München), Silke Wegener (Köln), Dr. Simone Diermeier-Daucher (Regensburg), Katharina Michels (Münster), Scientific Chair PD Dr. Achim Rody (Homburg/Saar), Marwa Salem (Köln), Scientific Chair Prof. Dr. Nadia Harbeck (Köln), Rica Zinsky (Wiesbaden), Wolfram Malter (Düsseldorf), Melanie Demes (Wiesbaden), Marie-Kristin von Wahlde (Münster)

Abb. 2. Die Verleihung des COMBAT-Awards (v.l.n.r.): PD Dr. Achim Rody (Homburg/Saar), Prof. Dr. Nadia Harbeck (Köln), Dr. Brigitte Rack (München), Prof. Dr. Manfred Kaufmann (Frankfurt), Martina Lehnert-Grimm (Novartis).

junge Wissenschaftler, Kliniker oder Studenten, die sich für die Entwicklung von Brustkrebstherapien interessieren und engagieren. Der diesjährigen COMBAT-Awards wurde Frau Dr. Brigitte Rack aus München (Abb. 2) verliehen. Dr. Rack zeichnet sich insbesondere durch ihr Engagement im Bereich der translationalen Forschung aus.

Der zweite Kongresstag begann mit der Key-Note-Lecture von Prof. Dr. Gottfried Konecny von der University of California, Los Angeles, der einen Vortrag über die Phosphoinositid-3-Kinasen (PI3K) und deren Bedeutung für die Therapie des Mammakarzinoms hielt. Niedrige Konzentrationen von Phosphatase und Tensin Homolog (PTEN) scheinen mit einem schlechteren Ansprechen auf eine Trastuzumab-Therapie einherzugehen. Die Wirkung von Lapatinib scheint davon aber unbeeinflusst zu bleiben und könnte so die Wirksamkeit dieser sogenannten «small molecules» auch nach Versagen einer Trastuzumab-Therapie erklären. Eine weitere wichtige Rolle spielen die sogenannten Mammalian Target Of Rapamycin (mTOR)-Inhibitoren wie Everolimus und Temsirolimus. Deren Einsatz wird aktuell in (neoadjuvanten) Studien untersucht.

Der nächste Themenblock unter dem Vorsitz von Prof. Dr. Christoph Thomssen (Halle) und PD Dr. Achim Rody (Homburg/Saar) beschäftigte sich mit dem Thema Berufsbilder, Perspektiven und translationale Forschung. Zunächst referierte Dr. Dieter Niederacher aus Düsseldorf über die Rolle der Naturwissenschaftler in der medizinischen Forschung. Im «-omics»-Zeitalter sei ein Kooperationsmodell unerlässlich. Frau Prof. Dr. Tanja Fehm (Tübingen) sprach sich für das Physician-Scientist-Modell aus und für Integration von

«Bench» und «Bedside». Sie befürwortete ein Rotationsprinzip der wissenschaftlich interessierten Kliniker, gegebenenfalls in einem PhD-MD-Modell. Des weiteren propagierte Professor Fehm die Etablierung von translationalen Professuren. Aktuell sei die Synthese von Forschung und klinischen Alltag nur durch «gute Mentoren, Optimismus, Idealismus, Hartnäckigkeit und eine hohe Frustrationstoleranz» zu erreichen. Herr Prof. Dr. Klaus Frieze (München) zog als Leiter der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) eine ernüchternde Bilanz der universitären Medizin und Forschung in der Frauenheilkunde. Er erwähnte dabei die nicht unbedeutende Genderproblematik und den Interessenskonflikt vieler Ärztinnen bezüglich Karriere und Familie. Mehr Klinikkindergärten, eine strukturierte Weiterbildung sowie ein Mentoring-Programm könnten diese Problematik überwinden. Diese Vorträge leiteten eine Diskussionsrunde ein, in der die Frage erörtert wurde: «Klinik und Forschung – lohnt sich die Doppelbelastung?» Frau Dr. Brigitte Rack (München) und Herr Prof. Dr. Dr. Serban-Dan Costa (Magdeburg) vertraten in diesem Rahmen die Fürsprecher, während Frau Dr. Anna Emde aus Israel und Herr Dr. Hans-Christian Kolberg aus Bottrop die Contra-Seite vertraten. Daraus entstand eine sehr rege und interessante Diskussion mit Beiträgen aus dem gesamten Publikum. Als Fazit zeigte sich, dass eine Doppelbelastung von Klinik und Forschung einen persönlichen und beruflichen Vorteil erbringt, aber nur unter optimalen Voraussetzungen möglich ist. Diese beinhalten eine vorhandene effiziente Forschungsstruktur, das Arbeiten in nationalen/internationalen Netzwerken und die Unterstützung durch naturwissenschaftliche Kollegen in der Forschung sowie durch medizinische Kollegen in der Klinik.

In der folgenden Sitzung «Resistenzen und mögliche Marker» veranschaulichte PD Dr. Florian Schütz (Heidelberg) die Resistenzmechanismen der endokrinen Therapien. Wichtig sei es vor allem, prädiktive Marker für das Ansprechen auf eine antihormonelle Therapie zu finden. Als molekularer Marker der endokrinen Resistenz konnte bereits EGFR/HER1 identifiziert werden. Der prädiktive Wert von HER2 konnte bisher nicht abschließend beurteilt werden. Vielversprechend erscheinen VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), uPA und PAI-1 (der Plasminogen-Aktivator und sein Inhibitor).

Über die Resistenzmechanismen gegen Chemotherapien und deren Marker sprach Dr. Oleg Gluz (Mönchengladbach). Im neoadjuvanten Setting zeigt sich, dass positive Prädiktoren der pathologischen Komplettremission, wie negativer HR-Status, TNBC, Grading 3, junges Alter, hohe Proliferationsraten, usw., gleichzeitig negative Prognosefaktoren darstellen. Die Wahl der Chemotherapie sollte in Abhängigkeit vom molekularen Subtyp des Mammakarzinoms erfolgen. Hierzu gibt es jedoch momentan keine ausreichenden prädiktiven Marker. Serielle Genexpressionsanalysen bei Non-Respondern könnten Gene und Signalwege erkennen lassen, die als

Biomarker für schlechtes Ansprechen auf eine bestimmte Chemotherapie dienen könnten.

Die Sitzung «molekulare Ursachen unerwünschter Nebenwirkungen sowie praktische Empfehlungen» stand unter dem Vorsitz von Prof. Dr. Jens Huober (St. Gallen) und Prof. Dr. Olaf Ortmann (Regensburg). PD Dr. Achim Wöckel aus Ulm präsentierte in seinem Vortrag mögliche molekulare Mechanismen zur Entstehung von Nebenwirkungen der endokrinen Therapie. Mit den Nebenwirkungen der Chemotherapie befasste sich Dr. Joachim Bischoff aus Magdeburg. Ein besonderes Augenmerk richtete er hierbei auf die mucocutane Toxizität (Mukositis, Hand-Fuß-Syndrom), die Polyneuropathie und die Kardiotoxizität. Die Nebenwirkungen der molekularen Therapie erläuterte Herr Prof. Dr. Wolfgang Bochholz (Regensburg) an den Beispielen Lapatinib, Trastuzumab und Bevacizumab. Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen von Lapatinib sind Diarrhöen, Hautveränderungen und Fatigue. Bei Trastuzumab steht die bekannte Kardiotoxizität bis hin zur chronischen Herzinsuffizienz an erster Stelle und bei Bevacizumab sind Hypertonie, GI-Blutungen sowie Proteinurie relevante Nebenwirkungen. Insgesamt lässt sich sagen, dass die aufgeführten Nebenwirkungen in der Regel multifaktorieller Genese sind und durch symptomatische Therapien (insbesondere bei Diarrhoe, Hautveränderungen, Hypertonie), Dosisreduktion oder im schlimmsten Fall mit dem Absetzen des Therapeutikums bewältigt werden können.

Die Effekte des Lebensstils und der Lebensführung auf den Körper und die Entwicklung von Malignomen und Rezidiven wurden im letzten Themenblock des Kongresses «Molekulare Therapie durch Lebensstilmodifikation – einfache Konzepte für Arzt und Patient» besprochen. Die Referenten PD Dr. Rupert Bartsch (Linz, Österreich), Prof. Dr. Volker

Hanf (Fürth) und Prof. Dr. Wilhelm Bloch (Köln) betonten, dass die Wirkung einer gesunden Lebensführung durch Ernährung und Bewegung in den letzten Jahrzehnten immer mehr an Anerkennung gewonnen habe, aber die entsprechende Umsetzung im Alltag noch nicht ausreichend erfolgt sei. Bewegungstherapien aus den Bereichen Ausdauer-, Kraft- und Koordinationssport werden empfohlen (Walking, Wandern, Standfahrrad, Schwimmen, Skilanglauf und Krafttraining an Geräten). Angepasste Sportprogramme, auch während der Chemotherapie, können das Rezidivrisiko um 20–40% reduzieren. Da Bewegung nahezu alle Organsysteme beeinflusst, werden komplexe, sich gegenseitig beeinflussende Regelkreisläufe angestoßen, die u.a. das Immunsystem, den Energiehaushalt, den Insulinstoffwechsel sowie Körpergewicht, Fettverteilung und antioxidative Effekte betreffen. Die positive Wirkung auf die Psyche und ihre Rückkopplungsmechanismen auf den Körper sollte ebenfalls nicht unterschätzt werden. Regelmäßige, adäquate Bewegung verringert die Komorbidität der Patienten, macht die Therapie besser verträglich und erhöht die Lebensqualität. Auch auf zellulärer Ebene machen sich diese Effekte bemerkbar, so ändert sich z.B. das Cytokinprofil von Zellen durch sportliche Betätigung.

«Wir tapen noch immer im Dunkeln des Rezeptordickichts», so resümierte Prof. Dr. Michael Untch (Berlin) den derzeitigen Stand bei der Entwicklung neuer Substanzen im molekularen Kampf gegen den Brustkrebs. Es gebe bekannte Wirkmechanismen, für die bisher keine Medikamente entwickelt werden konnten. Auf der anderen Seite existieren Therapien, von denen man nicht weiß, wie und warum sie wirken. Die weiteren Entwicklungen durch Zusammenarbeit von Klinikern, Translationalen Forschern und Wissenschaftlern bleiben abzuwarten.