

Diagnostik von Fernmetastasen beim Mammakarzinom

Heutiges Vorgehen, klinische Fragestellungen, aktuelle Empfehlungen

Zahlreiche bildgebende Verfahren erlauben die Diagnostik von Fernmetastasen. Welche man zu welchem Zweck benutzen soll, ist aber unklar. Im Rahmen der Primärtherapie erfolgt eine Ausbreitungsdiagnostik zur Definition des anatomischen Stadiums, darunter fällt auch der Ausschluss sichtbarer Fernmetastasen, die am häufigsten Lunge, Leber und Skelett betreffen. In diesem Artikel werden gängige Verfahren sowie nationale Richtlinien entsprechend dem Krankheitsverlauf evaluiert.

MAGDALENA HECZ, STEFAN AEBI

SZO 2018; 5: 10–14.



Magdalena Hecz



Stefan Aebi

Suche nach Fernmetastasen im Rahmen der Primärdiagnostik

Seit Jahrzehnten gilt als etabliert, dass Brustkrebspatientinnen mit Fernmetastasen mit den verfügbaren Methoden nicht geheilt werden können. Daraus folgt, dass man solchen Patientinnen die nebenwirkungsreichen Behandlungen der kurativ beabsichtigten Therapie ersparen möchte – dazu gehören die Resektion des Karzinoms, die adjuvante Chemotherapie und Radiotherapie. Die Ausbreitungsdiagnostik, manchmal synonym mit «Umgebungsabklärung» oder «Staging» bezeichnet, gehört deshalb vielerorts zum Standard bei Patientinnen mit der Diagnose eines frühen Mammakarzinoms.

Klinische Untersuchung

Alle Richtlinien empfehlen Anamnese und klinische Untersuchung als Basis: Symptome und Befunde lösen gezielte Abklärungen aus (1–4).

Sonografie

Der Ultraschall ist die am häufigsten verwendete Methode zur Untersuchung auf hepatische Metastasen. In einer kanadischen Übersichtsarbeit betrug die Prävalenz von **Lebermetastasen** 0,4% im Stadium II

und 2% im Stadium III nach UICC. Im Stadium I zeigten sich keine Lebermetastasen (Übersicht bei [4]). Bei lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom (T3 N1-3) lag die Prävalenz eines positiven Leberbefundes für eine Metastase aufgrund des Ultraschalls und des Thoraxröntgenbildes bei 6 bis 7% (5).

Skelettszintigrafie

Ältere Studien (1972–1980) zeigen **Skelettmustasen** in einer Prävalenz von 6,8% im Stadium I, von 8,8% im Stadium II und von 24,5% im Stadium III. Eine spätere Studie (1985–1995) mit dem gleichen Konzept fand dagegen nur Prävalenzen von 0,5% im Stadium I, von 2,4% im Stadium II und von 8,3% im Stadium III (Übersicht bei [4]).

Konventionelles Thoraxröntgen

Lungenmetastasen zeigen sich bei Diagnose zu 0,1% im Stadium I, zu 0,2% im Stadium II und zu 1,7% im Stadium III und damit ähnlich selten wie Lebermetastasen (Übersicht bei [4]). Chen und Kollegen fanden zusätzlich in einer Studie eine Prävalenz für Lungenmetastasen von 0,1% bei asymptomatischen Patientinnen im Frühstadium (6).

18FDG-PET-CT

Die Ausbreitungsdiagnostik mit 18FDG-PET-CT zeigt besonders bei Patientinnen im klinischen Stadium III häufiger Fernmetastasen und periklavikuläre Lymphknotenmetastasen als das konventionelle Staging. Der Therapieplan ändert sich dadurch bei etwa 15 bis 30% der Patientinnen (7, 8).

Kommentar

Dass trotz vollständiger Resektion eines Mammakarzinoms im Krankheitsverlauf Fernmetastasen auftreten können, liegt daran, dass bereits vor der Resek-

ABSTRACT

Staging for distant metastases of breast cancer

Staging for distant metastases of breast cancer is generally recommended at diagnosis for patients at higher risk of recurrence (e.g. node positive, ER negative disease). Whether modern staging procedures such as PET-CT improve the choice of therapy and the prognosis is not known. For asymptomatic patients in remission after breast cancer therapy, follow-up should be based on the history, the physical examination, mammography supplemented by ultrasonography or MRI if necessary; additional imaging is not warranted as a routine.

Keywords: distant metastases, breast cancer, modern staging procedures, prognosis.

tion eine hämatogene Streuung aufgetreten ist (Übersicht bei [9]). Okkulte, kleine Metastasen («Mikrometastasen»), welche bei der Diagnose des Primärtumors nicht diagnostizierbar sind, liegen der späteren Metastasierung zugrunde.

Ziel der adjuvanten Therapie ist die Reduktion des Sterberisikos, in zweiter Linie auch des Rezidivrisikos. Die adjuvante Therapie hat sich seit Jahren kontinuierlich verbessert, unter anderem mit der Einführung der Aromatasehemmer, die wirksamer als Tamoxifen sind (10), sowie der Anthrazykline und Taxane, die die Chemotherapie verbessert haben (11). Trastuzumab erreichte ein verbessertes Überleben bei Patientinnen mit HER2-positiven Karzinomen (12, 13). Offenbar wird auch dieses Ziel erreicht, indem «Mikrometastasen» – über welchen Mechanismus auch immer – am Wachsen gehindert werden. Zu bedenken ist, dass sämtliche dieser neuen Therapien in Studien etabliert wurden, in denen das Staging ohne obligate Schnittbildgebung erfolgte.

Die Sensitivität der PET-CT und anderer fortgeschrittener Bildgebungsverfahren dürfte dazu führen, dass mehr Fernmetastasen diagnostiziert werden; die moderne Bildgebung verändert implizit den Begriff «Mikrometastase» (d.h. sie «verkleinert» die Metastase sozusagen).

Fragestellungen

Diese Entwicklung – «Stadienmigration» genannt – hat mindestens zwei Konsequenzen:

- Landläufig wird argumentiert, dass Metastasen, die nur bei Bildgebung fortgeschrittener Tumoren respektive ausgeweiteter Diagnostik entdeckt werden, gleich zu bewerten sind wie solche, die konventionell zur Darstellung kommen, nämlich als Ausdruck einer inkurablen Erkrankung. Patientinnen mit solchen Metastasen wären in palliativer (nicht in kurativer) Absicht zu behandeln.
- Alternativ lässt sich argumentieren, dass die Systemtherapien dadurch wirken, indem sie unsichtbare Metastasen an der Manifestation hindern; es ist also denkbar, dass wegen der modernen Bildgebung Patientinnen eine Empfehlung zu palliativer Therapie bekommen und ihnen damit potenziell kurative Therapien vorenthalten werden.

Welche der beiden Interpretationen zutrifft, liesse sich in einer randomisierten Studie untersuchen. Allerdings erscheint es unwahrscheinlich, dass diese Frage je wissenschaftlich entschieden wird. Deshalb haben Fachgremien Richtlinien erstellt, die im Folgenden zusammengefasst sind.

Richtlinien zur Fernmetastasensuche nach Erstdiagnose

NCCN (1)

- Es ist keine routinemässige systemische Bildgebung in Frühstadien (Stadium I und II), bei fehlen-

den Anzeichen oder Symptomen von Metastasen indiziert.

- Ein bildgebendes Staging soll bei Symptomen oder klinischen Hinweisen auf Metastasen erfolgen.
- Ein vollständiges Blutbild und laborchemische Leberparameter haben keinen zusätzlichen Nutzen für die Diagnose von Fernmetastasen bei asymptomatischen Patientinnen im Frühstadium.
- Der Einsatz von PET oder PET-CT ist im klinischen Stadium I, II oder bei operablem Mammakarzinom im Stadium III (T3 N1 M0) nicht empfohlen.

S3-Richtlinie (2)

- Zum Diagnosezeitpunkt wird keine generelle Metastasensuche empfohlen.
- Bei klinischem Verdacht auf eine Metastase soll jedoch ein bildgebendes Staging erfolgen.
- Das Ganzkörperstaging sollte nur durchgeführt werden bei Frauen mit höherem Metastasierungsrisiko (N+, > T2) und/oder aggressiver Tumorbiologie (z.B. HER2+, triple-negativ), klinischen Zeichen, Symptomen und bei geplanter Entscheidung zur systemischen Chemo-/Antikörpertherapie. Das Ganzkörperstaging sollte mittels CT-Thorax/Abdomen und Skelettszintigrafie erfolgen.

ESMO (3)

- Im Frühstadium sind asymptomatische Fernmetastasen sehr selten; die Patientinnen profitieren sehr wahrscheinlich nicht von einer umfassenden Radiologie- und Labordiagnostik.
- Bildgebung wie abdominaler Ultraschall, Skelettszintigrafie und/oder CT können bei regionären Lymphknotenmetastasen und bei grossen Primärtumoren (z.B. ≥ 5 cm), aggressivem Phänotyp (z.B. Östrogenrezeptor-negativ, histologischer Grad 3) sowie bei Symptomen oder pathologischen Laborwerten in Betracht gezogen werden.
- Die PET-CT kann die konventionelle Bildgebung bei Patientinnen mit hohem Risiko für neoadjuvante Therapie sowie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem und/oder inflammatorischem Mammakarzinom aufgrund ihres hohen Risikos für Fernmetastasen ersetzen.

Abkürzungen:

18FDG-PET-CT – 18Fluorodeoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomografie-Computertomografie
ASCO – American Society Of Clinical Oncology
CT – Computertomografie
DCIS – Duktales Carcinoma in situ
ESMO – European Society for Medical Oncology
HER2 – Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
MRI – Magnetic Resonance Imaging
NCCN – National Comprehensive Cancer Network
S3-Richtlinie – Name des Leitlinieprogramms für Onkologie in Deutschland
UICC – Union internationale contre le cancer

Kanadische Richtlinie (4)

■ Die routinemässige Skelettszintigrafie, Lebersonografie und Thoraxröntgen sind bei duktalem Carcinoma in situ (DCIS) und im Stadium I nicht indiziert. Wenn nur eine endokrine Therapie möglich ist oder falls überhaupt keine Behandlung infrage kommt, sollte nicht nach Fernmetastasen gesucht werden.

Zusammenfassung

Derzeit gibt es keine Evidenz dafür, dass die konventionellen bildgebenden Verfahren (Skelettszintigrafie, Oberbauchsonografie und Thoraxröntgen) bei allen Patientinnen zum Staging eingesetzt werden sollten. Bei asymptomatischen Patientinnen in frühen Stadien sind keine Untersuchungen zur Metastasensuche indiziert. Mehrere Richtlinien empfehlen eine begrenzte Anwendung von bildgebenden Untersuchungen bei Patientinnen mit einem erhöhten Risiko für Fernmetastasen, insbesondere im Stadium III, gegebenenfalls auch in früheren Stadien mit prognostisch ungünstigem Phänotyp (14).

Suche nach Fernmetastasen bei Patientinnen in Remission

Eine Patientin, die sich nach der Behandlung eines frühen Mammakarzinoms in Remission befindet, kann im Verlauf an einem Rezidiv mit Fernmetastasen, an einem ipsilateralen lokoregionären Rezidiv oder einem kontralateralen Mammakarzinom erkranken. Alle relevanten Richtlinien (1, 2, 4, 15) empfehlen die regelmässige senologische Nachsorge einschliesslich Mammografie und Ultrasonografie, je nach radiologischem Befund und nach Prothesenrekonstruktion auch mit MRI der Brust.

Wenn sich Fernmetastasen eines Mammakarzinoms manifestieren, ist eine Heilung in der Regel nicht möglich, und die Absicht der Therapie ist Palliation. Seit Jahrzehnten stellt sich die Frage, ob bei asym-

ptomatischen Patientinnen in Remission nach Fernmetastasen gesucht werden soll.

Retrospektive und unkontrollierte Studien sowie persönliche Erfahrungen sind verschiedenen systematischen Fehlern (sogenannte Biases) unterworfen, insbesondere dem Lead-Time-Bias (deutsch: «Vorlaufzeit-Verfälschung») und dem Längen-Bias (deutsch: «Überdiagnose-Verfälschung») (16). Es ist nicht möglich, aus solchen Studien einen Nutzen durch die Suche nach Fernmetastasen abzuleiten. Hingegen erlaubt eine klinische, randomisierte Studie, zwischen Nachsorge mit und ohne regelmässige Bildgebung eine Aussage über deren Nutzen zu treffen.

Die Analyse der Cochrane Collaboration fasst 5 Studien zusammen, die verschiedene Aspekte der Diagnostik in der Nachsorge untersuchten (17). Sie zeigt, dass die Basisnachsorge mit regelmässigen körperlichen Untersuchungen und jährlicher Mammografie allein ebenso effektiv ist wie das intensivere Vorgehen (regelmässige Bildgebung und Laborkontrolle) in Bezug auf progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben und Lebensqualität. Auch Subgruppenanalysen (nach Alter, Tumorgrosse und Lymphknotenstatus) vor der Primärtherapie zeigten keinen Vorteil einer intensivierten Nachsorge. Die Metaanalyse zeigte ausserdem keine Unterschiede im Gesamtüberleben, in der Lebensqualität und in der Rezidiverkennung, wenn der Hausarzt anstelle des Spezialisten die Nachsorge durchführte. Die Patientenzufriedenheit war sogar höher, wenn eine hausärztliche Weiterbetreuung erfolgte (18).

Richtlinien zur Fernmetastasensuche bei Remission nach Primärtherapie

NCCN (1)

■ Die Nachsorge bei Frauen mit Mammakarzinom in Remission umfasst die Anamnese und die körperliche Untersuchung alle 3 bis 12 Monate.

- Radiologische Abklärungen und Laboruntersuchungen sind bei Fehlen von Beschwerden oder klinischen Befunden unnötig.

S3-Richtlinie (2)

- Die Nachsorge sollte individualisiert und risikoadaptiert durchgeführt werden. Bei auffälligem Befund ist die Nachsorge symptomorientiert zu koppeln.
- Anamnese und klinische Untersuchung einschliesslich Mammae, Thoraxwand und Lymphabflussgebiete sollten in den ersten 3 Jahren nach der Primärtherapie vierteljährlich, im 4. und 5. Jahr halbjährlich und ab dem 6. Jahr jährlich erfolgen.
- Eine intensivere Nachsorge in festgelegten Intervallen mit Röntgendiagnostik der Lunge, Skelettszintigrafie, Oberbauchsonografie, Tumormarker oder CT-Diagnostik bei asymptomatischen Patientinnen ergibt keinen Überlebensvorteil.

ESMO (3)

- Anamnese und klinische Untersuchung sind empfohlen alle 3 bis 4 Monate in den ersten 2 Jahren, später in zunehmend grösseren Abständen.
- Bei asymptomatischen Patientinnen sind weder Laboruntersuchungen noch Bildgebung für die Suche nach Fernmetastasen indiziert.

Die Richtlinie der ASCO stimmt mit den obigen überein (15).

Zusammenfassung

Laboranalytische Diagnostik (einschliesslich Tumormarker) und Bildgebung mit Röntgen-Thorax, Skelettszintigrafie, CT, PET-CT oder MRI sind nur bei klinischen Auffälligkeiten indiziert und gehören nicht zur Standardnachsorge. Prospektive, randomisierte Studien mit Risikoadaptation eines diagnostischen Nachsorgeprogramms oder Daten zur Integration der neueren Verfahren (z.B. PET-CT, Nachweis von zirkulierenden Tumorzellen [19]) stehen aktuell nicht zu Verfügung. ■

Merkpunkte

- **Trotz spärlicher Untersuchungsergebnisse** kommen Richtlinien verschiedener Fachgremien zu sehr ähnlichen Empfehlungen.
- **Anamnese, klinische Untersuchung** und vielleicht einzelne Laboruntersuchungen (ausgenommen sogenannte Tumormarker) gelten als Basis bei der Diagnose eines frühen Mammakarzinoms.
- **Die Ausbreitungsdiagnostik (Staging)** ist vermutlich sinnvoll bei Patientinnen mit UICC-Stadium II mit Risikofaktoren und bei Stadium III. In diesem Stadium sind Änderungen der Therapie nach Einsatz neuerer, sensitiverer Stagingmethoden (z.B. 18FDG-PET-CT) häufig – ob aber von Vorteil, ist unsicher.
- **In der Nachsorge** verbessert eine systematische Suche nach Fernmetastasen bei asymptomatischen Patientinnen die Prognose nicht, sie ist daher auch nicht angezeigt.

Dr. med. Magdalena Hecz
(Erstautorin)
E-Mail: magdalena.hecz.1@luks.ch

und

Prof. Dr. med. Stefan Aebi
E-Mail: stefan.aebi@luks.ch

Medizinische Onkologie
Tumorzentrum
Luzerner Kantonsspital
6000 Luzern 16

Interessenkonflikte: keine.

Quellen:

1. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer. Version 1.2018. Download am 19.10.2018.: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#breast.
2. Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.1 2018. Download am 19.10.2018. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>.
3. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al.: Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015; 26 Suppl 5: v8–30.
4. Hamm C, Tey R (reviewers); Members of the Breast Cancer Disease Site Group: Baseline staging tests in primary breast cancer. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2011 Nov 1 [Endorsed 2011 Oct 11]. Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No.: 1–14 Version 2 EDUCATION AND INFORMATION 2015.
5. Ravioli A, Pasini G, Polelli A, Papi M, et al.: Staging of breast cancer: new recommended standard procedure. *Breast Cancer Res Treat.* 2002; 72(1): 53–60.
6. Chen EA, Carlson GA, Coughlin BF, et al.: Routine chest roentgenography is unnecessary in the work-up of stage I and II breast cancer. *J Clin Oncol.* 2000; 18(20): 3503–3506.
7. Garg PK, Deo SV, Kumar R, Shukla NK, et al.: Staging PET-CT Scanning Provides Superior Detection of Lymph Nodes and Distant Metastases than Traditional Imaging in Locally Advanced Breast Cancer. *World J Surg.* 2016; 40(8): 2036–2042.
8. Groheux D, Giacchetti S, Espie M, Vercellino L, et al.: The yield of 18F-FDG PET/CT in patients with clinical stage IIA, IIB, or IIIA breast cancer: a prospective study. *J Nucl Med.* 2011; 52(10): 1526–1534.
9. Ghajar CM, Bissell MJ.: Metastasis: Pathways of parallel progression. *Nature.* 2016; 540 (22. Dezember 2016): 528–529.
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015; 386(10001): 1341–1352.
11. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, et al. (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group): Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet.* 2012; 379(9814): 432–444.
12. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, et al.: 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet.* 2017; 389(10075): 1195–1205.
13. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, et al.: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol.* 2014; 32(33): 3744–3752.
14. Guth U, Vetter M, Huang DJ, Heinzlmann-Schwarz V.: Staging for distant metastases in operable breast cancer: a suggested expansion of the ESMO guideline recommendation for staging imaging of node-negative, hormonal receptor-negative disease. *Ann Oncol.* 2013; 24(2): 555–557.
15. Khatcheressian JL, Hurlley P, Bantug E, Esserman LJ, et al.: Breast cancer follow-up and management after primary treatment: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013; 31(7): 961–965.
16. Egger M, Zwahlen M, Cerny T.: Tumorscreening – Grundlagen, Evaluation und Implementation. *Ther Umsch.* 2013; 70(4): 195–203.
17. Moschetti I, Cinquini M, Lamberti M, Levaggi A, Liberati A.: Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. Art. No.: CD001768. DOI: 10.1002/14651858.CD001768.pub3.
18. Grunfeld E, Levine MN, Julian JA, Coyle D, et al.: Randomized trial of long-term follow-up for early-stage breast cancer: a comparison of family physician versus specialist care. *J Clin Oncol.* 2006; 24(6): 848–855.
19. Sparano JA, Henry NL.: Surveillance After Treatment of Localized Breast Cancer: Time for Reappraisal? *J Nation Cancer Institute.* 2018. doi:10.1093/jnci/djy153.