

Die Primärbehandlung des frühen, operablen Mammakarzinoms

Aktuelle Standards (Internationale Konsensus-Konferenz St. Gallen 2009) und Ausblick auf 2011

Die Behandlung des primären Mammakarzinoms unterliegt einem langsamen, aber stetigen Wandel. Die aktuellen Standardbehandlungsoptionen basieren für die meisten, zumindest die europäischen und australo-asiatischen Onkologen, auf den Richtlinien der zweijährlich stattfindenden, internationalen St. Galler Brustkrebs-Konsensus-Konferenz. An dieser zuletzt im März 2009 zum 11. Mal durchgeführten Konferenz aktualisierte ein 40-köpfiges internationales Gremium von Brustkrebsexperten die Richtlinien zur multimodalen Therapie des frühen, operablen Mammakarzinoms. Im Vordergrund der aktuellen Behandlungsrichtlinien steht derzeit die zielgerichtete adjuvante systemische Therapie in Abhängigkeit von prädiktiven Markern, soweit schon vorhanden. Hier folgen ein Überblick über die derzeitigen Empfehlungen und ein Ausblick auf mögliche Entwicklungen.

**GREGOR FÜRSTENBERGER, FLORIAN OTTO
UND HANS-JÖRG SENN***

An den zweijährlichen, internationalen St. Gallen Brustkrebs-Konferenzen treffen sich jeweils gegen 5000 Experten aus über 100 Ländern. Dies weist auf die hohe Aktualität des Themas hin, bedingt durch eine ständige Erweiterung des klinisch-wissenschaftlichen Kenntnisstands mit regelmässigem Vorliegen neuer Studienergebnisse und neuer diagnostischer Möglichkeiten innert dieser Zeitintervalle. Die seit 1978 regelmässig

stattfindende St. Gallen Konsensus-Konferenz dient der Integration von Erkenntnissen klinischer Studien sowie der Erfahrung von Experten zur Festlegung praktikabler Richtlinien zur jeweils optimalen Behandlung von Patientinnen mit frühem Mammakarzinom ausserhalb klinischer Studien. Im ersten Teil der Konferenz werden jeweils innert 3 Tagen die Ergebnisse der neuesten klinischen Studien, das heisst der sogenannte «state of the art», in wissenschaftlichen Vorträgen zusammengefasst. In einem zweiten Teil (4. Tag) kommt ein internationales Gremium von Brustkrebsexperten zur therapeutischen Konsensfindung zusammen. Fragen, die diesen Sachverständigen bereits vor der Konferenz vorgelegt worden waren, werden vor dem Plenum – oft auch kontrovers – diskutiert. Im Anschluss stimmen die Experten, elektronisch und für alle Kongressteilnehmer sichtbar, über die Antworten ab. Auf Grundlage dieser elektronischen Abstimmungsergebnisse erstellt dann ein engerer Kreis von Experten (Schreib-Komitee) eine schriftliche Abfassung der Konsensus-Ergebnisse und deren Begründung. Diese werden dann nach Durchlaufen des Peer-Review-Prozesses regelmässig und prominent publiziert, zuletzt im Sommer 2009 in «Annals of Oncology», der offiziellen Zeitschrift der European Society for Medical Oncology und der Japanese Society of Medical Oncology (1).

Merksätze

- Eine Axilladissektion sollte bei allen Patientinnen mit negativem Sentinel-Lymphknoten und ausgewählten Patientinnen mit lediglich mikroskopischem oder Einzelzell-Befall vermieden werden.
- Heute können Patientinnen-Untergruppen mit Hilfe von konventionellen pathologischen oder neuerdings Gen-Analysen definiert werden, die kaum oder überhaupt nicht von einer Chemotherapie profitieren.
- Aromataseinhibitoren als Monotherapie sind in der Prämenopause kontraindiziert, in Kombination mit einer Ovarialsuppression jedoch eine Alternative bei Kontraindikationen gegen Tamoxifen.
- Standard-Chemotherapie-Regime zur adjuvanten Behandlung, falls indiziert, bestehen derzeit aus Kombinationen von Anthracyclinen, Taxanen sowie Cyclophosphamid.

* Tumorzentrum ZeTuP Chur und St.Gallen Oncology Conferences, c/o Tumor- und Brustzentrum ZeTuP, St.Gallen

Tabelle 1: **Schwellenwerte für Therapiemodalitäten**¹

Therapiemodalität	Indikation	Kommentare
Endokrine Therapie	ER-positiv ²	ER-negative, PgR-positive Fälle sind wahrscheinlich Labor-Artefakte
Anti-HER2-Therapie	HER2-positiv nach ASCO/CAP-Definition ³	Definition analog klinischer Studien kann angewendet werden.
Chemotherapie		
HER2-positiv (mit Anti-HER2-Therapie)	Studienevidenz für Trastuzumab ist beschränkt auf Anwendung mit oder im Anschluss an Chemotherapie ²	Kombinierte antihormonelle und Anti-HER2-Therapie bei stark ER-positiven, HER2-positiven Tumoren ist naheliegend, aber unbewiesen
Tripel-negativ	Fast alle Patientinnen ^{2,4}	Keine erwiesene Alternative; die meisten Patientinnen mit erhöhtem Metastasierungs-Risiko
ER-positiv, HER2-negativ (mit antiendokriner Therapie)	Unterschiedlich nach Risiko ²	s. <i>Tabelle 2</i>

- Die meisten Faktoren sind kontinuierlicher Natur, auf irgendeinem Niveau muss jedoch eine binäre Entscheidung getroffen werden.
- Patientinnen mit Tumoren unter 1 cm ohne axilläre Lymphknotenbeteiligung und ohne andere klinische Faktoren, die auf ein erhöhtes Metastasierungspotenzial hinweisen (z.B. Gefässinvasion), brauchen möglicherweise keine adjuvante antihormonelle Therapie.
- ASCO/CAP-Definition der HER2-Positivität: > 30% intensive und vollständige Anfärbung in der Immunhistochemie (ICH) oder Fluoreszenz-In-situ-Hybridisierung (FISH) > 2,2-fach.
- Medulläre, apokrine und adenoid-zystische Karzinome müssen nicht chemotherapiert werden aufgrund des niedrigen Risikos trotz eines tripel-negativen Befunds (vorausgesetzt, es bestehen kein axillärer Lymphknotenbefall oder andere Anzeichen eines erhöhten Metastasierungsrisikos).

Loko-regionäre Therapie

Das Expertengremium beschäftigte sich mit den Fragen der chirurgischen Schnittränder, der Indikation zur Sentinel-Lymphknoten-Biopsie sowie der Rolle der prophylaktischen Mastektomie. Eine Reexzision wurde als zwingend angesehen, falls bei invasivem Karzinom oder duktalem Carcinoma in situ (DCIS) Tumorzellen am Resektionsrand nachweisbar sind, nicht jedoch bei der Diagnose eines lobulären Carcinoma in situ (LCIS). Chirurgische Vorgehensweisen, die eine «wide excision» mit befriedigendem Ergebnis (onkoplastische Chirurgie) erlauben, wurden ebenfalls befürwortet. Eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie wird als Standard erachtet bei klinisch negativer Axilla. Eine Axilladisektion sollte bei allen Patientinnen mit negativem Sentinel-Lymphknoten und ausgewählten Patientinnen mit lediglich mikroskopischem oder Einzelzell-Befall vermieden werden.

Eine Bestrahlung nach lokaler Exzision eines DCIS gilt als Standard, wobei bei älteren Patientinnen über 70 Jahre und solchen mit «low grade»-DCIS und freien Resektionsrändern ein Verzicht erwogen werden kann. Nach Mastektomie wegen eines invasiven Mammakarzinoms sollte bei Befall von 4 oder mehr axillären Lymphknoten wegen stark erhöhter Lokalrezidivgefahr obligat eine Strahlentherapie erfolgen, bei Befall von 1 bis 3 Lymphknoten nur bei jungen Patientinnen oder solchen mit zusätzlichen Risikofaktoren. Eine alleinige antihormonelle

Behandlung ohne Bestrahlung kann bei älteren Patientinnen mit kleinen, ER-positiven Tumoren ohne axillären Befall erwogen werden.

Wahl der adjuvanten Therapie: Schwellenwerte zur Indikationsstellung

Das zunehmende Wissen um die Heterogenität der Brustkrebskrankung mit verschiedenen prognostischen Subtypen eröffnet die Möglichkeit, die Wahl der adjuvanten Behandlung zu verfeinern. Klinische Studien bleiben zur Identifikation «durchschnittlich» effektiver Behandlungsverfahren wichtig, sind aber für die Therapieentscheidung für individuelle Patientinnen nicht immer hilfreich. So ist zum Beispiel die lokale Krankheitskontrolle zur Verbesserung der Überlebenszeit – insbesondere bei Patientinnen mit niedrigem Rückfallrisiko – durchaus wichtig, spielt aber bei Patientinnen mit hohem Risiko nur eine untergeordnete Rolle, da in diesen Fällen die Fernmetastasen den Krankheitsverlauf bestimmen. Ähnlich verhält es sich mit der adjuvanten Chemotherapie, die im Durchschnitt auch bei hormonempfindlicher Erkrankung die Chancen verbessert. Trotzdem können Patientinnen-Untergruppen mit Hilfe von konventionellen pathologischen oder neuerdings Gen-Analysen definiert werden, die kaum oder überhaupt nicht von einer Chemotherapie profitieren. Entsprechend muss im Behandlungskonzept individueller Patientin-

nen für jede Therapiemodalität sorgfältig und kritisch abgewogen werden, ob sie angewendet werden sollte oder eben nicht. Um auf der Basis der Patientinnen- und Tumorcharakteristika zu einer optimalen individuellen Therapieempfehlung zu gelangen, sollten zunächst 3 Fragen geklärt werden (s. *Tabelle 1*):

- Was rechtfertigt eine endokrine Therapie?
- Was rechtfertigt eine Anti-HER2-Therapie?
- Was rechtfertigt eine Chemotherapie?

Antihormonelle Therapie

Eine antihormonelle Behandlung ist in praktisch allen Fällen mit nachweisbarem ER (Östrogen-Rezeptor) vorgesehen. Fälle mit Nachweis von PgR (Progesteron-Rezeptor) ohne nachweisbaren ER sollten in Frage gestellt und erneut methodisch untersucht werden (2). Die in früheren Richtlinien erstellten Kategorien «stark» und «fraglich» hormonempfindlich dienen nicht mehr zur Indikationsstellung für eine antihormonelle Therapie, sondern zur Indikationsbeurteilung für eine zusätzliche Chemotherapie für Patientinnen mit schwach ER-positiver Erkrankung.

Tamoxifen – oder Tamoxifen in Verbindung mit einer Suppression der Ovarialfunktion – gilt als antiendokriner Therapiestandard bei *prämenopausalen Patientinnen*. Eine alleinige Ovarialablation oder Funktionssuppression sollte nur unter aussergewöhnlichen Umständen Anwendung finden. Aromataseinhibitoren als Monotherapie sind in der Prämenopause kontraindiziert, in

Kombination mit einer Ovarialsuppression jedoch eine Alternative bei Kontraindikationen gegen Tamoxifen (3).

Bei *postmenopausalen Patientinnen* sollte ein Aromataseinhibitor Teil der antihormonellen Standardtherapie bei Patientinnen mit ER-positiven Tumoren darstellen, auch wenn für bestimmte Patientinnen eine Tamoxifen-Behandlung durchaus adäquat sein könnte, insbesondere bei älteren Frauen mit relativ niedrigem Rückfallrisiko. Über die Frage der Dauer der Aromatasehemmertherapie ist man sich noch nicht einig. Es liegen derzeit noch keine Sicherheitsdaten zur Anwendung über 5 Jahre hinaus vor. Entsprechende Studien laufen. Meist wird heute eine «up front»-Behandlung mit Aromatasehemmern bevorzugt, speziell bei Fällen mit erhöhtem Rezidivrisiko, wobei später, das heisst nach 3 bis 5 Jahren, je nach Risikolage und nach Verträglichkeit auf Tamoxifen gewechselt werden kann (vgl. gegenwärtige Datenlage der BIG-Studie 1/98).

Anti-HER2-Therapie

HER2-positive Mammakarzinome weisen entweder eine einheitliche und intensive Anfärbung von mindestens 30 Prozent der Tumorzellen in der Immunhistochemie (IHC) oder eine Genamplifikation von mindestens 2,2 in der Fluoreszenz-In-situ-Hybridisierung (FISH) oder mehr als 6 HER2-Signale in der Chromogen-In-situ-Hybridisierung (CISH) auf.

Die anerkannte Dauer einer adjuvanten Anti-HER2-Therapie beträgt derzeit ein Jahr. Konsolidierte Ergebnisse von Studien,

Tabelle 2: Chemoendokrine Therapie bei Patientinnen mit ER-positiver, HER2-negativer Erkrankung

	Relative Indikation für chemoendokrine Therapie	Faktoren, die in der Therapie-wahl keine Rolle spielen	Relative Indikation für alleinige antihormonelle Therapie
Klinisch-pathologische Merkmale			
ER und PgR	Niedrige Expression von ER und PgR		Hohe Expression von ER und PgR
Histologischer Grad	Grad 3	Grad 2	Grad 1
Proliferation ¹	Hoch	Mittel	Niedrig
Lymphknoten-Befall	4 oder mehr	1 bis 3	kein
Peritumorale Gefässinfiltration	Ausgeprägt		Nicht nachweisbar
Primärtumor-Grösse	> 5 cm	2,1 bis 5 cm	≤ 2 cm
Patientinnenwunsch	Anwendung aller verfügbaren Therapien		Vermeidung von Chemotherapie-Nebenwirkungen
Multigen-Assay			
Gen-Signatur ²	High score	Intermediate score	Low score

1 Konventionelle Verfahren zur Messung der Proliferation umfassen die Bestimmung des Ki67-Markierungsindex (z.B. niedrig ≤ 15%, mittel 16–30%, hoch > 30%) sowie die histologische Beschreibung der Mitosefrequenz. Die Verlässlichkeit dieser Methoden variiert.

2 Es besteht derzeit noch kein Konsens bezüglich des Einsatzes bisher lediglich retrospektiv validierter Multi-Gen-Tests zur Entscheidung über den Einsatz einer zusätzlichen adjuvanten Chemotherapie in Fällen, in denen die Beurteilung der konventionellen Marker eine Unsicherheit bestehen lässt. Entsprechende grosse prospektive Studien laufen in Europa (Mindact) und in den USA (Taylor-X). Mit gesicherten Resultaten ist nicht vor 2012/2013 zu rechnen.

die eine verkürzte oder eine auf 2 Jahre verlängerte Behandlung mit diesem Standard verglichen, stehen derzeit noch aus. Interessanterweise wird im St. Gallen-Konsensus 2009 eine Anti-HER2-Therapie in Kombination mit einer antihormonellen Therapie, jedoch ohne Chemotherapie, in ausgewählten Fällen auch ohne Evidenz aus klinischen Studien für erwägenswert erachtet. Die begrenzte Evidenz für ein erhöhtes Risiko bei Patientinnen mit Tumoren unter 1 cm Grösse erlaubte keine Empfehlung bezüglich einer Anti-HER2-Therapie in dieser Niedrigrisiko-Gruppe (4).

Adjuvante Chemotherapie

Die Indikation für eine adjuvante Chemotherapie bei Patientinnen mit tripel-negativen Tumoren (ER-, PgR- und HER2-negativ), welche mit einem deutlich erhöhten Risiko assoziiert sind und bei denen die therapeutischen Optionen im Wesentlichen auf die Chemotherapie beschränkt bleiben, sowie bei Patientinnen mit HER2-positiven, invasiven Karzinomen ist unbestritten. Schwieriger ist die Entscheidung bei Patientinnen mit ER-positiven, HER2-negativen Tumoren. Faktoren, die in diesen Fällen zur Entscheidung herangezogen werden, sind Proliferationsmarker, prozentualer Anteil ER-positiver Zellen und der histologische Malignitätsgrad (Grading) (s. Tabelle 2). Zusätzlich können genomisches Grading und validierte Multi-Gen-Assays zur Entscheidungsfindung herangezogen werden. Dies ist insbesondere für nodal-negative G2-Tumoren sinnvoll. Standard-Chemotherapie-Regime zur adjuvanten Behandlung, falls indiziert, bestehen derzeit aus Kombinationen von Anthracyclinen, Taxanen sowie Cyclophosphamid. Für tripel-negative Tumore werden in klinischen Studien derzeit auch Kombinationen mit Platinderivaten und neuerdings mit PARP (Poly-ADP-Ribose-Polymerase)-Inhibitoren untersucht.

Neoadjuvante systemische Therapien

Neoadjuvante Therapieansätze werden primär zwecks initialer Tumorreduktion zur Ermöglichung brusterhaltender Eingriffe gewählt. In dieser Indikation sollten entsprechende systemische Therapieschemata ein Taxan, ein Anthrazyklin sowie – bei HER2-positiver Erkrankung – ein Anti-HER2-Medikament (Trastuzumab) enthalten. Eine neoadjuvante alleinige antihormonelle Therapie wird im Konsensus 2009 für postmenopausale Patientinnen mit stark hormonempfindlichen Tumoren als angemessen beurteilt. Eine solche Behandlung sollte für 6 bis 8 Monate oder bis zum besten Tumorsprechen angesetzt werden, was allerdings sowohl für die Patientin als auch ihre Therapeuten unter Umständen psychologische Probleme aufwerfen kann (Warten auf Operation!).

Bisphosphonate

Die routinemässige Anwendung von Bisphosphonaten bei Frauen mit normaler Knochendichte unter adjuvanter antihormoneller bzw. zytostatischer Therapie ist derzeit nicht indiziert, trotz interessanter Hinweise in einzelnen Studien auf einen Schutz des Skeletts gegen Demineralisation oder gar vor einem Tumorrezidiv durch diese Medikamente.

Fertilität

Eine Schwangerschaft nach Diagnose eines Mammakarzinoms beeinträchtigt die Prognose nach Ansicht des Konsensus-Panels 2009 nicht. Frauen sollten vor der Therapie über die Optionen der Fruchtbarkeitserhaltung aufgeklärt werden. Obwohl GnRH-Agonisten gelegentlich Anwendung finden, wird keine zurzeit verfügbare Methode zur Erhaltung der Fruchtbarkeit nach adjuvanter Chemotherapie derzeit für nachgewiesenermassen sinnvoll erachtet.

Ausblick

Adjuvante antiendokrine Therapie: Derzeit wird in zusätzlichen Studien untersucht, ob eine Verlängerung der antiendokrinen Therapiedauer bei nodal-positiven Patientinnen eine zusätzliche Verkleinerung des Rückfallrisikos bewirkt (zusätzlich 5 Jahre Therapie mit Letrozol nach 5 Jahren Therapie mit einem Aromatasehemmer oder Tamoxifen, SOLE-Studie der International Breast Cancer Study Group).

Adjuvante Anti-HER2-Therapie: Gespannt werden die Daten der HERA-Studie erwartet, welche eine 1- mit einer 2-jährigen adjuvanten Herceptin®-Therapie prospektiv vergleicht, andererseits aber auch längere Follow-up Daten von Studien mit verkürzter Herceptin-Gabe (z.B. die FinHER-Studie). Des Weiteren laufen Studien mit Kombinationen von Anti-HER2-Therapien (Herceptin plus Tyverb®, ALTTO-Studie).

Adjuvante Chemotherapien: Eine Verbesserung der Therapieoptionen wird insbesondere für Patientinnen mit tripel-negativen Tumoren gesucht: es werden Therapiekonzepte mit Platinderivaten und insbesondere einer neuen Zytostatikaklasse, den sogenannten PARP-Inhibitoren, untersucht. Es scheint indessen, dass auch ältere adjuvante Therapieprogramme wie zum Beispiel das heute weitgehend verdrängte CMF aufgrund neuester Erkenntnisse eine besonders günstige therapeutische Wirkung bei tripel-negativen Brusttumoren entfalten (5).

Patientinnenselektion für die adjuvante Chemotherapie: Es ist zu erwarten, dass sich die nächste St. Galler Brustkrebskonferenz in verstärkter Weise und mit mehr verfügbaren Daten mit der klinischen Brauchbarkeit sogenannter «Gene-Arrays» zur prognostischen und prädiktiven Identifikation derjenigen (insb. Hormonrezeptor-positiven) Patientinnen auseinandersetzen wird, welche optimalerweise eine zusätzliche adjuvante Chemotherapie erhalten sollten. ■

Dr. med. Gregor Fürstenberger

Tumorzentrum ZeTuP Chur

Masanserstrasse 2, 7000 Chur

Tel. 081-257 01 30

E-Mail: gregor.fuerstenberger@zetup.ch

Interessenkonflikte: keine

Das Literaturverzeichnis ist in der Onlinefassung einsehbar: www.arsmedici.ch

Literatur:

1. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ & Panel members. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009, 20: 1319–1329.
2. Ibrahim M, Dudson A, Barnett S et al. Potential for false-positive staining with rabbit monoclonal antibody to progesterone receptor (SP2): findings of the UK National External Quality Assessment Scheme for Immunocytochemistry and FISH highlight the need for correct validation of antibodies on introduction to the laboratory. *Am J Clin Pathol* 2008, 129: 398–409.
3. Higgins MJ, Davidson NE. What is the current status of ovarian suppression/ablation in women with premenopausal early-stage breast cancer? *Curr Oncol Rep* 2009, 11: 45–50.
4. Curigliano G, Viale G, Begnardi V et al. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size (pT1a-b) and node-negative breast cancers. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 1; 27(34): 5693–5699. Epub 2009 Nov 2.
5. Colleoni M, Cole BF, Viale G et al. Classical cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy is more effective in triple-negative, node-negative breast cancer: results from two randomized trials of adjuvant chemoendocrine therapy for node-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 20; 28(18): 2966–2973. Epub 2010 May 10.