

## Schwierige Suche nach dem Konsensus

Im März war es wieder so weit: International ausgewiesene Experten der ganzen Welt diskutierten in St. Gallen über die neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse bei Brustkrebs im Frühstadium. Ein 39-köpfiges Expertenpanel (Tabelle 1) konzipierte am letzten Konferenztag die alle zwei Jahre aktualisierten Therapieempfehlungen. Dabei bestanden (noch) selten einhellige Meinungen.

BETTINA REICH

Vor nahezu 30 Jahren trafen sich 79 Onkologen im ostschweizerischen St. Gallen, um über neueste Entwicklungen in der Therapie von Brustkrebs zu diskutieren. Diese «Crème de la Crème» der internationalen Onkologie verabschiedete damals ein viel beachtetes Konsensuspapier. Doch sehr bald wurden neue diagnostische und therapeutische Verfahren eingeführt, und ein neues Konsensus-Meeting war notwendig. Im Laufe der Jahre entwickelte sich das St. Galler Brustkrebs-Meeting zu einem der weltweit renommiertesten Brustkrebsforen. Dieses Jahr wurde es von über 4500 Experten aus 90 Staaten besucht.

Dieses grosse Interesse mag einerseits darin begründet sein, dass das Mammakarzinom nach wie vor der häufigste Krebs der Frau ist, an dem rund 9% aller Frauen im Laufe ihres Lebens erkranken. Andererseits bestehen bei Brustkrebs derzeit bedeutsame neue wissenschaftliche Erkenntnisse und Innovationen. Bei insgesamt steigender Inzidenz ist die Mortalität des Brustkrebses seit Mitte der Neunzigerjahre gesunken – was neben der verbesserten Früherkennung vor allem auf den konsequenten Einsatz adjuvanter systemischer Therapiemassnahmen zurückzuführen ist.

### Die zehn wichtigsten Fragen der Brustkrebsforschung

Zur Einführung der Konsensus-session sprach Prof. Mitch Dowsett, Experte für molekulare Endokrinologie am Institut für Krebsforschung in London/GB. Innerhalb der letzten sechs Monate hatten er und seine Kollegen auf einer separaten Webseite (<http://www.toptenresearch.org/>) aktuelle Fragen zur adjuvanten Brustkrebs-



therapie im Rahmen eines internationalen Surveys gesammelt. «Letztendlich sollte geklärt werden, welche Aufgabenstellungen beim Mammakarzinom am dringendsten anstehen», so Dowsett. Über 400 Fragen wurden gesammelt, die von Experten ihrer Bedeutung nach eingeordnet wurden. Die wichtigsten Fragen sollen in den kommenden Jahren beantwortet werden:

1. Welche molekulare Signatur kann uns helfen, die Frauen zu selektionieren, die keine Chemotherapie benötigen?
2. Welche molekularen Merkmale zeigen das optimale Chemotherapie-

Tabelle 1:

#### Teilnehmer des Konsensuspanels der Konferenz 2007 in St. Gallen

<b>Chairmen:</b>	James Ingle (USA)
Aron Goldhirsch (CH)	Raimund Jakesz (A)
William Wood (USA)	Jacek Jassem (PL)
	Manfred Kaufmann (D)
<b>Mitglieder:</b>	Ingrid Kossler (S)
Matti Aapro (CH)	Louis Mauriac (F)
Kathy Albain (USA)	Monica Morrow (USA)
Jonas Bergh (S)	Henning Mouridsen (DK)
Harold Burstein (USA)	Moise Namer (F)
Robert Carlson (USA)	Larry Norton (USA)
Monica Castiglione (CH)	Martine Piccard (B)
Alan Coates (Aus)	Kurt Possinger (D)
Alberto Costa (I)	Kathy Prichard (CAN)
Jack Cuzick (UK)	Emiel Rutgers (NL)
Nancy Davidson (USA)	Vladimir Semiglazov (RUS)
John Frobes (AUS)	Ian Smith (UK)
Richard Gelber (USA)	Beat Thürlimann (CH)
John Glick (USA)	Giuseppe Viale (I)
Joseph Gligorov (F)	Arne Wallgren (S)
Paul Goss (USA)	Toru Watanabe (JAP)
Jay Harris (USA)	Eric Winer (USA)

gime für die jeweilige Person (z.B. kombiniert oder sequenziell, Anthrazykline: ja oder nein, Taxane: ja oder nein)?

3. Welche Faktoren führen beim dukalen Carcinoma in situ und/oder bei der atypischen dukalen Hyperplasie zur Progression?
4. Welche Rolle spielen Stammzellen in der Entwicklung eines Mammakarzinoms, in der Progression und in der Behandlung?

Tabelle 2:

**Empfehlungen 2007 für die adjuvante Therapie entsprechend des ER-Rezeptorstatus**

	ER-positiv	ER-negativ
HER2-positiv	Trastuzumab	Trastuzumab
	Chemotherapie	Chemotherapie
	Endokrine Therapie	
HER2-negativ	Endokrine Therapie	Chemotherapie
	+/- Chemotherapie	

5. Welches sind die Response-/Resistenzmechanismen und welche therapeutischen Ziele ergeben sich dadurch beim «triple negative»-Brustkrebs (= ER-, PR- HER2/neu-negativ)?
6. Wie kann ein elektronisches System entwickelt werden, in dem alle gesammelten Daten zur Krankheitsentwicklung, Behandlung und Prognose integriert werden?
7. Welche Niedrigrisiko-Patientinnen benötigen keine adjuvante Therapie?
8. Könnten andere (als bekannte) Signalwege der Wachstumsfaktoren interessante Wege für eine zielgerichtete Therapie sein?
9. Welche genetischen Mutationen in einem Tumor führen zur Metastasierung?
10. Welche weiteren pharmakologischen Targets gibt es, die genutzt werden können, um die primäre/sekundäre Endokrinresistenz zu überwinden?

**Expertenmeinung: Was hat sich seit 2005 geändert?**

Prof. William Wood, Atlanta/USA, gab mithilfe des Expertenpanels aktuelle Informationen über verbesserte Behandlungsmodalitäten. Die Expertenmeinungen sollen, so Wood, niemals einheitliche «Kochrezepte» darstellen, sondern vor allem Anregungen und Raum für Diskussionen bieten. 2005 wurden in St. Gallen drei neue Risikokategorien für die adjuvante Therapie aufgestellt: das «niedrige Risiko», das «mittlere Risiko» und das «hohe Risiko». Innerhalb dieser Risikokonstellationen gilt das endokrine Ansprechen (endocrine responsiveness) als das Hauptkriterium, um Behand-

lungsempfehlungen für die adjuvante Systemtherapie zu treffen. Die Aktualität dieser Einteilung wurde uneingeschränkt bestätigt.

Eine Änderung zu 2005 betraf die Gabe von Trastuzumab bei HER2-positivem Brustkrebs bei Patienten mit mittlerem und hohem Risiko. Eine weitere wichtige Veränderung ist die Tatsache, dass bei ER-positiven Patienten ebenfalls Chemotherapie empfohlen wird. Die Entscheidung dazu kann laut Wood durch die Feststellung des Genexpressionsprofils unterstützt werden, um dann eine individualisierte Therapie einleiten zu können. Als sinnvolle Tests – auch in Hinblick auf Reproduzierbarkeit und Validität – schätzte der amerikanische Onkologe «MammaPrint<sup>®</sup>, Adjuvant! Online» und «Oncotype Dx<sup>®</sup>» ein. Basierend auf dem endokrinen Ansprechen (ER) sowie dem HER2-Status wurde die Empfehlung für die adjuvante Therapie herausgegeben, welche in *Tabelle 2* dargestellt ist.

**Votieren für die richtige Therapieoption**

Im Hauptteil der Konsensuskonferenz hatten die 37 Panelmitglieder (vgl. *Tabelle 1*) die Möglichkeit, per TED ihre Meinung zu 34 Themenkomplexen mit über 100 separaten Fragen abzugeben. Dabei konnte Zustimmung, Ablehnung oder Stimmenthaltung signalisiert werden. Insgesamt wurden vier grosse Themenkomplexe bearbeitet: endokrine Therapie, Chemotherapie, Anti-HER2-Therapie und Bestrahlung.

**1. Endokrine Therapie**

Gleich der erste Fragenkomplex machte deutlich, wie schwierig eine einheitliche Meinung zu finden war. Geradezu unversöhnlich klafften die Einschätzungen zur Therapie der Wahl bei den hormonsensitiven Tumoren postmenopausaler Frauen auseinander. Während die amerikanischen Experten für eine Upfront-Therapie mit Aromatasehemmern stimmten, waren die europäischen Kollegen vorsichtiger und stimmten dafür, dass man bei Frauen mit einem eher geringen Rückfallrisiko nach der Menopause mit Tamoxifen beginnen kann. Nach zwei oder fünf Jahren wechseln sie auf einen Aromatasehemmer. Des Weiteren gingen die Meinungen dazu aus-

einander, ob Tamoxifen als Monotherapie bei postmenopausalen Frauen auf einzelne Subpopulationen beschränkt bleiben sollte, die durch den nodalen, ER- oder HER-Status definiert sind. Einig war man sich dahingehend, dass die endokrine Therapie für mindestens fünf bis zehn Jahre gegeben werden sollte.

Bei prämenopausalen Frauen mit einem hormonpositiven Brustkrebs wurden folgende Empfehlungen abgegeben:

- Die meisten Mitglieder des Panels stimmten dafür, dass Tamoxifen allein oder in Kombination mit ovarieller Suppression die Standardtherapie für diese Frauen darstellt.
- Die alleinige ovarielle Suppression wurde nur bei Frauen, die zukünftig schwanger werden wollen, empfohlen.
- Einstimmigkeit wurde erzielt, hinsichtlich der Meinung, dass die LHRH-Analoga die beste Option für die ovarielle Suppression sind.
- Ist eine Chemotherapie zusätzlich nötig, sollte sie sequenziell zur ovariellen Suppression verabreicht werden.

**2. Chemotherapie**

Auch hinsichtlich der Chemotherapie fiel es schwer, einstimmige Meinungen zu finden. So war das Panel geteilter Meinung, ob die Chemotherapie-Regimes nach dem HER2-Status unterschieden werden müssten. Immerhin stimmten nahezu 85% der Mitglieder zu, dass Anthrazykline bei HER2-positiven, endokrin nicht ansprechenden Tumoren die erste Wahl sind. Die am weitesten verbreiteten Chemotherapie-Regimes sind: Doxorubicin und Cyclophosphamid gefolgt von Paclitaxel (AC > T); Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid (TAC) sowie Cyclophosphamid, Doxorubicin und Fluorouracil (CAF). Bei HER2-negativen Tumoren kommen hauptsächlich Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamid (FEC) zum Einsatz. Keine Einigung konnte wiederum erzielt werden, ob Chemotherapie und Trastuzumab sequenziell oder gleichzeitig gegeben werden sollten. Wohl erst die Studien der nächsten Jahre könnten einen Erkenntnisgewinn bringen. Die Frage nach der präoperativen Chemotherapie wurde ebenfalls uneinheitlich beantwortet; die meisten Mitglie-

der stimmten dabei der Auffassung zu, dass kosmetische Gründe für diese Therapie sprechen. Gegenüber der Chemotherapie wurde der Hormontherapie der Vorzug bei Patientinnen mit einem hormonsensitiven Tumor und neoadjuvanten Setting gegeben.

### 3. Anti-HER2-Therapien

Diskutiert wurde ferner über Therapieoptionen mit Anti-HER2 (Trastuzumab) in Verbindung mit Chemotherapie: Fast alle Panelmitglieder stimmten für die einjährige Behandlungsdauer. Jeweils über die Hälfte waren für das Regime der HERA-Studie (= Trastuzumab im Anschluss an eine Standardchemotherapie) oder des Regimes Carboplatin/Docetaxel gleichzeitig mit Trastuzumab. Knapp über die Hälfte zogen die Kombination mit Carboplatin/Docetaxel vor.

### 4. Radiotherapie

Der Stellenwert der Radiotherapie nimmt in der Primärtherapie des Brustkrebses weiterhin zu. Insbesondere bei brusterhaltenden Operationen werden Bestrahlungen benötigt. Allerdings sollte die Radiotherapie nicht gleichzeitig mit der Chemotherapie zusammen erfolgen. Weitere Empfehlungen des Konsensuspanels lauteten dahingehend, dass die endokrine Therapie ebenfalls erst nach Beendigung der Radiotherapie einsetzen sollte. Bei postmenopausalen Frauen ist die partielle Brustbestrahlung eine gute Therapieoption. Die Frage, ob und in welchem Stadium bei Patientinnen nach Mastektomie eine Strahlentherapie empfohlen werden soll, wurde in den vergangenen Jahren kontrovers diskutiert. Einig waren sich die Experten nun, dass bei Lymphknoten-negativen

Frauen nach Mastektomie nicht bestrahlt werden sollte.

---

### Publikation

Die Empfehlungen der St. Galler Konsensuskonferenz werden noch einmal gründlich überarbeitet und sollen in schriftlicher Form Ende Mai/Anfang Juni in den *Annals of Oncology*\* publiziert werden. Sie dienen dann als Vorlage bis zur nächsten Konferenz 2009. ■

Bettina Reich

\*Anmerkung der Redaktion:

Eine deutsche Version des «St. Galler Konsensus 2007 zur Primärbehandlung des frühen Mammakarzinoms» unter Autorenschaft von Prof. Thürlimann und Kollegen wird in der SCHWEIZER ZEITSCHRIFT FÜR ONKOLOGIE 4/07 am 17. September erscheinen.