

Die Primärbehandlung des Mammakarzinoms

Internationale St.-Gallen-Konsensuskonferenz 2005

Ende Januar 2005 tagte die 9. Internationale St.-Gallen-Brustkrebskonferenz mit über 4000 Tumorfachärzten aus 78 Ländern. In der traditionellen Konsensuskonferenz am Ende dieses Kongresses nahm ein 31-köpfiges Gremium aus international anerkannten Brustkrebsexperten eine kritische Beurteilung der in den letzten zwei bis drei Jahren publizierten Studienergebnisse vor. Dabei wurden wiederum Behandlungsrichtlinien für die derzeit optimale Therapie bei primärem Brustkrebs für unterschiedliche Risikogruppen formuliert.

GREGOR FÜRSTENBERGER, BEAT THÜRLIMANN, HANS-JÖRG SENN

Der St. Galler Brustkrebskongress und die anschließende Konsensuskonferenz verstehen sich als zwei Etappen eines längeren wissenschaftlichen Diskussionsprozesses unter den eingeladenen Teilnehmern des Konsensuspanels (vgl. *Tabelle 1*). Das Konsensusmeeting 2005 hat gegenüber dem letzten Meeting (2003) inhaltlich wesentliche Neuerungen gebracht. Daneben wurde das praktische Vorgehen etwas verändert: Alle eingeladenen Referenten sprachen zu einem (von der wissenschaftlichen Kongressorganisation) vorgegebenen Thema, welches, wenn immer möglich, einen Teilaspekt des primären Brustkrebses umfassend behandelte. Basierend auf diesen Präsentationen folgte die Konsensuskonferenz als zweiter Schritt in diesem Prozess. Anders als in früheren Jahren, als die Meinungsbildung für die neuen Konsensusrichtlinien zu einem grossen Teil erst bei der Verfassung des Manuskriptes erfolgte, wurde erstmals wie folgt vorgegangen: Während der Konsensuskonferenz 2005 wurden dem Gremium über 100 Fragen zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms vorgelegt. Die Antworten der einzelnen Panelmitglieder wurden jeweils in einer elektronischen Abstimmung gegeben, sodass die Konferenzteilnehmer die Meinungsbildung mitvollziehen konnten. Anschliessend wurde, wie früher, ein Manuskript verfasst und an alle Panelteilnehmer versandt, welche Änderungen und Ergänzungsvorschläge einbringen konnten. Durch diesen Optimierungsprozess wurde so viel Konsens wie möglich erzielt. Wo dies nicht erreicht wurde, wurde der Dissens offener Fragen ebenfalls festge-

halten. Das Manuskript durchlief dann den üblichen Peer-Review-Prozess und wurde am 7. September 2005 in «Annals of Oncology» online publiziert (1), nachdem es sich das «Journal of Clinical Oncology» (JCO) – Gesellschaftsorgan der American Society of Clinical Oncology – offensichtlich nicht weiter leisten können, repetierte, vorwiegend nicht amerikanische Brustkrebs-Behandlungsrichtlinien zu veröffentlichen.

An der Konsensuskonferenz wurden auch die ersten Resultate der Studie BIG1-98 (Letrozol vs. Tamoxifen als adjuvante endokrine Therapie bei postmenopausalen Frauen) vorgestellt. Dabei zeigte sich, dass Letrozol im Vergleich zu Tamoxifen das krankheitsfreie Überleben um 19 Prozent verbessert hat. Beide Medikamente haben aber auch unterschiedliche Nebenwirkungs- und Sicherheitsprofile.

Neue Kriterien

Am St.-Gallen-Konsensusmeeting 2005 wurden zwei relevante Änderungen vorgenommen.

1. Es wurde vom Grundsatz abgewichen, nur Level-1-Evidenz- und Gesamtüberlebensdaten mit zehn Jahren Beobachtungszeit als massgebliche Basis für Minimalempfehlungen anzunehmen. Es wurden neu auch niedrigere «levels of evidence» berücksichtigt. Praxisrelevante Aspekte wurden somit deutlich mehr berücksichtigt als früher.
2. Das Konsensuspanel ist davon abgewichen, das Rückfallrisiko (= prognostisches Kriterium) als Hauptkriterium für die Behandlungsauswahl anzu-

sehen und hat neu die «endocrine responsiveness» (Ausmass der zu erwartenden Wirksamkeit einer endokrinen Therapie = prädiktives Kriterium) als wichtigsten Faktor ausgewählt, um Behandlungsentscheidungen zu fällen. Somit war erstmals die endokrine Abhängigkeit der Erkrankung nicht nur für die Wahl einer endokrinen Therapie, sondern auch für die Auswahl einer Chemotherapie Kriterium. Damit erkannte das Panel an, dass die Grösse des Effektes der Chemotherapie mit der endokrinen Antwort der Erkrankung zusammenhängt.

«endocrine responsiveness»

Die endokrine Antwort hängt nicht nur vom Ausmass der Expression der Östrogen- und Progesteron-Rezeptoren in den Tumorzellen ab, sondern wird durch komplexe Interaktionen mit weiteren Faktoren, insbesondere weiteren Rezeptoren, bestimmt («cross talk»). Es besteht Konsens, dass das Ansprechen endokriner Therapien im Wesentlichen durch die Östrogen- und Progesteron-Expression determiniert ist, und dass andere Faktoren, wie beispielsweise die HER2-Überexpression, die Hormonabhängigkeit der Krankheit ebenfalls beeinflussen.

Drei Kategorien von «endocrine responsiveness» des Tumorgewebes wurden definiert:

1. *Endocrine responsive* (= mit hoher Wahrscheinlichkeit auf endokrine Therapie ansprechend): Die Zellen exprimieren beide Steroidhormonrezeptoren. Es ist wahrscheinlich, dass eine endokrine Therapie das krankheitsfreie Intervall und das Gesamtüberleben verbessert.
2. *Endocrine response uncertain* (= unsichere Wirksamkeit einer endokrinen Therapie): Die Expression von Steroidhormonrezeptoren ist (quantitativ) gering oder (qualitativ) ungenügend, oder es bestehen andere Zweifel an einer ausreichenden Hormonabhängigkeit (z.B. HER2-Überexpression oder Genamplifikation), sodass eine substanzelle Antwort auf eine endokrine Therapie allein nicht angenommen werden kann und somit der Bedarf für eine zusätzliche Chemothe-

rapie besteht. Die exakte Grenze zwischen «endocrine responsive» und «endocrine response uncertain» ist nicht eindeutig abzustecken; sie mag in unterschiedlichen klinischen Konstellationen und durch verschiedene Spezialisten unterschiedlich beurteilt werden (z.B. je nach Anzahl befallener Lymphknoten oder Menopausestatus).

3. *Endocrine non-responsive* (= keine Wirksamkeit einer endokrinen Therapie zu erwarten): An den Tumorzellen lässt sich keine Expression von Steroidhormonrezeptoren (weder Östrogen- noch Progesteron-Rezeptoren) nachweisen.

Die Bedeutung dieser Klassifikation gemäss endokriner Antwort liegt darin, dass eine Gruppe von Patientinnen (endocrine responsive) identifiziert werden kann, welche mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine endokrine Therapie allein anspricht. Andererseits kann eine alleinige Chemotherapie für Patientinnen empfohlen werden, welche zur *Endocrine non-responsive*-Gruppe gehören.

Bei der neu definierten Kategorie mit un-

Tabelle 1:

Konsensuspanel der St.-Gallen-Konferenz 2005

Chairmen:

Aron Goldhirsch (CH)
John Glick (USA)

Panelists:

Kathy S. Albain (USA)	Manfred Kaufmann (D)
Jonas Bergh (S)	M. Martin (ES)
Monica Castiglione (CH)	Louis Mauriac (F)
Alan S. Coates (Aus)	Monica Morrow (USA)
Alberto Costa (I)	Henning T. Mouridsen (DK)
Jack Cuzick (UK)	Moise Namer (F)
Nancy Davidson (USA)	Martine Piccard (B)
John F. Forbes (Aus)	Kurt Possinger (D)
Richard D. Gelber (USA)	Kathleen Pritchard (CAN)
Paul Goss (USA)	Emiel J.T. Rutgers (NL)
J.R. Harris (USA)	Beat Thürlimann (CH)
Anthony Howell (UK)	Giuseppe Viale (I)
James Ingle (USA)	Arne Wallgren (S)
Raimund Jakesz (A)	William C. Wood (USA)
Jacek Jassem (PL)	

sicherem endokrinem Ansprechen kann meist eine Kombination von Chemotherapie und endokriner Therapie empfohlen werden. Fakten, welche für ein un-

Tabelle 2:

Definition der Risikogruppen für Patientinnen mit primärer Brustkrebskrankung

Niedriges Risiko^a

- Nodalnegativ und alle folgende Charakteristiken:
pT ≤ 2 cm und
Grade I^b und
keine peritumorale vaskuläre Invasion^c und
HER2-neu weder überexprimiert noch amplifiziert^d und
Alter ≥ 35 Jahre

Intermediäres Risiko^e

- Nodalnegativ und mindestens eine der folgenden Charakteristiken:
pT > 2 cm oder
Grade 2 bis 3^b oder
peritumorale vaskuläre Invasion^c oder
HER2-neu überexprimiert oder amplifiziert^d oder
Alter < 35 Jahre
- Nodalpositiv (1 bis 3 befallene Lymphknoten) und
HER2-neu weder überexprimiert noch amplifiziert^d

Hohes Risiko

- Nodalpositiv (1 bis 3 befallene Lymphknoten) und
HER2-neu überexprimiert oder amplifiziert^d
- Nodalpositiv (4 oder mehr befallene Lymphknoten)

(pT = Tumorgösse, am Operationspräparat bestimmt)

a Einige Mitglieder der Expertengruppe betrachten pT1a- und pT1b- (d.h. pT < 1 cm) Tumoren mit nodal negativer Erkrankung als Niedrigrisiko-Konstellation selbst bei höherem Grading und/oder jüngeren Patientinnen.

b Histologisches und/oder nukleäres Grading.

c Peritumorale vaskuläre Invasion wurde als diskriminatorischer Faktor für ein erhöhtes Risiko kontrovers beurteilt; der Nachweis einer peritumoralen vaskulären Invasion definiert ein intermediäres Risiko für nodalnegative Erkrankung, hat aber keinen Einfluss auf die Risikokategorie bei nodalpositiver Erkrankung.

d HER2-neu-Überexpression oder -Amplifikation muss mit qualitätskontrollierten Assays untersucht werden (immunohistochemisch oder Fluoreszenz-in-situ-Hybridisation [FISH]).

e Zu beachten ist, dass die Intermediärrisiko-Kategorie sowohl nodalnegative als auch nodalpositive (= 1 bis 3 befallene Lymphknoten) Erkrankungen umfasst.

cheres Ansprechen auf eine endokrine Therapie hinweisen, beinhalten eine niedrige Expression von Hormonrezeptoren (immunhistochemisch weniger als 10% der Zellen positiv), keine Expression von Progesteron-Rezeptoren (unabhängig vom Ausmass der Östrogen-Rezeptor-Expression) und Faktoren, welche mit einer Resistenz gegenüber spezifischen endokrinen Therapien assoziiert sind (z.B. HER2-neu-Überexpression und Tamoxifen-Resistenz), eine hohe Anzahl positiver axillärer Lymphknoten, hohe Tumorexpression von Urokinase-Typ-Plasminogenaktivator/Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1 (uPA/PAI 1) sowie erhöhte Proliferationsmarker. Jeder Nachweis von Steroidhormonrezeptoren weist auf eine zumindest partielle Wirksamkeit einer antihormonellen Therapie hin; dies ist in die Entscheidungsfindung einzubeziehen. Wegen des unsicheren Erfolges einer alleinigen antihormonellen Therapie sollte der zusätzliche Einsatz einer Chemotherapie ernsthaft diskutiert werden. In den Therapieempfehlungen bei dieser Patientinnengruppe werden deshalb meist Kombinationen von antihormoneller und Chemotherapie empfohlen.

Risikoeinteilung

Das Expertengremium modifizierte ausserdem die Risikoklassifikation. Es werden nun wieder drei Risikogruppen unterschieden (= niedriges Risiko, intermediäres Risiko und hohes Risiko, vgl. *Tabelle 2*). Das Gremium akzeptierte dabei zwei neue Risikofaktoren, welche als genügend dokumentiert gelten, um die Zuteilung zu einer Risikogruppe zu ermöglichen. Der erste war die Überexpression des HER2-neu-Proteins oder die Amplifikation des HER2-neu-Gens – welche auf eine schlechtere Prognose hinweisen (2). Überexprimiertes oder amplifiziertes HER2-neu hat wahrscheinlich auch prädictiven Wert: Patientinnen mit dieser Konstellation sprechen antihormonell wahrscheinlich weniger gut auf Tamoxifen an (3) und sollten zytostatisch mit einem Anthrazyklin behandelt werden (4). Interessant ist in diesem Zusammenhang die enge Nachbarschaft der Gene von HER2 und der Topoisomerase-II-alpha auf dem Chromosom 17. Als zweiter neuer Risikofaktor wurde die Gefässinvasion, insbesondere die lymphovaskuläre

Tabelle 3:
Wahl der Behandlungsmodalität 2005 (vgl. Textteil)

Risikokategorie ^a	Ansprechen auf endokrine Therapie wahrscheinlich (endocrine responsive) ^b	Ansprechen auf endokrine Therapie ungewiss (endocrine response uncertain) ^{b,c}	Kein Ansprechen auf endokrine Therapie (endocrine non-responsive) ^b
Niedriges Risiko	ET Nil ^d	ET Nil ^d	nicht zutreffend ^f
Intermediäres Risiko	ET alleine oder CT→ET (CT + ET) ^e	CT→ET (CT + ET) ^e	CT
Hohes Risiko	CT→ET (CT + ET) ^e	CT→ET (CT + ET) ^e	CT

ET = endokrine Therapie; Nil = keine adjuvante systemische Therapie; CT = Chemotherapie

^a Siehe *Tabelle 2* für die Definition der Risikokategorien.

^b Bezüglich Definition von «endocrine responsiveness» (vgl. Text).

^c Hohe Werte von urokinase-type Plasminogen Activator (uPA) und dessen Inhibitor, Plasminogen Activator Inhibitor type 1 (PAI-1), gemessen an Gewebeextrakten mittels ELISA, sind assoziiert mit erhöhter Ungewissheit bezüglich endocrine responsiveness.

^d Bedeutet alternative Behandlungsoption im Falle von medizinischen Kontraindikationen, Präferenz Patient/Arzt.

^e Es gibt Daten klinischer Studien, die darauf hindeuten, dass eine Chemotherapie und Tamoxifen sequenziell verabreicht werden sollen, wobei die Chemotherapie vor Beginn der Tamoxifen-Einnahme abgeschlossen sein sollte. Es gibt aber zurzeit keine Ergebnisse von Studien, die untersuchen, ob eine sequenzielle Verabreichung auch dann sinnvoll ist, wenn andere endokrine Therapien mit einer Chemotherapie kombiniert werden (z.B. Aromatasehemmer oder OS). Die Option zur gleichzeitigen Verabreichung einer Chemotherapie zusammen mit bestimmten endokrinen Therapien muss daher in die Therapieentscheidung mit einbezogen werden. Insbesondere ist die gleichzeitige Gabe von GnRH-Analoga zusammen mit einer Chemotherapie bei prämenopausalen Frauen akzeptabel.

^f Seltene Konstellationen sollten von einem Brustkrebspezialisten in enger Zusammenarbeit mit dem Pathologen beurteilt werden.

Invasion, akzeptiert. Dieser Aspekt wurde kontrovers diskutiert, aber von der Mehrheit der Experten als wichtiger Risikofaktor angesehen, insbesondere für nodalnegative Patientinnen. Die Bedeutung der Gefässinvasion bei Patientinnen mit einem oder wenigen positiven axillären Lymphknoten wurde als zu wenig konklusiv beurteilt.

Der Lymphknotenbefall bleibt der wichtigste Faktor für die Definition der Risikokategorien. Ein nodalnegativer Status (einschliesslich eines negativen Sentinel-Lymphknotenstatus) wurde weitgehend als Hauptfaktor für ein niedriges Risiko beurteilt. Obwohl nodale Mikrometastasen in einigen Studien prognostisch relevant waren, war das Expertenpanel der Meinung, dass weder Mikrometastasen noch isolierte Tumorzellen im Lymphknoten die Zuordnung zu einer Risikokategorie oder die Behandlungswahl beeinflussen sollten. Das Gremium war ferner der Meinung, dass vier oder mehr befallene Lymphknoten in jedem Fall als Hochrisikosituation zu beurteilen sind. Patientinnen mit einem bis drei positiven axillären Lymphknoten wurden der Intermediärrisikogruppe zugeordnet. Ist diese Konstellation aber mit einer signifikanten HER2-neu-Überexpression oder -Amplifikation gepaart, wurde auch

diese Konstellation als Hochrisikosituation gewertet.

Bezüglich Methodik wurde die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisation (FISH) als zuverlässigste Methode für die HER2-neu-Bestimmung betrachtet. Tumoren, welche grösser als 2 cm sind, wurden der Intermediärrisikogruppe zugeordnet, unabhängig davon, ob andere prognostisch günstigere Eigenschaften damit assoziiert sind. Ferner akzeptierte das Gremium durchwegs, dass das Tumorigradung ein nützlicher Faktor für die Risikobeurteilung darstellt. Alle anderen biologischen Tumoreigenschaften bewertete das Panel als noch nicht genügend etabliert für eine derzeitige Beurteilung der «responsiveness» oder Prognose.

Behandlungsempfehlungen

Eine Zusammenstellung der grundsätzlichen Behandlungsmodalitäten und detaillierte Behandlungsempfehlungen zur adjuvanten systemischen Therapie für Patientinnen mit operierter Brustkrebskrankung finden sich in den *Tabellen 3 und 4*.

Adjuvante endokrine Therapie

Bei prämenopausalen Patientinnen mit hormonabhängiger Erkrankung bleibt

Tabelle 4:

Adjuvante systemische Behandlungsregime für Patientinnen mit operierter Brustkrebs-erkrankung

Risikokategorie ^a	Behandlung entsprechend Ansprechwahrscheinlichkeit auf endokrine Therapien/endocrine responsiveness ^b				
	Ansprechen auf endokrine Therapie wahrscheinlich (endocrine responsive)		Ansprechen auf endokrine Therapie ungewiss (endocrine response uncertain)		Kein Ansprechen auf endokrine Therapie (endocrine non-responsive)
	Prämenopausal	Postmenopausal	Prämenopausal	Postmenopausal	Prämenopausal oder postmenopausal
Niedriges Risiko	Tam oder Nil ^c oder GnRH-Analagon ^c	Tam oder AI oder Nil ^c	Tam oder Nil ^c oder GnRH-Analagon ^c	Tam oder AI oder Nil ^c	nicht zutreffend
Intermediäres Risiko ^d	Tam (± OS) ^e (± CT ^f), oder CT ^f →Tam ^e (± OS), oder	Tam oder AI oder	CT ^f →Tam ^e (± OS) oder Tam ^e ± OS (± CT ^f) oder	CT ^f →AI oder CT ^f →Tam ^e	CT Regimen: AC ^d , CMF ^d ; AC oder A→CMF; FEC (Tag 1 alle 21 Tage); (Taxan-enthaltendes Regime: AC oder A→Paclitaxel, FEC ₁₀₀ →Docetaxel, TAC)
	Tam alleine oder OS ^g	CT ^f →Tam ^e oder CT ^f →AI Indikation für einen Wechsel auf einen AI nach Tam: Exemestan oder Anastrozol nach 2–3 Jahren Tam, oder Letrozol nach 5 Jahren Tam	CT ^f →(AI + OS) ^c OS ^g	Indikation für einen Wechsel auf einen AI nach Tam: Exemestan oder Anastrozol nach 2–3 Jahren Tam, oder Letrozol nach 5 Jahren Tam	
Hohes Risiko	CT ^f →Tam ^e oder CT ^f →Tam ^e + OS oder	CT ^f →Tam ^e oder CT ^f →AI	CT ^f →Tam ^e oder CT ^f →Tam ^e + OS oder	CT ^f →AI oder CT ^f →Tam ^e	CT Regimen: AC oder A→CMF; CEF oder CAF (Tag 1 & 8 alle 28 Tage); FEC (Tag 1 alle 21 Tage); Taxan-enthaltendes Regime: AC oder A→Paclitaxel, FEC ₁₀₀ →Docetaxel, TAC; (dosisdichtes Regime)
	CT ^f →(AI + OS) ^c	Indikation für einen Wechsel auf einen AI nach Tam: Exemestan oder Anastrozol nach 2–3 Jahren Tam, oder Letrozol nach 5 Jahren Tam	CT ^f →(AI + OS) ^c	Indikation für einen Wechsel auf einen AI nach Tam: Exemestan oder Anastrozol nach 2–3 Jahren Tam, oder Letrozol nach 5 Jahren Tam	

Die Tabelle enthält keine Informationen über eine adjuvante Behandlung mit Trastuzumab bei Patientinnen mit HER2-neu-überexprimierendem oder -amplifiziertem Brustkrebs. Eine solche Behandlung sollte mit diesen Patientinnen, basierend auf den am ASCO-Kongress (Mai 2005) präsentierten Studieninformationen und entsprechend der Verfügbarkeit von Trastuzumab für den Einsatz im adjuvanten Bereich, diskutiert werden.

Klammern bedeuten offene Fragen in derzeit laufenden Studien.

a Siehe Tabelle 2 für die Definition der Risikokategorien.

b Siehe Text für Definition von «endocrine responsiveness».

c Bedeutet alternative Behandlungsoption im Falle von medizinischen Kontraindikationen, Präferenz Patientin/Arzt.

d Einige Mitglieder der Expertengruppe empfehlen, dass alle Patientinnen mit nodal-positiver Erkrankung (unabhängig von der Anzahl positiver Lymphknoten) nach den Richtlinien für Hochrisikopatientinnen behandelt werden sollten und dass AC und CMF nicht auf der Liste der akzeptablen Chemotherapieregime aufgeführt werden sollten.

e Patientinnen, welche eine Chemotherapie erhalten, sollten Tamoxifen erst nach Beendigung der Chemotherapie beginnen.

f Die Erwägung einer Chemotherapie zusätzlich zu hormonellen Therapien kann von der abgeschätzten Hormonsensitivität des Tumors abhängen. Überlegungen betreffend niedrigem relativem Rückfallrisiko, Alter, Toxizität, sozioökonomischen Aspekten und Patientinnenpräferenz können eine alleinige antihormonelle Therapie rechtfertigen.

g Wenn eine ovarielle Suppression in Erwägung gezogen wird, kann die Zugabe von Tamoxifen die Wirksamkeit verbessern, zumindest nach einer Chemotherapie. Die Verabreichung von GnRH-Analoga alleine war gleich wirksam wie Chemotherapie und kann als adjuvante Behandlungsoption eingesetzt werden, falls Tamoxifen nicht indiziert oder erwünscht ist.

Tam: Tamoxifen; AI: Aromatase-Inhibitor (Anastrozol, Exemestan, Letrozol); CT: Chemotherapie (A, Anthracyclin: entweder Adriamycin oder Epirubicin; Epirubicin erwähnt auch als E in CEF- und FEC-Regime); GnRH: Gonadotropin releasing Hormone (in Studien mit GnRH-Analagon wurde Goserelin eingesetzt); OS: Ovarielle Suppression oder Ablation; AC: Doxorubicin oder Epirubicin plus Cyclophosphamid; CMF: Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil; FEC: 5-Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid; FEC₁₀₀: 5-Fluorouracil, Epirubicin 100 mg/m² und Cyclophosphamid; TAC: Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamid; CAF: Cyclophosphamid, Adriamycin und 5-Fluorouracil.

Tamoxifen weiterhin Standard. Aufgrund mangelnder Daten besteht bezüglich ovarieller Funktionsunterdrückung (d.h. chirurgischer oder medikamentöser ova-

rieller Ablation) sowohl bei nodalpositiven als bei nodalnegativen Patientinnen bezüglich Indikation, Kombination mit Chemotherapie oder Dauer der Inter-

vention noch kein Konsens. Diese Fragen werden derzeit insbesondere mit den neuen IBCSG-Studien SOFT, TEXT und PERCHE untersucht. Über 80 Pro-

zent der Gremiumsmitglieder waren der Meinung, dass bei postmenopausalen Frauen im Verlauf der Behandlung ein Aromatasehemmer eingesetzt werden sollte. Die grösste Zustimmung fand der Einsatz eines Aromatasehemmers nach Durchführung einer fünfjährigen Tamoxifen-Therapie bei Hochrisikopatientinnen. Diese Indikation ist auch studienmässig eindeutig belegt (5, 6). Es fand sich aber keine Mehrheit für diese Indikation bei den anderen Risikokonstellationen. Nur 39 Prozent der Experten würden die endokrine Therapie in der Postmenopause regelmässig mit einem Aromatasehemmer beginnen. 60 Prozent würden mit Tamoxifen starten, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, und dann später umstellen. Damit ist klar, dass Tamoxifen auch im Jahre 2005 in der Behandlung von postmenopausalen Frauen mit hormonabhängigem Brustkrebs noch nicht ausgedient hat.

Adjuvante Chemotherapie

Kontrovers wurde nach wie vor der adjuvante Einsatz von Taxanen diskutiert. Bei hormonabhängiger Krankheit und nodalnegativem Status lehnten 93 Prozent der Experten den Einsatz von Taxanen ab. Einig war man sich, dass Hochrisikopatientinnen ein intensives anthrazyklinhaltiges Chemotherapieregime erhalten sollen. Dieses beinhaltet alle Chemotherapiekombinationen, die im direkten randomisierten Vergleich bessere Wirksamkeit als Original-CMF oder AC x 4 gezeigt haben, sowie FEC100 oder FEC100 gefolgt von Docetaxel und TAC aufgrund anderer, teilweise indirekter Vergleiche. Des Weiteren lehnten 86 Prozent der Panelmitglieder ab, die dosiskomprimierten Chemotherapieregime derzeit bereits als Standard zu bezeichnen.

Bei gegebener Indikation für eine Chemotherapie würde die Mehrheit der Experten bei nodalnegativer Erkrankung eine Therapie vom Typ AC/EC x 4 empfehlen. Bei nodalpositiver Krankheit bestand eine Tendenz, längere Chemotherapieregime mit sechs bis acht Zyklen zu bevorzugen. Bei insgesamt kontroverser Diskussion empfahl zudem eine relative Mehrheit den Einsatz von Anthrazyklinen auch bei postmenopausalen Frauen.

Neuere Daten, die den Konsensus (noch) nicht beeinflussten

An der Konsensuskonferenz wurden schliesslich wichtige neue Daten präsentiert und ihre Bedeutung für die Patientinnenbetreuung gewichtet. Insbesondere wurden folgende Aspekte gewürdigt:

- ▲ Im Themenbereich Epidemiologie wurde festgehalten, dass die Brustkrebsinzidenz weltweit kontinuierlich zunimmt, auch in Ländern, welche eine relativ tiefe Inzidenzrate haben. Die Brustkrebsmortalität sinkt jedoch in vielen westlichen Ländern. Gründe sind die verbesserte Wahrnehmung der Problematik, bessere Früherkennung und bessere Behandlung.
- ▲ Im Themenbereich Chemoprävention wurde erwähnt, dass die Gabe von Raloxifen über mehr als vier Jahre bei postmenopausalen Patientinnen mit Osteoporose eine weitere Reduktion der Inzidenz invasiver Brustkrebskrankungen bewirkt (7). Ferner wurde festgehalten, dass mit Aromataseinhibitoren eine signifikant höhere Reduktion an Brustkrebs in der kontralateralen Brust als mit Tamoxifen oder Placebo gelingt (8).
- ▲ Neuere tumorbiologische Erkenntnisse weisen darauf hin, dass Tamoxifen an Brustkrebszellen, welche eine hohe Expression des Ko-Aktivators AIB1 (= Amplified in Breast Cancer 1) und HER2-neu aufweisen, als Östrogenagonist wirkt und dies zu einer primären Tamoxifen-Resistenz führt (3). Des Weiteren ist die Abwesenheit von Progesteron-Rezeptoren ein Hinweis auf eine alterierte Östrogen-Rezeptor-Signalübertragung, welche ihrerseits mit einer Tamoxifen-Resistenz assoziiert ist (9).
- ▲ Urokinase-Typ-Plasminogenaktivator/ Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1 (uPA/PAI 1) sind wichtige prognostische Marker. Hohe Werte dieser Proteine weisen auf eine schlechte Prognose hin. Tiefe Werte von uPA/PAI-1 und ER hingegen weisen bei frühen Stadien auf eine sehr gute Prognose hin (10). Diese Untersuchungen wurden erneut nicht in die Empfehlungen aufgenommen, da die Daten nur an tiefgefrorenem Gewebe qualitativ

gut bestimmt werden können und dies weiterhin in der Routine als nicht zumutbar beurteilt wird.

- ▲ Mit der gleichen Schwierigkeit konfrontiert und noch weniger validiert sind Expressionsprofile (Microarray- oder PCR-basierend). Es wurde erwähnt, dass Expressionsprofile mit klinisch-pathologischen Parametern und dem Krankheitsverlauf korrelieren (11, 12). Diverse Expressionsprofile befinden sich derzeit in der Validierungsphase und werden mittelfristig sicher den klinischen Alltag beeinflussen.

Das St.-Gallen-Konsensuspanel 2005 konnte sich zum Konferenzzeitpunkt (Ende Januar 2005) noch nicht mit Empfehlungen bezüglich des adjuvanten Einsatzes von Trastuzumab befassen, da diese Daten erst Mitte Mai 2005 vorlagen. Wir verweisen bezüglich Indikationsstellung vorderhand auf die Originalpublikationen (13, 14). Das Panel wird zu gegebener Zeit bei mehr Evidenzdaten dazu Stellung nehmen. ▲

Dr. med. Gregor Fürstenberger

(Korrespondenzadresse)

Zentrum für Tumordiagnostik + Prävention

(ZeTuP)

9006 St. Gallen

Tel. 071-243 00 43

E-Mail: gfuerstenberger@sg.zetup.ch

Prof. Dr. med. Hans-Jörg Senn

ZeTuP St. Gallen

Prof. Dr. med. Beat Thürlimann

Senologiezentrum Ostschweiz

Kantonsspital

9007 St. Gallen

Quellen:

1. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ.: Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann. Oncol.* 2005; 16(10): 1569–1583. (Epub 2005 Sep 7).
2. Ross JS, Fletcher JA, Linette GP, Stec J, Clark E, Ayers M, Symmans WF, Pusztai L, Bloom KJ.: The Her-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. *Oncologist.* 2003; 8(4): 307–325. Review.
3. Shou J, Massarweh S, Osborne CK, Wakeling AE, Ali S, Weiss H, Schiff R.: Mechanisms of tamoxifen resistance: increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 16; 96(12): 926–935.
4. Konecny GE, Thomssen C, Luck HJ, Untch M, Wang HJ, Kuhn W, Eidtmann H, du Bois A, Olbricht S, Steinfeld D, Mobus V, von Minckwitz G, Dandekar S, Ramos L, Pauletti G, Pegram MD, Janicke F,

Slamon DJ.: Her-2/neu gene amplification and response to paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 4; 96(15): 1141–1151.

5. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, Castiglione M, Tu D, Shepherd LE, Pritchard KI, Livingston RB, Davidson NE, Norton L, Perez EA, Abrams JS, Therasse P, Palmer MJ, Pater JL.: A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349(19): 1793–1802.

6. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, Castiglione M, Tu D, Shepherd LE, Pritchard KI, Livingston RB, Davidson NE, Norton L, Perez EA, Abrams JS, Cameron DA, Palmer MJ, Pater JL.: Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97(17): 1262–1271.

7. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, Secrest RJ, Cummings SR, CORE Investigators: Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96(23): 1751–1761.

8. Goss PE, Strasser-Weippl K.: Prevention strategies with aromatase inhibitors. *Clin Cancer Res.* 2004; 10(1 Pt 2): 372S–379S.

9. Arpino G, Weiss H, Lee AV, Schiff R, De Placido S, Osborne CK, Elledge RM.: Estrogen receptor-positive, progesterone receptor-negative breast cancer: association with growth factor receptor expression and tamoxifen resistance. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97(17): 1254–1261.

10. Harbeck N, Kates RE, Schmitt M, Gauger K, Kiechle M, Janicke F, Thomassen C, Look MP, Foekens JA.: Urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor type 1 predict disease outcome and therapy response in primary breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2004; 5(5): 348–352. Review.

11. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, Schreiber GJ, Peterse JL, Roberts C, Marton MJ, Parrish M, Atsma D, Witteveen A, Glas A, Delahaye L, van der Velde T, Bartelink H, Rodenhuis S, Rutgers ET, Friend SH, Bernards RA.: Gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med.* 2002; 347(25): 1999–2009.

12. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, Martiat P, Fox SB, Harris AL, Liu ET.: Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 100(18): 10393–10398.

13. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, Tan-Chiu E, Martino S, Paik S, Kaufman PA, Swain SM, Pisansky TM, Fehrenbacher L, Kutteh LA, Vogel VG, Visscher DW, Yo-

thers G, Jenkins RB, Brown AM, Dakhil SR, Mamounas EP, Lingle WL, Klein PM, Ingle JN, Wolmark N.: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005; 353(16): 1673–1684.

14. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Lang I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C, Suter TM, Ruschoff J, Suto T, Gnant V, Ward C, Straehle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD: Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005; 353(16): 1659–1672.

Hinweis:

Handliche Broschüren der Therapierichtlinien können über folgende E-Mail-Adresse angefordert werden: oncology@astrazeneca.ch, Betreff: St. Gallen Therapierichtlinien 2005

Prisma

Sexualität – wichtiges Thema der psychosozialen Onkologie

Sexualität bei einer Krebserkrankung ist auch heute weit gehend noch ein gesellschaftliches Tabu. Dabei sind fast alle Krebspatienten und -patientinnen sowie Partnerinnen und Partner mit Veränderungen in diesem Bereich konfrontiert. Die Krebsliga Schweiz widmet sich erstmals verstärkt dem Thema im Programm «Entwicklung Psychosoziale Onkologie Schweiz».

Im Rahmen der Umsetzung des Nationalen Krebsprogramms, Teilbereich psychosoziale Onkologie, sollen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der kantonalen Krebsligen sowie Onkologieschwesterinnen und -pfleger für das

Thema Sexualität bei den von Krebs Betroffenen sensibilisiert werden. Eine Befragung bei Patienten und ihren Partnern ergab, dass es sich dabei um das am schlechtesten befriedigte psychosoziale Bedürfnis handelt. Schwierig erscheint es für alle Seiten, das Thema sensibel anzusprechen, obwohl die Sexualität zum Genesungsprozess gehört. Die Krebsliga veranstaltete vor einiger Zeit eigens einen Fortbildungsabend zu diesem Thema.

Über den Stand der aktuellen Situation in der psychosozialen Onkologie mit Antworten auf Fragen wie: Welche Gruppen bieten welche Dienstleistungen an? Welche Angebote feh-

len? Welches sind die grössten Probleme? informiert der Schlussbericht zur Bestandaufnahme «Entwicklung Psychosoziale Onkologie Schweiz».

Erhältlich ist er in der Langversion (gegen 14 Franken) und in der Kurzversion (kostenlos) oder auch per Internet (www.swisscancer.ch). ▲

hir

Krebsliga Schweiz
Postfach 8219
3001 Bern
Tel. 0844 85 00