

Die Primärbehandlung des frühen Mammakarzinoms

Internationale St. Gallen-Konsensus-Konferenz 2007

Brustkrebsspezialisten aus 95 Ländern haben während der 10. St. Gallen-Konferenz die aktuellen allgemeinen Richtlinien für die komplexe adjuvante Behandlung des frühen Mammakarzinoms diskutiert. Durch die Entwicklung zielgerichteter Therapien kann die Behandlung immer mehr massgeschneidert und individuell erfolgen. So hat die Behandlung von HER2-positiven Tumoren mit dem Antikörper Trastuzumab nun einen festen Platz in der adjuvanten Therapie. Im Folgenden wird ein Überblick über die allgemeinen Empfehlungen von 2007 gegeben.

URSULA KAPP, GREGOR FÜRSTENBERGER, BEAT THÜRLIMANN

Die Konferenz im März 2007 konnte erneut einen Teilnehmerrekord, diesmal mit 4700 Experten, feststellen, was das weiter steigende Interesse an allgemeinen Richtlinien zur adjuvanten Behandlung des frühen Mammakarzinoms zeigt.

Die St. Gallen-Konsensus-Konferenz findet seit 1978 regelmässig statt, um die bestehenden Richtlinien respektive Expertenmeinungen zur weltweiten Behandlung des frühen Mammakarzinoms ausserhalb von klinischen Studien den neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen anzupassen. Dazu werden im ersten Teil der Konferenz die Ergebnisse der neuesten Studien zu verschiedenen Aspekten der Brustkrebsbehandlung in wissenschaftlichen Vorträgen zusammengefasst. Im Anschluss an diesen wissenschaftlichen Teil des Meetings trifft sich ein internationales Gremium von 39 Experten, die zum Teil Mitinitiatoren der diskutierten Studien sind, zur eigentlichen Konsensus-Konferenz: Nach dem Muster von 2005 wurden Fragen, die dem Gremium erstmals im Vorfeld der Konferenz vorgelegt worden waren, öffentlich von den Experten diskutiert. Im Anschluss wurde, elektronisch und für die anderen Kongressteilnehmer nachvollziehbar, über die Antworten abgestimmt. Die elektronischen Abstimmungsergebnisse sind Grundlage für die anschliessende Verfassung der schriftlichen Konsensus-Empfehlungen. Diese werden im Peer-Review-Prozess in der Zeitschrift der European Society of Medical Oncology (ESMO) «Annals of Oncology» publiziert (1).

Risikostratifizierung

Beim St. Galler Konsensus-Meeting 2005 wurde die Hormonempfindlichkeit des Tumors zum wichtigsten

Faktor bei der Festlegung der therapeutischen Strategie erhoben. Erstmals wurde die endokrine Abhängigkeit der Tumorzellen zu einem massgeblichen Kriterium auch für die Entscheidung über eine Chemotherapie. Die Festlegung der Risikokategorien, wie sie bei der Konsensuskonferenz 2005 getroffen wurde, blieb im Wesentlichen unverändert (vgl. Tabelle). Zu erwähnen ist jedoch, dass der Nachweis von HER2 und die Abwesenheit von Hormonrezeptoren jeweils ein niedriges Risiko ausschliessen. Die peritumorale Gefässinvasion wird nur noch in besonders ausgeprägter Form als Risikofaktor anerkannt. Bezüglich der Hormonempfindlichkeit wurde die Terminologie jedoch dahingehend modifiziert, dass die drei Gruppen noch stärker akzentuiert wurden:

1. *Stark hormonempfindlich (vorher: hormonempfindlich):*
2. *Partiell hormonempfindlich (vorher: unsichere Hormonempfindlichkeit):*
3. *Endokrin unempfindlich:*

Kein Nachweis von Steroidhormonrezeptoren. Bei der Konsensus-Konferenz 2005 wurde erstmalig empfohlen, die HER2-Expression bei der Risikostratifizierung zu berücksichtigen. Beim diesjährigen Meeting wurde die Behandlung mit dem Antikörper gegen HER2 (Trastuzumab) ein wichtiger Bestandteil

der St. Galler Therapieempfehlungen. Die bisherigen Richtlinien zur Bestimmung der HER2-Expression behielten 2007 ihre Gültigkeit: *Beim Einsatz der Immunhistochemie gilt der Tumor als HER2-positiv, wenn die Zellen eine starke Färbung (3 plus) in mehr als 30% der Zellen aufweisen. Der Nachweis der Genamplifikation mittels FISH mit einer Ratio von mindestens 2,2 ist ebenfalls ausreichend.*

Diskutiert wurde eine weitere Feinabstimmung der Risikostratifizierung durch neue molekulargenetische Methoden und Einbringung von Forschungsergebnissen, die auf dem Gebiet der Genomics und Proteomics beim Mammakarzinom inzwischen vorliegen. So haben Untersuchungen der Genexpression von Mammakarzinomen gezeigt, dass es sich beim Mammakarzinom nicht um eine einheitliche Erkrankung handelt, sondern mindestens vier verschiedene Typen mit einem charakteristischen Muster der Genexpression existieren, wie zum Beispiel: *basaler Typ, luminaler Typ A, luminaler Typ B und HER2-positiver Typ (2)*. Es wäre möglich, dass diese vier Typen auf verschiedene Behandlungen unterschiedlich ansprechen. Einen günstigen Verlauf nehmen gemäss diesen Untersuchungen Patientinnen mit einem Tumor vom luminalen Typ A. HER2-positive Tumoren verhalten sich hingegen eher ungünstig. Ziel klinischer Studien wird sein, herauszufinden, welche Therapie für welchen Typ die beste ist.

Inzwischen gibt es etablierte molekulargenetische Methoden: Oncotype Dx™ oder MammaPrint™ zur genaueren Untersuchung des Profils der Genexpression individueller Mammakarzinome. Beide Methoden werden zurzeit in prospektiven klinischen Studien bezüglich der Risikostratifizierung und einer Korrelation mit dem Therapieansprechen getestet. Im Augenblick wird es von den Experten jedoch als zu früh angesehen, diese neuen Methoden in die Empfehlungen für die Risikoabschätzung aufzunehmen.

Behandlungsempfehlungen

Die wesentlichen Neuerungen in den Konsensusempfehlungen betrafen die Behandlungsempfehlungen mit einer zunehmenden Individualisierung der adju-

Tabelle:

Definition der Risikogruppen für Patientinnen mit primärer Brustkrebskrankung

(Änderungen seit dem Konsensus 2005 sind unterstrichen)

Risikokategorie	
Niedriges Risiko ¹	<i>Nodalnegativ und alle folgenden Charakteristiken:</i> pT ≤ 2 cm und Grade 1, ² und keine <u>starke</u> peritumorale vaskuläre Invasion, ³ und <u>ER und/oder PgR⁶ exprimiert</u> und HER2/neu weder überexprimiert noch amplifiziert, ⁴ und Alter ≥ 35 Jahre
Intermediäres Risiko ⁵	<i>Nodalnegativ und mindestens eine der folgenden Charakteristiken:</i> pT > 2 cm, oder Grade 2 bis 3, ² oder <u>starke</u> peritumorale vaskuläre Invasion, ³ oder <u>ER und PgR⁶ abwesend</u> , oder HER2/neu überexprimiert oder amplifiziert, ⁴ oder Alter < 35 Jahre <i>Nodalpositiv (1 bis 3 befallene Lymphknoten) und</i> <u>ER und/oder PgR exprimiert</u> , und HER2/neu weder überexprimiert noch amplifiziert ⁴
Hohes Risiko	<i>Nodalpositiv (1 bis 3 befallene Lymphknoten) und</i> <u>ER und PgR abwesend</u> , oder HER2/neu überexprimiert oder amplifiziert ⁴ <i>Nodalpositiv (4 oder mehr befallene Lymphknoten)</i>

(pT = Tumorgrosse am Operationspräparat bestimmt)

- Einige Mitglieder der Expertengruppe betrachten pT1a- und pT1b-Tumoren (d.h. pT < 1 cm) mit nodalnegativer Erkrankung als Niedrigrisiko-Konstellation selbst bei höherem Grading und/oder jüngeren Patientinnen.
- Histologisches und/oder nukleäres Grading.
- Starke 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.
- HER2/neu-Überexpression oder Amplifikation muss mit qualitätskontrollierten Assays untersucht werden (immunhistochemisch oder Fluoreszenz-in-situ-Hybridisation [FISH]).
- Zu beachten, dass die Intermediärrisiko-Kategorie sowohl nodalnegative als auch nodalpositive (= 1 bis 3 befallene Lymphknoten) Erkrankungen umfasst.
- Einige Fälle, wie das medulläre und das apokrine Karzinom, können auch bei fehlender Hormonrezeptorexpression als niedriges Risiko eingestuft werden.

vanten Therapie durch den wachsenden Einsatz zielgerichteter Behandlungsmöglichkeiten. Dies betrifft insbesondere die Miteinbeziehung von Trastuzumab in die Behandlung von Patientinnen mit HER2-positiven Tumoren.

Adjuvante endokrine Therapie

Prämenopausale Situation

Bei prämenopausalen Patientinnen mit hormonabhängiger Erkrankung reduziert Tamoxifen das Rückfallrisiko um zirka 40%. Der zusätzliche Nutzen einer Unterdrückung der Ovarialfunktion (OFS) ist weiterhin unklar und wird derzeit in grossen klinischen Studien, beispielsweise der SOFT-Studie der IBCSG, geprüft. Ob Aromatasehemmer in gleicher Weise wie bei postmenopausalen Frauen eine weitere Reduktion des Rückfallrisikos erzeugen, wird ebenfalls zurzeit in der IBCSG-Studie TEXT unter-

sucht. Laut K.I. Pritchard, Toronto/Kanada, zeigt eine Metaanalyse von Studien mit prämenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom einen zusätzlichen Effekt der ovariellen Suppression (3). *Gemäss Konsensusempfehlung 2007 werden sowohl die antiendokrine Behandlung prämenopausaler Patientinnen mit Tamoxifen alleine, als auch die Kombination von Tamoxifen mit der ovariellen Suppression als Standardbehandlung anerkannt.* Anerkannte Methoden der ovariellen Suppression sind die medikamentöse Behandlung mit LHRH-Analoga und die Ovarektomie. Eine Bestrahlung der Ovarien wird nicht mehr empfohlen.

Weiterhin unklar ist die Dauer der ovariellen Suppression. Eine Mehrheit der Experten sah bei nodalpositiven Patientinnen und bei HER2-positiven Tumoren die Indikation für eine Verlängerung der

	ER++ (stark hormonempfindlich)	ER+ (partiell hormonempfindlich)	ER-
HER2+	ET+ Trastuzumab^a + CT	ET+ Trastuzumab^a + CT	Trastuzumab^a + CT
HER2-	ET ± CT (entsprechend Risikokategorie)	ET ± CT (entsprechend Risikokategorie)	CT

Abbildung: Auswahl der Behandlungsmodalitäten 2007

ET = endokrine Therapie; CT = Chemotherapie; ER = Östrogenrezeptor

^aTrastuzumab sollte nicht bei Patientinnen mit Tumoren < 1cm Grösse und ohne nodulären Befall als Standard angesehen werden. Insbesondere dann nicht, wenn der Tumor stark oder partiell hormonempfindlich ist.

ovariellen Suppression von bisher zwei auf fünf Jahre. Weiterhin besteht Einigkeit darüber, dass eher eine sequenzielle Gabe der ovariell supprimierenden Therapie nach der Chemotherapie erfolgen sollte, es sei denn, die Patientin hat Kinderwunsch. In dieser Situation würde die ovarielle Suppression die Ovarien vor der Chemotherapie schützen. Die Anwendung von Aromatasehemmern in Kombination mit OFS wird nur bei Kontraindikationen für Tamoxifen als Therapieoption bei der prämenopausalen Frau anerkannt. Die Ergebnisse der laufenden IBCSG-Studien müssen abgewartet werden.

Postmenopausale Situation

Viele klinische Studien belegen, dass Aromatasehemmer ein wesentlicher Bestandteil der antihormonellen Therapie bei postmenopausalen Patientinnen sind (4). Dennoch hält das Expertengremium eine alleinige fünfjährige Behandlung mit Tamoxifen weiterhin für eine mögliche Option zur antihormonellen adjuvanten Therapie. Ob dies nur für Patientinnen mit niedrigem Risiko zutrifft, wurde von den Experten nicht einheitlich entschieden. Auch war nur eine geringe Mehrheit überzeugt davon, dass Hochrisikopatientinnen und insbesondere solche mit HER2-positiven Tumoren von Anfang an mit einem Aromatasehemmer behandelt werden sollten, da die Subgruppenanalysen der entsprechenden klinischen Studien zu kontroversen Er-

gebnissen führen. Die sequenzielle Therapie mit einem Switch von Tamoxifen auf einen Aromatasehemmer nach zwei bis drei Jahren wurde von der grossen Mehrheit der Experten (89%) befürwortet (5). Ebenfalls wurde die Fortführung der Therapie mit einem Aromatasehemmer nach fünf Jahren Tamoxifen-Therapie bei nodalpositiven Patientinnen und bei HER2-positiven Tumoren mehrheitlich empfohlen (6). Die optimale Behandlungsdauer wurde von den Experten derzeit bei fünf bis zehn Jahren gesehen. Laufende klinische Studien werden mehr Aufschluss geben.

Trastuzumab und adjuvante Chemotherapie

Beim Konsensus-Meeting 2005 sind bezüglich Trastuzumab einige Fragen offen geblieben. So gab es damals noch keine Daten zum Langzeitüberleben der mit Trastuzumab behandelten Patientinnen. Inzwischen zeigt eine Zwischenauswertung der HERA-Studie (7) nach drei Jahren einen signifikanten absoluten Überlebensvorteil von 2,7% bei den mit Trastuzumab über ein Jahr adjuvant behandelten Patientinnen mit HER2-positiven Tumoren. Trotz hoher Kosten hat die Behandlung mit Trastuzumab damit nun einen festen Platz in der adjuvanten Therapie, was auch für die individualisierte Therapieplanung eine Rolle spielt. Die Planung der adjuvanten Nachbehandlung hängt gemäss Konsensus 2007 we-

sentlich von zwei Fragen ab (siehe Abbildung) und entspricht einem «2-mal-2-Marker-Modell»:

1. Bildet der Tumor Hormonrezeptoren?
2. Sind die Tumorzellen HER2-positiv?

Alle Patientinnen mit HER2-positiven Tumoren erhalten bei fehlenden Kontraindikationen Trastuzumab. So behandelte Patientinnen sollten – wegen fehlender klinischer Studien, die Trastuzumab ohne eine zusätzliche Chemotherapie prüfen – vorher oder simultan auch eine Chemotherapie erhalten. 2005 blieben die Fragen offen, ob die Therapie mit Trastuzumab simultan oder sequenziell mit der Chemotherapie verabreicht werden soll und welche Behandlungsdauer die beste ist. Diese Fragen können auch jetzt mit den laufenden Studien noch nicht sicher beantwortet werden. Das Expertengremium empfiehlt mehrheitlich eine sequenzielle Behandlung gemäss der HERA-Studie. Auch eine gleichzeitige Gabe von Taxanen und Trastuzumab ist möglich. Die Behandlung mit Anthrazyklinen sollte jedoch unbedingt sequenziell erfolgen. Eine grosse Mehrheit der Experten würde über ein Jahr behandeln, da noch keine ausreichenden Daten für eine zweijährige Behandlung vorliegen. Interessant sind die ersten Ergebnisse der FinHer-Studie, bei der die Patientinnen nur insgesamt neun Wochen jeweils wöchentlich mit Trastuzumab behandelt werden. Auch diese Studie zeigt eine Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (8). Wegen der zu kleinen Patientenzahl konnte keine Empfehlung für das Behandlungsschema gemäss FinHer-Studie ausgesprochen werden.

Es wurde diskutiert, ob Patientinnen mit HER2-positiven Tumoren eine Anthrazyklin-haltige Therapie erhalten sollen. Vor der Trastuzumab-Ära war gezeigt worden, dass die Gabe des Epirubicin-haltigen CEF-Schemas verglichen mit CMF zu einer Verbesserung des krankheitsfreien und Langzeitüberlebens bei Patientinnen mit HER2-positiven Tumoren führt. Unter Hinzunahme von Trastuzumab zeigt die zweite Interimsanalyse der BCIRG-006-Studie ein ähnlich langes krankheitsfreies Überleben bei Patientinnen, die mit dem Anthrazyklin-haltigen Schema AC-TH (Doxorubicin, Cyclophosphamid, Docetaxel und Trastuzu-

mab) oder mit dem Anthrazyklin-freien Regime TCH (Docetaxel, Platinsalz und Trastuzumab) behandelt wurden. Die kardiale Toxizität ist bei dieser Studie im Anthrazyklinarm jedoch deutlich höher. Das kardiale Risiko ist gemäss HERA-Studie bei sequenzieller Gabe als gering einzustufen. Bei Hormonrezeptor-negativen, HER2-positiven Tumoren empfiehlt daher eine grosse Mehrheit des Expertengremiums die Anthrazyklingabe. Eine mit der Chemotherapie parallele Trastuzumab-Behandlung wird von einer kleineren Mehrheit der Experten befürwortet. Bei einer Herzinsuffizienz mit einer LVEF von < 50% sollte die Gabe von Trastuzumab jedoch möglichst vermieden werden.

Gemäss dem «2-mal-2-Marker-Modell» (Abbildung) erhalten alle Hormonrezeptor-negativen Patientinnen eine Chemotherapie entsprechend der HER2-Expression mit oder ohne Trastuzumab. Ob alle Patientinnen mit hormonunempfindlichen Tumoren mit Taxanen behandelt werden sollen, wurde kontrovers diskutiert und kein Konsensus gefunden. Akzeptierte Schemata sind Kombinationen von 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid und einem Anthrazyklin wie CAF/CEF und FAC/FEC oder genannte Schemata +/- 5-FU, sequenziell gefolgt von einem Taxan wie AC > T oder TAC. Wegen ungenügender Datenlage wurden höhere Dosierungen oder Dosisdichte nicht als Standard akzeptiert. Man war sich einig, dass die adjuvante Therapie bei Hormonrezeptor-negativen Patientinnen zügig begonnen werden sollte. CMF ist bei Hormonrezeptor-negativen Tumoren kein anerkanntes Schema mehr und sollte nur noch bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Tumoren angewendet werden.

Nur noch bei Patientinnen mit HER2-negativen Tumoren, die aber hoch oder partiell hormonempfindlich sind, wird gemäss Konsensus 2007 die Entscheidung über eine Chemotherapie entsprechend der üblichen Risikostratifizierung getroffen (Abbildung, Tabelle).

Lapatinib

Bei der Konsensus-Konferenz 2007 wurden neben der Erstellung von gewissen Richtlinien für die adjuvante Behandlung des frühen Mammakarzinoms auch Stu-

dien mit neuen Medikamenten, die bisher in der fortgeschrittenen, metastasierten Situation eingesetzt werden, vorgestellt. Diese Neuentwicklungen sind potenzielle Kandidaten für den zukünftigen Einsatz bei der adjuvanten Therapie. Hervorzuheben sind dabei erste Ergebnisse mit dem neuen «small molecule» und Tyrosinkinaseinhibitor Lapatinib. Lapatinib blockiert die Tyrosinkinasen ErbB1 und ErbB2, die ebenfalls der HER-Familie angehören, und ist deshalb auch bei HER-2-positiven Tumorzellen wirksam. Bei der Zulassungs-Phase-III-Studie wurde Lapatinib in Kombination mit Capecitabine bei Frauen mit Trastuzumab-resistentem metastasiertem Mammakarzinom eingesetzt und mit einer Capecitabine-Monotherapie verglichen (9). Diese Studie hatte – mit einer fast verdoppelten Zeit bis zur Tumorprogression – ein beeindruckendes Ergebnis gezeigt. Da Lapatinib synergistisch mit Trastuzumab den HER2-Rezeptor an jeweils unterschiedlichen Stellen blockiert, könnten die Substanzen auch synergistisch wirksam sein, was zurzeit in der ALLTO-Studie geprüft wird. Diese Studie vergleicht bei Patientinnen mit HER2-überexprimierendem frühem Mammakarzinom die Wirksamkeit von Lapatinib jeweils alleine, in Kombination oder in Sequenz mit Trastuzumab.

Die fortschreitende Entwicklung von zielgerichteten Therapien des Mammakarzinoms auch in der adjuvanten Situation wird das zentrale Thema der zukünftigen St. Gallen-Konsensus-Konferenzen sein, da immer mehr dieser Substanzen verfügbar sein werden. ▲



Professor Dr. med. Ursula Kapp
(Korrespondenzadresse)
Tumorzentrum ZeTuP St. Gallen
und Chur
Rorschacherstrasse 150
9006 St. Gallen
Tel. 071-243 00 43
E-Mail: ukapp@sg.zetup.ch



Dr. med. Gregor Fürstenberger
Tumorzentrum ZeTuP St. Gallen
und Chur
Masanserstrasse 2
7000 Chur
E-Mail: gfuerstenberger@gr.zetup.ch



Professor Dr. med. Beat Thürlimann
Senologiezentrum Ostschweiz
Kantonsspital
9007 St. Gallen

Quellen:

1. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ: Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007; 18: 1133–1144.
2. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al.: Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *PNAS* 2001; 98:10869–10874.
3. Klijn JGM, Blamey RW, Boccardo F, et al.: Combined Tamoxifen and Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH) Agonist Versus LHRH Agonist Alone in Premenopausal Advanced Breast Cancer: A Meta-Analysis of Four Randomized Trials. *J Clin Oncol*; 2001, 19(2): 343–353.
4. Smith IE and Dowsett M: Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 2431–2442.
5. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. (Intergroup Exemestane Study): A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350 (11): 1081–1092.
6. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al.: 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.
7. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, et al.: Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16): 1659–1672.
8. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, et al. (FinHer Study Investigators): Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354(8): 809–820.
9. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, et al.: Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355(26): 2733–2743.