

# Die Primärbehandlung des frühen Mammakarzinoms

## Internationale Konsensus-Konferenz St. Gallen 2009

An der II. St. Galler Konferenz wurden die Richtlinien zur adjuvanten Therapie des frühen Mammakarzinoms aktualisiert. Im Vordergrund stand erneut die zielgerichtete adjuvante systemische Behandlung in Abhängigkeit von prädiktiven Markern. Die Schwellenwerte zur Indikationsstellung wurden separat für die verschiedenen Behandlungsmodalitäten und in Abhängigkeit von diversen Kriterien festgelegt.

FLORIAN OTTO, GREGOR FÜRSTENBERGER, HANS-JÖRG SENN



Florian Otto



Gregor Fürstenberger



Hans-Jörg Senn

Die Konferenz im März 2009 konnte mit mehr als 4800 Experten aus 101 Ländern zum wiederholten Mal in Folge einen Teilnehmerrekord ausweisen. Dies weist auf die weiterhin hohe Aktualität des Themas hin, bedingt durch eine ständige Erweiterung des Kenntnisstandes und das Vorliegen neuer Studienergebnisse sowie die Ausweitung des diagnostischen und therapeutischen Armamentariums.

Die seit 1978 regelmässig stattfindende St. Galler Konsensus-Konferenz dient dazu, die Erkenntnisse klinischer Studien und die Meinung von Experten zur Bewertung der Ergebnisse zu verbinden und die Resultate auf die Therapie des frühen Mammakarzinoms ausserhalb klinischer Studien zu übertragen. Im ersten Teil der diesjährigen Konferenz wurden dazu die Ergebnisse der neuesten klinischen Studien in wissenschaftlichen Vorträgen zusammengefasst. In einem zweiten Teil kam ein internationales Gremium von 43 Brustkrebsexperten zur Konsensfindung zusammen. Fragen, die diesen Sachverständigen bereits vor der Konferenz vorgelegt worden waren, wurden vor dem Plenum diskutiert. Im Anschluss stimmten die Experten, elektronisch und für alle Kongressteilnehmer sichtbar, über die Antworten ab. Auf Grundlage dieser elektronischen Abstimmungsergebnisse erstellte dann ein engerer Kreis von Experten eine schriftliche Abfassung der Konsensergebnisse. Diese wurden nach Durchlaufen des Peer-Review-Prozesses in der gemeinsamen offiziellen Zeitschrift der European Society for Medical Oncology und der Japanese Society of Medical Oncology veröffentlicht (1).

Im Folgenden wird ein Überblick über die Empfehlungen von 2009 gegeben.

### Lokoregionäre Therapie

Das Expertengremium beschäftigte sich mit den Fragen der chirurgischen Ränder, der Indikation zur Sentinel-Lymphknoten-Biopsie sowie der Rolle der prophylaktischen Mastektomie. Eine Re-Exzision wurde als zwingend angesehen, sofern bei invasivem Karzinom oder DCIS Tumorzellen am Resektionsrand nachweisbar sind, nicht jedoch bei lobulären Carcinoma in situ (LCIS). Chirurgische Vorgehensweisen, die eine «wide excision» mit befriedigendem Ergebnis (onkoplastische Chirurgie) erlauben, wurden ebenfalls befürwortet. Eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie wurde als Standard erachtet bei klinisch negativer Axilla. Eine Axilladisektion sollte bei allen Patientinnen mit negativem Sentinel-Lymphknoten und ausgewählten Patientinnen mit lediglich mikroskopischem oder Einzelzellularbefall vermieden werden. Derzeit besteht ein Trend zu vermehrter Anwendung der prophylaktischen kontralateralen Mastektomie, obwohl diese nicht mit einem nachgewiesenen Überlebensvorteil assoziiert ist.

Eine Bestrahlung nach lokaler Exzision eines DCIS wurde vom Expertengremium als Standard angesehen, wobei ein Verzicht bei älteren Patientinnen und solchen mit «low grade-DCIS» und freien Resektionsrändern erwogen werden kann. Nach Mastektomie wegen eines invasiven Mammakarzinoms sollte bei Befall von 4 oder mehr axillären Lymphknoten eine Strahlentherapie erfolgen, bei Befall von 1 bis 3 Lymphknoten nur bei jungen Patientinnen oder solchen mit zusätzlichen Risikofaktoren. Die Mehrheit des Gremiums sah eine akzelerierte Bestrahlung bei Patientinnen über 60 Jahre und fehlenden Risikofaktoren nach brusterhaltender Chirurgie als akzeptable Möglichkeit an. Eine alleinige antihormonelle Behand-

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

### Wahl der adjuvanten Therapie

#### Schwellenwerte zur Indikationsstellung

Das zunehmende Wissen um verschiedene Tumortypen, die der Heterogenität der Erkrankung zugrunde liegen, eröffnet die Möglichkeit, die Wahl der adjuvanten Behandlung zu verfeinern. Klinische Studien sind zur Identifikation effektiver Behandlungsverfahren zwar sehr hilfreich, werden der Auswahl der adjuvanten Therapie im individuellen Fall jedoch nicht gerecht. So ist beispielsweise die lokale Krankheitskontrolle im Schnitt zur Verbesserung der Überlebenszeit – insbesondere bei Patientinnen mit niedrigem Risiko – wichtig. Sie spielt allerdings bei Patientinnen mit hohem Risiko nur eine untergeordnete Rolle, da das Risiko für Fernmetastasen den Krankheitsverlauf bestimmt. Ähnlich verhält es sich mit der adjuvanten Chemotherapie, die im Durchschnitt auch bei hormonempfindlicher Erkrankung die Chancen verbessert. Trotzdem können mithilfe von konventionellen pathologischen oder Multigenanalysen Untergruppen von Patientinnen definiert werden, die kaum oder überhaupt nicht von einer Chemotherapie profitieren würden. Entsprechend muss in der individuellen Versorgung für jede Therapiemodalität abgewogen werden, ob sie angewendet werden sollte oder eben nicht.

Das Expertengremium hat nun eine im Vergleich zu den letzten Richtlinien grundlegend geänderte Vorgehensweise eingeführt, um auf der Basis der Patientinnen- und Tumorcharakteristika zu einer individuellen Therapieempfehlung zu gelangen (2). So sollen die klinischen Entscheidungen zur adjuvanten systemischen Therapie des frühen Brustkrebses zu drei Fragen Stellung beziehen:

1. Was rechtfertigt eine endokrine Therapie?
2. Was rechtfertigt eine Anti-HER2-Therapie?
3. Was rechtfertigt eine Chemotherapie?

Da diese Entscheidungen auf sehr unterschiedlichen Kriterien beruhen, wurde

Tabelle 1:  
Schwellenwerte für Therapiemodalitäten<sup>1</sup>

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

- 1 Die meisten Faktoren sind kontinuierlicher Natur, auf irgendeinem Niveau muss jedoch eine binäre Entscheidung getroffen werden.
- 2 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. Wenn der Tumor allerdings hormonempfindlich ist, sollte eine antihormonelle Therapie erwogen werden.
- 3 ASCO/CAP-Definition der HER2-Positivität: > 30% intensive und vollständige Anfärbung in der Immunhistochemie (IHC) oder Fluoreszenz-In-situ-Hybridisierung (FISH) > 2,2-fach.
- 4 Medulläre, apokrine und adenoid-zystische Karzinome müssen nicht chemotherapiert werden aufgrund des niedrigen Risikos trotz eines tripel-negativen Befundes (vorausgesetzt, es bestehen kein axillärer Lymphknotenbefall oder andere Anzeichen eines erhöhten Metastasierungsrisikos).

der bisherige Ansatz verworfen, eine einzige Risikoeinstufung und getrennte Therapieempfehlungen vorzunehmen. Der neuste Therapiealgorithmus ist in Tabelle 1 zusammengefasst.

#### Antihormonelle Therapie

Das Expertengremium sprach sich für die Anwendung einer antihormonellen Behandlung in praktisch allen Fällen mit nachweisbarem ER (Östrogenrezeptor) aus. Fälle mit Nachweis von PgR (Progesteronrezeptor) ohne nachweisbaren ER sollten infrage gestellt und erneut pathologisch untersucht werden (3). Die in früheren Richtlinien erstellten Kategorien «stark hormonempfindlich» und «fraglich hormonempfindlich» dienen nicht mehr zur Indikationsstellung für eine antihormonelle Therapie, sondern zur Selektion von Patientinnen mit ER-positiver Erkrankung für eine zusätzliche Chemotherapie.

Das Gremium sah Tamoxifen oder Tamoxifen in Verbindung mit einer Suppression der Ovarialfunktion als Standard der endokrinen Therapie bei prämenopausalen Patientinnen an. Eine alleinige Ovarialablation oder -funktionssuppression sollte nur unter aussergewöhnlichen Umständen den Anwendung finden. Aromataseinhi-

bitoren als Monotherapie sind in der Prämenopause kontraindiziert, in Kombination mit einer Ovarialsuppression jedoch eine Alternative bei Kontraindikationen gegen Tamoxifen (4). Die pharmakogenetische Bestimmung des Tamoxifenmetabolismus (CYP2D6) sei zur Routineanwendung noch nicht bereit, befand die Mehrheit der Experten (5).

Bei postmenopausalen Patientinnen sollte nach Ansicht des Gremiums ein Aromataseinhibitor Teil der antihormonellen Standardtherapie bei ER-positiven Tumoren darstellen, auch wenn für bestimmte Patientinnen eine alleinige Tamoxifenbehandlung adäquat sein könnte. Über die Frage der Dauer der Aromatasehemmertherapie war das Gremium geteilter Ansicht, wobei derzeit noch keine Sicherheitsdaten zur Anwendung über fünf Jahre hinaus vorliegen. Die Mehrheit der Experten gab einer «Up-front-Behandlung» mit Aromatasehemmern den Vorzug, speziell bei Fällen mit erhöhtem Rezidivrisiko (6, 7).

#### Anti-HER2-Therapie

Die Kriterien für eine Anti-HER2-Therapie wurden durch eine gemeinsame Arbeitsgruppe der American Society of Clinical Oncology (ASCO) und des College

of American Pathologists (CAP) erarbeitet (8). HER2-positive Mammakarzinome weisen entweder eine einheitliche und intensive Anfärbung von mindestens 30% 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 Dauer der adjuvanten Anti-HER2-Therapie bleibt weiterhin bei einem Jahr. Ergebnisse von Studien, die eine verkürzte oder eine auf zwei Jahre verlängerte Behandlung mit diesem Standard vergleichen, stehen derzeit noch aus. Interessanterweise erachtete die Mehrheit des Gremiums eine Anti-HER2-Therapie in Kombination mit einer antihormonellen Therapie, jedoch ohne Chemotherapie in ausgewählten Fällen auch ohne Evidenz aus klinischen Studien für erwägenswert. 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 Gruppe (9).

### Adjuvante Chemotherapie

Die Indikation für eine adjuvante Chemotherapie bei Patientinnen mit tripel-negativen Tumoren (bei denen die Optionen für eine adjuvante Therapie im Wesentlichen auf Chemotherapie beschränkt sind und bei denen zumeist ein erhöhtes Risiko besteht) sowie bei Patientinnen mit HER2-positiven invasiven Karzinomen war unbestritten. Schwieriger ist die Entscheidung bei Patientinnen mit ER-positiven, HER2-negativen Tumoren. Die Faktoren, die in diesen Fällen zur Entscheidung herangezogen werden sollen, sind in *Tabelle 2* aufgelistet. Proliferationsmarker, prozentualer Anteil ER-positiver Zellen und pathologischer Malignitätsgrad stellen die wesentlichen Kriterien dar. Zusätzlich können genomisches Grading und validierte Multigenassays zur Entscheidungsfindung herangezogen werden. Über die Definition von Standard-Chemotherapie-Regime zur adjuvanten Behandlung wurde keine Einigung erzielt. Unter anderen wurden Kombinationen aus Docetaxel und Cyclophosphamid sowie dosisdichtes Doxorubicin/Cyclophosphamid, dem Paclitaxel folgt, als Standardprotokolle angesehen.

Tabelle 2:

### Chemoendokrine Therapie bei Patientinnen mit ER-positiver, HER2-negativer Erkrankung

	Relative Indikation für chemoendokrine Therapie	Faktoren, die bei der Therapiewahl keine Rolle spielen	Relative Indikation für alleinige anti-hormonelle Therapie
<b>Klinisch-pathologische Merkmale</b>			
ER und PgR	Niedrige Expression von ER und PgR		Hohe Expression von ER und PgR
Histologischer Grad	Grad 3	Grad 2	Grad 1
Proliferation <sup>1</sup>	Hoch	Mittel	Niedrig
Lymphknotenbefall	4 oder mehr	1 bis 3	Kein
Peritumorale Gefässinfiltration	Ausgeprägt		Nicht nachweisbar
Primärtumorgrösse	> 5 cm	2,1–5 cm	≤ 2 cm
Patientinnenwunsch	Anwendung aller verfügbarer Therapien		Vermeidung von Chemotherapie-Nebenwirkungen
<b>Multigenassay</b>			
Gen-Signatur <sup>2</sup>	High score	Intermediate score	Low score

<sup>1</sup> 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.  
<sup>2</sup> Das Expertengremium war sich darüber einig, dass validierte Multi-Gen-Tests zur Entscheidung über eine Chemotherapie in solchen Fällen sinnvoll sein könnten, in denen die Anwendung der konventionellen Marker eine Unsicherheit bestehen lässt.

### Neoadjuvante systemische Therapien

Neoadjuvante Therapien wurden primär zum Erzielen brusterhaltender Eingriffe als gerechtfertigt angesehen. In dieser Indikation sollten Therapieprotokolle ein Taxan, ein Anthrazyklin sowie, bei HER2-positiver Erkrankung, ein Anti-HER2-Medikament enthalten. Eine neoadjuvante alleinige antihormonelle Therapie wurde für postmenopausale Patientinnen mit stark hormonempfindlichen Tumoren als angemessen beurteilt. Eine solche Behandlung sollte für 6 bis 8 Monate oder bis zum besten Tumoransprechen angesetzt werden.

### Fertilität

Eine Schwangerschaft nach Diagnose eines Mammakarzinoms beeinträchtigt die Prognose nicht. Frauen sollten über die Optionen der Fruchtbarkeitserhaltung aufgeklärt werden. Obwohl GnRH-Agonisten gelegentlich Anwendung finden, erachtete das Gremium keine derzeit verfügbare Methode zur Erhaltung der Fruchtbarkeit nach Chemotherapie für nachgewiesenermassen sinnvoll.

### Bisphosphonate

Das Gremium erachtete eine routinemässige Anwendung von Bisphosphonaten bei Frauen mit normaler Knochendichte unter adjuvanter antihormoneller Therapie für nicht indiziert – trotz interessanter Hinweise auf einen Schutz des Skeletts gegen Demineralisation und Tumorbefall durch diese Medikamente.

### Brustkrebs bei Männern

Das Expertengremium erachtete Tamoxifen als Therapiestandard zur adjuvanten Behandlung von Männern mit Brustkrebs als weiterhin gültigen Therapiestandard und befürwortete *nicht* die Anwendung von Aromatasehemmern in dieser Situation. ▲

Prof. Dr. med. Florian Otto  
 (Korrespondenzadresse)  
 Tumor- und Brustzentrum ZeTuP  
 Rorschacherstrasse 150  
 9006 St. Gallen  
 E-Mail: florian.otto@zetup.ch

Dr. med. Gregor Fürstenberger  
 Tumorzentrum ZeTuP Chur  
 Masanserstrasse 2  
 7000 Chur

Prof. Dr. med. Hans-Jörg Senn  
 Tumor- und Brustzentrum ZeTuP  
 Rorschacherstrasse 150  
 9006 St. Gallen

### Quellen:

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. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann 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.
  3. 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.
  4. 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.
  5. Ntukidem NI, Nguyen AT, Steams V et al.: Estrogen receptor genotypes, menopausal status, and the lipid effects of tamoxifen. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 702–710.
  6. Forbes JF, Cuzick J et al. (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination [ATAC] Trialists' Group): Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100 months analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008, 9: 45–53.
  7. Mouridsen HT, Giobbie-Hurder A, Mauriac L et al.: BIG 1-98: a randomized double-blind phase III study evaluating letrozole and tamoxifen given in sequence as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. In: SABCS, San Antonio/TX. 2008, abstr 13.
  8. Wolff A, Hammond ME, Schwartz JN et al.: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 118–145.
  9. 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 (in Druck).
-