

St. Gallen International Consensus Guidelines 2021

Zusammenfassung der Neuerungen zur Therapie des frühen Mammakarzinoms

Unter dem Motto «Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer» konzentrierte sich die 17. Internationale St-Galler-Brustkrebs-Konsensuskonferenz 2021 auf massgeschneiderte Therapien des frühen Mammakarzinoms. Dieser Artikel fasst die zentralen Aspekte und wichtigen Neuerungen zusammen.

MARKUS NIEMEYER UND KOLLEGEN

SZO 2021; 5: 40–44.



Markus Niemeyer

Die Möglichkeiten für eine immer stärker individualisierte Brustkrebstherapie erfordern eine kontinuierliche Feinjustierung der Therapiestandards. Unter dieser Prämisse fand im Rahmen der 17. St. Gallen International Breast Cancer Conference die zweitägige Konsensuskonferenz mit 59 Experten aus 25 Ländern statt – mit dem Ziel, einen internationalen Konsens bezüglich der aktuellen Therapieempfehlungen herzustellen. Erstmals wurde diese Konferenz aufgrund der SARS-CoV-2-Pandemie als virtueller Livestream abgehalten. In diesem Zuge waren die rund 3500 Teilnehmer erstmalig auch an der Vorbereitung der Konsensusfragen sowie an ausgewählten Abstimmungen beteiligt.

Das übergeordnete Ziel war, die Behandlung des frühen Mammakarzinoms stärker an der individuellen Situation der Patientinnen auszurichten und dabei chirurgische, strahlentherapeutische und systemische Behandlungsansätze in ein Therapiekonzept zu integrieren. Im Fokus stand dabei das Anliegen, den Patientinnen mehrheitlich eine therapeutische Dees-

kalation zu ermöglichen, aber für spezifische Risikogruppen eine Behandlungseskalation zu definieren. Deshalb bestand vor allem Interesse an:

- Empfehlungen zu Gensignaturtests
- massgeschneiderten Ansätzen für die Axillachirurgie
- strahlentherapeutischen Neuentwicklungen
- den veränderten Entscheidungsprozessen bei der Auswahl chirurgischer und systemischer Therapien nach neoadjuvanter Behandlung.

Als neue Themen kamen hinzu:

- die Herausforderungen des oligometastatischen Brustkrebses
- Fragen der Nachsorge.

Testung von Risikogruppen auf eine potenzielle Keimbahnmutation

Eingehend diskutiert wurde die Analyse zur Identifizierung einer genetischen Prädisposition für Brustkrebs. Die Panelisten stimmten überein (zu 78%), dass den Patientinnen bei einem errechneten Risiko für eine Keimbahnmutation von mehr als 10% eine Genanalyse angeboten werden sollte. Hierzu wurde festgehalten, dass die Keimbahnanalyse ein etablierter Standard ist. Das Panel empfahl zwar keine generelle Genanalyse aller Patientinnen, jedoch favorisierte eine zunehmende Zahl der Panelisten eine Genanalyse von Patientinnen, die jünger als 65 Jahre sind.

Im Detail empfahlen 67% der Panelisten, neben den bekannten Risikogenen BRCA1/2 auch ATM, BARD1, BRIP1, CDH1, CHEK2, NBN, PALB2, PTEN, STK11, RAD51C/RAD51D und TP53 zu testen. Diskutiert wurden unter anderem die daraus resultierenden klinischen Szenarien. So empfahlen die Panelisten

Merkpunkte

- **In der lokoregionalen Therapie** tendiert die Konsensuskonferenz zu einer Reduktion der chirurgischen Radikalität insbesondere in Bezug auf die Axilla.
- **In der Radiotherapie** wird die moderate Hypofraktionierung in vielen klinischen Situationen als geeignete Bestrahlungsart angesehen.
- **Die Multigenexpressionsanalyse am Tumorgewebe** wird bei spezifischen Patientinnengruppen zunehmend als relevantes Kriterium der Therapieentscheidung anerkannt.
- **In der systemischen Behandlung** konnten die Therapiealgorithmen durch die Einbeziehung neuer Optionen verfeinert werden.
- **Bei der Oligometastasierung** wird ein kuratives Konzept systemischer und lokaler Therapien favorisiert.

bei einer BRCA1-, BRCA2- oder PALB2-Mutation in Abhängigkeit vom Alter der Patientin eine risikoreduzierende bilaterale Mastektomie (ca. 85% bzw. 46% bei einer 40- bzw. 60-jährigen Frau), wobei bei einer PALB2-Mutation nur die Hälfte der Panelisten eine prophylaktische Mastektomie als gerechtfertigt ansah. Insgesamt wurde der präventive Nutzen einer PALB2-Mutationsanalyse als weniger hoch angesehen. Für BARD1-, CHEK2-, CDH1- oder TP53-Mutationen empfahlen etwa zwei Drittel der Panelisten eine intensiviertere Überwachung mit Magnetresonanztomografie (MRT) für eine 40-jährige Patientin, bei Mutationen in den Niedrigrisikogenen ATM, BRIP1, NF1, RAD51C, RAD51D, FRANCC oder STK11 eine intensiviertere Früherkennung (zu 50%) oder, bei einer 60-jährigen Frau, eine Routineüberwachung der Brust (62% der Panelisten).

Bestimmung von Prognosefaktoren am Tumorgewebe

Allgemein unterstützt wurde die Genexpressionsanalyse am Tumorgewebe bei spezifischen Patientengruppen. So können Multigensignaturen beim frühen östrogenrezeptorpositiven (ER-positiv) und humanen epidermalen wachstumsfaktorrezeptor-2-negativen (HER2-negativ) Mammakarzinom in Abhängigkeit weiterer Parameter die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie unterstützen (Votum für die Genexpressionsanalyse an Stanzbiopsien: 74%). Jedoch sollten Multigensignaturen laut Mehrheitsvotum keine Grundlage für die Entscheidung sein, inwieweit eine Bestrahlung der Lymphabflusswege (92%) oder der Thoraxwand indiziert ist (89%) oder ob bei einem brusterhaltend operierten Mammakarzinom auf eine Strahlentherapie verzichtet werden kann (84%). Es handelt sich bisher lediglich um ein Tool zur Abschätzung des Nutzens einer adjuvanten oder neoadjuvanten Chemotherapie. Da hohe Ki-67-Expressionsraten mit Hormonrezeptor-(HR-)Negativität, HER2-Expression und ungünstiger Prognose korrelieren (1), befanden 61% der Panelisten, dass im klinischen Alltag bei allen Patientinnen mit frühem ER-positivem/HER2-negativem Mammakarzinom eine routinemässige Ki-67-Bestimmung durchgeführt werden sollte. Mehrheitlich befand das Panel, dass beim frühen tripelnegativen Mammakarzinom (negativ für ER, Progesteronrezeptor [PR] und HER2) unter systemischer Behandlung bisher weder eine Bestimmung des Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) und seines Liganden PD-L1 (93% der Panelisten) noch eine Befundung der tumorinfiltrierenden Lymphozyten angezeigt ist (61% der Panelisten).

Lokoregionale Therapien

Fokus: Axilläre Lymphknotendissektion

Weiterhin wurden verschiedene Themen zur lokoregionalen Therapie unter dem Credo diskutiert,

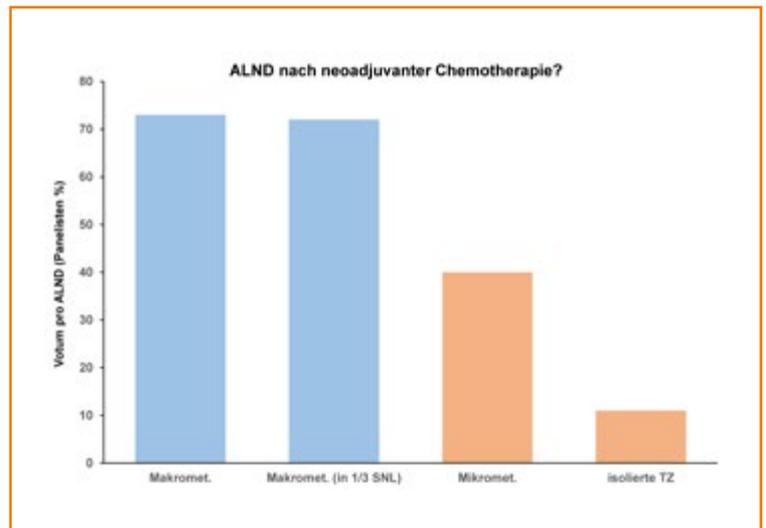


Abb. 1: Konsensusfrage: «Unter welchen Umständen wird eine Indikation für eine axilläre Lymphknotendissektion (ALND) nach neoadjuvanter Chemotherapie befürwortet?».

(Makromet.: Makrometastase [> 2 mm]; SNL: Sentinel-Lymphknoten; Mikromet.: Mikrometastase [≤ 2 mm]; isolierte TZ: Tumorzelle).

chirurgische Radikalität, wenn möglich, zu minimieren. Insbesondere lag der Fokus auf dem Bestreben, durch massgeschneiderte Therapien die Notwendigkeit für eine axilläre Lymphknotendissektion (ALND) zu reduzieren, insbesondere nach Konversion initial positiver zu in der Bildgebung unauffälligen axillären Lymphknoten.

Makrometastasen (> 2 mm, in Sentinel- oder biopsierten/markierten Lymphknoten) stellen nach übereinstimmendem Votum eine ALND-Indikation dar (73% der Panelisten). Die Mehrheit des Panels stimmte für eine ALND-Indikation nach neoadjuvanter Chemotherapie, auch wenn nur 1 von 3 Sentinel-Lymphknoten befallen ist (72%). Im Falle von Mikrometastasen nach primärer systemischer Therapie (≤ 2 mm) oder isolierten Tumorzellen (ypN0[i+]) im Sentinel-Lymphknoten votierten dagegen 60% respektive 89% für einen ALND-Verzicht (Abbildung 1).

Die Panelisten diskutierten weitere Situationen, in denen die Bestrahlung der Axilla eine ALND ersetzen kann. Kein einheitliches Ergebnis konnte dabei für eine Patientin mit biopsierten/markierten Lymphknoten (prätherapeutisch cN1, Konversion zu ycN0) erzielt werden. Jedoch bestand Übereinstimmung, dass weder der Tumorsubtyp noch die jeweils adäquaten postneoadjuvanten Therapieoptionen bei Patientinnen mit positivem Lymphknotenbefund nach neoadjuvanter Systemtherapie die Notwendigkeit für eine ALND beeinflussen.

Um eine ALND zu vermeiden, werden im Rahmen einer Targeted Axillary Dissection (TAD) die befallenen axillären Lymphknoten mit einem Clip markiert, der nach neoadjuvanter Chemotherapie im Falle einer vollständigen Remission entfernt werden kann (2). Mehrheitlich hielten die Panelisten diese



Abb. 2: Publikumsfrage: «Kann bei einer Patientin mit frühem Mammakarzinom, die unter neoadjuvanter Systemtherapie (NAST) eine klinische und radiologisch bestätigte komplette Remission (pCR) erzielt hat, auf die Operation verzichtet werden?».

Methode nach entsprechender Standardisierung für eine mögliche Alternative zur Standard-ALND (60%) sowie für eine Option für c/pN1-Patientinnen mit ycN0-Konversion (90%), wobei die Methode unabhängig vom Tumorsubtyp eingesetzt werden kann (85%).

Aufgrund der negativen Studienlage lehnten es die Panelisten mehrheitlich ab, zur Bestätigung einer pathologischen kompletten Remission (pCR) den chirurgischen Eingriff durch eine Biopsie zu ersetzen. Ebenso wurde die Frage deutlich verneint, inwieweit bei einer Patientin, bei der unter neoadjuvanter Systemtherapie (NAST) eine klinische und radiologisch bestätigte komplette Remission erzielt werden konnte, auf eine Operation verzichtet werden kann (Abbildung 2).

Obwohl beim frühen Mammakarzinom für die meisten Frauen eine brusterhaltende Therapie infrage kommt, nimmt die Zahl der Mastektomien in vielen Ländern zu. Gründe können die mittlerweile verbesserten rekonstruktiven Ergebnisse, individuelle Ängste und Präferenzen oder eine unzureichende Arzt-Patientinnen-Kommunikation sein (3, 4). Demgegenüber votierten die Panelisten im Falle eines lokal rekurrenten Mammakarzinoms eher für eine zweite brusterhaltende Behandlung mit erneuter Bestrahlung, vor allem bei einem eher niedrigen Risikopotenzial und einem längeren Zeitintervall seit Erstdiagnose.

Radiotherapie: Moderate Hypofraktionierung

Bezüglich der Radiotherapie sahen die Panelisten die moderate Hypofraktionierung (15 bis 16 Behandlungen) als geeignete Bestrahlungsart sowohl nach Mastektomie (90%) als auch zur Behandlung der Lymphabflussgebiete an (76%). Ebenso votierten die Panelisten beim Mammakarzinom (ER-positiv/HER2-negativ, Stadium I/II mit tumorfreien Schnitträndern) mehrheitlich für die moderat hypofraktionierte Ganzbrustbestrahlung als bevorzugtes Fraktionie-

rungsschema (72%). Geringere Übereinstimmung bestand für die Postmastektomie-Radiotherapie mit dem Ziel des anschliessenden Brustaufbaus (64%). Diskutiert wurde in diesem Kontext auch die Bestrahlung der Lymphabflussgebiete bei Patientinnen mit tripelnegativen oder HER2-positiven Mammakarzinom nach neoadjuvanter Systemtherapie. Dabei sahen die Panelisten bei unauffälligen Lymphknoten (cN0) und pCR des Primärtumors mehrheitlich keine Indikation (86–90%), wohingegen bei auffälligen Lymphknoten (cN1) und trotz pCR des Primärtumors eine Bestrahlung der Lymphabflussgebiete als Routinebehandlung favorisiert wurde (65–70%). Weniger als ein Drittel der Panelisten würde diese Behandlung auf Patientinnen im Stadium III beschränken. Eine intraoperative Bestrahlung als alleinige Behandlung wurde nur für ausgewählte Patientinnen und in Abhängigkeit von Alter und Rezidivrisiko als infrage kommende Option angesehen (61% der Panelisten).

Beim duktalem Karzinom in situ (duktales Carcinoma in situ; DCIS) stellt die chirurgische Exzision den Hauptpfeiler der Therapie dar, die meisten Patientinnen sind Kandidatinnen für eine brusterhaltende Behandlung. Eine anschliessende Bestrahlung senkt dabei das Rezidivrisiko, wobei die Wirksamkeit der moderaten hypofraktionierte Bestrahlung derjenigen der standardfraktionierten Strahlentherapie entspricht (5). Eine zusätzliche Boost-Bestrahlung des Tumorbettes zur Senkung der Lokalrezidivrate wurde von den Panelisten zu 65% nur für DCIS-Patientinnen mit erhöhtem Risiko empfohlen, etwa aufgrund von Nekrosen, knappen Resektionsrändern (< 2 mm) oder bei einem grösseren Tumordurchmesser. Bei älteren Patientinnen mit einem DCIS mit eher geringem Risiko wurde eine Strahlentherapie nach adäquater chirurgischer Exzision für fragwürdig angesehen.

Systemische Therapie

Die präoperative (bzw. neoadjuvante) systemische Therapie kann neben vielen anderen positiven Aspekten für Patientinnen im Stadium II oder III auch zusätzlich klinisch von Vorteil sein, da eine Schrumpfung des Tumors die chirurgischen Möglichkeiten bei Brust und Axilla erweitert. Die neoadjuvante Therapie bleibt mindestens beim HER2-positiven, tripelnegativen, aber auch bei vielen hochgradigen ER-positiven Mammakarzinomen der bevorzugte Ansatz. Für die Entscheidung, eher eine neoadjuvante Chemotherapie (NACT) oder neoadjuvante endokrine Therapie (NET) einzusetzen, sollte nach Mehrheitsvotum (74%) beim frühen ER-positiven/HER2-positiven Mammakarzinom eine Genexpressionsanalyse an Stanzbiopsien durchgeführt werden. Bei postmenopausalen Patientinnen mit frühem ER-positivem/HER2-negativem Mamma-

karzinom sollte bei klinisch eher niedrigem Risiko die NET bevorzugt werden (98%). Etwa zwei Drittel (68%) der Panelisten empfahlen eine Ki-67-Bestimmung während oder nach NET, um das Therapieansprechen beurteilen zu können. Generell wird die NET jedoch nach wie vor nicht als Standard in der Behandlung des frühen HR-positiven Mammakarzinoms gesehen.

Besteht beim frühen Mammakarzinom eine Indikation für eine Chemotherapie, wird diese im deutschen Sprachraum als primäre Standardtherapie vor einer Operation priorisiert, wohingegen 60% der internationalen Panelisten das neoadjuvante Therapiekonzept nicht eindeutig favorisierten.

Eine Reihe weiterer neoadjuvanter Therapiedetails kam während der Konsensuskonferenz zur Abstimmung, darunter die Frage, ob beim HER2-positiven Mammakarzinom Anthrazykline einen Standard der neoadjuvanter respektive der primären Therapie darstellen. Mit höheren Tumorstadien wurde das von einer wachsenden Zahl der Experten so gesehen. Die Frage, ob beim triplenegativen Mammakarzinom Carboplatin neben Anthrazyklinen und Taxanen eine Alternative darstellt, wurde dagegen tatsächlich von etwa 60% der Panelisten verneint.

Bezüglich der systemischen Therapie diskutierten die Panelisten unter anderem über die notwendige Abwägung des Risikos vor Beginn jeglicher adjuvanter Behandlung. Bei tripelnegativen und HER2-positiven Tumoren (> 5 mm) befürwortete die Mehrheit des Panels klar die systemische Therapie (ggf. auch bei kleineren Tumoren), sofern diese zusätzliche Risikofaktoren zeigen. Zahlreiche Therapiealgorithmen wurden von der Konsensuskonferenz im Detail adjustiert (6).

Oligometastasierung

Die Oligometastasierung stellt ein Stadium zwischen lokal begrenztem Tumorwachstum und ausgedehnter Metastasierung dar. Definiert wird es durch den Nachweis von maximal 3 bis 5 Metastasen in bis zu maximal 2 Organsystemen (7). Hierbei sprach sich das Panel dafür aus, eine adäquate lokale Therapie anzuwenden oder zumindest zu erwägen, vor allem bei singulären Läsionen und nach gutem Ansprechen auf eine systemische Therapie. Bei Brustkrebspatientinnen im Stadium T2N1 mit einer Knochenmetastase empfahlen die meisten Panelisten (85%) einen kurativen Ansatz aus Systemtherapie und Bestrahlung der isolierten Metastase. Bei Brustkrebspatientinnen im Stadium cT2N1 mit mehr als 3 Knochenmetastasen empfahlen die Panelisten (zu 69%) bei nach systemischer Therapie

nicht mehr nachweisbaren Tumoren bezüglich der lokalen und lokoregionären Kontrolle ein palliatives Konzept.

Empfehlungen für die Nachsorge

Die Konsensuskonferenz diskutierte weiterhin viele Neuerungen auf dem Gebiet der Nachsorge, da eine Brustkrebstherapie in der Regel verschiedene chemotherapieassoziierte Toxizitäten, Östrogenmangelercheinungen und andere Nebenwirkungen nach sich ziehen kann. So empfahlen die Panelisten bei Schleimhaut- beziehungsweise Scheidentrockenheit nach adjuvanter Therapie mit Aromataseinhibitoren intravaginale Östrogene zur Symptomlinderung (73%), bei einem hohen Alopezierisiko während der Chemotherapie eine routinemässige Kühlung der Kopfhaut (69% der Panelisten). Um andere Folgebeschwerden zu lindern, empfahlen die Panelisten Aktivität und Bewegung (44%), Akupunktur (20%) und gegebenenfalls eine Normalisierung des Körpergewichts (20%).

PD Dr. med. habil. Markus Niemeyer
(Erstautor; Korrespondenzadresse)
Leiter Senologie des ZeTuP
Brustzentrum Stephanshorn
9006 St. Gallen
E-Mail: markus.niemeyer@zetup.ch

Koautoren:
Dr. Agnes Glaus
Prof. Dr. med. Florian Otto
Dr. med. Verena Egidy-Pioch
PD Dr. Dr. med. Friedemann Honecker
Dr. med. Barbara Bolliger
Dr. med. Gregor Fuerstenberger
Dr. med. Matthias Egger
Prof. Dr. med. Katja Zirlik

Brust- und Tumorzentren ZeTuP
St. Gallen, Rapperswil-Jona, Chur

Interessenkonflikte: keine.

Quellen:

1. Dowsett M, Nielsen TO, et al.: Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1656-1664.
2. Thill M, Kühn T, et al.: «Targeted axillary dissection» – Standard oder noch experimentell? *Der Gynäkologe* 2021;54:156-163.
3. Jaggi R, Hawley ST, et al.: Contralateral Prophylactic Mastectomy Decisions in a Population-Based Sample of Patients With Early-Stage Breast Cancer. *JAMA Surg* 2017;152:274-282.
4. Mamtani A, Morrow M: Why Are There So Many Mastectomies in the United States? *Annu Rev Med* 2017;68:229-241.
5. Offersen BV, Alsner J, et al.: Hypofractionated Versus Standard Fractionated Radiotherapy in Patients With Early Breast Cancer or Ductal Carcinoma In Situ in a Randomized Phase III Trial: The DBCG HYPO Trial. *J Clin Oncol* 2020;38:3615-3625.
6. Untch M, Fasching PA, et al.: Behandlung von Patientinnen mit frühem Mammakarzinom: Evidenz, Kontroversen, Konsens. *Senologie* 2021;18:163-181.
7. Kent CL, McDuff SGR, et al.: Oligometastatic breast cancer: where are we now and where are we headed? A narrative review. *Ann Palliat Med* 2021;10:5954-5968.

Erstpublikation in der Schweizer Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe in der Praxis 4/2021.