

Brustkrebs-Consensus St. Gallen

Die neuen Diagnose- und Therapie-Empfehlungen bei Mammakarzinom

Interview zum Brustkrebs-Consensus mit Prof. Dr. med. Hans-Jörg Senn, Gründer und ehemaliger ärztlicher Leiter, Verwaltungsratspräsident und wissenschaftlicher Leiter des Tumorzentrums ZETUP St. Gallen, Rapperswil, Chur.



Prof. Dr. med.
Hans-Jörg Senn
St. Gallen

? Herr Prof. Senn, was war aus Ihrer Sicht das wichtigste an der Consensus Conference in St. Gallen?

Das wichtigste ist meiner Ansicht nach der Umstand, dass im Rahmen dieses 2-jährlichen, immer am Ende der internationalen St. Galler Brustkrebskonferenzen stattfindenden Consensus-Meetings sich um die 40–50 der erfahrensten Brustkrebspezialisten aller Fachrichtungen aus den weltweit aktivsten Studiengruppen monatelang im regen E-mail-Austausch und dann hier in St. Gallen „on site“ zusammensitzen, um eine für die folgenden 2 Jahre international brauchbare Bandbreite für die optimale, praktische Behandlung von Brustkrebs zu finden und dies auch regelmässig und prominent zu publizieren wagen. Man muss gar nicht immer krampfhaft etwas „Neues“ empfehlen: oft hilft auch das kritische Durchleuchten und dann ev. Verfeinern oder Bereinigen des bisher optimalen Vorgehens weiter. Diesmal, anlässlich der St. Galler Brustkrebs-Consensus-Konferenz 2011 betrafen jedoch die Neuerungen erstmals und vorwiegend den diagnostischen Bereich, das heisst die neuen „molekularen Subtypen“ des Mammakarzinoms.

? 2011 richtet sich die Therapiempfehlung erstmals nach dem Subtyp. Welche Marker/Gen-Tests werden empfohlen?

Hier „scheiden sich die Geister“ noch etwas zwischen den Kontinenten und den Fachschaften, und natürlich auch zwischen wirtschaftlich interessierten kommerziellen Anbietern molekularer Tests und der weltweit verfügbaren (und bezahlbaren) Praxis. Es bestand jedoch innerhalb des fachlich hoch-kotierten Panels (inklusive der 12 US-Experten) eine recht interessante Einigkeit, dass zumindest in der Routinesituation, d.h. ausserhalb klinisch-prospektiver Studien wenige, überwiegend immuno-histochemische Parameter (Tumorgrosse und Axilla-Status, Hormonrezeptorstatus, Her-2-Status, Grading und Ki-Proliferationsindex) in der Lage sind, die neuen molekularen Brustkrebs-Subtypen einigermaßen korrekt abzubilden – was natürlich weltweit viel praktischer und auch billiger wäre. Es wurde auch mit deutlicher Mehrheit befunden, dass diese neuen – in den USA fast wie eine wissenschaftliche Modeerscheinung bereits weit verbreiteten „Gene-Arrays“ – derzeit noch nicht in der Lage sind, therapeutische und prognostische Zuordnungen mit einiger Sicherheit zu tätigen.

Dafür fehlen uns derzeit noch die nötigen und glaubhaften Beweise in prospektiven klinischen Studien. Diese beiben in den nächsten Jahren zu bearbeiten.

? Zur Lokoregionalen Therapie: Kann auf die Axilladissektion oder die adjuvante Radiotherapie verzichtet werden?

Dies waren therapeutische Hauptpunkte im diesjährigen Consensus Meeting in St. Gallen. Die routinemässige Axilladissektion bei ausschliesslich immunohistochemischem Tumorzell-Nachweis von (dementsprechend wenigen) Tumorzellen in einem Sentinel-LK wurde von 90% der Panelists nicht (mehr) als zwingende Indikation betrachtet. Unter gewissen Umständen (kleiner Tumor, brusterhaltende Operation, 1–2 wenig befallene Sentinel-LK, korrekte Nachbestrahlung) kann auf diese zusätzliche, für die Patientin u.U. morbiditäts-trächtige Zusatzoperation in der homolateralen Axilla verzichtet werden. Das Panel war jedoch dagegen, diese Strategie (weil noch nicht in Studien erprobt), derzeit auch auf mastektomierte Patientinnen auszudehnen.

In Bezug auf die adjuvante Radiotherapie blieb vieles wie eingangs erwähnt beim Alten, d.h. es wurde in seiner Weise als optimales Vorgehen weiter bestätigt, so z.B. die adjuvante, in der Regel post-operative Radiotherapie der betreffenden Brustwand nach brusterhaltender Operation. Dies gilt auch für R0-resezierte DICS-Fälle, wo das Panel befand, dass bei älteren Patientinnen über 70 Jahre auf diese doch logistisch wie finanziell recht aufwendige Zusatzmassnahme verzichtet werden kann. Keine Einigkeit herrschte im Panel in Bezug auf die obligate Empfehlung zur adjuvanten Radiotherapie bei Patientinnen mit invasiv-duktalem Mammakarzinom und wenig (1–3) befallenen homolateralen axillären LK. Auch die Teilbrustbestrahlung nach brusterhaltender Operation fand noch keine klare Mehrheit. Die derzeitigen Resultate der in einem Satelliten-Workshop vorgestellten TARGIT-Studie wurden als zeitlich noch nicht ausreichend geprüft erachtet. Standard für die lokal fortgeschrittenen Fälle mit 4 oder mehr positiven axillären LK bzw. bei HER-Positivität bleibt die postoperative adjuvante Bestrahlung.

? Endokrine Therapie: Was ist die Therapie der Wahl bei prämenopausale Patientinnen?

Bei prämenopausalen Frauen mit HR-sensitivem, primärem Tumor (definiert als >1% der Tumorzellen HR-positiv) ist weiterhin die alleinige adjuvante Behandlung mit 5 Jahren Tamoxifen po als auch die Kombination von Tamoxifen mit einem LHRH-Agonisten die optimale Therapie der Wahl, obwohl eindeutige Da-

ten zugunsten der Verbesserung der Behandlungsergebnisse durch die Kombination von TAM mit der medikamentösen ovariellen Suppression ausstehen. Eine alleinige adjuvante Therapie mittels LHRH-Agonisten (d.h. ohne gleichzeitig TAM) betrachtete das Panel indessen grossmehrheitlich als ungenügend.

? Was gilt für postmenopausale Patientinnen?

Im Vergleich zur St.Gallen Consensuskonferenz 2009 hat sich indessen 2011 die Stellung der Aromatasehemmer (AI) bei postmenopausalen Patientinnen deutlich gefestigt. Man war sich aber (noch) nicht einig darüber, ob wirklich alle postmenopausalen Frauen mit HR-sensiblen Tumoren schon von anfang an einen AI bekommen sollten, oder ev. erst später, nach 2.3 Jahren TAM. Einigkeit herrschte im Panel jedoch darüber, dass eine Patientin mit erhöhter Rückfallgefahr, v.a. bei tumorbefallener Axilla, bereits initial als adäquate antihormonelle Therapie einen AI erhalten sollte. TAM bleibt indessen auch bei postmenopausalen Patientinnen eine valable Indikation bei AI-Unverträglichkeit und/oder Kontraindikation. Vom Tisch ist in Bezug auf die Verabreichung von TAM eine entsprechende Patientinnenselektion gemäss CYP2D6-Testing; die entsprechenden Studien führten zu bisher meistens negativen bis verwirrenden Resultaten.

? Welche sind die Indikationen für Chemotherapie?

Aus der klinischen Erfahrung und gemäss St. Gallen Consensus 2011 sind bei folgenden Patientinnen befristete, adjuvante Chemotherapie-Einsätze von Nutzen: G3-Grading, hoher Proliferationsmarker Ki-67 (über 15%), HER-2-Überexpression, niedrige HR-Expression und ohnehin Patientinnen mit sog. tripel-negativem Mammakarzinom. Der axilläre LK-Status (>3-4) gilt nach wie vor als „härtester prognostischer Parameter“ für den Einsatz einer zusätzlichen adjuvanten Chemotherapie, hat aber wenig prädiktiven Wert. Keine prospektiven Daten gibt es für den Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie aufgrund einer peritumoralen lymphovaskulären Infiltration. Das Panel war sich einig, dass der molekulare Subtyp „Luminal A“ (oder dessen immunohistochemisches Äquivalent) entscheidend sein sollte für den Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie, denn diese Patientinnen Gruppe umfasst die klassisch endokrin-sensiblen Patientinnen, welche ja auch bisher i.d.R. mit dieser adjuvanten Therapie-Modalität allein behandelt wurden. Dagegen haben die HR-positiven Patientinnen vom Typ „Luminal B“ ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko und gelten auf Grund der erhöhten Proliferationsrate (höheres Ki-67) als chemo-sensibel, d.h. sie können von dieser adjuvanten Therapiemassnahme eher profitieren. Eine recht schwache Mehrheit des Panels 2011 befürwortete die Behandlung sog. tripel-negativer Patientinnen mit sog. Dosis-dichter Chemotherapie. Diese tripel-negativen Patientinnen bleiben ein grosses Problem, für das es derzeit keine bessere Lösung gibt, als sie wo immer möglich in laufende und neue klinische Studien einzubringen, damit auch hier in Zukunft eine Therapie-Optimierung stattfinden kann.

? Was gibt es Neues zur Therapie mit Trastuzumab?

Dazu gab es im Panel St. Gallen 2011 eigentlich wenig Neues, denn zwischenzeitlich hat sich durchgesetzt, dass der Einsatz von Trastuzumab (Herceptin®-R) bei allen Mammakarzinom-Patientinnen mit HER-2-Überexpression bzw. -Amplifikation sinnvoll ist. Ob man Herceptin schon zusammen mit der adjuvanten Chemothe-

rapie gibt (wie mehrheitlich in den USA), oder erst anschliessend (wie meistens in Europa), liess das Panel offen, d.h. beides ist akzeptiert. Eine Präferenz für ein bestimmtes adjuvantes Chemotherapieschema zusammen mit Herceptin lehnte das Panel grossmehrheitlich ab, doch sollten solche Schemata zwingend ein Antrazyklin und ev. auch ein Taxan enthalten. Die einjährige Applikation von Trastuzumab bleibt Standard, doch es laufen derzeit Studien, welche die Verkürzung dieses Intervalls klinisch-prospektiv prüfen. Für Länder mit begrenzten finanziellen Ressourcen können hier Einschränkungen in Bezug auf die Applikationsdauer erlaubt sein (weniger ist wohl besser als nichts, vgl. die frühere FinHer-Studie!). Für eine Verlängerung der Applikationsdauer auf mehr als ein Jahr fehlen nach wie vor die Studiendaten, und die laufende HERA-Studie, welche dies derzeit prüft, wurde bisher nicht vorzeitig geschlossen.

? Hat sich andere Kriterien für eine neoadjuvante Therapie etwas geändert?

Die grosse Mehrheit des St. Gallen-Panels 2011 sieht die Vorteile der sog. neo-adjuvanten, eigentlich prä-operativen Systemtherapie in der Verbesserung der operativen Möglichkeiten, nicht in der Verbesserung der Langzeitprognose. Dadurch lässt sich speziell die Rate der nachfolgenden, brusterhaltenden Operationen verbessern, wobei dem je nach der primären Grösse und vor allem der Lage des Primärtumors auch Grenzen gesetzt sind (Kosmetik!). Neoadjuvante Therapie, ob mit oder ohne Chemotherapie, sollten bei Patientinnen mit ER-positiven Tumoren immer auch schon prä-operativ Herceptin erhalten. Eine pathologisch-anatomische Vollremission nach prä-operativer Systemtherapie, gilt als guter prädiktiver Marker für ein langes tumorfreies Überleben, deshalb sollten – wenn schon – prä-operativ die besten verfügbaren Mittel eingesetzt werden.

? Sollen Bisphosphonate adjuvant routinemässig eingesetzt werden?

Die Frage, ob jetzt schon auf Grund der gegenwärtig etwas verwirrenden internationalen Datenlage adjuvant routinemässig Bisphosphonate eingesetzt werden sollten, wurde vom Panel diskutiert und mit grosser Mehrheit von 81% verneint, bis mehr und klarere Fakten vorliegen. Die Daten der kürzlich in San Antonio im Dezember 2010 vorgestellten AZURE-Studie widersprechen den Daten einer österreichischen Vergleichsstudie (bei prämenopausalen Patientinnen). Dies hat indessen nichts zu tun mit dem durchaus sinnvollen Einsatz von Bisphosphonaten bei prä- und post-menopausalen Patientinnen zur Erhaltung der Knochendichte, v.a. beim Einsatz von AI und/oder LHRH-Agonisten.

▼ WFR