

Highlights Consensus Conference St. Gallen

# Biologische Subtypen bestimmen die adjuvante Brustkrebs-Therapie

**Auf den offiziellen Brustkrebs-Konsensus 2011 muss bis zur Publikation in den „Annals of Oncology“ noch gewartet werden. Hier bereits eine Zusammenfassung der Abstimmungsergebnisse der Konsensus-Session.**

Im März 2011 fand in den OLMA-Hallen St. Gallen die 12. Internationale Brustkrebskonferenz mit anschliessender Konsensuskonferenz statt. Mit 4300 Teilnehmern aus 96 Ländern lag die Resonanz leicht unter der vor zwei Jahren, bedingt durch den starken Schweizer Franken und das Unglück in Japan.

Von Mittwoch bis Freitag stellten ausgewählte Redner die neuesten wissenschaftlichen Entwicklungen der letzten zwei Jahre vor. Am Samstagmorgen fand dann öffentlich der eigentliche Konsensus statt. 51 internationale Brustkrebspezialisten aller Fachrichtungen mussten zu über hundert aktuellen Fragen bezüglich der Behandlung von Brustkrebs Stellung beziehen und abstimmen. Die Fragen waren den Panelmitgliedern vorgängig zugestellt worden. Die Abstimmungsergebnisse werden dann in eine Publikation münden, welche wieder einen weltweit anerkannten Rahmen für die primäre Behandlung von Brustkrebs für die nächsten beiden Jahre vorgeben wird.

Erstmals wurden die Panellists auch aufgefordert ihre „Conflicts of interest“ offen zu legen.

## Breit abgestützte und ausgewogene Expertenmeinung

Viele Fragen betreffen Bereiche, wo keine klare Evidenz vorliegt und doch täglich Therapieentscheidungen getroffen werden müssen. Es handelt sich also nicht um eine Richtlinie, welche nur auf Evidenzlevel 1 basierend vorschreibt, wie wir die Patientinnen zu behandeln haben, sondern vielmehr um eine sehr breit abgestützte und ausgewogene Expertenmeinung zu vielen Therapieempfehlungen, auch im Graubereich der Evidenz. Trotzdem oder gerade deswegen widerspiegelt dieser Konsensus seit vielen Jahren eine Art weltweit akzeptierte Leitplanke als Diskussionsgrundlage für gemeinsame Therapieentscheidungen mit der Patientin in diesem immer komplexer werdenden Gebiet der primären Therapie bei Brustkrebs (Abb.1).

Am Konsensus 2005, weitergeführt 2007, fand der fundamentale Wechsel der Hauptkriterien zur Auswahl der adjuvanten Therapie statt, weg von primär auf dem Rückfallrisiko basierten Kriterien zur Auswahl der Zielstrukturen am Tumor, welche prädiktiv sind für eine spezifische Therapie („First select the target“).

2009 wurden dann vor allem diese sogenannten „Targets“ genauer definiert, beziehungsweise „Thresholds“ für diese zielgerichteten Therapien festgelegt, zum Beispiel ab wann gilt HER2 als positiv. 2011 richtet sich die Therapieempfehlung nun erstmals nach dem biologischen Subtyp. Diese biologischen Subtypen wer-



**Dr. med. Thomas Ruhstaller**  
St. Gallen



**Prof. Dr. med. Beat Thürlimann**  
St. Gallen

den determiniert durch mehrere prädiktive Faktoren gleichzeitig, welche in früheren Konsensus noch als einzelne Faktoren betrachtet wurden.

## Pathologie und „Gene Signatures“

Über 90% des Panels erachten es als ausreichend, dass die Subtypen mit verfügbaren und reproduzierbaren pathologischen Markern bestimmt werden. Dies bezog sich auf ER, PgR, HER2 und Grading. Ki-67 dabei nur in Klammern, da die Bestimmung noch nicht standardisiert ist (am Kongress wurde aber eine baldige Richtlinie dazu in Aussicht gestellt). In den Fragen zu den Subtypen wurde dann aber Ki-67 (hoch >14%) als Proliferationsmarker verwendet. Vier Subtypen wurden definiert (Tab. 1). Die Definition von Luminal B-Tumoren fand als einzige nur eine knappe Mehrheit. Die grosse Mehrheit des Panels findet, dass Therapien anhand dieser Subtypen empfohlen werden können, eine „multi-gene array analysis“ sei dafür nicht zwingend notwendig. Aber über 80% des Panels erachten Oncotype DX als prädiktiv bezüglich der Indikation von Chemotherapie bei endokrin-sensiblen Tumoren. Hingegen fand der MammaPrint für eine ähnliche Fragestellung keine Mehrheit.

Schritte zur Entscheidungsfindung bei der adjuvanten Therapie	
<b>ABB. 1</b>	
1. First select the subtype...	} disease
2. ... then consider the risk.	
3. The patient (Age, Comorbidities, Sociocultural background, individual background)	} host
4. The patient's preference (perceived risks, perceived possible benefits, non „medical“ history and information)	

TAB. 1 Definition der Subtypen	
Subtyp	Pathologische Kriterien
Luminal A	ER und PgR positiv, Ki67 (low $\leq$ 14) HER2 negativ
Luminal B	ER positiv, PgR negativ und/oder Ki-67 hoch (>14%) und/oder G3, HER2 neg. oder positiv
HER2-positiv	HER2 positiv (IHC oder FISH) (FDA-Definition)
„basal-like“	ER/PgR/HER2 negativ

### Lokoregionale Therapie

Weder isolierte Tumorzellen noch Mikrometastasen in einem Sentinel-Lymphknoten ergeben eine Indikation für eine axilläre Dissektion. Sofern nach brusterhaltender Operation eine tangentielle Radiotherapie geplant ist, kann auch bei einer Makrometastase im Sentinellymphknoten auf die axilläre Dissektion verzichtet werden. Aber dies gilt nur unter diesen Voraussetzungen und wenn die adjuvante Systemtherapie wie angezeigt durchgeführt wird, ansonsten bei Makrometastasen weiterhin eine Axilla-Dissektion nötig bleibt. Es herrschte Einigkeit, dass ab vier befallenen Lymphknoten eine Postmastektomie-Radiotherapie indiziert ist. Bei ein bis drei befallenen Lymphknoten wurde die generelle Indikation abgelehnt. Einzig bei sehr jungen Patientinnen unter 45 Jahren oder bei extensiver vaskulärer Infiltration sahen gut 50% des Panels eine Indikation für eine Radiotherapie nach Mastektomie.

Der Panel erachtete mit über 90% Zustimmung eine akzelebrierte Ganzbrustbestrahlung für eine akzeptierte Standard-Option. Eine Teilbrustbestrahlung wird vor allem bei über 70-jährigen befürwortet (86%).

### Endokrine Therapie bei prämenopausalen Frauen

Sowohl die Therapie mit Tamoxifen allein als auch in Kombination mit ovarieller Suppression wird weiterhin als vernünftige Option beurteilt, es besteht aber eine gewisse Präferenz für Tamoxifen alleine. Hier werden die Resultate der SOFT-Studie sehnlichst erwartet.

### Endokrine Therapie bei postmenopausalen Frauen

50% des Panels waren der Meinung, dass ein Aromatasehemmer nicht zwingend zur Standard-Therapie gehöre, erst mit positivem Nodalstatus votierten 80% für die Gabe des Aromatasehemmers. Eine grosse Mehrheit befand, dass Tamoxifen alleine für gewisse Patientinnen genüge. Eine längere als 5-jährige Aromatasehemmer-Einnahme wird nicht als Standard empfohlen, auch nicht bei positivem Nodalstatus (Anmerkung: Die Studie zur erweiterten endokrinen Therapie mit Letrozole wurde eben nach 5y Tamoxifen durchgeführt).

### Indikation für eine Chemotherapie

Die Faktoren welche für die Indikation zu einer CT sprechen sind: G3, HER2-Positivität, Triple-Negativität, hoher Proliferationsmar-

ker und tiefe Expression von Hormonrezeptoren. Bezüglich Risikofaktoren indizieren die meisten Panelmitglieder ab 4 positiven Lymphknoten eine Chemotherapie, 1-3 positive Lymphknoten ist per se noch keine Indikation für Chemotherapie. Hingegen befürwortet eine grosse Mehrheit, dass OncotypeDX verwendet werden kann, sofern einfach verfügbar, um die Indikation für eine Chemotherapie zusätzlich zur endokrinen Therapie festzulegen, hingegen nicht den MammaPrint und den vorwiegend in Deutschland gebräuchlichen uPA/PAI1-Test.

Grosse Übereinstimmung herrscht bezüglich dem geringen Nutzen der Chemotherapie beim Subtyp Luminal A. Bei Luminal B Tumoren wird eine Anthracyclin/Taxan-haltige Chemotherapie bevorzugt. Bei HER2-positiven Tumoren gibt es kein spezifisch bevorzugtes Regime, am ehesten wieder eine Anthracyclin/Taxan-haltige Chemotherapie. Beim „basal-like“ Subtyp sollte eine alkylierende Substanz dazu gegeben werden. Kein Support fand der routinemässige Einsatz von Cisplatin und von anti-angiogenetischen Therapien.

### Trastuzumab

Die Standardtherapie bei HER2-positiven Tumoren ist ein Jahr Trastuzumab. Die meisten Panelmitglieder sehen die Indikation bis und mit T1b-Tumoren, aber nicht für T1a-Tumoren. Trastuzumab sollte immer zusammen mit Chemotherapie gegeben werden. Die gleichzeitige Gabe mit Chemotherapie wird bevorzugt, aber sequentielle Gabe ist auch akzeptiert. Eine kürzere Gabe von Trastuzumab als ein Jahr ist nur eine Option für Länder mit weniger Ressourcen, der Verzicht auf eine Chemotherapie erfolgt nur bei einer Kontraindikation.

### Neoadjuvante Therapie

Die Wahl der neoadjuvanten Therapie soll denselben Kriterien entsprechen wie für die postoperative Therapie. Bei Tumoren mit tiefer Proliferation oder hoher „endocrine responsiveness“ wird keine zytotoxische Therapie empfohlen, sondern klar votiert für eine mögliche Rolle einer neoadjuvanten endokrinen Therapie bei postmenopausalen Frauen mit entsprechender Indikation.

### Adjuvante Bisphosphonate

Adjuvante Bisphosphonate sind weder bei prä- noch bei postmenopausalen Frauen ein Standard als antiproliferative Therapie.

### Brustkrebs beim Mann

Bei Männern mit Brustkrebs ist Tamoxifen die Standardtherapie.

Diese Zusammenfassung entspricht lediglich einem Extrakt der Abstimmungsergebnisse der Consensus-Session am Samstagmorgen. Die offizielle Publikation wird baldmöglichst in den „Annals of Oncology“ erscheinen, ist umfassender, vom ganzen Panel abgesegnet und damit dann die „offizielle“ Version.

Dr. med. Thomas Ruhstaller, Prof. Dr. med. Beat Thürlimann

Brustzentrum Kantonsspital St. Gallen

9007 St. Gallen

Thomas.Ruhstaller@kssg.ch