

Update St. Galler Konsensuskonferenz 2015

# Adjuvante Systemtherapie des Mammakarzinoms

**Patientinnen mit lokalisiertem Mammakarzinom werden mit kurativem Therapieziel behandelt und bedürfen hierfür einer lokalen und meist einer adjuvanten systemischen Therapie. Im März 2015 fand zu diesem Thema die 14. St.Galler Konsensuskonferenz statt.**

**Les patients atteints d'un cancer du sein localisé sont traités avec l'objectif thérapeutique curatif et en nécessitent d'un traitement local et souvent d'une thérapie systémique adjuvante. En mars 2015, la 14<sup>ème</sup> Conférence de consensus St-Galloise a eu lieu sur ce sujet.**

Eine adjuvante Systemtherapie hat zum Ziel, allfällige bereits bei Diagnosestellung vorhandene Mikrometastasen anzugehen und damit das Risiko eines Tumorrezidivs zu senken. Sie erfolgt in Ergänzung zur Lokaltherapie, welche die Operation und eventuelle Radiotherapie beinhaltet. Der individuelle Nutzen einer adjuvanten Systemtherapie ist abhängig von prognostischen und prädiktiven Faktoren respektive von bestehenden Komorbiditäten und zu erwartenden Nebenwirkungen.

## Prognostische und prädiktive Faktoren

Prognostische Faktoren erlauben eine Abschätzung des natürlichen Krankheitsverlaufs. Sie setzen sich zusammen aus Tumorbiologie und anatomischer Tumorausdehnung (Tumorgrosse, Anzahl befallener Lymphknoten). Tumorbiologisch relevant sind die Expression der Hormonrezeptoren, der HER2-Status, Proliferationsmarker wie das Ki-67 Protein, die Tumorhistologie, das histologische Grading sowie die peritumorale lymphovaskuläre Invasion. Die tumorbiologischen Faktoren sind weitgehend auch prädiktiv, das heisst, sie erlauben eine Voraussage über die Wahrscheinlichkeit der Wirkung einer entsprechenden Therapie.

Genexpressionsanalysen sind in erster Linie prognostisch. Eine gewisse prädiktive Wertigkeit wurde vom Konsensuspanel einzig Oncotype DX<sup>R</sup> zugesprochen. Nach wie vor ist unklar, ob Genexpressionanalysen die Entscheidungsfindung bezüglich adjuvanter Therapie prognostisch relevant beeinflussen und entsprechend standardmässig durchgeführt werden sollen.

Histologisch liegt bei 75% ein invasives Karzinom „non special typ“ (NST) vor, dies entspricht gemäss aktueller WHO-Klassifikation von 2012 dem ehemaligen invasiv-duktalem Karzinom „not otherwise specified“. Da sowohl prognostisch wie prädiktiv relevant, bedürfen die verschiedenen histologischen Subtypen einer individuellen Beurteilung.

## Adjuvante endokrine Therapie in der Prämenopause

Bei prämenopausalen Frauen mit hormonrezeptor-positiver Erkrankung gab es bis anhin keinen Therapiestandard. Tamoxifen



**Dr. med. Christina Appenzeller**  
St. Gallen



**Dr. med. Ursula Hasler-Strub**  
St. Gallen

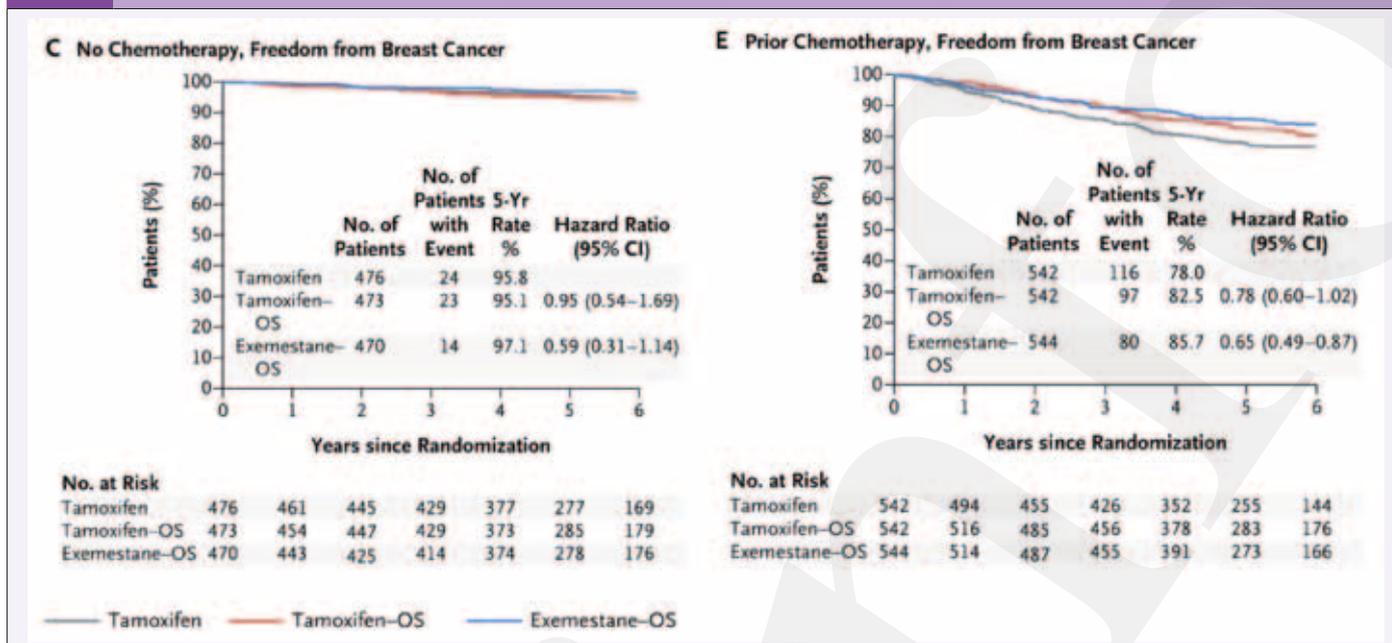
wurde wahlweise allein oder in Kombination mit ovarieller Suppression (OFS) eingesetzt. Der zusätzliche therapeutische Nutzen letzterer war unklar.

Mit Spannung wurde deswegen am Brustkrebskongress in San Antonio 2014 die Präsentation der SOFT Studie (Suppression of Ovarian Function Trial) erwartet. 3066 prämenopausale Frauen wurden darin in 3 Therapiearme randomisiert, stratifiziert danach, ob eine (neo)adjuvante Chemotherapie erfolgte oder nicht: Tamoxifen, Tamoxifen + OFS und Exemestan + OFS. Die Therapiedauer betrug 5 Jahre, der primäre Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben (DFS). Nach einer medianen Beobachtungsdauer von 67 Monaten betrug das 5-Jahres-DFS 86.6% mit Tamoxifen + OFS und 84.7% mit Tamoxifen. Dieser Unterschied ist nicht signifikant (HR 0.83, 95% CI 0.66–1.04,  $p=0.10$ ). Hingegen profitierte die Kohorte mit Chemotherapie von der OFS (5-Jahres-DFS 82.5% mit Tamoxifen + OFS vs. 78% mit Tamoxifen, HR 0.78, 95% CI 0.60–1.02), siehe Abb. 1. Die Charakteristika der Chemotherapiekohorte unterschieden sich – entsprechend dem Surrogatmarker Indikationsstellung zur Chemotherapie – grundsätzlich von denjenigen der Kohorte ohne Chemotherapie. So waren die Patientinnen jünger, häufiger nodal-positiv mit biologisch aggressiveren Tumoren.

In der TEXT Studie (Tamoxifen and Exemestan Trial) wurde zudem die adjuvante Wirkung von Tamoxifen mit Exemestan verglichen, jeweils in Kombination mit OFS. Die jeweiligen Studienarme der SOFT Studie wurden in die Auswertung miteinbezogen. Es zeigte sich nach einer medianen Beobachtungsdauer von 68 Monaten mit Exemestan + OFS ein signifikant besseres krankheitsfreies Überleben (91.1% vs. 87.3% mit Tamoxifen + OFS, HR 0.72, 95% CI 0.60–0.85,  $p<0.001$ ), siehe Abb 1.

Entsprechend klar sprach sich das Panel an der Konsensus-Konferenz für eine ergänzende OFS aus bei Patientinnen im Alter von 35 Jahren oder jünger, mit persistierendem Prämenopausestatus nach adjuvanter Chemotherapie respektive 4 oder mehr positiven Lymphknoten, weniger klar bei G3-Tumoren sowie hohem Rück-

ABB. 1 Krankheitsfreies Überleben in der Gruppe ohne Chemotherapie (C) und in der Gruppe mit Chemotherapie (E) (nach 3)



fallrisiko gemäss Genexpressionsanalyse. Dabei favorisierte die Mehrheit eine Kombinationstherapie mit Exemestan. Die optimale Dauer der OFS ist unklar, aktuell empfohlen ist eine Therapiedauer von 5 Jahren. Eine verlängerte endokrine Therapie soll insbesondere bei initial nodal-positiver Erkrankung oder Vorliegen anderer prognostisch ungünstiger Faktoren diskutiert werden. Für Frauen mit geringerem Rückfall-Risiko wird auch weiterhin eine alleinige Therapie mit Tamoxifen als ausreichend beurteilt.

### Adjuvante endokrine Therapie in der Postmenopause

Bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positiver Erkrankung erfolgt die adjuvante endokrine Therapie meist mit Aromataseinhibitoren (AI), diese sind Tamoxifen überlegen bezüglich DFS, je nach Studie auch bezüglich Gesamtüberleben (OS). Die grosse Mehrheit des Panels sprach sich für eine Therapie mit einem AI aus bei 4 oder mehr positiven Lymphknoten, G3 Pathologie und hohem Ki-67, eine kleinere Mehrheit bei HER2-Positivität. Das Panel war sich aber auch einig, dass bei niedriger Risikokonstellation eine Therapie mit Tamoxifen weiterhin eine gute Therapieoption ist. Komorbiditäten sollen bei der Indikationsstellung berücksichtigt werden. So sind Aromataseinhibitoren mit einem erhöhten Osteoporoserisiko assoziiert, Tamoxifen mit einem höheren Risiko für thrombembolische Erkrankungen und Endometriumphyperplasie.

### Verlängerte endokrine Therapie in der Postmenopause

Eine Verlängerung der endokrinen Therapie von 5 auf 10 Jahre soll bei Patientinnen mit hohem Rückfallrisiko wie initialem Lymphknotenbefall und / oder biologisch aggressivem Tumor (G3, hoher Ki-67) diskutiert werden. Dies wird gestützt durch entsprechende Daten für eine verlängerte Therapie mit Tamoxifen (10 vs. 5 Jahre Tamoxifen, ATLAS und aTTom Studie) respektive für eine verlängerte Therapie mit Letrozol nach erfolgter Therapie mit Tamoxifen (MA-17 Studie). Es besteht keine Datengrundlage für eine verlän-

gerte Therapie mit AI nach bereits erfolgter 5-jähriger Therapie mit AI. Hier zeigte sich das Panel in der Empfehlung bezüglich fortgesetzter endokriner Therapie geteilter Meinung: zu gleichen Anteilen wurden weitere 3–5 Jahre Therapie mit AI, switch auf Tamoxifen für 3–5 Jahre und keine weitere endokrine Therapie favorisiert. Am Brustzentrum St. Gallen setzen wir die Therapie mit AI für weitere 3–5 Jahre fort, eine gute Verträglichkeit vorausgesetzt.

### Adjuvante Chemotherapie

Eine adjuvante Chemotherapie ist bei fast allen Patientinnen mit triple-negativer oder HER2-positiver Erkrankung indiziert.

Bei Hormonrezeptor-positiven Tumoren zeigte sich das Panel überzeugt, dass eine Indikation zur Chemotherapie besteht bei G3-Histologie, 4 oder mehr positiven Lymphknoten, niedriger Hormonsensitivität, hohem Ki-67 und extensiver lymphovaskulärer Invasion. Bezogen auf die intrinsischen Subtypen kann beim Luminal A-like Phänotyp (stark endokrin responsiv, tiefe Proliferation) meist auf eine Chemotherapie verzichtet werden. Beim Luminal B-like Phänotyp (weniger endokrin-responsiv, höhere Proliferation) ist eine Chemotherapie oft, aber nicht immer indiziert. Hier besteht am meisten Unsicherheit bezüglich Indikationsstellung, entsprechend ist hier der Hauptanwendungsbereich der Genexpressionsanalysen. Das Konsensuspanel votierte für einen Verzicht auf eine adjuvante Chemotherapie bei low Oncotype DX<sup>R</sup> score (zu 94.9%), MammaPrint<sup>R</sup> low risk (zu 72.1%), low PAM-50 ROR<sup>R</sup> score (zu 82.5%) und EndoPredict<sup>R</sup> low risk (zu 69.6%). Das Panel war geteilter Meinung bezüglich intermediate Oncotype DX<sup>R</sup> score (Verzicht auf eine Chemotherapie: YES 36.4%, NO 43.2%, Abstain 20.5%).

### Adjuvante anti-HER2-gerichtete Therapie

In 15–20% besteht eine HER2-positive Erkrankung, definiert durch die Überexpression des HER2-Proteins immunhistochemisch (IHC 3+) respektive bei einem immunhistochemischen Score von 2+

(IHC 2+) durch das Vorliegen einer HER2-Amplifikation in der In-situ-Hybridisierung. Weiterhin besteht die anti-HER2-gerichtete Therapie aus Trastuzumab für 1 Jahr, eine duale HER2-Blockade ist vorerst nicht indiziert. Hier sind die Daten der APHINITY Studie (adjuvante Therapie mit Chemotherapie, Pertuzumab und Trastuzumab vs. Chemotherapie und Trastuzumab) ausstehend.

**Dr. med. Christina Appenzeller**

**Dr. med. Ursula Hasler-Strub**

Brustzentrum, Kantonsspital St. Gallen  
Rorschacherstrasse 95, 9007 St. Gallen  
ursula.hasler-strub@kssg.ch

**Interessenkonflikt:** Die Autorinnen haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

**Literatur:**

1. Coates AS et al. Tailoring therapies-improving in the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015;26:1533-46
2. Senkus E et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26 (Suppl 5):v8-v30
3. Francis PA et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372(5):436-46
4. Pagani O et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014;371:107-18

**Take-Home Message**

- ◆ Bei der prämenopausalen Patientin mit mittlerem-hohem Risiko muss die Indikation zur kombinierten endokrinen Therapie geprüft werden (OFS + Tamoxifen oder OFS + Exemestan)
- ◆ Bei der postmenopausalen Patientin ist bei niedrigem Risiko eine adjuvante endokrine Therapie mit Tamoxifen weiterhin eine Option
- ◆ Genexpressionsanalysen sind weiterhin kein Standard

**Messages à retenir**

- ◆ Chez la patiente préménopausée avec risque modéré à haut l'indication pour la thérapie combinée endocrinienne doit être vérifiée (OFS + le tamoxifène ou l'exémestane + OFS)
- ◆ Chez les patientes ménopausées à bas risque le traitement endocrinien adjuvant par le tamoxifène est toujours une option
- ◆ Les analyses de l'expression génique ne sont toujours pas une norme