

9. Internationale Konferenz Primary Therapie of Early Breast Cancer

St. Gallen
2005

Ergebnisse und Konsequenzen für die klinische Praxis

Das Experten-Board „Mammakarzinom in Sachsen“ hat sich zum Ziel gesetzt, über die St. Gallener Empfehlungen hinaus unter Berücksichtigung der aktuellen AGO-Leitlinien und der S3-Leitlinie der DKG für unsere Region Therapieempfehlungen zu formulieren. Dies erscheint um so notwendiger, da zumindest der St. Gallener Konsens sehr allgemein gehalten ist und Entscheidungen zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms in vielen Fällen zahlreiche Optionen beinhalten.

Vom 26. bis 29. Januar 2005 fand in St. Gallen die 9. Internationale Konferenz zur Primärtherapie des frühen Mammakarzinoms statt. Ein Panel aus 28 international anerkannten Brustkrebs-Experten unter der Leitung von A. Goldhirsch (Schweiz) und J. Glick (USA) erarbeitete auf Grundlage der großen prospektiv randomisierten Studien zur adjuvanten Therapie Empfehlungen für die tägliche klinische Praxis. Ein Beleg für den großen internationalen Stellenwert der St. Gallener Konferenz sind die nahezu exponentiell steigenden Teilnehmerzahlen mit zuletzt ca. 4200 internationalen Gästen (Abb. 1).

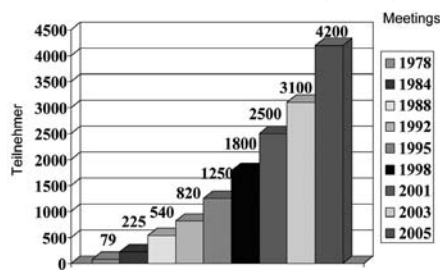


Abb. 1 St. Gallen – Teilnehmeranzahl (nach Senn StG05)

Bei der diesjährigen Konsensus-Konferenz hielten im Gegensatz zu 2003 vier Wissenschaftler aus der Bundesrepublik Deutschland Hauptvorträge und zwei Teilnehmer (M. Kaufmann, Frankfurt; K. Possinger, Berlin) wurden in das Experten-Panel berufen.

Der Konsensus-Prozess verläuft seit vielen Jahren nach einem festgelegten Procedere jeweils am letzten Tag der Konferenz, nachdem die Hauptthemen zur primären Therapie des Mammakarzinoms an den Vortagen im Rahmen hochkarätiger Vorträge behandelt wurden. Erstmals wurden in diesem Jahr die Konsensus-Empfehlungen nach einer TED-Abfrage des Experten-Panels erstellt. Bei zahl-

Tabelle 1 Neue Risikoklassifikation nach St. Gallen 2005

	Niedriges Risiko	Mittleres Risiko	Hohes Risiko
hormonsensibel	<p>N_0, ER/PR-positiv plus <u>alle</u> Faktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> – $pT \leq 2$ cm – G_1 – Alter ≥ 35 Jahre – keine vaskuläre Invasion – HER-2-negativ <p>Eigene Gruppe?</p> <ul style="list-style-type: none"> – $pT \leq 1$ cm – $G_{1/2}$ 	<p>N_0, ER/PR-positiv plus ein Faktor:</p> <ul style="list-style-type: none"> – $pT > 2$ cm oder – $G_{2/3}$ oder – Alter < 35 Jahre <p>oder</p> <p>$N+$ (1 – 3 positive Lymphknoten), keine vaskuläre Invasion HER-2-negativ</p>	<p>ER/PR-positiv $N + (\geq 4$ positive Lymphknoten)</p> <p>oder</p> <p>$N+$ (1 – 3 positive Lymphknoten), extensive vaskuläre Invasion, HER-2-positiv</p>
nicht hormonsensibel	_____	gleiche Faktoren plus ER/PR negativ	gleiche Faktoren plus ER/PR-negativ

reichen Fragen wurde entsprechend der unterschiedlichen Evidenz wissenschaftlicher Studiendaten sehr heterogen abgestimmt. Die endgültige Veröffentlichung der St. Gallener Konsensus-Empfehlungen erfolgt dann nach Überarbeitung durch die Mitglieder des Panels im Herbst 2005 im Journal of Clinical Oncology (JCO), wobei vorab mit einer Publikation im Internet zu rechnen ist.

Welche Neuerungen gibt es nach St. Gallen 2005?

Eine Neuerung gegenüber dem letzten Konsensus bestand in der Einführung einer neuen Risikoklassifikation. Die Stratifizierung erfolgt nunmehr nach Patientinnen mit

- niedrigem Risiko („low risk“),
- mittlerem Risiko („intermediate risk“) und
- hohem Risiko („high risk“).

Die HER-2/neu-Expression sowie vaskuläre Invasion/Lymphangiosis wurden als neue Prognosefaktoren akzeptiert. Solange eine vaskuläre Invasion/Lymphangiosis und eine HER-2/neu-Expression nicht nachweisbar sind, werden auch nodalpositive Patientinnen mit einem bis drei positiven Lymphknoten lediglich in die mittlere Risikogruppe eingeordnet. Demgegenüber gehören nunmehr Patientinnen mit einem bis drei positiven Lymphknoten und HER-2/neu-Expression und/oder vaskulärer Invasion/Lymphangiosis in die Hochrisikogruppe.

Maßgeblich für Therapieentscheidungen wird in Zukunft eine Quantifizierung des endokrinen Ansprechens sein. Dabei wird unterschieden zwischen

- hormonsensibel („endocrine responsive“),
- fraglich/unsicher hormonsensibel („uncertain endocrine responsive“) und
- nicht hormonsensibel („endocrine non-responsive“).

Tumoren mit positivem Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor sind hormonsensibel. Fraglich bzw. unsicher hormonsensibel sind Tumoren mit einer niedrigeren oder mittleren Expression (Score) bzw. alle G_3 - und/oder HER-2/neu-positiven Karzinome mit hoher Rezeptor-Expression. Tabelle 1 beinhaltet die neue Risikoklassifikation entsprechend den aktuellen St. Gallener Konsensus-Empfehlungen.

Therapieentscheidung nach endokrinem Ansprechen

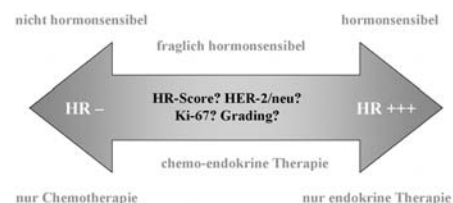


Abb. 2 Beziehungen zwischen Hormonsensibilität und Chemotherapie-Sensitivität (nach Albain StG05)

Tabelle 2

Therapieempfehlungen – Niedriges Risiko

Risikogruppe	HR+ hormonsensibel		HR+/- unklar hormonsensibel	
	Prä	Post	Prä	Post
Niedriges Risiko N0 + G1 + T< 2 cm oder T<1cm + jedes Risiko	Tam od. Nichts	AI od. Tam od. Nichts	Tam od. Nichts	AI od. Tam od. Nichts

nach St. Gallen, Konsensusdiskussion, 29.1.2005

Tabelle 3

Therapieempfehlungen – Mittleres Risiko (intermediate)

Risikogruppe	HR+ hormonsensibel		HR+/- unklar hormonsensibel	
	Prä	Post	Prä	Post
Mittleres Risiko N0 + 1 zusätzl. Risiko N1 – 3 ohne zusätzl. Risiko	OFS+Tam od. CT→Tam od. [CT→OFS+Tam]	AI od. Tam od. CT→ AI/Tam	CT→Tam od. [CT→OFS+Tam] od. CT	CT→AI CT→Tam

OFS = GnRHa od. Ovx, [] = Studienfrage,
*OFS + AI bei TAM KI/Tox in der Prämenopause unter Diskussion
St. Gallen, Konsensusdiskussion, 29.1.2005

Zwischen Hormonsensibilität eines Tumors und Chemotherapie-Sensitivität besteht ein Zusammenhang. Mit Abnahme des Hormonrezeptorgehaltes (Score) steigt die Chemotherapie-Sensitivität (Abb. 2).

Aber auch bei fraglich hormonsensiblen oder hormonsensiblen Tumoren steigt der Nutzen einer zusätzlichen Chemotherapie bei G3-Tumoren, hoher HER-2/neu oder P53-Expression. Diese Zusammenhänge sind unabhängig vom Alter und dem Menopausenstatus betroffener Patientinnen nachweisbar.

Adjuvante Chemotherapie

Standard-Therapie ist eine anthrazyklinhaltige Dreierkombination (FAC, FEC). CMF sollte nur noch bei Anthrazyklin-Kontraindikationen und wenn, dann in einer ausreichenden Dosisintensität (≥ 85%) gegeben werden.

Bei nodalnegativen Patientinnen wird der Einsatz von Taxanen in der adjuvanten Situation abgelehnt. Demgegenüber sind diese bei Hochrisikopatientinnen eine Option, insbesondere wenn es sich um nicht hormonsensible Tumoren handelt. Das einzig bislang zugelassene Taxan für die adjuvante Therapie ist Docetaxel. Präferiert werden die Dreierkombination Docetaxel-Adriamycin-Cyclophosphamid (TAC) oder eine sequentielle Therapie mit Epirubicin, 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid-Docetaxel (FEC-Doc). Es wird eine Mindestzahl von sechs Behandlungszyklen und immer die Kombination mit einem Anthrazyklin empfohlen. Eine dosisdichte Chemotherapie ist im Rahmen klinischer Studien für nodalpositive Patientinnen mit mehr als vier befallenen axillären Lymphknoten in Erwägung zu ziehen. Die Empfehlungen zum Einsatz der Taxane beruhen auf den Ergebnissen der nachfolgend

aufgeführten Studien: NSABP B28, CLAGB-9394, BCIRG-001 und PACS-01, in denen jeweils ein Vorteil für die simultane oder sequentielle Taxantherapie nachgewiesen werden konnte.

Es wurde in St. Gallen noch einmal darauf hingewiesen, dass das Alter per se keinen Einfluss auf die Entscheidung haben sollte, ob und welche Chemotherapie eingesetzt wird. Maßgeblich sind allein relevante Komorbiditäten als mögliche Kontraindikationen.

Adjuvante endokrine Therapie

Für die endokrine Therapie bei prämenopausalen Patientinnen ergeben sich derzeit keine Veränderungen. Standard ist eine zwei-(bis fünf-)jährige ovarielle Suppression mit einem GnRH-Analogon in Kombination mit einer Tamoxifen-Gabe. Zur Kombination GnRH-Analogon mit einem Aromatasehemmer sind bislang keine Daten verfügbar.

Für die postmenopausale Patientin wurden erstmals die Aromatasehemmer als neuer Standard neben Tamoxifen in der adjuvanten endokrinen Therapie definiert. Maßgeblich für diese Entscheidung waren die Ergebnisse der bislang fünf großen randomisierten Studien mit mehr als 25.000 Patientinnen, in denen ein statistisch signifikanter

Vorteil im krankheitsfreien Überleben bei Anwendung der Aromatasehemmer im direkten Vergleich mit Tamoxifen nachgewiesen werden konnte (ATAC-, IES-, BIG1-98-, ARNO/ABCSG-, MA-17-Studie). Wissenschaftlich interessant ist nach wie vor die Diskussion zum optimalen Zeitpunkt des Aromatasehemmer-Einsatzes (up-front, switch nach zwei bis drei Jahren oder nach fünf Jahren Tamoxifen = erweiterte Adjuvans).

Entscheidend für den sofortigen adjuvanten Einsatz des Aromatasehemmers (Anastrozol) sollte die individuelle Risikokonstellation sein. Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Tumoren und folgenden Risikofaktoren:

- ab pT2 (> 2 cm)
- G3
- ER+/PR-
- HER-2/neu-Überexpression

sollten in jedem Fall den Aromatasehemmer erhalten.

Tabelle 4

Therapieempfehlungen – Hohes Risiko

Risikogruppe	HR+ hormonsensibel		HR+/- unklar hormonsensibel	
	Prä	Post	Prä	Post
Hohes Risiko N+ 4+, N1-3 mit zusätzl. Risiko: HR-	CT→OFS+Tam od. CT→Tam	CT→AI* od. CT→Tam	CT	CT

OFS = GnRHa od. Ovx, [] = Studienfrage,
*OFS + AI bei TAM KI/Tox in der Prämenopause unter Diskussion
AI: Initial Adj., adj. Switch und erweiterte Adj bei N+
St. Gallen, Konsensusdiskussion, 29.1.2005

Ebenso profitieren alle nodalpositiven Patientinnen besonders von einer sofortigen Aromatasehemmer-Anwendung. Dabei muss auch berücksichtigt werden, dass das Rezidivrisiko in den ersten beiden Jahren nach der Diagnose am höchsten und damit auch der zu erwartende antitumoröse Effekt des Aromatasehemmers am ausgeprägtesten ist.

Inwieweit unter laufender Tamoxifen-Therapie wiederum bei erhöhtem Rezidivrisiko nach zwei bis drei Jahren eine Umstellung auf einen Aromatasehemmer erfolgt oder aber auch nach Abschluss einer fünfjährigen Tamoxifen-Behandlung sich eine weitere fünfjährige Aromatasehemmer-Therapie in

Form einer so genannten „erweiterten Adjuvans“ anschließt, muss mit den betroffenen Patientinnen jeweils individuell abgestimmt werden.

Die Tabellen 2, 3 und 4 fassen den vorläufigen St.-Gallen-Konsensus 2005 in Abhängigkeit von der neuen Risikoklassifikation zusammen.

Literatur beim Verfasser

Prof. Dr. med. habil. Uwe Köhler
Chefarzt der Klinik für Gynäkologie und
Geburtshilfe am Städtischen Klinikum
„St. Georg“ Leipzig
Leiter des Nordwestsächsischen Brustzentrums
Delitzscher Straße 141, 04129 Leipzig

**U. Köhler im Namen des Experten-Boards¹
„Mammakarzinom in Sachsen“**

¹ Mitglieder des Expertenboards: Dr. Baaske, Chemnitz; Prof. Dr. Distler, Dresden; Dr. Förster, Chemnitz; Prof. Dr. Köhler, Leipzig; Dr. Lampe, Weißenfels; Prof. Dr. Leitsmann, Zwickau; Dr. Lobodasch, Chemnitz; Dr. Lürmann, Hoyerswerda; Dr. Schlosser, Chemnitz; Dr. Schürer, Leipzig; Dr. Simon, Torgau; Prof. Dr. Steck, Chemnitz; Dr. Stubert, Schkeuditz; PD Dr. Tilch, Rodewisch