

WISSEN AKTUELL

News vom SABCS 2016 aus San Antonio

10. Post-SABCS in St. Gallen

Die bereits zum 10. Mal durchgeführte Post-San Antonio Fortbildung des Brustzentrums St. Gallen wurde 2017 erstmals per Videokonferenz nach Zürich und Basel übertragen. Mit der gut funktionierenden Technik konnten die Teilnehmer ihre Expertise zu den diskutierten Themen einbringen. Die Vorgehensweisen bei komplexen Fragestellungen in den Brustzentren weichen zwar in einigen Bereichen voneinander ab, insgesamt herrschte aber doch meist Konsens über die Bedeutung in der täglichen Praxis.

Es hat sich bewährt, nach dem weltweit grössten Brustkrebs-Kongress SABCS, San Antonio, die wichtigsten dort präsentierten Daten von klinisch tätigen Experten in der Relevanz für den Alltag beurteilen zu lassen. Bereits vor Ort gab es ein Rundtischgespräch organisiert von Prof. Dr. von Moos und SAKK-Mitgliedern (siehe info@onkologie 7/2016 und SABCS-Kongresszeitung). Um die neuesten Erkenntnisse auch dem Ostschweizer Publikum weiterzugeben, fand wie jedes Jahr im Januar eine mehrstündige Fortbildung in St. Gallen statt. Neu in diesem Jahr gab es eine Übertragung nach Zürich und Basel. Über 160 Teilnehmende an den drei Standorten nutzten die Gelegenheit zum Meinungsaustausch.

Lokoregionäre Therapie

Brustkrebspatientinnen können heute viele Optionen offeriert werden, die Last der Entscheidung wird dadurch aber grösser. PD Dr. Michael Knauer, Brustchirurg am Brustzentrum St. Gallen, fasste die Ausführungen von Prof. Monica Morrow vom Memorial Sloan Kettering's Breast Surgical Service kurz zusammen, die sie anlässlich der Brinker Award Lecture präsentierte. Die Möglichkeiten der Chirurgie zur Heilung von Brustkrebs hätten sich nicht wesentlich verändert, so die Experte. Wesentliche Verbes-



PD Dr. Michael Knauer

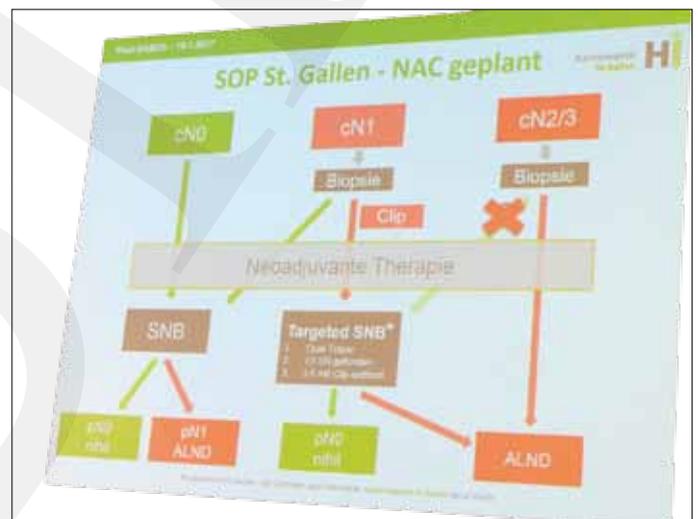


Abb. 1: Algorithmus für Sentineloperation

serung sei, dass die mittlere Tumorgrosse sich halbiert habe. Waren noch zu Beginn der achtziger Jahre ein Viertel der Erkrankungen T1N0, so seien es heute 80%. Neu sei die Problematik der Übertherapie bei DCIS und Stadium I/II Mammakarzinomen. Sie verursache keine Mortalität, aber substantielle Morbidität. Kleinere Tumore mit weniger Lymphknotenbefall machen heute noch mehr Tumore heilbar durch Chirurgie alleine, die Vermeidung der Axilladissektion sei in vielen Fällen möglich. Die Nachresektionsraten sind gesunken. In Amerika werde häufig ambulant operiert, Patientinnen wünschen sich beidseitige rekonstruktive Eingriffe in einer Sitzung. Fazit von Morrow: «Bei therapeutischen Fortschritten müssen alle Therapieformen auf aktuelle Notwendigkeit überprüft werden. Weniger ist oft mehr». Alles zusammen führe zu einer gewissen Polarisierung in der Brustchirurgie. Prof. Dr. Walter Weber aus Basel verwies auf die grossen Fortschritte in der Onkoplastik und sagte, Chirurgen müssten dazu lernen, um den Bedürfnissen der Patientinnen gerecht werden zu können.

Die präoperative Markierung eines nicht palpablen invasiven oder in situ Brustkrebs ist mitentscheidend für den Operationserfolg. Viele Zentren nutzen die Drahtmarkierung (wire guided localization WGL). In St. Gallen werden intraoperative Sonografie und Hydrogelclips eingesetzt, elegant ist die Methode mittels radioaktiver Seeds (RSL). Eine Dänische Studie verglich die WGL mit der RSL, im Ergebnis zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei den positiven Resektionsrändern. Eine Umfrage bei den Teilnehmern zeigte, dass die Markierung recht unterschiedlich gehandhabt wird und auch intraoperativer Ultraschall und Indocyanin zum Einsatz kommen. Alle Techniken sind vergleichbar, wobei logistische Vorteile für J125 Seeds gesehen werden, in Basel soll auf Seeds umgestellt werden. Für alle Markierungsmethoden gelte, wie **Dr. Christoph Tausch** vom Brustzentrum Zürich betonte: «Nicht finden ist keine Option».

Verzicht auf Axilladisektion

Eine wichtige Frage ist, bei welchen Patientinnen nach neoadjuvanter Chemotherapie NAC guten Gewissens auf die Axilladisektion verzichtet werden kann. Die falsch-negative Rate der Sentinel Biopsie SNB, abhängig von Zahl der Lymphknoten und Markierungstechnik, sei relativ hoch. Wenn man drei oder mehr Sentinels findet, ist die falsch-negative Rate hingegen vertretbar gering, so das Ergebnis einer französischen Studie (GANE 2). Fazit: Bei klinisch N1 ist es nicht günstig, im Anschluss an die neoadjuvante Chemotherapie NAC nur eine Sentinelsuche zu machen, da die falsch negative Rate bei mehr als 20% liegt. Bei klinisch N0 ist hingegen die SNB alleine sicher (s. Abb. 1). Dr. Knauer erläuterte den Algorithmus, wie er in St. Gallen zum Einsatz kommt. In den anderen Zentren findet die Entscheidungsfindung ähnlich statt: Die zielgerichtete SNB (zweifache Markierung, mindestens 3 Sentinel gefunden, LK mit Clip entfernt) erlaube den Verzicht auf die Axilladisektion.

Brustrekonstruktion

Radiotherapie und Komplikationen bei einer nachfolgenden Brustrekonstruktion sind ein häufig befürchtetes aber noch wenig verstandenes Problem. Haut, Gefässe und Bindegewebe werden in Mitleidenschaft gezogen, das kann zu einem weniger guten kosmetischen Ergebnis führen als erhofft und bedarf häufiger weiterer Korrekturen. «Die Praxis ist sehr heterogen und beruht mehr auf Tradition und Abteilungskultur als auf shared-decision making mit hohem Evidenzlevel» erläuterte Dr. Knauer dazu. Jagsi et al. lieferten Daten der bislang grössten Multicenterstudie (MROC) dazu: Bestrahlte Patientinnen wurden seltener unmittelbar nach dem Therapieende rekonstruiert, die Rate an Komplikationen war um 10% höher (33,4%) als bei nicht bestrahlten (23,5%). In der Bestrahlungsgruppe waren weniger Frauen mit dem Endergebnis zufrieden. Bei bestrahlten Patientinnen ist das Komplikationsrisiko bei autologer Rekonstruktion niedriger als bei einer Implantatrekonstruktion.

Übertherapie vermeiden

Eine Problematik der Übertherapie findet sich vor allem beim DCIS und sehr kleinen Tumoren, nicht bei Hochrisikotumoren. «Auch bei N1 – ist es höchste Zeit, dass wir die Invasivität etwas zurückfahren» formulierte Dr. Knauer. Der Zusatznutzen von Multigensignaturen, den verschiedenen Tests und prognostischen Scores, wurde in San Antonio mit dem Ergebnis diskutiert, dass «viel zu viele Tests

für verschiedene Fragen in verschiedenen klinischen Situationen gemacht werden». Bei N0 identifizieren alle Signaturen eine Low Risk Gruppe mit sehr geringem Benefit von adjuvanter Chemotherapie oder verlängerter endokriner Therapie. Bei N1 ist der Zusatznutzen von Multigentests nur gering. Die Befragung der Runde zeigte, dass je mehr Sicherheit beim klinischen und pathologischen Befund und dessen Interpretation bestehen, umso seltener auf Tests zurückgegriffen werde und wenn, dann vor allem bei Luminal B Tumoren. «Ein Ranking der verschiedenen Tests ist nicht möglich, im Augenblick gibt es keine Studien, die einem der Tests den Vorrang einräumen», sagte **Prof. Christoph Rochlitz**, Basel dazu.

PCR in der Wüste

Angekommen in der Klinik ist die Möglichkeit zur automatisierten Analyse von ER, PR, HER2, Ki-67 mittels Echtzeit-PCR (GeneXpert). Mehr als 11000 Echtzeit-PCR-Maschinen der Fa. Cepheid gibt es weltweit, die vorwiegend für Fragestellungen in der Infektiologie zur Anwendung kommen. Nun sind auch kleinere, batteriebetriebene, 1,5 kg leichte Geräte lieferbar, die standardisierte, dezentralisierte, billige und reproduzierbare Resultate liefern. Die Zeit bis zum Resultat liegt bei unter zwei Stunden, eine Investition die lohnen kann.

Tumorbiologie

PD Dr. Thomas Ruhstaller, Brustzentrum St. Gallen, wies darauf hin, dass San Antonio auch der grösste Kongress zur Präsentation von Ergebnissen in der Grundlagenforschung sei. Eine Fragestellung zur Tumorbiologie betraf HER2-positive Tumore, bei denen neoadjuvant eine duale HER2-gerichtete Blockade durchgeführt wurde. Bereits nach zwei Wochen zeigte sich eine Verminderung der Expression HER2-Rezeptoren analog einer Gensignatur von «normal like». Pathologische Komplettremissionen (pCR) Raten konnten vor allem bei den Gensignaturen «HER-2-enriched» werden.

ERBei Tumoren mit Expression von HER2-Rezeptoren und Oestrogenrezeptoren erhöht eine verlängerte neoadjuvante Therapie die pCR-Rate. Es stellt sich dabei die Frage, ob ER-Positivität einen Resistenzmechanismus darstellt und ob eine endokrine Therapie zusätzlich zur HER2-gerichteten Therapie überhaupt einen Nutzen bringt, führte Dr. Ruhstaller aus. Neue Ergebnisse zeigten, dass die pCR Rate durch eine endokrine Therapie zusätzlich zu dualer Immun- und Chemotherapie nicht signifikant erhöht werden kann. Im metastasierten Setting will man lange behandeln können und möglichst wenig Toxizität haben. Womit wieder das grosse Thema sei, wie viel Therapie braucht es zu Beginn, soll alles, was möglich ist, von Anfang an gegeben werden? Es fehlen bislang Reduktions- und Sequenzstudien. Die Frage, ob eine endokrine Therapie alleine bei HER2-positiven Tumoren eine Option darstelle, wurde allerdings bereits mit nein beantwortet. In der schon früher publizierten «proof-of-principle»-Studie SAKK 23/03 Studie konnte gezeigt werden, dass gewisse Patientinnen mit HER2-positivem, metastasiertem Tumor, nach AI-Versagen, sowohl von Trastuzumab alleine, als dann auch von erneuter Zugabe eines Aromataseinhibitoren zu Trastuzumab bei Progredienz profitieren können. Hingegen erhöht die duale HER2-gerichtete Therapie mit Trastuzumab und Pertuzumab inklusive endokri-



PD Dr. Thomas Ruhstaller

ner Therapie bei HER2+/ER+-Tumoren das progressionsfreie Überleben gegenüber Trastuzumab alleine mit endokriner Therapie. «Eine endokrine Therapie up-front zur Anti-HER2 Doppelblockade erhöht zwar die Toxizität meist wenig, bringt aber auch fast nichts», sagte **Prof. Dr. Beat Thürlimann**. «Weniger ist mehr.»



Prof. Dr. Beat Thürlimann

KI am Tumorboard

Wird Künstliche Intelligenz KI am Tumorboard bald das Sagen haben? Eine Studie aus Indien aus dem Manipal Spital zeigt die Leistungsfähigkeit von IBMs Watson in der Onkologie auf. Watson kann Patientenakten analysieren und Evidenz für Vorgehensweisen liefern. Die Konkordanz der künstlichen Intelligenz zum humanen Tumorboard lag in der Studie bei 70%, nach der Sichtung der Vorschläge von Watson änderte sich die Entscheidung in einigen Fällen. Ein «Ja» für so eine Unterstützung gebe es nur unter vielen Vorsichtsmaßnahmen, räumte **Prof. Trojan** ein, aber nur, wenn die Frage beantwortet sei, wer die Firmen überwache, die das propagieren. Prof. Thürlimann zeigte sich überzeugt, dass in naher Zukunft der Computer den Arzt und seine Einschätzung nicht ersetzen werde.

ER+ Tumore

Neue Daten zur verlängerten endokrinen Therapie bei ER+ Tumoren präsentierte **Dr. Ursula Hasler-Strub**, Brustzentrum St. Gallen, aus. Nach weiteren drei Studien (IDEAL, DATA, NSABP B42) sei man ernüchtert. Eine Verlängerung der Hormontherapie um mehr als 2,5 Jahre nach einer adjuvanten 5-Jahrestherapie mit Letrozol bringt keinen Benefit für das Überleben (IDEAL). Auch für Anastrozol drei oder sechs Jahre konnte keine Signifikanz im adapted DFS gezeigt werden (DATA). NSABP B42 versuchte die Frage zu beantworten, ob 5 Jahre Letrozol (vs. Placebo) das krankheitsfreie Überleben (DFS) von Patientinnen, die bereits 5 Jahre Tamoxifen oder einen Aromataseinhibitor als Vortherapie bekommen hatten, verbessern. Die Studie erbrachte zwar eine numerische Verbesserung des DFS um 15%, aber weder das DFS noch das Gesamtüberleben waren in der Letrozolgruppe statistisch signifikant besser.



Dr. U. Hasler-Strub

Prof. Dr. Michael Gnant, Wien sprach in San Antonio von einer «holprigen Strasse». Die primäre Frage müsse sein, lohnt sich die Toxizität für die individuelle Frau? Es sollte frühzeitig überlegt werden, welche Therapie einer Patientin angeboten wird. Eine AI-Therapie von Beginn an sei meist eine Therapieoption für jüngere Patientinnen mit einem höheren Risiko (T, N) Luminal Typ B (ER+, PR+). AI länger als fünf Jahre können eventuell in Betracht gezogen werden, wenn sie gut vertragen wurden und der Knochen gesund sei. Breite Zustimmung für den Vortrag von Prof. Gnant gab es auch aus Zürich und Basel, gerade weil der Experte eine gewisse Hilflosgigkeit nicht leugnete. Der neue Chefarzt Senologie, Basel, **PD Dr. Christian Kurzeder**, unterstrich, dass es zu früh sei, die Idee einer verlängerten endokrinen Therapie zu verwerfen. Prof. Rochlitz sagte, man sollte keine Frau überreden, die St. Galler werden noch selektiver diskutieren (Gentests spielen in diesem Zusammenhang

keine Rolle) und Prof. Thürlimann sieht für den Durchschnitt aktuell zu wenig Benefit um eine verlängerte endokrine Therapie nach fünf Jahren up-front AI generell zu empfehlen. Ein wichtiges Thema in allen Settings sei die Compliance mit nur knapp 50% in den Studien, die ausserhalb wohl noch schlechter sei.

Lifestyle

Was eine fettreduzierte Diät zum Überleben bei Brustkrebs bringen kann, fasste **Prof. Rowan Chlebowski** anhand von Daten aus der Womans Health Initiative zusammen. 3000 Brustkrebsfrauen wurden 16 Jahre nachverfolgt und die Rolle einer fettarmen Ernährung untersucht. Eine Gruppe erhielt Beratung zur Fettreduktion und Unterstützung in Meetings, die andere keine Intervention. Fazit: Die Überlebens-Kurven beider Gruppen laufen parallel, auf die Todesfallrate an Brustkrebs hatte die Fettzusammensetzung keinen Einfluss. Das Gewicht per se ist nicht relevant. Gefragt wurde nach randomisierten Studien zu einer ketogenen Diät, bislang gibt es die nicht. Beim Thema Sport wurde Chlebowski erneut zitiert: «Der billigste Weg, die Brustkrebsmortalität zu senken, ist der Kauf eines Labradors», eine plakative Empfehlung zum täglichen Spaziergang. **Prof. Trojan** wies auf die Bedeutung von Schlaf und den Melatoninspiegel hin, niedriges Melatonin könnte zu desynchronisierten endokrinen Rhythmen führen und so das Tumorstadium beeinflussen.

Therapie der triple-negativen Tumore

Welche Brustkrebspatientin braucht Anthrazykline, die wegen der höheren Akut-Toxizität und der möglichen kardialen Spätfolgen nun zurückhaltender eingesetzt werden? **Dr. med. Andreas Müller**, Leiter Brustzentrum und Chefarzt Brust- und gynäkologische Onkologie am Kantonsspital Winterthur diskutierte, wann in der adjuvanten Situation mit einem anthrazyklin-freien Regime behandelt werden kann. Die «Chemotherapie-Evolution» insgesamt zeige einen Benefit von Anthrazyklinhaltigen Regimen für Luminal B-like Tumore und triple negativ. TOP2Alpha könnte helfen, jene Frauen zu identifizieren, für die das nicht gilt. Das Top2A Gen von Chromosom 17 in der Nähe des HER2-Gens ist das molekulare Ziel der Anthrazykline. Ist das Gen nicht mutiert, so kann das als Prädiktor für keinen Benefit durch Anthrazykline herangezogen werden, so das Ergebnis einer Dänischen Studie (DGCG-07/READ). Die Bestimmung von Top-2-Alpha ist in der Routine noch nicht etabliert. Auch von Seiten der Radio-Onkologie wird es begrüsst, dass weniger häufig Anthrazykline eingesetzt werden, da häufiger die Mammaria interna-Region bestrahlt wird und dies zusammen mit Anthrazyklinen ein erhöhtes kardiales Risiko ergeben würde, ergänzte Radioonkologe **Prof. Dr. Ludwig Plasswilm**.

Scalp cooling

Der Haarverlust im Laufe einer Chemotherapie ist sehr belastend. Eine in San Antonio vorgestellte Studie vom Baylor College in Houston (die erste randomisierte Studie zu diesem Thema) untersuchte den Effekt eines Scalp Cooling von 30 Minuten vor der Chemotherapie bis 90 Minuten nach Infusions-Ende. 50% der Studienteilnehmerinnen konnten dadurch genügend Haare erhalten, damit keine Perücke nötig wurde. Aus einer älteren holländischen Studie ist bekannt, dass Skalp-Metastasen ein seltenes Ereignis sind (ca. 0.5% aller Patientinnen) und wenn sie vorkommen gleichzei-

tig mit oder nach anderen Fernmetastasen auftraten, nie aber als alleiniger Metastasierungsort. Die Angst vor Skalpmetastasen unter Scalp-Cooling sei unbegründet, so die Autoren weiterer Studien. Die Schweizer Zentren bieten ein Scalp-Cooling Patientinnen mit Taxan-basierter adjuvanter Chemotherapie an. Bei Anthracyclinen spiele das Alter eine Rolle. Die Prozedur sei aber nicht sehr beliebt und werde oft abgebrochen, so die Erfahrungen. Dank der verbesserten Qualität der Hauben neuerer Art wird in Basel jeder Patientin trotzdem das Scalp-Cooling angeboten, in St. Gallen selektiv.

Tripple Negativ und BRCA

In der TNT-Studie konnte in der ersten Auswertung 2014 gezeigt werden, dass Patientinnen mit metastasiertem triple negativem Brustkrebs (TNBC) nur ein höheres Ansprechen auf Carboplatin als auf Taxotere aufwiesen, wenn sie eine BRCA-Mutation haben. Dies galt nicht für Patientinnen mit TNBC ohne BRCA-Mutation (auch nicht wenn sie einen Basal-like Phänotyp im PAM-50 aufwiesen oder einen Homologous Repair Defekt im HRD-Test). In einer Folge-Auswertung der TNT-Studie wurde nun untersucht, ob epigenetische Phänomene wie Methylierung oder Silencing der BRCA-Region den gleichen Effekt wie eine Mutation haben. Erstaunlicherweise war dies nicht der Fall: Auch Patientinnen mit Methylierung oder Silencing des BRCA-1 oder BRCA-2 Gens hatten kein erhöhtes Ansprechen auf Carboplatin. Somit bleibt es dabei, dass nur bei nachgewiesener BRCA-Mutation Carboplatin das bevorzugte Medikament in der metastasierten Situation bei TNBC ist.

Die POSH Studie in England konnte knapp 3000 Mammakarzinom-Patientinnen unter 40 Jahren aus 26 NHS Kliniken genetisch testen. Insgesamt 379 von 2759 Proben hatten eine BRCA1 oder BRCA2 Mutation oder beides. Bei jungen Patientinnen bestand für die Gesamtheit der Tumortypen kein Einfluss der BRCA-1/2 Muta-



Dr. A. Müller

tion auf das Gesamtüberleben. Für die Subgruppe der TNBC ist das OS wahrscheinlich um ca. 10% besser nach zehn Jahren. «Was hilft uns das? Wir können Patientinnen mit einer BRCA Mutation beruhigen, dass ihre Prognose zumindest nicht schlechter ist als bei Nicht-Mutierten,» schlussfolgerte Dr. Müller.

Last but not least: Der Zusatz von Ibandronat zu einer adjuvanten hormonellen Therapie zeigte nach den Ergebnissen der TEAM IIB-Studie eine Verminderung von Rezidiven mit einer Hazard-Ratio von 0.8 für postmenopausale Frauen mit frühem Hormonrezeptorpositivem Brustkrebs. Da die Studie under-powered war, erreichte diese Differenz den statistischen Signifikanz-Level zwar nicht, das Ausmass des Effekts passt aber gut zu den Daten der Bisphosphonat-Overview und auch der ABCSG-18 Studie und ist somit ein weiteres Puzzle-Teil, das auf den Nutzen einer adjuvanten antiresorptiven Therapie mit einem Bisphosphonat oder Denosumab hinweist.

Dr. med. Susanne Schelosky, SMS

Quelle: 10. Post-SABCS, News from San Antonio Breast Cancer Symposium 2016 am 19. Januar 2017 in St. Gallen.

Weitere News in unserer aktuellen Kongresszeitung

