

is **ONKOLOGIE**

UNIV.-PROF. DR. MICHAEL GNANT
 Universitätsklinik für Chirurgie,
 Medizinische Universität Wien



11. Internationale Brustkrebskonferenz, St. Gallen 2009

St. Gallen 2009 aus der Sicht des Panelisten

Kontext: Es gibt kaum eine wissenschaftliche Veranstaltung auf der Welt zum Thema Brustkrebs, bei der nicht der St.-Gallen-Consensus in der einen oder anderen Form zitiert wird. Dies verwundert eigentlich, denn anders als andere Richtlinien oder Therapiestandards definierende Initiativen beruht der St.-Gallen-Prozess im Wesentlichen auf der Meinung der eingeladenen Panelisten – und der Unterschied zwischen Daten und deren Interpretation ist hinlänglich bekannt. Trotzdem, in St. Gallen zum Consensus-Panel (> Abb. 1) eingeladen zu sein ist die höchste Auszeichnung für den internationalen Brustkrebsforscher, in meinem Fall für die hundertten Kolleginnen in Österreich, die seit vielen Jahren so erfolgreich PatientInnen in Studien der ABCSG einbringen. Die Anerkennung, die der österreichischen klinischen Forschung damit zukommt, ist ein weiterer Beweis für die Richtigkeit des interdisziplinären Prozesses, den wir angebahnt haben.

Consensus und Controversy“ war heuer der Untertitel dieser so erfolgreichen Veranstaltung, bei der der Wirtschaftskrise zum Trotz neuerlich eine RekordteilnehmerInnenzahl von über 5.000 BrustkrebsforscherInnen aus aller Welt zusammenkam, und sowohl vom Konsens als auch von der Kontroverse gab es diesmal genug. Nicht verwunderlich, wenn man bedenkt, dass von 200 Fragen aus der Vorendauswahl dann letztlich 70 für die 4-stündige Panel-Abstimmung an jenem Samstag übrigblieben, nach übrigens ausgezeichneten zweieinhalb Tagen der Übersichts-vorträge und des „State of the Art“.

Die selbstgestellte Aufgabe ist, die verfügbaren Daten zur Therapie des Frühstadium-Mammakarzinoms zu interpretieren und darauf für die tägliche Praxis verwendbare Schlussfolgerungen abzuleiten. Wenn man wie ich eingangs die fehlende Evidenzbasiertheit des Prozesses kritisiert, so kann andererseits argumentiert werden, dass dies eben ein in Wahrheit zutiefst ehrlicher Zugang zur Materie ist – die Daten sind natürlich immer die gleichen, aber ihre Interpretation und Übersetzung in die tägliche Praxis ist letztlich eine zutiefst subjektive Aufgabe der ärztlichen Kunst. Klinische Stu-

dien können zwei Therapien perfekt miteinander vergleichen oder eine neue Therapie mit dem bisherigen Goldstandard, aber sie werden immer nur den durchschnittlichen Vorteil angeben – und in Zeiten, in denen wir möglichst individualisierte Therapiekonzepte zu erstellen versuchen, ist dies alleine für einzelne Betroffene oft nicht ausreichend. In der Abschätzung des individuellen Benefits auf Basis einer kunstvollen Interpretation der Datenlage liegt die wahre Herausforderung für uns alle – insofern scheint ein meinungsgetriggelter Erkenntnisprozess nicht ohne jede Berechtigung.

In der Sache erfolgte die Diskussion heuer entlang einer Themenauswahl, die im Vorfeld unter den Panelisten abgestimmt worden war. Die „wichtigsten“ Themen der Diskussion, die aus meiner Sicht recht gut die „Hot Topics“ der aktuellen Diskussion zum Thema Brustkrebs wiedergeben, wurden als „Areas of Controversy“ folgend definiert:

- Chirurgie: Axilla, Schnittträger
- Radiotherapie: DCIS, akzelerierte RT
- Pathologie: ER, PgR, Ki67, Grading
- Gensignaturen, AOI
- endokrine Therapie

James N. Ingle (USA), Aron Goldhirsch (CH/I) – Chairmen

Matt Aapro (Ch)	Joseph Gligorov (F)	Martine Piccart-Gebhart (B)
Kathy Alhain (USA)	Michael Gnant (A)	Kurt Possinger (D)
Jonas Bergh (S)	Paul E. Goss (USA)	Kathy Pritchard (CAN)
Harold Burstein (USA)	Jay R. Harris (USA)	Emiel J.T. Rutgers (NL)
Robert Carlson (USA)	Jacek Jassem (PL)	Vladimir Semigazov (RUS)
Monica Castiglione-Gertsch (USA)	Per Karlsson (S)	Ian E. Smith (UK)
A/An S. Coates (AUS)	Manfred Kaufmann (D)	Beat Thürlimann (CH)
Marco Colleoni (I)	Stella Kyriakides (CY)	Giuseppe Vale (I)
Alberto Costa (I)	Louis Mauriac (F)	Toru Watanabe (JPN)
Jack Czuzick (UK)	Gunter von Minckwitz (D)	Eric P. Winer (USA)
Nancy Davidson (USA)	Monica Morrow (USA)	William C. Wood (USA)
Angelo Di Leo (I)	Henning Mouridsen (DK)	
John F. Forbes (AUS)	Moise Namer (F)	
Richard D. Gelber (USA)	Larry Norton (USA)	
John H. Giak (USA)	Soonmyung Paik (USA)	

Abb.: Anerkennung für entscheidende Leistungen auf dem Gebiet des Mammakarzinoms: Aufnahme in das Consensus-Panel. Im Bild: Univ.-Prof. Dr. Michael Gnant, stellvertretend für Österreich, der als Panelist Univ.-Prof. Dr. Raimund Jakesz nachfolgte

ONKOLOGIE

11. Internationale Brustkrebskonferenz, St. Gallen 2009

Tab. 1: Kommerziell erhältliche genomische Assays zur Prädiktion des klinischen Outcomes bei Brustkrebspatientinnen

Name	MammaPrint	Oncotype DX	Theros	MapQuant DX
Anbieter	Agendia	Genomic Health	Biotheranostatics	Ipsogen
Assay-Typ	70-Gene-Assay	21-Gene-Rezidiv-Score	2-Gene-Ratio; HOXB13/IL17R (H/I) und molekularer Grading-Index	genomisches Grading
Art der Gewebeprobe	frisch oder gefroren	Formalin-fixiert, Paraffin eingebettet	Formalin-fixiert, Paraffin eingebettet	frisch oder gefroren
Technik	DNA-Microarrays	Q-RT-PCR	Q-RT-PCR	DNA Microarrays
Zertifiziertes Labor	ja	ja	ja	ja
Indikation	zusätzliches Instrument zur besseren Prognosevorhersage bei Patientinnen < 61 Jahren, Tumorstadium I oder II, nodal negativ, Tumorgröße ≤ 5 cm	zur Prädiktion des Rezidivrisikos bei Patienten mit ER-positivem, nodal-negativem Mammakarzinom unter Tamoxifen-Therapie; zur Identifikation von Patientinnen mit einem niedrigen Rezidivrisiko, denen man eine adjuvante Chemotherapie ersparen könnte	zur Stratifikation ER-positiver Patientinnen in Gruppen mit einem niedrigen oder hohen Rezidivrisiko und zur Vorhersage eines guten oder schlechten Ansprechens auf endokrine Therapien	Zur Restratifizierung von Grad-2-Tumoren in Grad-1-Tumoren mit niedrigem Risiko und Grad-3-Tumoren mit hohem Risiko; spezifisch für invasive, primäre, ER-positive Grad-2-Tumoren
Evidenzlevel	III	II	III	III
FDA Clearance	ja	nein	nein	nein
Verfügbarkeit	Europa und Vereinigte Staaten	Europa und Vereinigte Staaten	Vereinigte Staaten	Europa
Unter Ausnützung moderner Technologien besteht bei fraglichen Indikationen die Möglichkeit zur besseren prognostischen Aussage und Therapieplanung. Umgekehrt könnten etablierte Einschätzungen durch genomische Zusatzinformationen hinterfragt werden. Modifiziert nach: Christos Sotiropoulos, Lajos Pusztai, Gene-Expression Signatures in Breast Cancer, N Engl J Med 2009; 360:790-800				

- Chemotherapie
- zielgerichtete neue Therapien
- neoadjuvante Systemtherapie
- Fertilität
- Brustkrebs des Mannes

Risiko, Prädiktion: In der Sache war interessant, dass das Panel diesmal neuerlich versuchte, eine biologisch begründete Abschätzung von Risiko und Vorhersage von Therapieansprechen weiter zu schärfen – ein Unterfangen, das z. B. letztlich darauf abzielt, die in allen bisherigen Empfehlungen immer noch vorhandene – und reichlich wolkig definierte – „intermediate risk group“ von Patientinnen in eine wohl hilfreichere Dichotomie „high risk“ und „low risk“ zu teilen. Nicht zuletzt deshalb war ein substantieller Teil der Panel-Diskussion Fragen der Pathologie und des „risk assessments“ gewidmet. So wurde festgelegt, dass zur Beurteilung der so vieles entscheidenden Hormonempfindlichkeit eines Mammakarzinoms der Prozentsatz der östrogenrezeptorpositiven Tumorzellen in den Histologieberichten numerisch

angegeben werden soll – auf einen der zahlreichen üblichen Scores konnte man sich demgegenüber nicht einigen. Für die Definition „hochgradig endokrin empfindlich“ wurde mit deutlicher Mehrheit ein Cut-off von 50 % Staining definiert. Anders als in der österreichischen Befundkultur konnte das Panel keinen besonderen Zusatznutzen in der Bestimmung des Progesteronrezeptors finden.

Einer der Hauptaspekte von zehn weltweit wichtigsten Forschungsthemen (www.top-tierresearch.com) sorgte diesmal für die heftigsten Diskussionen: Inwieweit sind die mittlerweile verfügbaren multigenomischen Assays zur Bestimmung von Prognose, mehr noch aber zur Definition einer Chemotherapieindikation heranzuziehen? Wobei eines einschränkend zu sagen ist: „Identification of molecular signatures to select patients who could be spared chemotherapy“, mit 643 Punkten der klare Sieger bei einer globalen Hot-Topic-Umfrage, mag in Österreich weniger relevant sein als anderswo auf der Welt, da hier durch unsere starke endokrine The-

rapietradition ohnehin schon ein guter Teil der Brustkrebspatientinnen ohne adjuvante Chemotherapie behandelt werden. Anderswo ist das anders, mit ein Grund, warum die österreichischen Studienergebnisse weltweit immer mit besonderer Aufmerksamkeit verfolgt werden. Mehrere multigenomische Assays sind also prinzipiell verfügbar, wobei sie sich nicht nur durch die Zahl der bestimmten Gene, sondern auch durch das verwendete Ausgangsmaterial unterscheiden. Die Schwierigkeit der Überesetzung in die tägliche Praxis liegt nun darin, dass es einerseits wirklich viel versprechende Ergebnisse gibt – etwa dahingehend, dass die Prognose von Brustkrebspatientinnen auf individueller Basis offenbar mit großer Genauigkeit vorhergesagt werden kann und teilweise auch das Therapieansprechen –, dass aber andererseits alle diese hypothesengenerierenden Berichte noch nicht prospektive validiert worden sind. Kritiker meinen, die Tests seien „nur eine besonders teure Art, den Östrogenrezeptor zu bestim-

men". Tatsächlich muss der „added value“ dieser neuen und keineswegs billigen diagnostischen Tools erst in prospektiven Studien (Mindact und TailorX) geprüft werden. Im St.-Gallen-Panel hielten sich Kritiker und progressive Befürworter in etwa die Waage, was in einem mehr als diplomatischen Endstatement endete, und mit einer mehrheitlichen Abstimmung zur wirklich „weichen“ Frage: „Should a validated multi-gene assay – when available – be considered in addition to expert classical pathology in treatment situations when patients and doctors are uncertain?“ Daraus lässt sich wahrhaft – und letztlich wohl richtigerweise – noch kein Endorsement für eine Routineverwendung dieser Tests ableiten.

ABCSG 12: Insgesamt wurde in St. Gallen häufiger auch viel über Dormancy, Microenvironment und Tumorstammzellen (> **Abb. 2**) gesprochen, was die Perspektive dieser so wichtigen Forschungsthemen unterstreicht. Gerade mit der Publikation der Ergebnisse von ABCSG-Studie 12 im „New England Journal of Medicine“ ist hier ein Meilenstein der Diskussion wieder einmal aus Österreich beigetragen worden, wofür wir zu Recht stolz sein können.

ZUSAMMENFASSEND war das St.-Gallen-Meeting neuerlich richtungsweisend, hat für die nächsten 2 Jahre viele Fragen gelöst und noch mehr aufgeworfen, wie Sie in den nachstehenden Beiträgen lesen können. Je mehr Patientinnen wir gemeinsam in klinische Studien einbringen, umso besser wird die Datenbasis für die gemeinsame Definition des

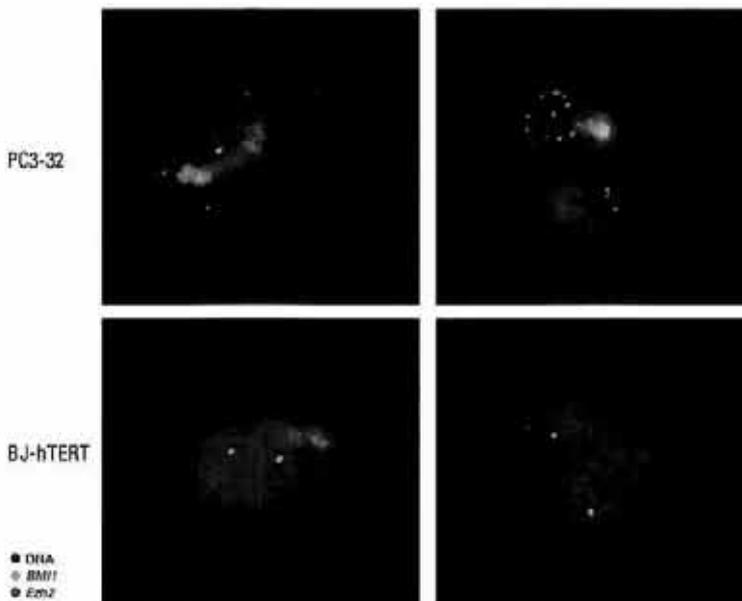


Abb. 2: Genetisches Profiling zirkulierender Tumorzellen (PCR, FISH): In einer Population disseminierter Tumorzellen lassen sich heute auch sehr gut Tumorstammzellen nachweisen.

Standes der Kunst und umso besser werden in Zukunft die Aussichten für jene, die sich mit ihrer Krankheit uns anvertrauen. ■

Literatur:

- Chlebowski R.T., Küller L.H., Prentice R.L. et al., Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2009; 360:573-587
- Charafe-Jauffret E., Ghossein C., Iovino F. et al., Breast cancer cell lines contain functional cancer stem cells with metastatic capacity and a distinct molecular signature. *Cancer Res* 2008; 69:1302-1313
- Wicha M.S., Ginastier C., Dontu G. et al., Breast cancer stem cells: Getting to treat the core. *The Breast* 2009; (Suppl. 1):18:57(Abstr. S17)
- Grant M., *Onco Target Ther* 2009; [in press]
- Meade M.B. et al., *Clin Cancer Res* 2008; 14:2519-2526
- Grant M., Milneritch B., Schlipfinger W., et al., Endocrine Therapy plus Zoledronic Acid in Premenopausal Breast Cancer. *New Engl J Med* 2009;360:679-91

- Grant M., Milneritch B., Luschin-Ebengreuth G. et al., Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 25:820-8
- Grant M., Milneritch B., Luschin-Ebengreuth G. et al., Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. *Lancet Oncol* 2008; 9:840-9
- Coeman R. and Grant M., New Results from the use of Bisphosphonates in Cancer Patients. *Curr Opin Supp Pall Care* 2009 [in press]
- Arpino G., Wiedmann L., Osborne C.K. et al., Crosstalk between the estrogen receptor and the HER tyrosine kinase receptor family: molecular mechanism and clinical implications for endocrine therapy resistance. *Endocr Rev* 2008; 29:217-230
- Altman K.S., Should genomic profiles be used to determine who should receive adjuvant chemotherapy? *The Breast* 2009; (Suppl. 1):18:517 (Abstr. S40)
- Bogner J., Cardoso F., Buyse M. et al., Gene signature evaluation as a prognostic tool: challenges in the design of the MINDACT trial. *Nat Clin Pract Oncol* 2009; 3:540-551
- Sparano J.A., TAILORx: trial assigning individualized options for treatment (Rx). *Clin Breast Cancer* 2008; 7:347-350
- Sofraou C., Pusztal L., Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med* 2008; 363:790-800
- Morrow M., Wu S., Breast conservation and clear margins: invasive or in situ involvement. *The Breast* 2009; (Suppl. 1):18:512 (Abstr. S28)
- Higgins M.J., Davidson N.E., What is the current status of ovarian suppression/ablation in women with premenopausal early-stage breast cancer? *Curr Oncol Rep* 2008; 11:45-50
- Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group, Forbes J.F., Cuzick J. et al., Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008; 9:45-53
- Mouridsen H.T., Giobbie-Hurder A., Mauriac L. et al., BIG 1-98: A randomized double-blind phase III study evaluating letrozole and tamoxifen given in sequence as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2008; (Abstr. 13)
- Sprague B., Tennant L.F., Up-front use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for breast cancer: the emperor has no clothes. *J Clin Oncol* 2009; 27:840-842
- Coleoni M., Viale G., Zahrieh D. et al., Expression of ER, PgR, HER1, HER2, and response: a study of preoperative chemotherapy. *Ann Oncol* 2008; 19:485-472

Tab. 2: Portfolio der ABCSG

	ABCSG-15 (IBIS-2)	offen
DCIS		
Neoadjuvante Therapie	ABCSG-24/24H	geschlossen
Niedriges Risiko, HR+	ABCSG-18	offen
Intermediäres Risiko, N+	ABCSG-23 (FACE)	geschlossen
HR+, Langzeittherapie	ABCSG-16 (SALSA)	offen
Hohes Risiko, N+	ABCSG-25 (PANTHER)	offen
Hohes Risiko, triple negativ	ABCSG-27 (Beatrice)	offen
Prämenopause, HR+	ABCSG-22R	offen
OP bei M1 Patientinnen	ABCSG-28	2009
Bisphosphonate nach neoadjuvanter Therapie	ABCSG-29 (NATAN)	geschlossen
Adjuvante Therapie bei HER2+++	ABCSG-30 (BETH)	offen
Adjuvante Therapie bei HER2+++	ABCSG-31 (ALTTO)	offen
Neoadjuvante Therapie bei HER2+++	ABCSG-32	2009
Neoadjuvanter Chemotherapie-freie Behandlung	ABCSG-33	2009
Neoadjuvante Therapie mit Sunitinib	ABCSG-34	2009