

28. Mai 2014

---

## AGO State of the Art Meeting Mammakarzinom

### Teil 2

**Im zweiten Teil des Berichts über das "AGO State of the Art Meeting Mammakarzinom" 2014 (erster Teil siehe Ausgabe 3/2014\*) finden Sie eine Zusammenfassung der aktualisierten Empfehlungen zur Therapie mit Bisphosphonaten und RANK-Ligand Antikörpern, zur Behandlung von ZNS-Metastasen, aktuelle Empfehlungen zur operativen Therapie und Strahlentherapie sowie Neues zur Pathologie des Mammakarzinoms.**

### **Osteoonkologie und Knochengesundheit**

Für die Behandlung des Tumorthherapie-induzierten Knochenmasseverlusts/Osteoporose vergibt die AGO Kommission Mamma die höchsten Empfehlungsgrade für Bisphosphonate (++) und den RANK-Ligand Antikörper (++).

Neu hinzugekommen ist die Empfehlung, dass eine adjuvante Therapie mit Bisphosphonaten bei postmenopausalen Patientinnen zur Prävention von Knochenmetastasen durchgeführt werden kann (+). Allerdings handelt es sich um keinen neuen Standard, sagte Prof. Ulrike Nitz, Mönchengladbach. Der präventive Effekt oraler Bisphosphonate bei postmenopausalen Frauen konnte in einer multivariaten Analyse der Women's Health Initiative (WHI) nachgewiesen werden (1).

Eine adjuvante Bisphosphonattherapie zur Verbesserung des Überlebens bei postmenopausalen Frauen kann durchgeführt werden mit oralem Clodronat (+) sowie Aminobisphosphonaten i.v. oder oral (+). Keine eindeutige Empfehlung wird aufgrund der Studienlage für beide Substanzgruppen bei prämenopausalen Patientinnen gegeben (+/-).

Ebenfalls neu aufgenommen wurde die Empfehlung, dass zur Therapie ossärer Metastasen eine Radionuklidtherapie mit Radium-223 durchgeführt werden kann, wenn der Tumor progredient ist, die Standardtherapie ausgeschöpft ist und multiple/disseminierte Skelettmastasen und resistente Knochenschmerzen bestehen.

### **ZNS-Metastasen beim Mammakarzinom**

Etwa ein Drittel der Frauen mit metastasiertem Mammakarzinom entwickelt ZNS-Metastasen. Dies trägt zunehmend zur Morbidität und Mortalität bei Patientinnen mit Mammakarzinom bei und wurde als "unmet medical need" von der FDA anerkannt. Die Inzidenz steigt stetig, der Anstieg wird verursacht durch effektivere Behandlungsoptionen der extrazerebralen Metastasen und den vermehrten Einsatz der MR-Diagnostik.

Risikogruppen sind Frauen mit TNBC und HER2-positiven Tumoren. HER2-positive Zellen wandern häufiger ins Gehirn, eine adjuvante Therapie mit Trastuzumab führt nicht zu mehr Hirnmetastasen.

Eine WBRT (whole brain radiotherapy) + SRS (stereotactic radiosurgery) oder Neurochirurgie verbessert die lokale Kontrolle, aber nicht das Überleben (++) . Empfohlen mit ++ wird auch eine SRS bei Metastasen kleiner als 3 cm oder Neurochirurgie +/- WBRT. Die zusätzliche WBRT erhöht die lokale Kontrolle und Symptomkontrolle, nicht aber das Überleben bei allen Patienten. Eine kombinierte Behandlung wird vor allem bei Patientinnen mit singulären Metastasen und gutem Allgemeinzustand empfohlen. Eine alleinige WBRT kann bei Patientinnen mit ungünstiger Prognose und/oder schlechtem Allgemeinzustand durchgeführt werden (+). Eine anti-HER2-Therapie kann im Fall einer extrakraniellen Remission fortgesetzt werden (+). Insgesamt ist die Datenlage für die Behandlung von ZNS-Metastasen des Mammakarzinoms unbefriedigend, da Studien meist nicht Mammakarzinom-spezifisch sind. Die Teilnahme an der deutschen Registerstudie zu ZNS-Metastasen Mammakarzinom wird empfohlen (<http://www.journalonko.de/redirect.php?id=953>). Zwei kürzlich vorgestellte Subgruppenanalysen der Phase-III-Studien EMILIA und TH3RESA weisen auf die Wirksamkeit von Trastuzumab Emtansin (T-DM1, Kadcyla®) hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS) und des progressionsfreien Überlebens (PFS) in dieser Patientenpopulation hin. In einer retrospektiven Analyse der EMILIA-Studie verdoppelte T-DM1 das mediane Überleben gegenüber der Kontrollgruppe (Lapatinib + Capecitabin) von 12,9 auf 26,8 Monate ( $p=0,0081$ ). Eine Subgruppenanalyse der Studie TH3RESA zur Behandlung von HER2-positivem mBC mit T-DM1 vs. TPC (treatment of physicians choice) in späteren Therapielinien ergab für das PFS in dieser Patientengruppe eine HR von 0,47 (95%-KI 0,24-0,89) zugunsten des T-DM1-Studienarms, was einer Reduktion des Progressionsrisikos um 53% entspricht. Das mediane PFS für den gesamten T-DM1-Studienarm lag mit 6,2 Monaten signifikant und deutlich über dem im TPC-Studienarm (3,3 Monate; HR 0,528;  $p<0,0001$ ). Eine Erklärung ist, dass im metastasierten Stadium die Blut-Hirn-Schranke nicht mehr intakt ist und T-DM1 auch die Hirnmetastasen gezielt angreift.

## **Pathologie**

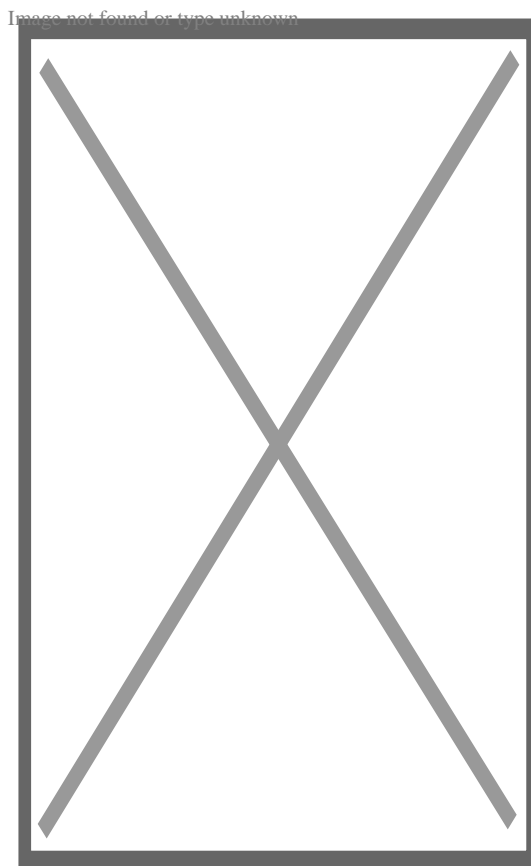
Geändert hat sich die immunhistochemisch-basierte Abgrenzung von Luminal A und Luminal B Tumoren. Ein gut differenziertes Hormonrezeptor-positives (ER+) Mammakarzinom (Luminal A) liegt vor bei einem Ki-67  $< 20\%$  und bei mindestens 20% Progesteronrezeptor-positiven Zellen ( $PR \geq 20\%$ ), ein schlecht differenziertes (Luminal B) liegt vor bei einem Ki-67  $\geq 20\%$ . Allerdings ist die Bestimmung von Ki-67 weiterhin nicht ausreichend standardisiert.

Neu ist, dass es bei der HER2-Bestimmung die HER2/CEP17 (Centromer am Chromosom 17) Ratio keine Rolle mehr spielt. Die HER2/CEP17 Ratio  $\geq 2$  führt in die Irre, so Prof. Hans Heinrich Kreipe, Hannover, und möglicherweise zu einer Unterschätzung des HER2-Status. Ausschlaggebend ist jetzt nur noch die HER2 copy number. Das heißt, die Zahl ist der Schrittmacher, nicht mehr das Verhältnis von HER2 zu CEP17. Der unklare Grenzbereich ergibt sich aus  $\geq 4$  bis  $< 6$  HER2-Signalen in der In-situ-Hybridisierung. Weniger als 10% stark membrangefärbt gilt auch als 2+. Inkomplette aber starke Membranfärbung bei mikropapillären Karzinomen gilt als 2+. Auch mit einer Ratio  $< 2$  kann ein Fall HER2+ sein, wenn  $\geq 6$  HER2-Signale vorliegen. Kreipe betonte, dass in Zukunft auch die Tumorerogenität mehr berücksichtigt werden muss. So gibt es auch "Kollisionstumoren", bei denen ein Teil HER2-positiv und ein Teil HER2-negativ ist.

## **Operative Therapie des Mammakarzinoms unter onkologischen Aspekten**

Eine der am heftigsten diskutierten Fragen in der Leitlinienkommission war die einer SNL vor oder nach

neoadjuvanter Chemotherapie (NACT), berichtete Prof. Torsten Kühn, Esslingen. Die finalen Ergebnisse der prospektiven Kohortenstudie SENTINA zeigen, dass die Detektionsrate der Sentinel-Biopsie nach neoadjuvanter Chemotherapie deutlich schlechter ist als vor neoadjuvanter Chemotherapie. Eine SLNB vor NACT bei cN0 hat den Empfehlungsgrad + erhalten, eine SLNB nach NACT bei cN0 ein +/- . Unzufrieden sei man mit der Situation cN+, sagte Prof. Wolfgang Janni, Ulm. Die Empfehlungen für die weitere operative Therapie in dieser Situation wurden in Abhängigkeit von SLNB getroffen (s. Tab. 1).



Tab. 1: Operative Therapie der Axilla vor und nach NACT.

Zu den Resektionsrändern wurden die Evidenzgrade angepasst: Tumorfremie Resektionsränder werden gefordert (++) . Grundlage war die Studie von Houssami et al. (2), in der gezeigt werden konnte, dass freie Schnitttränder die Lokalrezidivrate um 50% reduzieren. Der Effekt war unabhängig von Alter, Tumorbiologie, Durchführung eines Boostes, einer Hormontherapie und von der Chemotherapie (moderne vs. historische). Erweiterte Schnitttränder haben keinen positiven Effekt bei triple-negativen Tumoren (3). Zur Abklärung der Lymphknoten wurde die Empfehlung für eine zusätzliche FNA/Stanzbiopsie, um eine SNE zu ermöglichen, von +/- auf + angehoben. Die Radiotherapie der Axilla anstelle der Operation bei cN0pN1 stellt ganz eindeutig keinen neuen Standard für die Therapie der Axilla dar, hob Kühn hervor. Nach dem Ergebnis der europäischen Studie AMAROS führte zwar eine Strahlentherapie der Achselhöhle bei Frauen mit Mammakarzinom im Frühstadium und positivem Sentinel nach 5 Jahren zu vergleichbaren Überlebensraten und progressionsfreiem Überleben wie eine Operation - allerdings würde AMAROS "Äpfel mit Birnen" vergleichen, so Kühn, da es unterschiedliche Zielgebiete der regionären Therapien gab. Außerdem entsprach die Systemtherapie z.T. nicht den aktuellen Standards und ein Teil der Patientinnen erhielt eine ALD des Level III. Falls eine Axilladissektion indiziert, aber nicht möglich ist, erhält eine

Radiatio analog der AMAROS-Studie den Empfehlungsgrad +/-.

### **Adjuvante Strahlentherapie**

Geändert wurde der Empfehlungsgrad für die Hypofraktionierte Radiotherapie nach brusterhaltender Operation bei frühem Mammakarzinom. Eine hypofraktionierte WBI (+/- sequentieller Boost) nach BET hat jetzt den höchsten Empfehlungsgrad (++), die Normo-/Standard-fraktionierte WBI hat den Empfehlungsgrad +. Damit weicht die Empfehlung der AGO von der aktuellen DEGRO-Leitlinie 2013/14 ab, in der die hypofraktionierte WBI als gleichwertige Alternative zur Standard-fraktionierten WBI dargestellt wird. Allerdings finden derzeit Gespräche zwischen der Kommission Mamma und der DEGRO statt, um eine gemeinsame Empfehlung zu erarbeiten. Grundlage für die Empfehlung der AGO (und DEGRO) waren die prospektiv randomisierten Studien START A und START B sowie kanadische und britische randomisierte Studien.

as

*In Zusammenarbeit mit Prof. Anton Scharl, Amberg*

### **Literaturhinweise:**

- (1) Chlebowski RT et al. J Clin Oncol 2010; 28(22):3582-90.
- (2) Houssami N et al. Eur J Cancer 2010; 46(18):3219-32.
- (3) Morrow M et al. SABCS.

**Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Kommission Mamma, Frankfurt/Main, 01. März 2014**

\* [Klicken Sie hier für den ersten Teil](#)