

## 12<sup>th</sup> St. Gallen International Breast Cancer Conference

# Wissenschaftlicher Höhepunkt

«Primary Therapy of Early Breast Cancer» lautete das Thema des 12. Internationalen Brustkrebs-Kongresses. Geleitet von den Conference Chairpersons A. Coates, Centennial Park (Australien), R. Gelber, Boston, A. Goldhirsch, Mailand, M. Piccart-Gebhart, Brüssel, und den beiden St. Gallen H.J. Senn und B. Thürlimann trafen sich während vier Tagen Fachärztinnen und -ärzte aus aller Welt. Dabei boten international renommierte Expertinnen und Experten einen breiten Überblick über die vielfältigen Teilaspekte von Ursachen, Diagnosemethoden und Therapieformen. Aus der Vielfalt des Gebotenen eine signifikante Auswahl zu treffen, ist ein schwieriges Unterfangen, weshalb sich für Interessierte in jedem Fall ein Besuch vor Ort lohnt. Trotzdem haben wir versucht, Ihnen einen interessanten Querschnitt zu zeigen, indem wir fünf Referate ausgesucht haben, die uns besonders angesprochen haben.

### Bekämpft eine Behandlung der Knochen auch den Brustkrebs?

R. Coleman. Academic Unit of Clinical Oncology, Weston Park Hospital, Sheffield, Grossbritannien

*Bisphosphonate und Denosumab (ein Antikörper auf RANK-Ligand) sind potente Inhibitoren der Knochenresorption, die das Risiko skelettaler Komplikationen mindern und einen behandlungsinduzierten Knochenabbau verhindern. Darüber hinaus können sie den Krankheitsverlauf ändern und den Metastasierungsprozess über eine indirekte hemmende Wirkung auf den «Teufelskreis» von Wachstumsfaktor und zyktokriner Expression zwischen Tumor und Knochenzellen im Mikroumfeld des Knochenmarks unterbrechen.*

Auch die Wirkung auf die Stammzellnische, die direkte Wirkung auf den Krebs und die Immunmodulation können dazu beitragen. In vivo-Studien an Tieren haben gezeigt, dass gezielte Therapien die Bildung von Knochenmetastasen verhindern können. Bisphosphonate scheinen auch die Antitumoraktivität zytotoxischer Medikamente in sequenzabhängiger Weise zu verstärken.

Bei Brustkrebs im Frühstadium wurden bei mehreren klinischen Studien Verbesserungen beim krankheitsfreien Überleben (DFS) mit adjuvanten Bisphosphonaten beobachtet, vor allem bei prämenopausalen Frauen mit einer Krankheit, die auf eine endokrine Therapie mit Goserelin anspricht. Mittels AZURE, einer wissenschaftlichen Studie, sollte bestimmt werden, ob die Behandlung mit Zoledronsäure (ZOL), die einer adjuvanten Standardtherapie hinzugefügt wurde, das DFS bei einer Bandbreite von Patientinnen mit Brustkrebs der Stufe II/III verbessert. 3'360 Patientinnen wurden randomisiert und erhielten eine (neo-) adjuvante Chemotherapie (CT) und/oder eine endokrine Therapie (ET) +/- ZOL 4 mg i.v. alle 3–4 Wochen für insgesamt 6 Dosen, anschliessend 3 Dosen pro Monat x8 und 6 Dosen pro Monat x5, um eine 5-jährige Behandlung abzuschliessen. Mit einem medianen Follow-up von bis zu 59 Monaten und 752 DFS-Fällen wurde keine

allgemeine, verbesserte DFS festgestellt (ZOL 377; Kontrolle 375 – H. R. 0,98, 95%CI 0,85–1,13; p = 0,79). Allerdings zeigte eine im Voraus geplante Untergruppenanalyse signifikante Verbesserungen sowohl beim DFS (HR: 0,76, 95%CI 0,60–0,98) als auch beim Gesamtüberleben (HR: 0,71, 95%CI 0,54–0,94) von postmenopausalen Frauen.

Die Ergebnisse von AZURE zeigen, dass adjuvante Bisphosphonate nicht flächendeckend anwendbar sind und nicht routinemässig empfohlen werden können. Allerdings legen AZURE und andere Studien über adjuvante Bisphosphonate nahe, dass ZOL im Kontext eines östrogenarmen Umfelds eine signifikante, klinisch bedeutsame Aktivität haben könnte. Weitere Studien laufen, um die biologische Grundlage für diese Beobachtung zu klären.

### Charakteristika von Brustkrebspatientinnen, die wahrscheinlich nicht von einer adjuvanten Therapie profitieren

B. Ejlersen, P. Christiansen, K. Bjerre, M.B. Jensen, B.B. Rasmussen, A.V. Lankholm, N. Kroman, M.E. Kvistgaard, B. Offersen, D.B. Toftdahl, S. Moller, H.T. Mouridsen. Danish Breast Cancer Cooperative Group, Rigshospitalet, Kopenhagen, Dänemark

*Um zu evaluieren, ob es möglich ist, Untergruppen von Patientinnen zu identifizieren, die möglicherweise keine adjuvante endokrine Therapie benötigen, untersuchten wir die Langzeitmortalität in einer systemisch unbehandelten populationsbasierten Kohorte von nodal-negativen Krebspatientinnen im Frühstadium mit Östrogenrezeptor- (ER) positivem Tumor im Verhältnis zur Mortalität der Hintergrundpopulation.*

Methoden: Im populationsbasierten Register der Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) wurde eine Kohorte von 3.197 Patientinnen identifiziert, die folgende Charakteristika aufwiesen: ein Alter von 35–74 Jahren bei brusterhaltender Operation oder Mastektomie, gemäss DBCG-Richtlinien, Tumorgrosse  $\leq 20$  mm, nodal-negativ und vier oder mehr exzidierte Knoten, ER- und/oder PgR-Rezeptor-

positiv (ausser medulläre Tumore), Brustkrebs duktal Grad I, lobular Grad I oder II oder andere/unbekannte Histopathologie und keine systemische Therapie. Das Standardisierte Mortalitätsverhältnis (SMR) wurde als Anzahl beobachteter Todesfälle im Verhältnis zur Anzahl der erwarteten Todesfälle berechnet, indem man die entsprechende Anzahl an Personenjahren mit Risiko auf die Mortalitätszahlen für Frauen der Allgemeinbevölkerung anwandte. Alle Ergebnisse wurden durch eine anschliessende Kohorte von 2'710 Patientinnen bestätigt.

Ergebnisse: Die 10-Jahres-Mortalität war bei Patientinnen mit Tumorgrossen von 11–20 mm (SMR 1,37; 95%CI: 1,24–1,51) signifikant erhöht, nicht aber bei Patientinnen mit Tumorgrossen von 1–10 mm (SMR 0,99; 95%CI: 0,84–1,16). Für die Altersgruppen 35–39, 40–44, 45–49 und 50–54 war die SMR signifikant erhöht: 8,18 (95% CI: 4,10–14,36), 2,66 (95% CI: 1,56–4,19), 2,15 (95% CI: 1,54–2,89) bzw. 1,53 (95% CI: 1,13–2,00). Im abschliessenden Multivarianz-Modell war die Mortalität im Vergleich zur Hintergrundpopulation bei Patientinnen im Alter von 50 Jahren oder älter, die Tumorgrossen von 1–10 mm hatten und bei Fehlen anderer Risikofaktoren, nicht erhöht.

Schlussfolgerungen: Auch ohne eine adjuvante systemische Behandlung können Brustkrebspatientinnen älter als 50 Jahre mit Tumorgrossen  $\leq 10$  mm und bei Fehlen anderer Risikofaktoren im Vergleich zur Hintergrundpopulation ein ähnliches Langzeitüberleben erzielen.

### Adjuvante Therapien für sehr junge Patientinnen

A. Partridge. Dana-Farber Cancer Institute, Boston

*Brustkrebs ist bei Frauen im Alter von 40 Jahren und jünger die führende krebbedingte Todesursache in den Industriestaaten, und die Überlebensraten bei jungen Frauen sind in der Regel geringer als bei älteren Frauen. Dies könnte auf die Tatsache zurückzuführen sein, dass junge Frauen eine grössere Wahrscheinlichkeit aufweisen, aggressivere Subtypen von Brustkrebs zu*

**entwickeln und erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Krankheit vorstellig werden.**

Bisherige Forschungen legen nahe, dass ein junges Alter ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten der Krankheit und für den Tod ist. Ältere Studien haben jedoch in der Regel nicht in angemessener Weise den molekularen Tumorsubtyp berücksichtigt (i.e. triple-negativ, Her-2/neu-positiv). Ob ein sehr junges Alter weiterhin ein unabhängiger Prädiktor für die Prognose bleibt und daher besonders stark berücksichtigt werden sollte, wenn auf moderne molekulare Tumorsubtypen sowie andere bekannte Prognosefaktoren untersucht wird (Stadium, Grad, etc.), ist nach wie vor unklar. Neuste Daten, die den Verlauf bei Frauen mit Her-2-positiv-Brustkrebs evaluieren, legen nahe, dass ein junges Alter kein unabhängiger Prädiktor in dieser Population ist. Nichtsdestotrotz ist eine aggressive systemische Therapie bei sehr jungen Frauen, sowohl im Hinblick auf die Chemotherapie als auch aus hormoneller Sicht, häufig angeraten.

Eine Chemotherapie mit mehreren Wirkstoffen und eine biologische Therapie, die auf ähnliche Weise auf den Tumor abzielt wie bei der Behandlung älterer Frauen, werden empfohlen, wobei bei dieser Population spezifischen Bedenken im Überlebensfall besondere Aufmerksamkeit zu widmen ist (z. B. Fruchtbarkeit). Einige junge Frauen sprechen auch sehr gut nur auf eine Hormontherapie an. Gegenwärtig ist die optimale hormonelle Therapie für sehr junge Frauen nicht klar. Laufende Studien, u.a. SOFT und TEXT, sollten wichtige Erkenntnisse für die adjuvante Behandlung sehr junger Frauen mit Brustkrebs liefern, von denen die Mehrzahl eine Hormonrezeptor-positiv-Krankheit entwickeln.

**Überwindung der Resistenz gegen endokrine Therapien: Mehrfachinterventionen zum Erreichen des Ziels**

R. Schiff, K. Osborne, M. Rimawi, L. Malorni. Medicine and Molecular and Cellular Biology, Department of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, USA, Onkologie-Abteilung, Universität von Neapel Federico II, Neapel, Italien

*Obwohl endokrine Therapien, die darauf abzielen, die Östrogen-Rezeptor (ER)-Signaltransduktion zu blockieren, wirksame palliative Therapien bei metastasierender Krankheit sind und deutlich das Überleben in einem adjuvanten Setting verbessern, ist eine erneute und erworbene Resistenz häufig, wenn immer noch ER vorhanden ist. Die Resistenz kann sich konkret auf die Behandlung selbst beziehen, so dass sekundäre und tertiäre endokrine Therapien, die im Anschluss gegeben werden, wirksam sein können.*

Letztendlich aktiviert der Tumor alternative Überlebenspfade, die ER als wichtigsten Motor des

Tumors ersetzen. Es gibt viele potenzielle Alternativpfade, die momentan erst identifiziert werden. Die meisten Hinweise stammen von vorklinischen Modellen, da es bisher nur wenige klinische Daten gibt. Die ER-Signaltransduktion ist komplex und stützt sich nicht nur auf ER selbst, sondern auch auf Rezeptor-Koregulatoren (CR), die Phosphorylierung von ER und CR durch Wachstumsfaktor-signalisierende Moleküle sowie auf Integrin- und Stress-Signalwege und auf nicht-nukleäre ER, die die Wachstumsfaktor-Signaltransduktion aktivieren und damit den Crosstalk-Zyklus vollenden.

Diese Wege können eine Behandlungsresistenz verursachen, indem sie entweder die ER-Funktion aktivieren oder einen alternativen Escape-Pathway für die Wucherung und das Überleben des Tumors eröffnen. Vorklinische und jetzt auch klinische Daten deuten darauf hin, dass die Hochregulierung der EGFR/HER2-Signaltransduktion die ER-Blockade kompensieren und eine Resistenz verursachen kann. Therapien, die diesen Signalweg blockieren sollen, zeigen vielversprechende Ergebnisse bei der Umkehrung der Resistenz bei einigen Patientinnen. Für das Mikroumfeld über die Integrin-Signaltransduktion konnte in vorklinischen Modellen gezeigt werden, dass sie einen Escape-Pathway sowohl bei endokriner Resistenz als auch bei einer Resistenz auf HER abzielende Therapien bietet.

Auch Stress-Kinase-Pfade mit Aktivierung des AP-1-Transkriptionsfaktors könnten eine Rolle spielen. In vorklinischen in vivo-Modellen verlängert die Inhibition von AP-1 in Kombination mit einer endokrinen Therapie, wie z. B. Tamoxifen, deutlich die Zeit bis zur Resistenz und erhöht die Wirksamkeit von Tamoxifen mit Eradikation von implantierten Tumoren bei Mäusen. Die Gesamtdaten legen nahe, dass bei einer Resistenz auf eine endokrine Therapie mehrere Escape-Pathways aktiv werden, wenn ER blockiert ist. Das Identifizieren oder Antizipieren, welche Signalwege Antriebsmotoren werden, ist für eine individuelle Behandlung ausschlaggebend. Die Behandlung wird wahrscheinlich eine Kombination mehrerer Therapien erfordern, die mehrere Targets blockieren.

**Die molekulare Klassifikation von Brustkrebs und ihre wachsende klinische Bedeutung**

C. Perou. Lineberger Comprehensive Cancer Center, Chapel Hill, USA

*Man nimmt an, dass Brustkrebs nicht eine einzige Krankheit ist, sondern stattdessen ein Spektrum an Tumorsubtypen mit unterschiedlichem zellulärem Ursprung, somatischen Veränderungen und Ätiologien ist. Prognosefaktoren, wie z.B. Stadium und Grad, und prädiktive Faktoren, wie z.B. Hormonrezeptoren und HER2-Status, sind die Hauptmerkmale, auf die sich traditionell die*

**klinische Entscheidungsfindung gründet. Genexpressionsdaten, die aus DNA-Microarrays gewonnen wurden, haben zusätzliche Erkenntnisse über die Biologie des Brustkrebses geliefert, und haben zur Entwicklung einer Reihe klinisch nützlicher Assays geführt.**

Unsere Arbeit mit Brusttumoren unter Verwendung von DNA-Microarrays hat zu einer neuen molekularen Taxonomie geführt, die mindestens fünf Subtypen von Brustkrebs (Luminal A, Luminal B, HER2-enriched, Basal-like und Claudin-low) und eine normale Brustgruppe unterscheidet. Diese Gruppen, die als «intrinsische Subtypen» bekannt sind, haben kritische Unterschiede im Hinblick auf Inzidenz, Überleben und Therapieansprechen ergeben. Was noch wichtiger ist, die durch die intrinsischen Subtypen gelieferten Informationen ergänzen und erweitern die durch klassische klinisch-pathologische Marker bereitstehenden Informationen und ergeben einen Mehrwert über ER- und HER2-Status hinaus.

Neben den intrinsischen Subtypen wurden viele weitere wichtige prognostische und prädiktive Genexpressionsprofile identifiziert, u.a. die zwei am häufigsten eingesetzten klinischen Assays OncotypeDX und Mammaprint. Vergleichsanalysen haben zwischen den Assays für intrinsische Subtypen, OncotypeDX RS und Mammaprint eine gute Konkordanz belegt, insbesondere bei ER-positiven Patientinnen. Diese Tests und Daten haben zur Identifikation einer Untergruppe ER-positiver Patientinnen geführt, die ein äußerst gutes Ergebnis erzielten, und für die eine endokrine Therapie ausreichend zu sein scheint.

Im Gegensatz dazu zeigen die verbleibenden Patientinnen/Subtypen, also Luminal B, HER2-enriched und Basal-like, signifikant schlechtere Ergebnisse; diese Patientinnen erhalten den entsprechenden gezielten Wirkstoff (endokrine Therapie bei LumB, Anti-HER2-Therapie bei HER2-enriched, es existieren aber bisher noch keine gezielten Wirkstoffe für Basal-like-Patientinnen, von denen die Mehrzahl triple-negativ ist). Allerdings erhalten alle diese Hochrisikopatientinnen in der Regel eine Chemotherapie mit mehreren Wirkstoffen.

Die Analyse adjuvanter und neoadjuvanter Studien weist darauf hin, dass nicht alle Chemotherapeutika gleich wirksam bei jeder dieser Hochrisiko-Subtypen sind; eine weitere Individualisierung der Chemotherapiewahl könnte möglich sein. Die präsentierten Daten zu den Unterschieden der Chemotherapie-Sensitivität auf Taxane und Anthracycline legen nahe, dass es bei diesen Krankheitssubtypen signifikante Unterschiede gibt, die, sobald sie weiter belegt sind, die Entscheidung über die Behandlung einer Patientin leiten könnten.