

Evidenz – Kontroversen – Konsensus

# Hot Topics beim frühen Mammakarzinom

Die St. Gallen International Breast Cancer Conference (SGBCC) gilt als eines der bedeutendsten Mammakarzinom-Meetings weltweit. Von 15. bis 18. März 2023 präsentierten international renommierte Expert:innen den aktuellen Stand der Forschung in Wien. ABCSG-Präsident Univ.-Prof. Michael Gnant spricht über die Highlights der diesjährigen Konferenz.

Redaktion: Dr.<sup>in</sup> Sonja Wiedner-Frühwirt



ABCSG-Präsident Univ.-Prof. Michael Gnant

**Einen Höhepunkt der viertägigen Veranstaltung stellt das einflussreiche Consensus Panel dar, bei dem anerkannte Expert:innen die Standards für die klinische Praxis der kommenden zwei Jahre setzen. Welche Herausforderungen bringt ein internationales Meeting dieser Größenordnung auch speziell im Hinblick auf das Consensus Panel mit sich?**

Die besondere Charakteristik des St.-Gallen-Meetings bringt zusätzlich zur Organisation eines großen internationalen Kongresses mit 2.900 Teilnehmer:innen aus 100 Ländern noch ein paar spezifische Herausforderungen mit sich. Wir sind sehr stolz darauf, dass die Konferenz seit 2015 in Wien stattfindet, das

wird auch in vorhersehbarer Zukunft so bleiben. Die Fragen für das Consensus-Meeting werden in einem langen, aufwändigen Prozess im wissenschaftlichen Komitee selektiert und ausgearbeitet. Die Abstimmung definiert international und insbesondere in Asien, Südamerika und dem mittleren Osten den State of the Art und ist für sämtliche Therapieentscheidungen maßgeblich. Dies bedeutet auch eine große Verantwortung.

**Eines der zentralen Themen der Konferenz war das frühe HER2-positive Mammakarzinom: Welche neuen Therapieoptionen abseits der etablierten Therapiestandards können Patientinnen mit dieser Diagnose in naher Zukunft erwarten?**

Beim HER2-positiven Mammakarzinom im Frühstadium hat sich ein eindeutiger Therapiestandard herauskristallisiert. Ab einer Tumorgroße von 2 cm wird eine neoadjuvante Chemo-Immuntherapie anstelle einer primären OP empfohlen. Im adjuvanten Setting nach der OP spielt das initiale Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie eine wichtige Rolle. Bei etwas mehr als der Hälfte der Betroffenen unter dualer Trastuzumab/Pertuzumab-Therapie ist mit einer vollständigen pCR (pathologische Komplettremission) zu rechnen. Die APHINITY-Studie – in Österreich ABCSG-39/APHINITY – hat zwar gezeigt, dass das Fortsetzen der dualen Blockade einen gewissen Vorteil bringt, jedoch betrifft dieser hauptsächlich Patientinnen mit ursprünglich positivem Lymphknoten-

status. Liegen ein negativer Lymphknotenstatus sowie gutes Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie vor, dann ist mit einer Komplettierung von Trastuzumab auf 12 Monate das Auslangen zu finden. Dies wurde auch in der diesjährigen Abstimmung bestätigt.

Bei größeren Residualtumoren ist die adjuvante Therapie mit Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) nach wie vor State of the Art. Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) ist der erste Vertreter aus der Gruppe der ADC (Antibody-Drug Conjugates; Antikörper-Wirkstoff-Konjugate), bei dem man den Antikörper nicht nur als direkten Wirkstoff, sondern als Andockpunkt an der Zielzelle verwendet. Dieser dringt wie ein trojanisches Pferd den chemotherapeutischen Wirkstoff in die Tumorzelle ein. Auch im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium gibt es viele neue Erkenntnisse bezüglich ADC. T-DM1 wird in naher Zukunft durch ein anderes ADC, nämlich Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd), abgelöst. Viele Therapien aus der metastasierten Behandlungssituation halten glücklicherweise in das sehr viel häufigere frühe, metastasenfremde Setting Einzug. ADC sind eine therapeutische Revolution, die uns für die Zukunft auch erwarten lässt, dass der Großteil der klassischen Chemotherapie mittelfristig durch diese Medikamente ersetzt werden kann.

**Das triple-negative Mammakarzinom (TNBC) tritt vor allem bei jüngeren Frauen auf und hat ein hohes Metastasierungs- und Rezidivrisiko sowie eine schlechte Prognose. Gibt es hier speziell im frühen Erkrankungsstadium neue Ansätze?**

Das triple-negative Mammakarzinom zeigt ein anderes Rezidivverhalten als die häufigeren Mammakarzinomsubtypen. Dennoch können über zwei Drittel der Patientinnen mit TNBC dauerhaft geheilt werden. In Relation sind dies jedoch weniger Patientinnen als beim luminalen Mammakarzinomen. Das größte Rezidivrisiko besteht beim TNBC in den ersten drei bis fünf Jahren und nimmt danach deutlich ab. Im Gegensatz dazu zeigen sich beim sehr viel häufigeren HR-positiven Mammakarzinom am Anfang weniger Rezidive, jedoch besteht das Risiko dafür ein Leben lang. Beim TNBC gibt es keine Expression von Hormon- oder HER2-Rezeptoren, daher sind weder anti-HER2-gerichtete noch antihormonelle Therapien sinnvoll. Hier kommen die klassischen Chemo- sowie Immuntherapien zum Einsatz.

Die Checkpoint-Inhibitoren haben in der Onkologie in den letzten Jahren große Bedeutung erlangt. In der KEYNOTE-522-Studie zeigt sich

ein Benefit im neoadjuvanten Setting unter Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie. Diese Therapie wurde sehr rasch State of the Art und wurde auch beim diesjährigen St.-Gallen-Meeting diskutiert. Das ist aber nicht die einzige Innovation. Patientinnen mit genetisch bedingtem TNBC haben mit der Substanzklasse der PARP-Inhibitoren eine neue, bewiesenermaßen erfolgreiche Therapieoption. In der OlympiA-Studie, an der auch Österreich sehr prominent mitgewirkt hat, zeigt sich ein deutlicher Benefit im adjuvanten Setting. Das krankheits- und fernmetastasenfreie Überleben konnte signifikant verbessert werden.

Auch ADC spielen beim TNBC eine wichtige Rolle, wie etwa Sacituzumab-Govitecan, das bisher nur im metastasierten Setting eingesetzt wurde. Mit der SASCIA-Studie, die nun auch in Österreich anläuft, steht diese Therapiemöglichkeit nun auch Patientinnen mit frühem Mammakarzinom im Rahmen der Studie zur Verfügung.

**Wie wird das zukünftige therapeutische Vorgehen bezüglich der Behandlung der Axilla aussehen? Gibt es Möglichkeiten zur Therapie-deeskalation?**

Eine unbestrittene, bereits langjährig etablierte Deeskalation im chirurgischen Bereich ist das Konzept der Sentinel-Lymphknoten. Sind diese nicht betroffen, so kann man den Patientinnen die Entfernung weiterer Lymphknoten ersparen. Die klassische Axilladissektion kommt inzwischen aufgrund von Nebenwirkungen wie dem Lymphödem kaum noch zum Einsatz. Die operativen Methoden sind insgesamt viel schonender geworden, und es kommen personalisierte Konzepte zur Anwendung wie z. B. die TAD (Tailored Axillary Dissection). Dabei werden positive Lymphknoten vor einer Vorbehandlung mit Clips markiert, um dann gezielt herausgenommen und untersucht zu werden. Kontroverse Diskussionen gibt es bezüglich der Frage, ob man auch auf eine Axilladissektion bei anschließender Bestrahlung verzichten kann, wenn ein oder zwei positive Lymphknoten aus der Sentinel-Biopsie hervorgegangen sind. Derzeit gibt es diesbezüglich keinen internationalen Konsens.

**Welche Rolle spielt aktuell die Radiotherapie in diesem Setting? Gibt es hier neue Therapiekonzepte?**

Essenziell ist eine sehr enge Zusammenarbeit zwischen Radiotherapeut:innen und Chirurg:innen erforderlich/maßgeblich, um hier das richtige Maß zu finden und die langfristigen Nebenwirkungen für die Patientinnen möglichst gering zu halten. Ein klarer Konsens bei der Panel-Abstimmung bezüglich der Radiotherapie war, dass es heute im normalen Behandlungssetting keine Indikation mehr für eine 5- oder 6-wöchige Bestrahlung gibt. Die moderne Therapie erfolgt in moderater Hypofraktionierung über einen Zeitraum von meist 16 Tagen. Für bestimmte Patientinnen kommt das sogenannte Fast-Forward-Konzept in Frage, bei dem die Dauer nur 5 Tage beträgt, was für die Patientinnen einen enormen Vorteil bezüglich Zeitersparnis und Logistik darstellt. Es ist auch heuer wieder durch Abstimmung bestätigt worden, dass die moderate Hypofraktionierung der allgemeine Standard für jede Form der Nachbestrahlung ist und dass die weit darüber hinausgehende Strahlentherapie nur noch in speziellen Settings eingesetzt wird.

**fact-box**

Im Rahmen der Tagung präsentierten Expert:innen aus der ganzen Welt den Stand der Forschung und die neuesten Erkenntnisse, die im Rahmen von klinischer Forschung, Grundlagenforschung und im klinischen Patientenmanagement gewonnen werden konnten.

Das Herzstück der Konferenz ist die „St. Gallen International Consensus“-Sitzung, in der über die Standards in der Behandlung von Personen mit Brustkrebs im Frühstadium von einem Expertenpanel abgestimmt wird.

Die Publikation des SGBCC Consensus 2023 in den Annals of Oncology wird für den Frühsommer erwartet.

**Wie sieht die Zukunft der Behandlungsoptionen im (neo)adjuvanten Setting aus, und welche Rolle spielen dabei Immuntherapien, CDK4/6- und PARP-Inhibitoren?**

Die Immuntherapie ist mit Pembrolizumab bei größeren triple-negativen Tumoren in der Neoadjuvanz angekommen, eventuell in Zukunft auch in der adjuvanten Weiterbehandlung. CDK4/6-Inhibitoren wie Abemaciclib werden bei Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko bei luminalen Erkrankungen zur Anwendung gebracht. Mit Spannung werden auch die Daten der NATALEE-Studie erwartet, in der Ribociclib im adjuvanten Setting untersucht wird. Damit kommt wahrscheinlich ein zweiter CDK4/6-Inhibitor in das adjuvante Setting. In Zukunft werden auch neue PARP-Inhibitoren Einzug in das adjuvante Setting halten. Mit Olaparib für Patientinnen mit BRCA-Mutation ist hier bereits ein adjuvanter Standard definiert. Auch in der Antihormontherapie gibt es neue Therapiemöglichkeiten, derzeit vor allem im metastasierten Erkrankungsstadium. Es gibt in diesem Bereich sehr viele weitere Innovationen. Es wird eine Herausforderung, diese zahlreichen Studienergebnisse in die klinische Praxis zu übersetzen.

Derzeit können über 80% der Mammakarzinompatientinnen dauerhaft geheilt werden. Das Ziel – das nicht mehr in unendlicher Ferne liegt – ist, dass das Mammakarzinom bei rechtzeitiger Diagnose zu einer chronischen Erkrankung wird, an der die Patientinnen nicht mehr versterben, sondern mit der sie viele Jahre leben können. Wir sehen auch im metastasierten Setting fantastische Erfolge mit Überlebensraten von bis zu 15 Jahren. Derzeit nähern wir uns einem Szenario an, in dem die Erkrankung stetig ihren Schrecken verliert und immer mehr Patientinnen von den enormen Fortschritten profitieren können.

**Vielen Dank für das Gespräch!**

**SAVE THE DATE**

19<sup>th</sup> St. Gallen International Breast Cancer Conference 2025  
12. bis 15. März 2025, Wien