

# Novitäten in Chirurgie und medikamentöser Therapie

Die St. Gallen Breast Cancer Conference fand heuer bereits zum zweiten Mal in Wien statt und stand diesmal unter dem Motto „Primary Therapy of Early Breast Cancer Evidence, Controversies, Consensus“. Über 3000 Teilnehmer aus 105 Ländern waren vertreten, 55 Experten aus unterschiedlichen Bereichen der Tumorthherapie bildeten das Panel, das auf Basis der präsentierten Daten über die Konsensusfragen abstimmte. Univ.-Prof. Dr. Michael Gnant, Leiter der Univ.-Klinik für Chirurgie, MUW, fasst die interessantesten Ergebnisse im Interview mit *JATROS Hämatologie & Onkologie* zusammen.

**Bei der Panelsitzung stimmten beim Themenblock DCIS (duktales invasives Carcinoma in situ) 61,5% der Panelteilnehmer dafür, dass 2mm tumorfreier Resektionsrand ausreichend seien, wenn eine Ganzbrustbestrahlung geplant ist. Wie wird das an der MUW praktiziert?**

**M. Gnant:** Die Diskussion um die Resektionsränder ist eine langwierige. Bei uns an der MUW wird das allerdings schon seit geraumer Zeit so praktiziert. Beim invasiven Mammakarzinom operieren wir mit Resektionsrändern von <1mm, und es ist sozusagen ein bisschen bizarr, dass man beim DCIS, das eine Krebsvorstufe darstellt, chirurgisch „radikaler“ vorgeht als beim invasiven Karzinom.

**Bezüglich der Resektion nach Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie (NACT) forderten 95,8%, dass eine Re-Exzision vermieden werden soll, wenn die Resektionsränder histologisch tumorfrei sind („no ink on tumor or DCIS“), wobei diese Kriterien für die große Mehrheit des Panels (93,5%) unabhängig von der Tumorbiologie gelten. Die Frage, ob nach Downstaging mittels NACT die initiale Tumorgröße reseziert werden sollte, wurde von 82,1% der Experten klar mit „Nein“ beantwortet. Wie wird das im klinischen Alltag derzeit gehandhabt?**

**M. Gnant:** So eindeutig wie bei dieser Abstimmung wurde diese Frage noch nie beantwortet. Es gilt nunmehr: Nach Durchführung einer neoadjuvanten Therapie (Chemotherapie, Chemoimmuntherapie etc.) wird die dann neu vorhandene Tumorgröße reseziert, d.h., der verkleinerte Tumor gilt dann als Kenngröße für die Operationsplanung. An unserer Abteilung im AKH wird das schon seit 15 Jahren so praktiziert, aber nun scheint die Erkenntnis endlich in der gesamten Fachwelt angekommen zu sein, dass es keinen Sinn macht, den Tumor zu verkleinern, wenn man dann die initiale Tumorgröße operiert.

**Stichwort Brusterhaltung: Die Brusterhaltung ist ja mittlerweile der SOC (Standard of Care) – unabhängig davon, ob eine Multifokalität vorliegt, und kann auch bei manchen Fällen von multizentrischen Tumoren praktiziert werden. Wie viel Prozent der Mammakarzinompatientinnen werden in Österreich derzeit brusterhaltend operiert?**

**M. Gnant:** In Österreich werden derzeit rund 70% der Mammakarzinompatientinnen brusterhaltend operiert. Mir persönlich ist das immer noch zu wenig, ich denke, dass das noch optimierbar ist. Bei Multifokalität sowieso, aber auch in gewissen Fällen von Tumormultizentrität. Es passiert leider immer noch, dass



© MedUniWien/Matern

Unser Gesprächspartner:  
Univ.-Prof. Dr. **Michael Gnant**  
Leiter der Univ.-Klinik für Chirurgie,  
Medizinische Universität Wien  
Präsident der ABCSG  
Comprehensive Cancer Center (CCC),  
MedUniWien  
E-Mail: michael.gnant@meduniwien.ac.at

Mastektomien gemacht werden, die nicht notwendig sind, häufig auf sogenannten „Patientenwunsch“, der jedoch stark vom Informationsgrad der Patientin bestimmt wird.

**Bereits beim Post-SABCS im Jänner heiß diskutiert wurde ja das Thema Axilladisektion nach neoadjuvanter Chemotherapie. Auch die Abstimmungsergebnisse des Panels bei der St. Gallen Breast Cancer Conference waren heterogen, insbesondere bei der Frage nach dem geeigneten Zeitpunkt der SN-Biopsie. 60% hielten die Durchführung nach Beendigung, 20% vor Start der NACT für den geeigneten Zeitpunkt, 16,7% waren der Meinung, dass beide Strategien valide Optionen darstellen. Wie sehen Sie das?**

**M. Gnant:** Dieses Problem wird in Österreich derzeit noch unterschiedlich gehandhabt. In Innsbruck oder Graz wird die SN-Biopsie häufig vor Start der NACT gemacht, an der MUW ausschließlich nach Beendigung der NACT. Die Überlegung, die Biopsie vor Beginn der NACT zu machen, ist, dass man danach

nichts mehr tun muss, wenn der Sentinellymphknoten initial negativ ist. Ich bin der Meinung, dass dies ebenso gilt, wenn man die Biopsie nach der NACT macht und der SN-Lymphknoten negativ ist. Beide Vorgehensweisen sind zulässig, es hängt auch von der Logistik des jeweiligen Zentrums ab. Oft wird die prätherapeutische Biopsie auch gleich mit der Implementierung eines Port-a-Cath verbunden. Dennoch geht international der Trend eher in die Richtung, die SN-Biopsie nach Beendigung der NACT durchzuführen.

***Auch bzgl. der Durchführung einer SN-Biopsie nach Downstaging mittels NACT im Falle einer LK-Positivität von 1–2 LK bei Diagnose herrschte Uneinigkeit: 42,9% antworteten mit „Ja“, 53,6% mit „Nein“. 52,2% befürworteten die SN-Biopsie in ausgewählten Fällen, wenn ein Befall von >2 LK bei Diagnose festgestellt worden und ein Downstaging erfolgt war. Was ist hier Ihrer Ansicht nach das geeignete Vorgehen?***

***M. Gnant:*** In dieser Frage sind wir an meinem Zentrum eher konservativ eingestellt und machen die Biopsie. Es ist für mich als Chirurg beruhigend, zu wissen, wie die Relation positiver zu negativen Lymphknoten aussieht.

***Ihr Vortrag bei der St. Gallen BC Conference behandelte die Rolle der Bisphosphonate und von Denosumab im adjuvanten Setting. In den ASCO Clinical Practice Guidelines werden die adjuvanten Daten zu Denosumab als „vielversprechend“ bezeichnet, aber als noch nicht ausreichend, um Empfehlungen auszusprechen. Was ist Ihr Zugang zu diesem Thema?***

***M. Gnant:*** Bisphosphonate sind in der Fachwelt nunmehr endlich akzeptiert. Ich finde die Formulierung in den ASCO-Guidelines<sup>1</sup> rund um Denosumab fair, weil es aus Studien wie der ABCSG-18<sup>2</sup> derzeit nur prämatüre Daten gibt. Wir erwarten für das ASCO Annual Meeting 2018 die Ergebnisse der D-CARE-Studie, und auch die Follow-up-Daten der ABCSG-18 werden dort präsentiert. Dann sollte die Frage, ob adjuvantes Denosumab genauso gut oder besser als adjuvante Bisphosphonatgabe ist, durch valide Daten beantwortbar sein.

***Sie sprachen in Ihrem Vortrag davon, dass skandinavische Studien belegen, dass 3 von 10 Brustkrebspatientinnen älter als 70 Jahre im Laufe der Therapie behandlungsinduzierte Frakturen erleiden – ein Problem, das bislang massiv unterschätzt wurde. Wie sollte man mit dieser Tatsache in Bezug auf eine Osteoporoseprophylaxe bei postmenopausalen Patientinnen umge-***

*hen? Und wie sieht es für prämenopausale Patientinnen aus?*

**M. Gnant:** Das Thema Osteoporose wird nach wie vor unterschätzt. Gerade bei älteren Brustkrebspatientinnen ist die Frakturrate viel größer, als wir annehmen, und zwar bis zu 30%, wie skandinavische Daten belegen. Heikel ist die Situation aus meiner Sicht vor allem bei hochbetagten Patientinnen, die viel weniger häufig in Studien eingeschlossen sind als jüngere Patientinnen. Bei dieser Patientinnengruppe können Frakturen lebensgefährlich sein. Ich finde, dies ist ein valides Argument für eine liberale Anwendung der knochenprotektiven Therapie.

Bei prämenopausalen Patientinnen ist die Situation etwas entspannter. Selbst in ABCSG-12<sup>3</sup> haben wir nur eine Handvoll Frakturen nach 10 Jahren. Hinzu kommt, dass die Therapie bei diesen Patientinnen eine zeitlich begrenzte ist und dass nach der Therapie die normale Eierstockfunktion da ist, wodurch sich die Knochendichte wieder normalisieren kann.

*Genomische Tests wie EndoPredict, Oncotype DX etc. waren ein großes Thema beim diesjährigen Meeting. Welche davon werden in Österreich angewendet und bei welchen Patienten kommen sie zum Einsatz?*

**M. Gnant:** Genomische Tests waren zwar ein großes Thema bei der diesjährigen St. Gallen Breast Cancer Conference, aber es gab keine wirklich eindeutigen Ergebnisse. In Österreich werden derzeit PAM-50, Prosigna<sup>®</sup> und Endopredict<sup>®</sup> verwendet, eher selten Oncotype DX<sup>®</sup> und hin und wieder MammaPrint<sup>®</sup> angewendet. Wir ordnen momentan etwa bei einer von vier Patientinnen einen solchen Test an, und zwar in Fällen, in denen die klassischen Prognosefaktoren divergent sind.

*Müssen sie immer von den Patienten selbst bezahlt werden? In welchen Fällen werden sie erstattet?*

**M. Gnant:** Der jeweilige Fall wird im Tumorboard besprochen und danach ein Test angeordnet, dessen Kosten bei uns vom Krankenhaus übernommen werden.

*Im Gegensatz zu anderen Tumorentitäten konnten ja beim Mammakarzinom bislang mit der Immuntherapie keine bahnbrechenden Erfolge verzeichnet werden. Die Vortragende Mary Disis, USA, hat sich bei der St. Gallen BC Conference relativ hoffnungsvoll geäußert, dass zumindest mit Kombinationsstrategien und insbesondere beim tripelnegativen Mammakarzinom (TNBC) eine Verbesserung der Outcomes erreicht werden könnte. Wie denken Sie darüber?*

**M. Gnant:** Wir alle hegen die Hoffnung, dass die Immuntherapie beim TNBC Verbesserungen im Outcome bringen wird. Das Mammakarzinom ist an und für sich nicht besonders immunogen. Nach meiner Einschätzung hängt es stark davon ab, wie viel CD8-lymphozytäre Infiltration vorhanden ist. Dies könnte ein Faktor sein, der uns hilft, einzuschätzen, welche Mammakarzinompatienten eher von der Immuntherapie profitieren könnten.

*Endokrine Therapie beim HR-positiven Mammakarzinom war auch wieder ein viel diskutiertes Thema. Welche Voraussetzungen müssten für Sie gegeben sein für eine Verlängerung der 5 Jahre adjuvante endokrine Therapie auf 7 oder gar 10 Jahre? (U.a. hat Ian Krop dazu den Fall einer Patientin gebracht, die die Erstdiagnose im Jahr 2004 hatte und sich 2013 mit einem Spätrezidiv mit Leber- und Knochenfall präsentierte. Dazu kam die Aus-*

*sage: „Extended endocrine therapy will not solve the problem of late recurrence.“)*

**M. Gnant:** Nach MA.17<sup>4</sup>, ABCSG-6a<sup>5</sup> und NSEBP-33<sup>6</sup> gab es einen Trend in Richtung Therapieeskalation auf 10 Jahre. Angesichts der im letzten Jahr am ASCO und auch beim SABCS präsentierten Ergebnisse muss man hier jedoch ein Fragezeichen setzen. Es scheint, dass Patientinnen, die initial Tamoxifen erhalten haben, von einer Therapieverlängerung mit Aromatasehemmern profitieren. Bei Patientinnen, die von vornherein Aromatasehemmer bekommen haben, konnte in den bislang vorhandenen Daten kein großer Benefit einer Therapieverlängerung nachgewiesen werden. Aufgrund dieser Daten habe ich meine persönliche Verschreibungspraxis außerhalb von Studien geändert. Wenn eine Patientin kein extrem hohes Rezidivrisiko hat, verlängere ich die adjuvante endokrine Therapie üblicherweise nicht. Man muss jedoch hinzufügen, dass noch Daten, etwa die unserer SALSA-Studie, die vermutlich dieses Jahr am SABCS präsentiert wird, ausständig sind und man daher noch nichts Endgültiges sagen kann.

*PI3K-Inhibition: In BELLE-3<sup>7</sup> führte Buparlisib, ein PAN-PI3K-Inhibitor, in Kombination mit Fulvestrant zwar zu einer signifikanten (p<0,001), aber numerisch geringen (nur wenig mehr als 1 Monat) Verlängerung des PFS, ging aber mit einem schwerwiegendem Nebenwirkungsprofil einher. Ist von den selektiven PI3K-Inhibitoren eine potentere Wirksamkeit und durch die selektive Wirkung eine Verbesserung des AE-Profiles zu erwarten?*

**M. Gnant:** Insgesamt sind diese Ergebnisse weitaus weniger bahnbrechend, als wir gehofft haben. Taselisib etwa, ein selektiver PI3K $\alpha$ -Inhibitor, hat

eine erhöhte Aktivität in PI3KCA-mutierten Zellen und in Xenograft-Modellen gezeigt. Erste Daten mit einer geringen Patientenzahl und Phase-II-Daten<sup>8</sup> in Kombination mit Fulvestrant liegen vor und wurden bei der St. Galler BC Conference von Baselga präsentiert, sind aber nicht überragend.

**Derzeit wird die Substanz auch in der SANDPIPER-Studie (NCT02340221) untersucht sowie in der Studie ABCSG-38 (LORELEI, NCT02273973) in Kombination mit Letrozol (vs. Letrozol alleine). Wann ist mit der Präsentation von ersten Ergebnissen der ABCSG-38 zu rechnen?**

**M. Gnant:** Wir erwarten erste Daten aus der Studie ABCSG-38/Lorelei für September am ESMO.

**Die PARP-Inhibition hat sich beim BRCA-mutierten Ovarialkarzinom als erfolgreich erwiesen. Was erwarten Sie vom Einsatz dieser Substanzklasse im Kollektiv der BRCA-defizienten Patienten (Mutation, BRCA1/2-Verlust ...)?**

**M. Gnant:** Die OlympiAD-Studie (NCT02000622) soll laut einer Pressemitteilung der Firma positiv sein, wir kennen aber noch keine Einzelheiten, die adjuvante Studie läuft noch in Österreich als ABCSG-41, sehr erfolgreich. Ich persönlich bin aber nicht sicher, ob die Benefits so dramatisch wie beim Ovarialkarzinom sein werden. Wir wissen es aber noch nicht, d.h., für die BRCA-mutierten/-defizienten Patientinnen könnte die PARP-Inhibition eine Erweiterung des Therapiemamentariums darstellen.

**Vielen Dank für das Gespräch!**

Das Interview führte Mag. Alice Kment

■1512

#### Literatur:

**1** Dhesy-Thind S et al: Use of adjuvant bisphosphonates and other bone-modifying agents in breast cancer: a Cancer Care Ontario and American Society Of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol 2017; DOI: 10.1200/JCO.2016.70.7257; Epub ahead of print **2** Gnant M et al: Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2015; 386(9992): 433-43. **3** Gnant M 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(9): 840-9 **4** Goss PE et al: Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. J Natl Cancer Inst 2005; 97: 1262-71 **5** Jakesz R et al: Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. J Natl Cancer Inst 2007; 99: 1845-53 **6** Mamounas EP et al: Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-33 trial. J Clin Oncol 2008; 26: 1965-71 **7** Di Leo A et al: BELLE-3: A Phase III study of buparlisib + fulvestrant in postmenopausal women with HR+, HER2-, aromatase inhibitor-treated, locally advanced or metastatic breast cancer, who progressed on or after mTOR inhibitor-based treatment. SABCS 2016; S4-07: P4-22-01 **8** Dickler MN et al: A phase II study of the PI3K inhibitor taselisib (GDC-0032) combined with fulvestrant (F) in patients (pts) with HER2-negative (HER2-), hormone receptor-positive (HR+) advanced breast cancer (BC). ASCO 2016; abstract 520