

Wesentliche Fortschritte dank neoadjuvanter Therapiemöglichkeiten

Brustkrebs im Frühstadium

Die Prognose für Brustkrebspatientinnen hat sich in den letzten Jahren deutlich verbessert. In Europa sank die Sterblichkeitsrate für Brustkrebs von 2014 bis 2019 (geschätzt) um 8.7% (1). Welche Faktoren zu dieser positiven Entwicklung beigetragen haben, beantworten im Interview Dr. med. Konstantin Dedes und PD Dr. med. Christian Kurzeder.



PD Dr. med. Konstantin Dedes

Leitender Arzt, Brustzentrum, UniversitätsSpital Zürich

■ Wie sieht die Prognose für Brustkrebs im Frühstadium heute aus?

Hier gibt es verschiedene Faktoren, welche zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose in den letzten Jahren geführt haben:

Die deutliche Verbesserung der Prognose, die wir in den letzten Jahren gesehen haben, geht zum Einen auf die optimierte endokrine Therapie zurück, aber auch auf das Zusammenspiel von gezielterer Chemotherapie und den zielgerichteten Substanzen, z.B. monoklonale Antikörper. Dabei konnte die Radikalität der Operationen reduziert werden.

Durch das Screening können wir heute den Brustkrebs schon in einem asymptomatischen Stadium diagnostizieren, was die Prognose ganz unabhängig von der Tumorbilogie und dem Tumorstadium deutlich verbessert.

Durch die bessere Bildgebung und Aufarbeitung der Präparate in der Pathologie konnte die prä- und perioperative Planung optimiert werden. Die schon während des Eingriffs mögliche Beurteilung der Resektatränder führte zu höheren Raten an kompletter Entfernung von Tumoren und Tumorstufen, was sich wiederum positiv auf die Rezidivrate ausgewirkt hat. Hier hat auch die Radiotherapie wichtige Fortschritte gebracht.

Nicht zuletzt sollten hier die neuen, zielgerichteten Therapieoptionen erwähnt werden. Diese Therapeutika inaktivieren spezifisch Faktoren der Tumorzellen, die für die unkontrollierte Zellteilung verantwortlich sind. Ein weiterer Ansatz ist die Rekrutierung des körpereigenen Immunsystems zur Tumorbekämpfung. Diese

Therapieoptionen werden zum Teil schon in der Routine angewandt und es werden sich in naher Zukunft weitere Prognoseverbesserungen erreichen lassen.

■ Wie wird entschieden, ob adjuvant oder neoadjuvant behandelt wird?

Bei einer aggressiven Tumorbilogie, und/oder einem ausgedehnten Lymphknotenbefall ist eher ein neoadjuvantes Vorgehen zu empfehlen. Ohne Lymphknotenbefall und wenn der Tumor sehr klein ist, und/oder die Biologie eher wenig Risiko birgt, favorisiert man eine adjuvante Therapie. Für beide Therapieformen werden die gleichen Substanzen eingesetzt.

Zwischen beiden Szenarien liegt natürlich ein Graubereich, hier wählt man eher zunächst das operative Vorgehen. Dies ist nützlich, weil man histologische Daten zum gesamten Tumorpräparat und zum pathologischen Stadium (Sentinellymphknotenbefall) erhält und so gezielter ein Therapiekonzept aufstellen kann. Soll einer der neuen prognostischen Tests wie der Multigen-Assay durchgeführt werden, spricht dies auch für ein adjuvantes Vorgehen. Eine neoadjuvante Therapie bringt den Vorteil, dass man die Operation besser planen kann. Ist eine Brustamputation mit Rekonstruktion notwendig, wird dies meist in einem einzigen, hautsparenden Operationsschritt gemacht. In der neoadjuvanten Situation bleibt für die Patientin 5-6 Monate Zeit, die verschiedenen Möglichkeiten (Eigengewebe oder Implantat) ohne Angst und Zeitdruck zu erwägen. Stellt sich beispielsweise aufgrund der genetischen

Testung die Frage einer kombinierten therapeutischen und prophylaktischen Operation, bleibt auch für die Beratung hierzu ausreichend Zeit.

■ Hat die pathologische Komplettremission (pCR) einen Einfluss auf das chirurgische Vorgehen?

Die Radikalität des chirurgischen Eingriffs nimmt mit einer pCR deutlich ab. Nach signifikantem Schrumpfen eines grossen Tumors, der bei der Bildgebung nicht mehr sichtbar ist, kann an den neuen Grenzen operiert werden, das Resektionsvolumen kann reduziert und Mastektomien können vermieden werden.

Heute sprechen die meisten Patientinnen auf eine moderne, neoadjuvante Therapie an. Es geht ja nicht nur um eine pCR mit einem Regressionsgrad von 100%, auch ein 90%iges Ansprechen ist für eine Operation und die Prognose günstig. Ausgesprochen selten kommt es vor, dass der Tumor gar nicht anspricht oder gar progredient ist.

Eine pCR hat auch einen Einfluss auf die axilläre Lymphknotendisektion. Zeigen anfänglich befallene Lymphknoten (cN+) ein Komplettansprechen (yNO) auf die Chemotherapie, kann auf eine Lymphknotenausräumung verzichtet werden. Hierzu gibt es gute Daten, die auch in die Guidelines übernommen wurden. Der Erhalt der Lymphknoten hat neben der Therapie des Primärtumors im Rahmen der neoadjuvanten Behandlung ebenfalls an Bedeutung gewonnen. Ein symptomatisches Lymphödem beeinträchtigt die Lebensqualität deutlich, daran gemessen sind die Patientinnen beispielsweise durch eine Mastektomie mit gelungener Rekonstruktion deutlich weniger eingeschränkt. Heute befinden wir uns in einem sehr günstigen Bereich, was die Überlebenszeit der Brustkrebspatientinnen angeht, daher werden die Therapien heute auch stark an der Lebensqualität ausgerichtet.



PD Dr. med. Christian Kurzeder
Leiter Brustzentrum, Universitätsspital Basel

Wie sieht die Prognose für Brustkrebs im Frühstadium heute aus?

Hinsichtlich ihrer Prognose profitiert eine Patientin mit der Diagnose «Mammakarzinom» heute von den Zertifizierungsprozessen denen sich die Brustzentren stellen müssen, wobei gewisse Mindestqualitätsstandards überprüft werden. Bei der Brustkrebversorgung können sehr viele Glieder in der Versorgungskette einen kleinen, aber wesentlichen Beitrag zur Versorgungsqualität leisten. Ein einzelner Leuchtturm reicht deshalb nicht, um eine gute Brustkrebstherapie zu gewährleisten.

Ein bedeutsamerer Grund für die deutlich bessere Prognose liegt darin, dass Brustkrebspatientinnen heute gemäss den molekularen Subtypen behandelt werden, für einzelne haben wir zielgerichtete Therapien. Obwohl wir in der Entwicklung noch ganz am Anfang stehen, profitieren schon viele Patientinnen davon.

Heute verlieren die klassischen Faktoren z.B. Tumorgrosse, Hormonabhängigkeit, Alter der Patientin etc. an Bedeutung und prädiktive Faktoren treten in den Vordergrund.

Bei den aggressiven HER2-positiven Tumoren profitiert man von antikörperbasierten Therapien mit guter Prognose. Für die andere Problemerkrankeung, das triple-negative Mammakarzinom, hatte man bisher als einzige Option die Chemotherapie. Hier gab es für die metastasierte Situation eine wegweisende Entwicklung, die dazu geführt hat, dass Therapien, welche die Immunantwort beeinflussen nun bei ausgewählten Patientinnen angeboten werden können. Nun hofft man, dass man durch Immuntherapien auch Fortschritte in der Behandlung des frühen triple-negativen Karzinoms erzielen und damit die Prognose letztlich verbessern kann.

Eine frühe Diagnose ist für die Prognose wesentlich, obwohl heute auch grosse Tumore erfolgreich behandelt werden. Aber auch weniger aggressive Brustkrebserkrankun-

gen können metastasieren und damit in ein unheilbares Stadium übertreten. Screening ist die eine effektive Möglichkeit, um Vorstufen von Brustkrebs zu erkennen. Heute wird jedoch auch verstärkt nach der familiären Brustkrebs- und Eierstockkrebsbelastung gesucht. Gerade diese Frauen sollten durch ihre Frauen- und Hausärzte verstärkt einer genetischen Beratung zugewiesen werden. Unverzichtbar sind weiterhin die Brustchirurgie und die Bestrahlung nach brusterhaltender Therapie als essenzielle Bestandteile des kurativen Konzeptes. Wesentliche Fortschritte in den letzten Jahren haben insbesondere in der Axillachirurgie zu einer Senkung der Radikalität und damit eingriffsbedingten Morbidität geführt.

Wie wird entschieden, ob adjuvant oder neoadjuvant behandelt wird?

Ob adjuvant oder neoadjuvant behandelt wird, hängt i.d.R. vom Tumortyp und der Aggressivität des Tumors ab. Bei HER2-positiven und triple-negativen Tumoren wird, ausser bei sehr kleinen Karzinomen, meist neoadjuvant behandelt. Dies gilt v.a. auch bei Lymphknotenbefall oder bei sehr grossen Tumoren, wenn damit die Radikalität der Operation reduziert werden kann. Letztlich erhofft man sich von einer neoadjuvanten Therapie aber auch Informationen über das Tumoransprechen, die dann für die Planung weiterer Folgetherapien nützlich sind. Für HER2-überexprimierende Karzinome konnte gezeigt werden, dass mit dieser Strategie die Prognose nochmal deutlich verbessert werden kann. Auch bei den triple-negativen Karzinomen ist das Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie ein wichtiger Prognosefaktor. Es gibt erste Hinweise darauf, dass das Ansprechen durch die Kombination von Chemo- und Immuntherapie signifikant erhöht werden kann.

Die adjuvante Therapie kann nach wie vor eine sinnvolle Massnahme sein. Bei hormonab-

hängigen Tumoren wird heute häufig anhand von Multigen signatures entschieden, ob eine Chemotherapie einen zusätzlichen Benefit für die Patientin bringen könnte.

Hat die pathologische Komplettremission (pCR) einen Einfluss auf das chirurgische Vorgehen?

Eine Operation ist nach neoadjuvanter Chemotherapie zwingend erforderlich, da nur so gesichert werden kann, dass eine pCR erreicht wurde.

Bei gutem Ansprechen gestaltet sich der Eingriff oft deutlich kleiner. Tatsächlich kann auch bei grösseren Tumoren häufig eine Mastektomie vermieden werden. Weitere Vorteile können sich für das axilläre Staging ergeben. Bei initialem Befall der axillären Lymphknoten kann in bestimmten Fällen bei einer pCR (ypN0) auf eine komplette Axilladissektion verzichtet werden. Wir führen hierfür i.d.R. eine fokussierte axilläre Resektion durch: Der befallene, vorab markierte Lymphknoten wird gezielt zusammen mit Wächterlymphknoten und allen tastbar auffälligen Lymphknoten reseziert. Der Verzicht auf eine vollständige Axilladissektion ist dann nach Nachweis einer pCR im Lymphknoten ein sicheres Verfahren. Während bei der Brust-Operation selbst die Frage des Brusterhalts und der Ästhetik im Vordergrund steht, geht es bei der Axilladissektion hingegen um eine Reduktion der Morbidität in Form von Lymphödemen und chronischen Schmerzsyndromen, die zu einer Einschränkung der Lebensqualität führen können.

Literatur:

1. Malvezzi M et al. European cancer mortality predictions for the year 2019 with focus on breast cancer. *Ann Oncol* 2019;30:781-787.

IMPRESSUM

Interviews und Redaktion: Dr. Ines Böhm

Dieser Bericht und dessen Inhalt konnte durch die finanzielle Unterstützung von **MSD Merck Sharp & Dohme AG**, Luzern realisiert werden. Die Interviewfragen wurden in Abstimmung mit der Firma erstellt. Die restlichen Inhalte entsprechen den subjektiven Meinungen und Erfahrungen der Interviewpartner.

CH-KEY-00205

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach