

17.09.2010

## Stellungnahme

### der Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie (AGO) zu den neuen Empfehlungen für die endokrine Therapie in der aktuellen AGO-Leitlinie.

Die neuen Empfehlungen zur endokrinen Therapie sind Ergebnis einer langen Diskussion in der Kommission. Bisher galt:[1]

0% pos. cells: endocrine non responsive

1–9% pos. cells: doubtful endocrine responsive

≥ 10% pos. cells: endocrine responsive

In Deutschland wird der IRS nach Remmele-Stegner verwandt (Tab. 1).

**Tabelle 1: Immunreaktiver Score (IRS) nach Remmele-Stegner (Produkt aus FI und PP) [2]**

Färbeintensität (FI)	Prozentsatz positiver Zellen (PPZ)
0 = negativ	0 = negativ
1 = schwach	1 = 1 - 9 % positive Zellen
2 = mäßig	2 = >10 – 50 % positive Zellen
3 = stark positiv	3 = 51 – 80 % positive Zellen
	4 = > 80 % positive Zellen

Es ist schwer nachvollziehbar, warum ein Tumor mit 9 % positiven Tumorzellen anders behandelt werden soll als ein Tumor mit 10 % positiven Tumorzellen. Von metastasierten Tumoren ist bekannt, dass mit der Höhe und Färbeintensität auch die Ansprechrate korreliert. Während der letzten St. Gallen-Konsensus-Meetings wurden die Begriffe *“Endocrine responsive, Endocrine response uncertain und Endocrine non-responsive“* geprägt“. Auch wenn meist ein Wert von ≥10 % positiven Zellen angegeben wird, ist dieser Wert willkürlich gewählt und nicht durch Studien belegt (Tab. 2).

Die aktuellen AGO Empfehlungen ergaben sich auch aus der Tatsache, dass diese Dreiteilung beim letzten St Gallen Consensus Meeting (2009) aufgegeben worden ist:[3]

*“The Panel recommends the inclusion of adjuvant endocrine therapy in almost all patients whose tumours show evidence of endocrine responsiveness, now defined as the presence of any detectable estrogen receptor (ER). It questioned the validity of reports of positive progesterone receptor (PgR) in the absence of ER and suggested that such cases be submitted for further pathological review. Whereas previous categories of highly endocrine responsive and incompletely endocrine responsive are not relevant to the decision to use or withhold endocrine therapy, such consideration remains important for the selection of patients with ER-positive disease to receive chemotherapy”...*

*“Based on the philosophy of defining categories according to their implications for treatment selection, the previous three categories of endocrine responsiveness have been simplified so that endocrine therapy is considered indicated if any ER staining is present in the tumour. The majority of Panellists were in favour of indicating the percentage of stained cells on pathology reports rather than merely using scores. Staining for hormone receptors of ≥50% of tumour cells was viewed as indicating highly endocrine-responsive tumours.”...*

**Tabelle 2: Verschiedene Bewertungssysteme für den Grad der Hormonrezeptorexpression**

DCC/EIA	IHC	IRS	Bewertung
fmol/mg Protein	% der Zellen	(Remmele)	
0	0	0	Rezeptor-negativ
1 - 19	1 -19	1 -2	schwach positiv
≥ 20*	≥ 20*	≥ 3	positiv

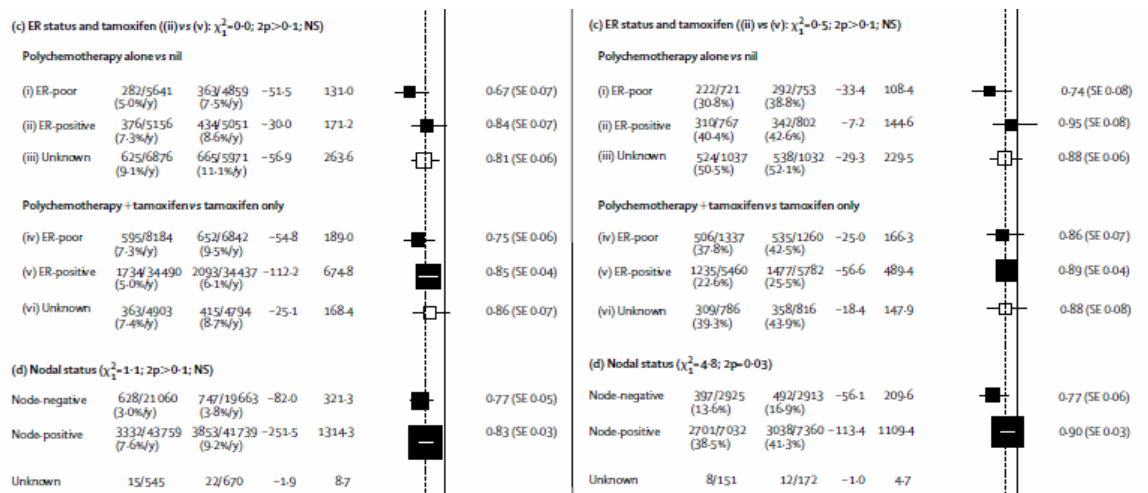
\* häufig werden auch Werte ab 10 fmol/mg Protein als positiv gewertet

In der IBCSG 13-93-Studie bedingte Tamoxifen nach CMF bei den „deutlich HR-positiven Patientinnen“ eine Reduktion der Rezidivrate (HR = 0.59; 95% CI, 0.46 to 0.75; P < .0001) aber nicht in der ER-negativen Kohorte (HR = 1.02; 95% CI, 0.77 to 1.35; P = .89). Bei Patn. mit schwach positive Tumoren hatte Tamoxifen eher einen negativen Effekt (HR = 2.10; 95% CI, 1.03 to 4.29; P = .04).[4]

In der EBCTCG Metaanalyse zeigte sich für schwach ER-positive Tumoren bei 1-2 jähriger Therapiedauer ein signifikanter Vorteil, der bei einer 5-jährigen Therapie nicht mehr vorhanden war. Allerdings wurde hier - in den älteren Studien - bei schwach positiven Patn. häufiger Fehlbestimmungen und kürzere Einnahmedauer als mögliche Ursachen diskutiert. Schwach ER-positive Patn. profitieren am stärksten von einer Chemoendokrinen Therapie. (Abb. aus EBCTCG).

Auch unter Abwägung von Kosten /Nebenwirkungen gegenüber dem Nutzen sollten alle Patientinnen mit  $\geq 1$  % positiver Zellen (chemo-)endokrin behandelt werden.

B. Gerber, C. Thomssen, M. Untch, P. Dall, U.-J. Göhring, A. Scharl



## Reference List

1. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007;18:1133-44.
2. Remmele W, Stegner HE. Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue. *Pathologie* 1987;8:138-40.
3. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009;20:1319-29.
4. Colleoni M, Gelber S, Goldhirsch A, Aebi S, Castiglione-Gertsch M, Price KN, Coates AS, Gelber RD. Tamoxifen after adjuvant chemotherapy for premenopausal women with lymph node-positive breast cancer: International Breast Cancer Study Group Trial 13-93. *J Clin Oncol* 2006;24:1332-41.