

● Individuelle Tumorthherapie beim Mammakarzinom – Möglichkeiten der Vermeidung von Über- und Untertherapie unter besonderer Berücksichtigung zielgerichteter Therapien

Tom Degenhardt
Nadia Harbeck
Rachel Würstlein

Zusammenfassung

Die individualisierte Medizin ist bereits ein integraler Bestandteil der Therapie des frühen sowie des metastasierten Mammakarzinoms. Hierfür ist neben individuellen Faktoren der Patientinnen das Wissen über die Tumorbiologie, Prognosefaktoren und prädiktive Marker die Grundvoraussetzung. Die molekularen Subtypen (Luminal A, Luminal B, HER2-positiv, TNBC) haben klinische Relevanz und sind beim frühen Mammakarzinom für die Therapieentscheidung bezüglich einer (neo-)adjuvanten Therapie und auch in der Therapie des metastasierten Karzinoms nicht mehr wegzudenken. Für die Vermeidung von Über- und Untertherapie des frühen Mammakarzinoms liefern gut validierte Biomarker wie uPA/PAI-1 oder die Genexpressionsanalysen zusätzliche therapierelevante Informationen über die Tumorbiologie und Aggressivität. Hinzu kommen neue zielgerichtete Substanzen, die eine effektive Therapie in Ergänzung zur konventionellen endokrinen Therapie, HER2-gerichteten Therapie und Chemotherapie ermöglichen. Moderne Operations- und Bestrahlungsverfahren bilden zudem die Basis für einen individualisierten Ansatz in der Lokalthherapie des primären und metastasierten Mammakarzinoms. Außerdem fordern neue Subgruppen wie das BRCA-positive Mammakarzinom noch mehr Interdisziplinarität und vorausschauende Therapieplanung. Insgesamt steigen somit die Komplexität der Therapiekonzepte und damit der Anspruch an die Therapeuten und die beteiligten Disziplinen. Die beste Möglichkeit, Patientinnen eine moderne und individualisierte Therapie anbieten zu können, stellen klinische Studien dar. Daher sollten Studienoptionen für die einzelne Patientin bereits in den präoperativen interdisziplinären Tumorkonferenzen geprüft werden. Um den Studieneinschluss für viele Patientinnen zu ermöglichen, sind der weitere Ausbau von zentrumsübergreifenden Netzwerken und die Intensivierung der interdisziplinären Zusammenarbeit nötig.

Schlüsselwörter: Mammakarzinom, prognostische Marker, prädiktive Marker, individualisierte Therapie, zielgerichtete Therapie, interdisziplinäre Netzwerke

Einleitung

Das Mammakarzinom ist in Deutschland mit über 70.000 Neuerkrankungen pro Jahr die häufigste maligne Erkrankung der Frau. Dabei hat sich das Gesamtüberleben von Patientinnen in den letzten Jahrzehnten verbessert. Dies geschieht zum einen aufgrund der verbesserten Früherkennung und zum anderen aufgrund der sich stets

weiterentwickelnden diagnostischen und therapeutischen Optionen. Schon lange wird das Mammakarzinom nicht mehr als eine Erkrankung mit einer standardisierten Therapie für alle Patientinnen angesehen. Vielmehr umfasst es eine Vielzahl diverser Subentitäten. Diese unterscheiden sich bezüglich ihrer Ätiologie, der Tumorbiologie, der Prognose und nicht zuletzt auch bezüglich ihres Ansprechens auf eine

Therapie. Aus diesem Grund liegt bei allen Entscheidungen über diagnostische und therapeutische Schritte ein besonderes Augenmerk auf den individuellen Faktoren der Patientin und des Tumors.

Das Ziel der individualisierten Tumorthherapie ist zum einen das bessere Verständnis der inter- und intratumoralen Heterogenität und der Therapieresistenz. Zum anderen ist es die Vermeidung von Über- und Untertherapie, indem zu jeder Patientin und ihrem Tumor ein individuelles Risikoprofil und darauf basierend ein Therapieplan erstellt wird. Es beginnt bereits in der frühen Erkennung der Erkrankung. Diagnostische Verfahren von der klinischen Untersuchung über die Bildgebung (Mammasonographie, Mammographie, MRT) bis hin zu minimalinvasiven Biopsien werden angewendet. Darüber hinaus kann bei der Therapie des Mammakarzinoms durch die steigende Vielfalt an Chemotherapeutika, zielgerichteten Substanzen und Supportivmedikamenten in vielen Situationen zwischen verschiedenen validierten Methoden gewählt werden.

Um die personalisierte Medizin beim Mammakarzinom zu verdeutlichen, werden im weiteren Verlauf für das primäre Mammakarzinom, sowie für die metastasierte Situation exemplarisch einige individuelle und zielgerichtete Therapiekonzepte vorgestellt.

Faktor	LoE ₂₀₀₈	CTS	AGO
>Disseminierte Tumorzellen (DTC, im Knochenmark)	I	B	+/-
>Zirkulierende Tumorzellen (CTC, im Blut, Cell Search®) §	I	B	+/-
>Therapieentscheidungen basierte auf CTC-Phänotypen	III	C	-
> Multigene assay (EndoPredict®, Prosigna®, Oncotype DX®) § (N-/-, HR+ HER2-)	I	B	+*
> 70 gene signature (MammaPrint®), N-/-	II	C	+*
> uPA / PAI (Femtele® ELISA)§ in N0	1a	A	+
> Proliferationsmarker			
> Ki-67 vor, während oder nach der Behandlung	2b	B	+

Abb. 1: Prognosefaktoren I – Primäres Mammakarzinom (mod. n. [33]).

Zunehmende Subgruppenbildung beim primären Mammakarzinom

Aktuell erfolgt die Einteilung des primären Mammakarzinoms in Risikogruppen und darauf aufbauend die Empfehlung bezüglich der (neo-)adjuvanten Systemtherapie anhand folgender etablierter klinisch-pathologischer Faktoren:

- ▶ Alter
- ▶ Familienanamnese
- ▶ Menopausenstatus
- ▶ Tumorgröße
- ▶ Tumorgrading
- ▶ Proliferationsfaktoren (Ki67)
- ▶ Lymphknotenbefall
- ▶ Metastasen
- ▶ histologischer Typ
- ▶ Hormonrezeptorstatus
- ▶ HER2-Status

Während Risikofaktoren wie z.B. junges Alter oder ein positiver Nodalstatus aufgrund des erhöhten Rückfallrisikos zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie führen, gestaltet sich die Therapieempfehlung bei Patientinnen mit mittlerem Risikoprofil problematisch: nodal-negativ, Hormonrezeptor positiv, Grading G1/G2, HER2-nega-

tiv, älter als 35 Jahre. In diesen Fällen wird durch die deutschen Leitlinien empfohlen (Abb. 1), Biomarker wie die Proteolysefaktoren uPA/PAI-1 oder Genexpressionsanalysen (Endopredict®, MammaPrint®, Oncotype DX®, Prosigna®) zur Risikoabschätzung hinzuzuziehen [33].

Die Bestimmung der Proteolysefaktoren uPA/PAI-1 mit Hilfe des Femtele®-“enzyme-linked immunoassay (ELISA) stellt eine gut validierte und standardisierte Methode dar, das Risikoprofil einer Patientin mit Mammakarzinom einzuschätzen und eine Empfehlung bezüglich der adjuvanten Therapie geben zu können [14].

Einen weiteren großen Beitrag zum Verständnis der Heterogenität und der Tumorbilogie des Mammakarzinoms leistete die Arbeit von Perou et al. im Jahr 2000 [24]. Hier wurde das Mammakarzinom mittels Genexpressionsanalysen in molekulare Subtypen unterteilt. Die Bestimmung der Subtypen mittels Genexpressionsanalysen ist im klinischen Alltag noch nicht für alle Patientinnen möglich. Eine phänotypische Annäherung bietet daher die Einteilung in die Subtypen mittels immunhistochemischer Analyse von Östrogenrezeptor, Progesteronrezeptor, HER2-Status Grading und Ki67. Speziell der Pro-

liferationsmarker Ki67, der für die Unterscheidung von Luminal A und Luminal B entscheidend ist, ist problematisch. Aktuell fehlt ein Konsensus über den exakten Ki67-Schwellenwert, um zwischen Luminal-A- und Luminal-B-Tumoren zu unterscheiden, zudem ist die Bestimmungsmethode nicht ausreichend standardisiert [8]. Niedrige Ki67-Werte (<10%) sowie hohe Werte (>35%) sind relativ sicher bestimmbar, im mittleren Bereich ist Ki67 aufgrund von geringer Reproduzierbarkeit und fehlendem exakten und validierten Schwellenwert für die adjuvante Therapieentscheidung jedoch nicht ausreichend.

Seit der Erstbeschreibung der molekularen Subtypen wurden die Genexpressionsanalysen weiterentwickelt, stetig verbessert und validiert. Die intrinsischen Subtypen des Mammakarzinoms lassen sich auf molekularer Ebene mit Hilfe des PAM50-Tests (Prosigna®) bestimmen. Ein weiterer gut validierter Test ist der Oncotype DX®, für den aktuell in San Antonio 2014 erstmals prospektiv in der WSG-Plan B-Studie gezeigt werden konnte, dass Patientinnen mit mittlerem und niedrigem Risiko gegenüber Patientinnen mit hohem Risiko nach Oncotype DX® ein exzellentes Drei-Jahres-Rückfallfreies Überleben hatten (98% vs. 92%). Patientinnen mit niedrigem Recurrence Score und bis zu drei befallenen Lymphknoten erhielten in der Plan B-Studie keine Chemotherapie, sondern wurden nur endokrin behandelt [22]. Diesen Patientinnen, die mit positivem Nodalstatus eine Indikation zur Chemotherapie hatten, konnte aufgrund der Genexpressionsanalyse (Oncotype DX®) die Chemotherapie erspart werden.

Alternativen sind weitere Genexpressions-tests wie MammaPrint® und Endopredict®, bei denen 70 bzw. 8 Mammakarzinom-spezifische Gene untersucht werden. Finale Daten zu den Genexpressionsanalysen aus großen prospektiven Studien werden jedoch frühestens im Jahr 2016 erwartet (Plan B, MINDACT, TAILORx, RxPonder).

Lokale Therapie

In der operativen Therapie hat in den letzten Jahren ein Wandel in Richtung weni-

ger Radikalität und mehr Individualität stattgefunden. Im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts wird die Entscheidung bezüglich des operativen Vorgehens in Abhängigkeit von klinischen, bildgebenden und tumorbiologischen Faktoren getroffen. Prinzipiell stehen Mastektomie (+/- Wiederaufbau), Brusterhaltende Therapie (BET), Axilladisektion sowie Sentinellymphknotenentfernung (SLNE) als Therapieoptionen zur Verfügung.

Die alleinige Entfernung des Tumors im Gesunden mit anschließender Bestrahlung ist der Mastektomie hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der Rate an Lokalrezidiven ebenbürtig. Auch der Nutzen großer Resektionsränder wird diskutiert. Heutzutage genügt die Resektion im Gesunden und es wird auf die Angabe von Mindestabständen verzichtet [33].

Bei der operativen Therapie der Axilla ist die Sentinellymphknotenentfernung (bei cN0) bei adäquater multimodaler Therapie im Hinblick auf das Gesamtüberleben der Axilladisektion gleichwertig, aber mit deutlich weniger Morbidität vergesellschaftet. Der Stellenwert der Axilladisektion bei befallenen Sentinellymphknoten ist aktuell umstritten. Die Daten der ACOSOG-Z0011-Studie weisen auf einen relativ geringen Nutzen hin, bedürfen jedoch weiterer Absicherung in klinischen Studien [12]. Schon jetzt kann in der klinischen Routine nach Brusterhaltender Therapie (BET) unter Einhaltung strenger Kriterien auf die Axilladisektion bei bis zu zwei befallenen Sentinellymphknoten verzichtet werden. Im Falle einer geplanten neoadjuvanten Therapie sollte anhand der Daten der SENTINA-Studie bei klinisch auffälliger Axilla im Anschluss an die systemische Therapie eine Axilladisektion durchgeführt werden und bei unauffälligem Nodalstatus die Sentinellymphknotenentfernung prätherapeutisch erfolgen [19].

Ein weiterer fester Bestandteil der lokalen Therapie stellt der Wiederaufbau nach Mastektomie dar. Hierbei stehen simultane und zweizeitige Verfahren mit Eigen- oder Fremdgewebe zur Verfügung. Insgesamt ist in letzter Zeit ein Rückgang der Radikalität der operativen Therapie von Mastektomie und Axilladisektion hin

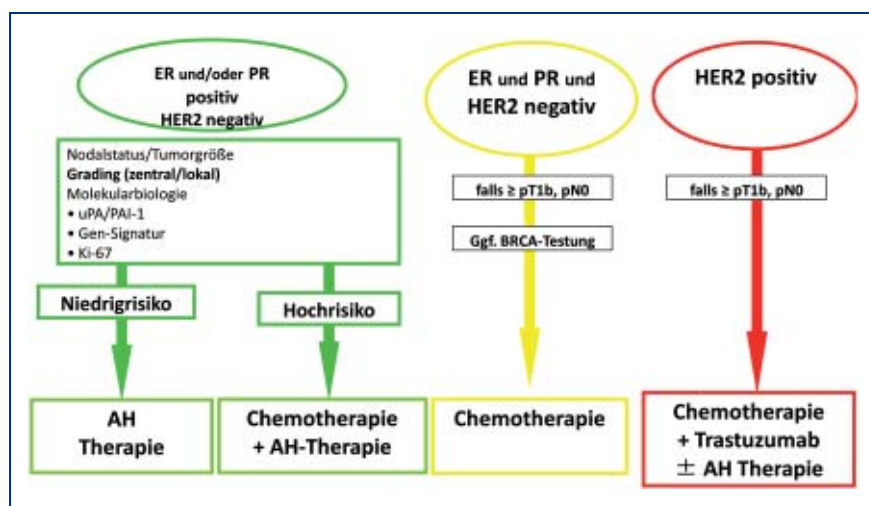


Abb. 2: Risikoadaptierte Entscheidung für oder gegen eine (neo-)adjuvante Therapie (mod. n. [15]).

zu vermehrt BET und SLNB zu verzeichnen.

Auch im Bereich der Strahlentherapie bei Brustkrebs haben sich individualisierte Therapiekonzepte durchgesetzt. Es gibt die Möglichkeit, die Häufigkeit der Bestrahlungen zu minimieren, um Nebenwirkungen der Strahlentherapie zu verringern. Konventionell wird in 25–28 Fraktionen mit integriertem oder sequenziellem Boost auf das Tumorbett bestrahlt. Um Nebenwirkungen (Teleangiectasien, Schrumpfung, Ödeme) zu minimieren, ist die hypofraktionierte Bestrahlung mit sequenziellem Boost (15–18 Fraktionen) eine Option für Patientinnen ab 40 Jahre (Leitlinie der AGO 2015 [33]). Bei niedrigem Risiko kann bei älteren Patientinnen eine hypofraktionierte Radiatio ohne Boost diskutiert werden. Eine weitere Option stellt die intraoperative Boost-Bestrahlung des Tumorbetts dar (IORT) [33].

Systemische Therapie

Aufgrund des Wissens um die Bedeutung der molekularen Subtypen wird aktuell in der klinischen Routine bei der risikoadaptierten Entscheidung für oder gegen eine (neo-)adjuvante Therapie (Abb.2) auf etablierte Prognosefaktoren und zunehmend auf neue tumorbiologische Faktoren zurückgegriffen. Auch bei der Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie nimmt die Tumorbiologie eine immer größere Rolle ein, da die neoadjuvante Therapie Infor-

mationen über das mögliche Therapieansprechen liefern sowie Operabilität und Planbarkeit der Therapieschritte verbessern kann. Zudem stellt die pathologische Komplettremission (pCR) in speziellen Fällen einen wichtigen Prognosefaktor dar.

Besonders bei HER2-positivem (HR-negativem) und triple-negativem Mammakarzinom ist das Erreichen einer pCR mit einer besseren Prognose assoziiert [29]. Aus diesem Grund sollten speziell diese Patientinnen einer neoadjuvanten Therapie zugeführt werden. Falls sich jedoch kein adäquates Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie zeigt, muss für diese Patientinnen, um eine Untertherapie zu vermeiden, ein alternatives Therapiekonzept erstellt werden.

Diese Therapiekonzepte bei non-PCR sind aktuell Gegenstand klinischer Post-Neoadjuvanz-Studien. Ein Therapiekonzept für HER2-positive Tumoren z.B. wird aktuell in der KATHERINE-Studie geprüft. Hier erhalten Patientinnen mit Resttumor nach neoadjuvanter Chemotherapie postoperativ Trastuzumab oder TDM-1 für 14 Zyklen. Ein weiteres Beispiel ist die Penelope-Studie, in der der Einsatz von Palbociclib bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiver und HER2-negativer Erkrankung und Tumorrest nach neoadjuvanter Chemotherapie bei hohem Rezidivrisiko getestet wird.

Ein neuer Ansatz bei der Therapieentscheidung und zur Vermeidung von Über- und Untertherapie wird in der aktuell

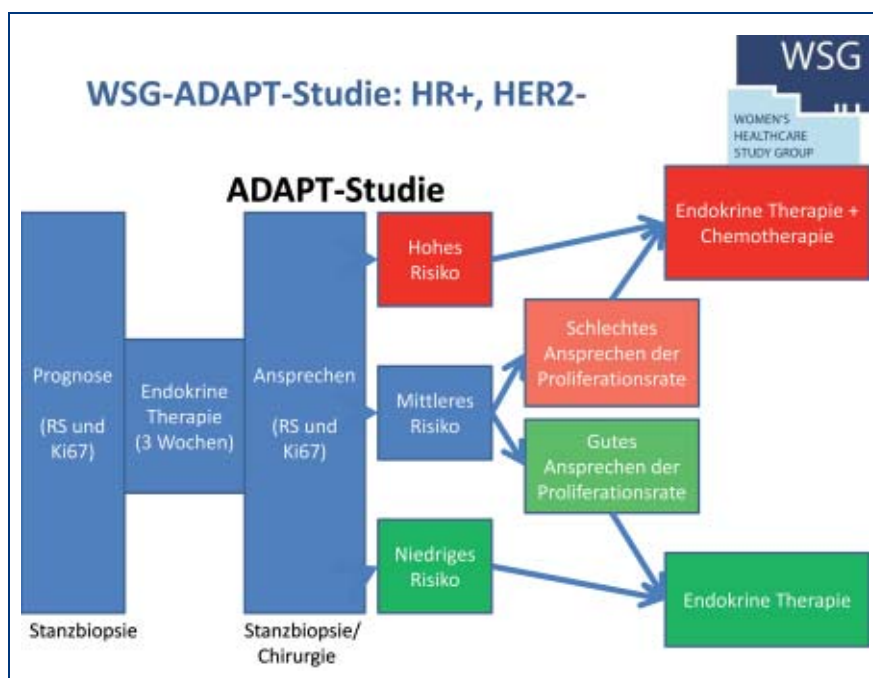


Abb. 3: WSG-ADAPT-Studie (mod. n. [35]).

laufenden WSG-ADAPT-Studie untersucht [35]. Hier wird in der Hormonrezeptorpositiven, HER2-negativen Subpopulation präoperativ kurzzeitig eine endokrine Therapie verabreicht. Vor der präoperativen Therapie und danach werden der Recurrence Score mittels Oncotype DX[®] sowie Ki67 bestimmt. Bei Patientinnen mit niedrigem Recurrence Score wird adjuvant die endokrine Therapie fortgeführt. Bei Patientinnen mit hohem Risiko entsprechend dem Recurrence Score wird zusätzlich zur endokrinen Therapie eine Chemotherapie verabreicht. Beim Patientenkollektiv mit mittlerem Risiko wird anhand des Ki67-Verlaufs (vor der präoperativen Therapie verglichen mit nach der Therapie) entschieden, ob die Patientinnen allein endokrin weiterbehandelt werden oder eine zusätzliche Chemotherapie benötigen (Abb. 3). Laut Studienhypothese können so ca. 60% der Chemotherapieindikationen eingespart werden.

Sonderfall: Das familiäre Mammakarzinom

Bei ungefähr einem Drittel der familiär gehäuften Mammakarzinome liegt ein monogener Erbgang vor. Ein Großteil dieser Mutationen betrifft die Hochrisikogene

BRCA1/2 und macht insgesamt einen Anteil von ca. 5% aller Mammakarzinome aus. Eine Mutation im BRCA1-Gen (BRCA2) führt zu einem Lebenszeitrisko für Brustkrebs von bis zu 80% (60%) und 55% (25%) für das Ovarialkarzinom [1]. BRCA1/2 spielen als Tumorsuppressorgene eine zentrale Rolle bei der DNA-Doppelstrangbruch-Reparatur. Die aus einer Mutation im BRCA1- oder -2-Gen resultierende Fehlfunktion der DNA-Reparatur erklärt die verbesserte Ansprechrate der BRCA1-Mutationsträgerinnen auf die Hinzunahme von Platinderivaten zur Chemotherapie. Platin führt zu Doppelstrangbrüchen in der DNA, die dann aufgrund der defizienten DNA-Reparatur zum Zelluntergang führen [6]. Durch die Hinzunahme von Platin konnte in der GeparSixto-Studie der German Breast Group (GBG) eine Zunahme der pathologischen Komplettremissions- (pCR-)Rate besonders bei BRCA-Mutationsträgerinnen gezeigt werden [31]. Die Testung von Patientinnen (Abb. 4) auf BRCA-Mutationen ermöglicht die Platintherapie zusätzlich zur Anthrazyklin- und Taxan-haltigen Chemotherapie und verhindert somit die mögliche Untertherapie dieser Hochrisikopatientinnen.

Ein weiterer Therapieansatz für Patientinnen mit Mutationen im BRCA1/2-

Genkomplex bilden die PARP-Inhibitoren (Poly-ADP-ribose-Polymerase-Inhibitoren). In früheren Studien am unselektierten Patientenkollektiv konnten zwar die Vorteile der PARP-Inhibitoren in Bezug auf progressionsfreies und Gesamtüberleben aus der Phase-II nicht in der Phase-III-Studie reproduziert werden [23], speziell für BRCA-Mutationsträgerinnen stellen sie dennoch eine vielversprechende Option dar. PARP-Inhibitoren wirken durch die Hemmung eines Enzymkomplexes, der für die Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen verantwortlich ist. Bei der Zellteilung führen diese Einzelstrangbrüche dann zu Doppelstrangbrüchen, die bei einer Mutation von BRCA1/2 nicht repariert werden können. Die Zellen werden dadurch für den Funktionsverlust von PARP und im Anschluss den Übergang in die Apoptose sensibilisiert [16]. Eine BRCA1/2-Mutation stellt somit einen prädiktiven Marker für das Ansprechen auf eine Therapie mit PARP-Inhibitoren dar [7].

Frauen mit familiärer Belastung sollte ein intensiviertes Vor- bzw. Nachsorgeprogramm angeboten werden. Zudem sollte bei Frauen mit BRCA-Mutation das Thema der prophylaktischen Operationen angesprochen werden. Die bilaterale prophylaktische Mastektomie stellt eine Me-

Zusammenfassung primäres Mammakarzinom

Bei der Ersterkrankung ergeben sich aus den klassischen Prognosefaktoren (Tumorgröße, Nodalstatus, Grading, Alter), den tumorbiologischen Eigenschaften (Hormonrezeptoren, HER2, Ki67), modernen Genexpressionsanalysen sowie anamnestischen Faktoren (familiäre Belastung, BRCA) Strategien zur individualisierten systemischen Tumorthherapie.

Moderne Operations- und Bestrahlungsoptionen bieten die Basis zur individuellen Planung der Lokaltherapie. Interdisziplinäre Behandlungsplanungen zusammen mit dem Einsatz moderner Biomarker und Therapiesequenzvarianten (adjuvant, neoadjuvant) sind die Basis für die verbesserten Heilungschancen beim primären Mammakarzinom.

thode zur signifikanten Risikoreduktion des Auftretens von Mammakarzinomen dar. Die prophylaktische Adnexektomie beidseits verringert das Risiko für Ovarialkarzinome, aber auch für Mammakarzinome.

Neue Strategien beim fortgeschrittenen Mammakarzinom

Trotz zunehmender Individualisierung bei der Ersterkrankung metastasieren ca. 20–25% der an Brustkrebs erkrankten Frauen in ihrem Leben. Da die metastasierte Erkrankung weiterhin nicht heilbar ist, und bei nur wenigen Subgruppen neue, lebensverlängernde Therapieoptionen zur Verfügung stehen, ist der Erhalt der Lebensqualität im weitesten Sinne maßgebliches Ziel der Behandlung. Wichtig beim fortgeschrittenen Mammakarzinom ist die histologische Abklärung der Metastasen mit Reevaluation der Tumorbiologie (Rezeptorstatus, HER2-Status), da sich ein Benefit für das Gesamtüberleben aufgrund der effektiven und stark zielgerichteten Wirkung der endokrinen Therapie und der anti-HER2-Therapeutika zeigt.

In der metastasierten Situation stehen Patientenwunsch, Symptomkontrolle und Prävention von Komplikationen im Fokus der Therapie. Angepasst an die individuelle Situation empfiehlt sich zudem eine frühzeitige Anbindung der Patientinnen an die Palliativmedizin.

Operative und strahlentherapeutische Optionen beim fortgeschrittenen Mammakarzinom

Auch in der metastasierten Situation haben die Metastasen Chirurgie sowie die Strahlentherapie einen wichtigen Stellenwert. Die Therapieempfehlungen der AGO reichen von der chirurgischen Entfernung von Metastasen bei sehr gutem Therapiensprechen auf eine systemische Therapie bis hin zur chirurgischen Therapie bei spät aufgetretener stabiler Oligometastasierung. Im Rahmen der Strahlentherapie stehen zusätzlich diverse Therapieoptionen zur Verfügung. Beispiele sind die Radioembolisation (SIRT), welche hauptsächlich zur Therapie von Lebermetasta-

Wer sollte auf Mutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2 getestet werden?

Oxford LOE: 2b GR: B AGO: ++

Familien mit (je aus einer Familienseite) *

- mindestens drei an Brustkrebs erkrankten Frauen unabh. vom Alter
- mindestens zwei an Brustkrebs erkrankten Frauen, von denen eine vor dem 51. Lebensjahr (LJ) erkrankt ist
- mindestens einer Brust- und einer an Eierstockkrebs erkrankten Frau
- mindestens einer an Brust- und Eierstockkrebs erkrankten Frau
- mindestens zwei an Eierstockkrebs erkrankten Frauen
- mindestens einer an beidseitigem Brustkrebs erkrankten Frau mit einem Ersterkrankungsalter vor dem 51. LJ
- mindestens eine an Brustkrebs erkrankte Frau vor dem 36. LJ
- mindestens ein an Brustkrebs erkrankter Mann und mindestens ein/e weitere/r Erkrankte/r an Brust- oder Eierstockkrebs

*Einschlusskriterien (EK) des deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs (DK-FBEK) basierend auf der genetischen Analyse von >17.000 Familien; bei Vorliegen eines dieser EK liegt die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis einer Mutation bei >=10 %

Abb. 4: Testung BRCA-Mutationen (aus [33]).

sen angewendet wird, sowie ein zunehmendes Spektrum der Lokaltherapie bei Hirnmetastasen [33]. Somit stehen der einzelnen Patientin operative sowie strahlentherapeutische Optionen zur Verfügung, die eine individualisierte Therapie ermöglichen.

Zielgerichtete Therapie beim fortgeschrittenen Mammakarzinom

Die zunehmende Implementierung von zielgerichteten Therapien – bestenfalls Biomarker gekoppelt – ist ein wesentlicher Baustein für die Vermeidung von Über- und Untertherapie auch in der Metastasierung (Abb. 5).

Bei Patientinnen mit Hormonrezeptorpositiver Erkrankung stellt die endokrine Therapie eine etablierte zielgerichtete Therapieoption dar. Sie ist bei Hormonrezeptorpositiver Erkrankung die Therapie der Wahl, wenn kein akuter Remissionsdruck vorliegt. Bei postmenopausalen Patientinnen besteht die endokrine Therapie aus der Gabe eines Antiöstrogens (Fulvestrant) oder eines Aromataseinhibitors, der die Bildung von Östron aus Androstendion im Fettgewebe unterbindet. Bei prämenopausalen Patientinnen findet der Großteil der Hormonproduktion in den Ovarien

statt. Daher wird bei der endokrinen Therapie in der metastasierten Situation eine dauerhafte Suppression der Gonaden mittels Operation (Ovarektomie) oder GnRH-Analoga (Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga) mit einem Antiöstrogen (Tamoxifen oder Fulvestrant) oder einem Aromataseinhibitor kombiniert.

Kommt es bei postmenopausalen Patientinnen unter der Therapie mit einem nichtsteroidalen Aromataseinhibitor zu einem Progress der Erkrankung, besteht seit der Zulassung 2012 die Option, den oralen mTOR-Inhibitor (mammalian Target of Rapamycin) Everolimus (Afinitor®) mit Exemestan (steroidaler Aromataseinhibitor) zu kombinieren. In der Zulassungsstudie BOLERO-2 konnte mit der Kombinationstherapie eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens um 6,5 Monate gegenüber der Exemestan-Monotherapie gezeigt werden [15]. Die Wirksamkeit der Therapie beruht auf der Blockade intrazellulärer mTOR-Signalwege, die eine Schlüsselrolle in der Zellproliferation spielen und zudem mit der Resistenz gegenüber endokriner Therapie in Verbindung gebracht werden [20, 32]. Eine Blockade von mTOR kann zu gesteigertem Ansprechen auf die endokrine Therapie führen und die Apoptose induzieren [25].

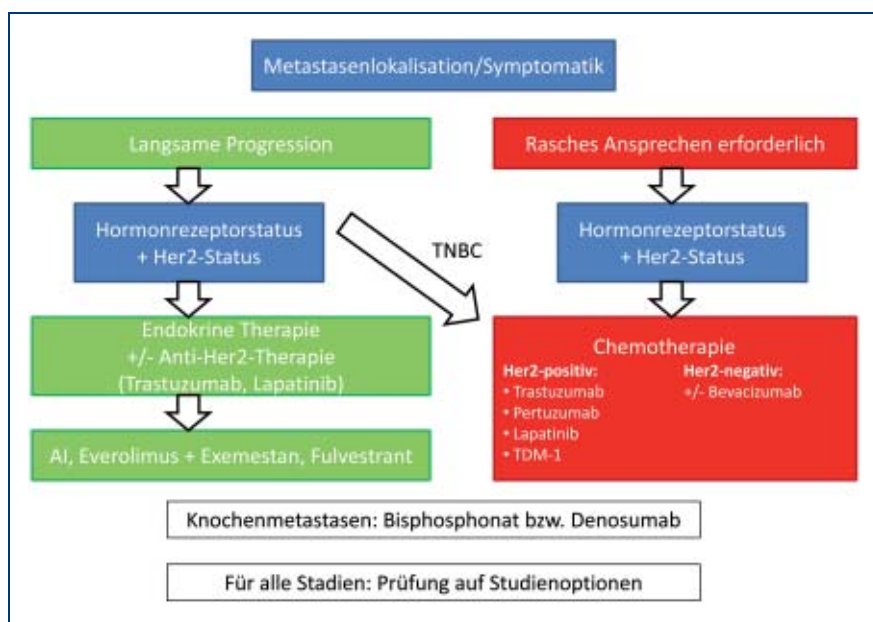


Abb. 5: Zielgerichtete Therapie beim fortgeschrittenen Mammakarzinom (mod. n. [5]).

Für postmenopausale Brustkrebspatientinnen, die einen positiven Östrogenrezeptorstatus bei negativem HER2-Status aufweisen, gibt es noch eine weitere Therapieoption. Vor kurzem hat die US-amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) Palbociclib, einem Vertreter der CDK 4/6-Inhibitoren, die Zulassung erteilt. Der Grund war das verbesserte progressionsfreie Überleben (PFS), das in der Phase-II-Studie (Paloma-I) für die Kombination eines Aromataseinhibitors (Letrozol) plus Palbociclib gegenüber der alleinigen Einnahme von Letrozol gezeigt werden konnte (20,2 Monate vs. 10,2 Monate) [9]. Die aktuell laufende Phase-III-Studie (PALOMA-II) untersucht die Wirkung von Palbociclib auf das Gesamtüberleben.

Beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom besteht zusätzlich zur Therapie mit Trastuzumab (Herceptin®) die Zulassung für drei weitere gegen HER2 gerichtete Substanzen.

Trastuzumab ist der erste gentechnisch hergestellte monoklonale Antikörper gegen HER2, der Einzug in die klinische Routine bei der Behandlung des HER2-positiven Mammakarzinoms gehalten hat [26]. Die anti-HER2-Therapie stellt eindrucksvoll dar, wie es durch zielgerichtete und effektive Therapie bei einem primär mit einer schlechteren Prognose assoziier-

ten Faktor zu einer deutlichen Prognoseverbesserung kommen kann.

Ein weiterer Vertreter der gegen HER2 gerichteten Substanzen ist Pertuzumab (Perjeta®). Dieser monoklonale Antikörper verhindert die Dimerisierung von HER2 mit anderen Vertretern der HER-Familie und hemmt somit die Aktivierung der intrazellulären Signalkaskaden. Da es sich bei der Dimerisierungsdomäne um eine andere Bindungsstelle als Trastuzumab handelt, ist eine Kombination der beiden Substanzen wirksam und auch bei Trastuzumab-Resistenz sinnvoll [3]. Die Kombination von Trastuzumab und Pertuzumab plus Docetaxel (Chemotherapie) zeigte in der Phase-III-Studie CLEOPATRA einen signifikanten Überlebensvorteil von 15,7 Monaten gegenüber Trastuzumab plus Docetaxel (56,5 vs. 40,8 Monate, $P < 0.001$) [28]. Seitdem stellt die Kombination von Trastuzumab und Pertuzumab plus eine taxanhaltige Chemotherapie den Standard für die Erstlinientherapie des metastasierten, HER2-positiven Mammakarzinoms dar.

Im Gegensatz zu den Antikörpern ist Lapatinib (Tyverb®) ein dualer oraler Tyrosinkinaseinhibitor, der EGFR1 (Epithelial Growth Factor Receptor) und HER2 intrazellulär an der ATP-Bindungsstelle blockiert [17]. Aufgrund des unterschiedlichen Angriffspunktes kann Lapatinib auch bei Patientinnen mit Trastuzumab-Resis-

tenz wirken. Lapatinib ist in der Erstlinientherapie des HER2-positiven metastasierten Mammakarzinoms in Kombination mit einem Aromataseinhibitor (Hormonrezeptor-positive Erkrankung) oder nach Versagen von Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie oder Trastuzumab zugelassen [10, 18].

T-DM1 (Trastuzumab-Emtansin, Kadcyla®) ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, bei dem das Chemotherapeutikum DM1 (Mytansinderivat) über ein Verbindungsmolekül mit dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab chemisch verbunden ist. Die Wirkung des Chemotherapeutikums entfaltet sich erst nach Aufnahme des Konjugats in die Zielzelle. Dieses Wirkprinzip hat einen positiven Einfluss auf das Nebenwirkungsspektrum. In den 2012 veröffentlichten Daten der EMILIA-Zulassungsstudie, bei der T-DM1 mit der Zweitlinien-Standardtherapie Capecitabine + Lapatinib verglichen wurde, zeigte sich bei signifikant weniger Grad-III-Nebenwirkungen ein verlängertes Gesamtüberleben von 5,8 Monaten für Patientinnen, die T-DM1 erhielten [29].

Über- und Untertherapie sind vor allem auch in der metastasierten Situation zu vermeiden. Hierzu benötigt man validierte prädiktive Marker, die das Ansprechen auf eine Therapie und damit den Therapienutzen anzeigen können. Einen neuen Ansatz stellt die Bestimmung zirkulierender Tumorzellen dar. Da es sich beim Mammakarzinom um eine systemische Erkrankung handelt, kommen Tumorzellen auch im peripheren Blut vor. Diese zirkulierenden Tumorzellen (CTC) lassen sich mit dem CellSearch®-System nachweisen. Das Vorhandensein von CTC stellt einen ungünstigen Faktor da. Als Marker für ein Therapieansprechen können CTC dazu dienen, frühzeitig unwirksame Therapien umzustellen. Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) rät allerdings dazu, Therapieentscheidungen nicht allein auf Basis der CTC zu treffen [4]. Eine gute Möglichkeit zur Evaluation der Relevanz von CTC stellt die DETECT-Studie dar [34].

Bei wirksamen Therapiekonzepten, die in der metastasierten Situation etabliert sind, findet eine Übertragung ins neoadju-

vante Setting und eine Überprüfung der Wirksamkeit in klinischen Studien statt. Ein Beispiel dafür ist die duale Blockade von HER2 durch Trastuzumab plus Pertuzumab. Sie führt auch bei der frühen Erkrankung in der neoadjuvanten Situation zu einer Verbesserung der pCR-Raten, wie die Daten der NeoSphere-Studie zeigen [11]. Ein weiteres Beispiel ist das chemotherapiefreie Konzept der HER2 gerichteten Therapie (Trastuzumab + Lapatinib) oder die Kombination aus HER2 gerichteter Therapie plus endokriner Therapie (z.B. Trastuzumab oder Lapatinib plus Aromataseinhibitor). Ob der chemotherapiefreie Ansatz mit zielgerichteten Substanzen auch in der (Neo-)Adjuvanz eine Option darstellen kann, ist aktuell Gegenstand von klinischen Studien (wie z.B. WSG-ADAPT).

Zusammenfassung metastasiertes Mammakarzinom

Auch in der metastasierten Situation müssen interdisziplinäre Konzepte abgestimmt werden.

Die Rebiopsie zur Bestimmung von Hormonrezeptorstatus und HER2-Status ist die Basis der medikamentösen Therapieplanung.

Moderne Therapiesequenzierung, optimale Supportivtherapie und die Entwicklung neuer zielgerichteter Substanzen, sowie möglicher Biomarker ermöglichen heute eine gute Lebensqualität und die Verlängerung des Überlebens.

Erfolgreiche Konzepte in der Metastasierung können früh in neoadjuvante Settings übertragen und in Studien geprüft werden.

Zusammenfassung

Die individualisierte Medizin ist bei der Therapie des frühen sowie des metastasierten Mammakarzinoms integraler Bestandteil. Das Wissen über Tumorbiologie, Prognosefaktoren und prädiktive Marker ist Grundvoraussetzung für ein auf die Patientin und ihren Tumor zugeschnittenes Therapiekonzept. Zudem ermöglichen neue zielgerichtete Substanzen eine effektive Therapie zusätzlich zur konventionel-

len endokrinen, HER2-gerichteten Therapie und Chemotherapie.

Beim Verständnis der Tumorbiologie gab es in den letzten Jahren weitere Fortschritte. Die molekularen Subtypen (phänotypisch Luminal A, Luminal B, HER2-positiv, TNBC) haben klinische Relevanz und sind beim frühen Mammakarzinom für die Therapieentscheidung bezüglich einer (neo-)adjuvanten Therapie nicht mehr wegzudenken. Weitere therapierelevante Informationen über die Tumorbiologie und Aggressivität liefern gut validierte moderne Biomarker wie uPA/PAI-1 oder die Genexpressionsanalysen. Zusätzlich fordern neue Subgruppen wie das BRCA-positive Mammakarzinom noch mehr Interdisziplinarität und vorausschauende Therapieplanung. Bereits in den präoperativen interdisziplinären Tumorkonferenzen sollten Studienoptionen für die einzelne Patientin geprüft werden.

Insgesamt lässt sich in der lokalen Therapie ein Rückgang der Radikalität verzeichnen. In Kooperation mit der Strahlentherapie und Plastischen Chirurgie stehen diverse Operations- und Wiederaufbaukonzepte zur Verfügung, die eine auf die Patientin zugeschnittene Lokaltherapie ermöglichen. Auch in der metastasierten Situation ergeben sich zunehmend lokaltherapeutische Ansätze.

Zudem bieten neue zielgerichtete Substanzen wie die mTOR-Inhibitoren als Therapieoption bei Patientinnen, die eine Resistenz gegen eine antihormonelle Therapie entwickelt haben, oder Antikörper-Wirkstoff-Konjugate bei Patientinnen, die unter HER2-gerichteter Therapie einen Progress aufweisen, weitere vielversprechende Ansätze, die zunehmend das Gesamtüberleben in der metastasierten Situation verlängern können.

Die personalisierte Therapie von Patientinnen stellt besonders hohe Ansprüche an die Therapeuten und alle beteiligten Disziplinen. Die Therapie zielt auf zunehmend kleinere Subgruppen des Mammakarzinoms ab und gewinnt dadurch an Komplexität. Die beste Möglichkeit, Patientinnen eine moderne und individualisierte Therapie anbieten zu können, stellen klinische Studien dar. Um den Studieneinschluss und damit die personalisierte

Therapie für einen großen Teil der Patientinnen zu ermöglichen, wird am Standort Deutschland ein sektorübergreifend weiterer Ausbau von zentrumsübergreifenden Netzwerken benötigt. Des Weiteren ist die Intensivierung der interdisziplinären Zusammenarbeit für eine optimale Therapieplanung nötig.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass keine finanziellen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag bestehen.

online:

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1547554>

Korrespondenzadresse

Dr. med. Rachel Würstlein
Klinikum der Universität München
Brustzentrum und CCC of LMU
Marchioninistraße 15
81377 München
E-Mail:
Rachel.Wuerstlein@med.uni-muenchen.de

Literatur

- [1] Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, Loman N, Olsson H, Johannsson O, Borg A, Pasini B, Radice P, Manoukian S, Eccles DM, Tang N, Olah E, Anton-Culver H, Warner E, Lubinski J, Gronwald J, Gorski B, Tulinius H et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72(5): 1117–30
- [2] Baselga J, Campone M, Piccart M et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(6): 520–529
- [3] Baselga J, Gelmon KA, Verma S, Wardley A, Conte P, Miles D, Bianchi G, Cortes J, McNally VA, Ross GA, Fumoleau P, Gianni L. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J Clin Oncol* 2010; 28(7): 1138–44
- [4] Bidard FC, Peeters DJ, Fehm T, Nolé F, Gilbert-Criado R, Mavroudis D, Grisanti S, Generali D, Garcia-Saenz JA, Stebbing J, Caldas C, Gazzaniga P, Manso L, Zamarchi R, de Lascoiti AF, De Mattos-Arruda L, Ignatiadis M,

Lebofsky R, van Laere SJ, Meier-Stiegen F. Clinical validity of circulating tumour cells in patients with metastatic breast cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2014; 15(4): 406–14

- [5] Bossung V, Harbeck N. Angiogenesis inhibitors in the management of breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010; 22: 79–86
- [6] Byrski T, Gronwald J, Huzarski T et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 375–9
- [7] de Bono JS, Ashworth A. Translating cancer research into targeted therapeutics. *Nature* 2010; 467(7315): 543–9
- [8] Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1656–64
- [9] Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, Ettl J, Patel R, Pinter T, Schmidt M, Shparyk Y, Thummala AR, Voytko NL, Fowst C, Huang X, Kim ST, Randolph S, Slamon DJ. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16 (1): 25–35
- [10] Geyer CE, Forster J, Lindquist D et al. Lapatinib plus Capecitabine for her2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 26: 2733–2743
- [11] Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Staroslawska E, de la Haba-Rodriguez J, Im SA, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi G, Szado T, Ratnayake J, Ross G, Valagussa P. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(1): 25–32
- [12] Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, McCall LM, Morrow M. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305(6): 569–75
- [13] Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ und members, Panel. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22(8): 1736–1747
- [14] Graeff H, Harbeck N, Prechtel A, Schmitt M, Jänicke F, Lisboa B, Thomssen C, Hepp H, Hasmüller S et al. Ten-year analysis of the prospective multicentre Chemo-N0 trial validates ASCO-recommended biomarkers uPA and PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2013; 49 (8): 1825–35
- [15] Harbeck N, Salem M, Nitz U et al. Personalized treatment of early-stage breast cancer: present concepts and future directions. *Cancer Treat Rev* 2010; 36: 584–594
- [16] Iglehart JD, Silver DP. Synthetic lethality—a new direction in cancer-drug development. *N Engl J Med* 2009; 361(2): 189–91
- [17] Johnston SR, Leary A. Lapatinib: a novel EGFR/HER2 tyrosine kinase inhibitor for cancer. *Drugs Today (Barc)* 2006; 42(7): 441–53
- [18] Johnston SR, Pippen J jr, Pivot X et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first line therapy for postmenopausal hormone-receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5538–5546.
- [19] Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T et al. Sentinel lymph node biopsy with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective multi-center cohort study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 609–18
- [20] Moy B, Goss PE. Estrogen receptor pathway: resistance to endocrine therapy and new therapeutic approaches. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 4790–4793
- [21] Nielsen TO, Parker JS, Leung S, Voduc D, Ebbert M, Vickery T et al. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16 (21): 5222–5232
- [22] Nitz U, Gluz O, Kates RE et al. Prognostic impact of discordance between different risk assessment tools in early breast cancer (recurrence score, central garde, ki67): early outcome analysis from the prospective phase III WSG-Plan B trial. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2014: P4–11–01*
- [23] O'Shaughnessy J, Schwartzberg L, Danso MA, Miller KD, Rugo HS, Neubauer M, Robert N, Hellerstedt B, Saleh M, Richards P, Specht JM, Yardley DA, Carlson RW, Finn RS, Charpentier E, Garcia-Ribas I, Winer EP. Phase III study of iniparib plus gemcitabine and carboplatin versus gemcitabine and carboplatin in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32(34): 3840–7
- [24] Perou CM1, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 17; 406(6797): 747–52

Summary

Individualized medicine plays an important role in the treatment of primary and metastatic breast cancer. The fundamental principles of individualized medicine consist of individual characteristics of the patient as well as the knowledge about tumor biology, prognostic and predictive factors. In early breast cancer the molecular subtypes (Luminal A, Luminal B, Her2-positive, TNBC) are clinically relevant and important for (neo-)adjuvant treatment decisions and treatment decisions in the metastatic setting. To avoid over treatment or under treatment good validated and modern biomarkers such as uPA/PAI-1 and the multi gene assays provide further treatment related information about tumor biology and aggressiveness of early stage breast cancer. New targeted substances offer opportunities for an effective therapy in addition to conventional endocrine treatment, anti-Her2 treatment and chemotherapy. Furthermore, modern surgical techniques and radiation therapy concepts allow an individualized approach for the local treatment of primary and metastatic breast cancer. New subgroups, like the BRCA-positive breast cancer, require multidisciplinary and a foresightful planning of the treatment. The increasing complexity of breast cancer treatment has been challenging for physicians of all involved disciplines. The best opportunities for patients to receive a modern and individualized therapy are clinical studies. Hence clinical study options should already be checked during the preoperative tumor boards. To make the inclusion into a clinical study possible for many patients it is required to improve the network between centers and to intensify the cooperation between the involved disciplines.

Keywords: breast cancer, prognostic markers, predictive markers, individualized therapy, targeted therapy, interdisciplinary network

- [25] Pópulo H, Lopes JM, Soares P. The mTOR signalling pathway in human cancer. *Int J Mol Sci* 2012; 13: 1186–1198
- [26] Sendur MA, Zengin N, Aksoy S, Altundag K. Everolimus: a new hope for patients with breast cancer. *Curr Med Res Opin* 2014; 30 (1): 75–87
- [27] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344(11): 783–92
- [28] Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Heeson S, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Cortés J und Group, CLEO-PATRA Study. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(8): 724–34
- [29] Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh D-Y, Diéras V, Guardino E, Fang L, Lu M, Olsen S and Blackwell K, for the EMILIA Study Group. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012; 367:1783–1791
- [30] von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, Gerber B, Eiermann W, Hilfrich J, Huober J, Jackisch C, Kaufmann M, Konecny GE, Denkert C, Nekljudova V, Mehta K, Loibl S. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012; 30(15): 1796–804
- [31] von Minckwitz G, Hahnen E, Fasching PA, Hauke J, Schneeweiss A, Salat C, Rezai M, Blohmer JU, Zahm DM, Jackisch C, Gerber B, Klare P, Kummel S, Eidtmann H, Paepke S, Nekljudova V, Loibl S, Untch M, Schmutzler R. BG and AGO-B Study Groups: Pathological complete response (pCR) rates after carboplatin-containing neoadjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA (gBRCA) mutation and triple-negative breast cancer (TNBC): Results from GeparSixto. *J Clin Oncol* ; 32: 5s, 2014 (suppl; abstr 1005), ASCO 2014
- [32] Voss MH, Molina AM, Motzer RJ. mTOR inhibitors in advanced renal cell carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011; 25(4): 835–852
- [33] www.ago-online.de.
- [34] www.success-studie.de.
- [35] www.wsg-online.com