



FrauenHeilKunde – INFO

Newsletter zum Thema Mammakarzinom

Ausgabe: Juli 2017

Editorial



Liebe Kolleginnen und Kollegen,

intensive Forschung und zunehmend mehr zielgerichtete Substanzen ermöglichen uns, der Patientin mit Brustkrebs neue Behandlungsoptionen anzubieten. Nachdem unser Newsletter vom März 2017 die Therapie der Patientin mit Mammakarzinom in der kurativen Situation behandelte, möchten wir

Ihnen in dieser Ausgabe die Therapien für die Patientin mit fortgeschrittenem und metastasiertem Mammakarzinom darstellen.

Ich hoffe, Sie können hieraus Nutzen für Ihre tägliche Arbeit gewinnen. Für Ergänzungen melden Sie sich bei uns, wir unterstützen Sie gerne.

Ihnen einen schönen Sommer!

Mit kollegialem Gruß

Prof. Dr. Matthias W. Beckmann

Entscheidungsfindung – die richtige Therapie für die Patientin mit fortgeschrittenem Mammakarzinom

Die medikamentöse Therapie der Patientin mit metastasiertem Mammakarzinom richtet sich nach wie vor maßgeblich nach der histologischen/genetischen Subklassifizierung des Tumors. Die Entscheidungsfindung für die richtige Therapiesequenz orientiert sich zusätzlich an der Vortherapie, dem Wachstumsverhalten des Karzinoms, der Ausprägung der Metastasierung, dem Nebenwirkungsprofil der vorherigen und geplanten Therapie, dem Alter und den Wünschen der Patientin.

Für Luminal-A/B-Karzinome, insbesondere bei mäßiger Wachstumsgeschwindigkeit und moderater Metastasierung, ist die endokrine Therapie die zentrale Option. Die Zulassung des CDK4/6-Inhibitors Palbociclib wird die Effektivität der kombinierten endokrinen Therapie erhöhen. Alternativen zur Überwindung der endokrinen Resistenz sind die bereits bekannten mTOR-Inhibitoren (Everolimus) sowie zukünftig PI3K-Inhibitoren.

Die klassische Chemotherapie ist indiziert in der fortgeschrittenen Metastasierung von Luminal-A/B- und triple-negativen Mammakarzinomen (TNBC). Beim TNBC sind

Antikörpertherapien zur Steigerung der Aktivität des Immunsystems in Erprobung. Für das HER2-positive Mammakarzinom stehen Antikörper wie Trastuzumab, Pertuzumab und Trastuzumab-Emtansine (TDM-1) sowie der duale Tyrosinkinase-Hemmer Lapatinib zur Verfügung.

Die molekulargenetische Untersuchung des Tumors und der Keimbahn hat bei metastasierten Patientinnen, bei denen häufig bereits Resistenzen gegenüber bestimmten Therapien bestehen, eine besondere Bedeutung. Im Rahmen des für Deutschland einmaligen Pilotprojektes ist es für metastasierte Brustkrebspatientinnen möglich, an der PRAEGNANT-Studie teilzunehmen und eine Genotypisierung zu erhalten. Die Durchführung des GPS-Cancer-Tests® erfolgt in Kooperation mit NantHealth, Los Angeles, USA und ist kostenfrei.

Ziel ist es, durch die Methodik des Whole Genome Sequencing und der Datenanalyse genetische Veränderungen als Mechanismen der Resistenz zu entdecken. In Abhängigkeit vom molekularen Profil sollen spezifische Medikamente eingesetzt werden. Eine interdisziplinäre Zusam-

Seite 2 →

Fortsetzung des Artikels von Seite 1

menarbeit zwischen verschiedenen Berufsgruppen rückt daher zunehmend in den Fokus. Die Behandlung an einem zertifizierten Brustzentrum mit breiter onkologischer Ex-

pertise ist hilfreich für die Festlegung der optimalen Therapiesequenz und -art.

Die Patientin mit einem fortgeschrittenen Luminal-A/B-Mammakarzinom

Die Therapie der Patientin mit einem Hormonrezeptor-positiven (HR+) metastasierten Mammakarzinom ist erweitert worden durch zahlreiche Studienergebnisse zu neuen Therapieoptionen und Kombinationen.

In der metastasierten Situation steht die Lebensqualität im Fokus. Somit ist die endokrine Therapie die erste Option (Ausnahme: akute lebensbedrohliche Erkrankung). Des Weiteren ist die Vermeidung bzw. Umkehrung einer endokrinen Resistenz essenziell, um den Einsatz von Chemotherapien zu verzögern und die Lebensqualität langfristig zu erhalten.

Nach Versagen einer endokrinen Therapie mit einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor (AI) erfolgte bisher die Therapie mit der Kombination Exemestan und dem mTOR-Inhibitor Everolimus. Es fehlen Daten zur Kombination anderer endokriner Therapien, z. B. Fulvestrant. In der PrECOG0102-Studie wurde Patientinnen mit einer Resistenz gegen einen AI entweder Fulvestrant oder die Kombination von Fulvestrant mit Everolimus gegeben. Es zeigte sich eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von 5,1 auf 10,4 Monate ($p=0,02$). Unklar ist die ideale Sequenz/Kombination in der Therapie der Patientin mit einem HR+ metastasierten Mammakarzinom – dieses insbesondere in Hinblick auf die neuen CDK4/6-Inhibitoren.

Eine erhöhte CDK4/6-Aktivität führt zu einer erhöhten Proliferation und ist mit einer endokrinen Resistenz vergesellschaftet. Seit November 2016 ist der CDK4/6-Inhibitor Palbociclib zugelassen. In der PALOMA-3-Studie, bei der Patientinnen mit Progression nach vorheriger en-

dokriner Therapie Fulvestrant oder die Kombination von Fulvestrant und Palbociclib erhalten haben, zeigte sich eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von 4,6 auf 11,2 Monate ($p<0,0001$). In der first-line metastasierten Situation zeigte die PALOMA-2-Studie im Vergleich zur Letrozol-Monotherapie, dass durch die Kombination aus AI und Palbociclib das progressionsfreie Überleben von 14,5 auf 24,8 Monate verlängert ($p<0,000001$) wurde. Beide Kombinationen (Letrozol, Fulvestrant) sind für Palbociclib zugelassen. Vergleichbare Daten zeigen sich für Ribociclib, einen weiteren CDK4/6-Inhibitor. Auf dem ESMO-Kongress 2016 wurde eine hochsignifikante Verdopplung des progressionsfreien Überlebens gezeigt. Der Einsatz von Ribociclib wird in der RIBECCA-Studie untersucht (Leiter der klinischen Prüfung ist Prof. Dr. Fasching).

Die CDK4/6-Inhibitoren konfrontieren uns auch mit neuen Nebenwirkungen – in diesem Falle die Neutropenie. Da diese nicht mit mehr Infektionen assoziiert ist, ist der Einsatz von GCS-F nicht notwendig. Es sind regelmäßige Blutbildkontrollen und ggf. entsprechende Therapiepausen erforderlich, was die Bedeutung der gemeinsamen Betreuung und Überwachung der Patientin unterstreicht.

Eine große Herausforderung bleibt die Therapie nach Progress unter einem mTOR-Inhibitor (Everolimus). Normalerweise ist hier die nächste Therapielinie eine Chemotherapie. Vielversprechende Daten sind aber auch zum Einsatz der PI3K-Inhibitoren vorgestellt worden, sodass die Möglichkeiten der Kombination von zielgerichteter Therapie mit endokriner Therapie auch in Zukunft spannend bleibt.

Die Patientin mit einem fortgeschrittenen HER2/neu positiven Mammakarzinom

In der first-line-Therapie der Patientin mit einem metastasierten HER2/neu positiven Mammakarzinom konnten Studien wie CLEOPATRA die duale Blockade mittels Trastuzumab und Pertuzumab etablieren. In dieser Zulassungsstudie waren sowohl das progressionsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben durch die duale Blockade signifikant verbessert (OS 56,5 versus 40,8 Monate; $p<0,001$). Bisher war die Datenlage für die Kombination mit Docetaxel gegeben. In der PERUSE-Studie, in der neben Docetaxel auch Paclitaxel und Nab-Paclitaxel verabreicht wurden, war das progressionsfreie Überleben

bei allen drei Taxanen vergleichbar. Welches Taxan aktuell als Kombinationspartner gewählt wird, ist von der Vortherapie, den noch vorhandenen Nebenwirkungen und dem Wunsch der Patientin abhängig.

Die Induktionstherapie mittels dualer Blockade plus Chemotherapie ist der Gold-Standard. Eine Kombination der dualen Blockade mit einem Aromataseinhibitor zeigt auch ein gutes Ansprechen (PERTAIN-Studie). Es fehlt aber der direkte head-to-head-Vergleich zur Chemotherapie. Dieses wird in der DETECT-V-Studie untersucht. Ein Umsetzen

Seite 3 →

Newsletter zum Thema Mammakarzinom

Fortsetzung des Artikels von Seite 2

von einer Chemotherapie auf eine endokrine Therapie mit dualer Blockade nach einer bestimmten Anzahl an Chemotherapie-Zyklen (z. B. sechs Zyklen Docetaxel) bei hormonrezeptor-positiven Tumoren ist aber aufgrund der Datenlage möglich.

Die Gabe von Trastuzumab über den Progress hinaus ist eine bewährte und gut untersuchte Therapieoption. Wie sich dies bei Pertuzumab verhält, ist bisher unbekannt.

In der zweiten Therapielinie zeigen sich keine großen Veränderungen. In der EMILIA-Studie zeigte der Vergleich zwischen T-DM1 (Trastuzumab-Emtansine) und Lapatinib/Capecitabin, dass das Chemotherapie-Antikörper-Konjugat T-DM1 ein signifikant besseres, progressionsfreies Überleben sowie ein signifikant besseres Gesamtüberleben (30,9 versus 25,1 Monate; $p < 0,001$) hat.

Bei einem Progress unter T-DM1 steht als weitere Therapie die Kombination aus Lapatinib und Capecitabin zur Verfügung. Die Wirksamkeit von dieser Kombination nach Pertuzumab- und T-DM1-Vorbehandlung zeigen Daten aus dem MD Anderson Center, Houston, USA: 50 % der Patientinnen zeigen einen Nutzen ohne relevante Toxizität.

D. h., die Therapie ist weiterhin wirksam, jedoch durch T-DM1 eine Linie nach hinten gerutscht.

Häufig ist die Frage, ob eine HER2-gerichtete Therapie bei der Blut-Hirn-Schranke eine Effektivität bei Hirnmetastasen hat. Eine Therapie mit T-DM1 hat auch den Vorteil bei Patientinnen mit Hirnmetastasen. Es bleibt die Frage, was bei einer alleinigen zerebralen Progression und stabilen/regredienten viszerale Metastasen geschieht. Die ASCO empfiehlt das Einleiten einer lokalen ZNS-Therapie (Stereotaxie oder Ganzhirnbestrahlung) und das Beibehalten der anti-HER2-Therapie.

Die Entwicklung neuer Medikamente für Patientinnen mit einem HER2/neu positiven Mammakarzinom geht weiter. So konnte der Wirkstoff Neratinib (irreversibler pan-Tyrosinkinasehemmer) in Kombination mit Capecitabin zeigen, dass der Einsatz bei vortherapierten Patientinnen effektiv bei tolerablen Nebenwirkungen ist. In einer Studie zur zwölfmonatigen Erhaltungstherapie mit Neratinib nach adjuvanter Trastuzumabhaltiger Therapie konnte eine signifikante Verbesserung des zwei Jahre langen progressionsfreien Überlebens gezeigt werden. Die Zulassung ist eingereicht.

Die Patientin mit einem fortgeschrittenen triple-negativen Mammakarzinom

Die Therapie der Patientin mit TNBC in der metastasierten Situation ist eine große Herausforderung. Die systemischen Behandlungsmöglichkeiten sind neben einer klassischen Chemotherapie eingeschränkter als bei anderen Brustkrebsentitäten. Die optimale Ausschöpfung aller Therapieoptionen ist von Bedeutung. Bei Frauen mit einer TNBC-Erkrankung vor dem 60. Lebensjahr muss standardmäßig die genetische Keimbahntestung auf familiären Brust- und Eierstockkrebs erfolgen. Schätzungsweise haben 10 – 15 % der getesteten Frauen eine BRCA1/2-Mutation. Diese können PARP-Inhibitoren im Rahmen von Studien erhalten. Poly-Adenosin-Diphosphat-Ribose-Polymerase-Inhibitoren nutzen die eingeschränkte DNA-Reparaturfunktion BRCA1/2-mutierter Zellen und wirken selektiv in den vom Gendefekt betroffenen Tumorzellen, ohne dass Nebenwirkungen einhergehen. Erste Interimsanalysen aus laufenden Studien zeigen gute Ansprechraten bei über 30 % der Patientinnen.

Bei den Chemotherapeutika eignen sich aufgrund der häufig eingeschränkten Reparaturfunktion in triple-nega-

tiven Karzinomen besonders Platinderivate, welche die DNA-Struktur schädigen. Nano-Albumin-gebundenes Paclitaxel (Nab-Paclitaxel) sowie der Mikrotubuli-Hemmer Eribulin als Monotherapie sind Standardtherapeutika des metastasierten TNBC.

Im Vergleich zu anderen Entitäten zeigen triple-negative Karzinome eine hohe Aktivität Tumor-infiltrierender Leukozyten (TILs) gegen Tumorzellen. Tumorzellen, welche sich vor dem Zugriff durch das Immunsystem versuchen zu tarnen, können durch Antikörper gegen das Protein Programmed cell Death protein 1 (PD1) sowie den zugehörigen PD1-Liganden (PDL1) demaskiert und effektiver bekämpft werden. Neben den Immun-Checkpoint-Inhibitoren Pembrolizumab (Anti-PD1) oder Atezolizumab (Anti-PDL1), welche beispielsweise zur Therapie des Bronchialkarzinoms oder Melanoms bereits zugelassen sind, kann zudem der Antikörper Glematumumab gegen das Transmembran-Glycoprotein NMB (Anti-GPNMB) im Rahmen von Studien speziell beim metastasierten TNBC eingesetzt werden.

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie

Vom 29. Juni bis 1. Juli tagte die Deutsche Gesellschaft für Senologie zum 37. Mal. Der Kongress fand im CityCube in Berlin unter dem Motto „Brustkrebsbehandlung: Weniger

ist mehr“ statt. Der Weggang von der radikalen Operation der Brust sowie der Axilla, die Verkürzung der Strahlentherapie, aber auch die Reduktion aggressiver System-

Seite 4 →

Newsletter zum Thema Mammakarzinom

Fortsetzung des Artikels von Seite 3

therapien sind nur einige Beispiele für die Entwicklungen der letzten Jahre in der Therapie der Patientin mit Mammakarzinom.

Hochkarätige Referenten boten den Kongressteilnehmern aktuelle Informationen und interessante Diskussionsforen an. Diverse Sitzungen wurden in diesem Jahr außerdem mit dem Titel „Agenda 2030“ und „DGS meets...“ geleitet. Ziel war es, auf diese Weise die Interdisziplinarität der Gesellschaft zu fördern und zukunftsorientierte Aspekte dieser Fachrichtung zu untermauern. Die Entwicklungen in der weiteren Deeskalation der Brustkrebstherapie bleiben abzuwarten.

Wie im letzten Jahr wurden auch 2017 von uns eingereichte Arbeiten mit hoch dotierten Forschungspreisen ausgezeichnet. Dr. Carolin C. Hack erhielt für die Arbeit über „Die Assoziation von Schwangerschaften und mammogra-

fischer Dichte“ den 1. Wissenschaftspreis der Deutschen Gesellschaft für Senologie. Sie ist die erste Preisträgerin, die dies zwei Jahre in Folge erreicht hat. Der 1. Florence-Nightingale-Preis, welcher die Forschung im Rahmen der Gesundheitsvorsorge, Krankenversorgung und Lebensqualität von Frauen mit Brustkrankungen würdigt, ging an Prof. Peter A. Fasching für seine extrem umfangreiche Arbeit über „die Bedeutung des Einflusses einer Chemotherapie auf das Immunsystem bei Brustkrebspatientinnen“. Eine weitere Arbeit von Dr. Hack über den Einfluss von integrativer Medizin auf die Nebenwirkungsrate und Lebensqualität von Mammakarzinompatientinnen wurde mit dem 2. Florence-Nightingale-Preis ausgezeichnet.

Insgesamt kann man von einem erfolgreichen Kongress sprechen. Die nächste Tagung findet vom 14.06. – 16.06.2018 in Stuttgart statt.

FHK-Team

Neue Mitarbeiter seit 01.02.2017



Frederik Stübs,
seit 01.02.2017



Adriana Titzmann,
seit 01.02.2017



Ronja Heisel,
seit 01.02.2017



Karina Becker,
seit 01.03.2017



Constanza Pontones,
seit 01.04.2017

Impressum

Herausgeber:

Universitätsklinikum Erlangen
Frauenklinik
Universitätsstr. 21/23
91054 Erlangen
Tel.: 09131 85-33553
Fax: 09131 85-33456
fk-direktion@uk-erlangen.de
www.frauenklinik.uk-erlangen.de

V.i.S.d.P.:

Prof. Dr. Matthias W. Beckmann

Gesamtherstellung:

Universitätsklinikum Erlangen, Kommunikation,
91012 Erlangen