



# FrauenHeilKunde-INFO

## Newsletter zum Thema Mammakarzinom

Ausgabe: März 2017

### Editorial



**Liebe Kolleginnen  
und Kollegen,**

pünktlich zur jährlichen Mammakarzinom-Fortbildung im März 2017 erscheint unser Newsletter zum Schwerpunkt „Die Patientin mit einem Mammakarzinom in der kurativen Situation“. Er soll als Ausblick auf die geplanten Vorträge dienen. Der nächste Newsletter wird von der Patientin mit metastasiertem Mammakarzinom handeln.

Die Neuerungen für die Patientin mit Mammakarzinom sind zunehmend komplexer, sodass die Planungen der

Diagnostik und der Therapien bzw. deren Abfolge prospektiver werden müssen, damit die korrekten Therapien antizipiert werden können.

Ich freue mich, Sie am 22.03.2017 um 16.15 Uhr im Rudolf-Wöhrl-Hörsaal begrüßen zu dürfen.

Mit kollegialem Gruß

Prof. Dr. Matthias W. Beckmann

### Definition der molekularen Subtypen

Nachfolgend finden Sie die Empfehlungen zur kurativen Therapie der verschiedenen Tumortypen.

Mammakarzinomtyp	Subgruppe	ER	PgR	HER2	G	Ki-67 (%)
<b>Luminal A</b>		+	+/-	-	und 1, 2	oder < 14**
	<b>HER2-negativ</b>	+	+/-	-	und 3	oder ≥ 14**
<b>Luminal B</b>	<b>HER2-positiv</b>	+	+/-	+	und 1, 2, 3	jeder Wert
	<b>HER2-negativ</b>	-	-	+	und 1, 2, 3	jeder Wert
<b>HER2-positiv</b>		-	-	+	und 1, 2, 3	jeder Wert
<b>Triple-negativ oder basaler Typ</b>		-	-	-	und 1, 2, 3	jeder Wert

\*\*

-14 % nach Cheang MC et al., J. Natl Cancer Inst; 2009: 101(10): 736-50.

-20% nach St. Gallen 2015

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

In der adjuvanten Situation ist die endokrine Therapie bei Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven (HR+) einschließlich niedrig positiven ( $\geq 1 - 9\%$ ; sogenannt fraglich sensitiv) Mammakarzinom indiziert. Im Falle einer zusätzlichen Chemotherapie beginnt die endokrine Therapie sequenziell mit einer Standardtherapiedauer von mindestens fünf bis eher zehn Jahren.

Bei der prämenopausalen Patientin erfolgt die Therapie mit Tamoxifen und sollte entsprechend der Daten der ATLAS- und der aTTOM-Studie bis zu 10 Jahre durchgeführt werden. Eine Metaanalyse zum Vergleich 5 vs. 10 Jahre Tamoxifentherapie zeigte eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien als auch des mammakarzinomspezifischen Gesamtüberlebens durch die verlängerte Therapie (OR 0,89;  $p=0,03$ ). Wird die Patientin innerhalb der ersten fünf Jahre gesichert postmenopausal, sollte die endokrine Therapie mit 2,5 bis 5 Jahren Letrozol fortgesetzt werden.

Wenn die prämenopausale Patientin eine Chemotherapie hatte und sich die Ovarialfunktion innerhalb der ersten acht Monate erholt, kann in der Folge die Therapie mit einem GnRH-Analoga plus Tamoxifen oder dem Aromatasehemmer (AI) Exemestan individuell erfolgen. Ist die Patientin jünger als 35 Jahre, sollte Tamoxifen plus GnRH-Analoga gegenüber Exemestan mit GnRH-Analoga aufgrund des signifikanten Vorteils für das Überleben bevorzugt werden (SOFT-Studie).

Aufgrund der zahlreichen verfügbaren Therapien und der möglichen unterschiedlichen Sequenzen ist die Therapie der postmenopausalen Patientin in der Adjuvanz schwieriger. Grundsätzlich gilt, dass Therapielänge, Substanzwahl & Sequenz für einen AI oder Tamoxifen hauptsächlich auf

Menopausenstatus, Nebenwirkungen, Verträglichkeit, anderen Nebenerkrankungen und Langzeitriskien (z. B. Endometriumkarzinom, Knochengesundheit) basieren. Der Wechsel zu einer anderen Substanz (Tamoxifen oder AI) ist besser als der Therapieabbruch. Für die initiale endokrine Therapie der Jahre 0 – 5 wurde der Einsatz von Tamoxifen mono im Vergleich zu den AI oder der Sequenz aus Tamoxifen und AI lange untersucht. In der EBCTCG-Metaanalyse zeigte eine fünfjährige Therapie mit einem AI eine verbesserte 10-Jahres-Mortalität plus eine reduzierte Rezidivrate. Auch die sequenzielle Therapie mit Tamoxifen gefolgt von AI war in Bezug auf die Mortalität überlegen. Bei der postmenopausalen Patientin sollte die fünfjährige Tamoxifen-Einnahme nur noch bei Komorbiditäten eingesetzt werden.

Die Entscheidung, ob Patientinnen nach einer rezidivfreien Zeit von 5 Jahren eine erweiterte adjuvante endokrine Therapie empfohlen wird, ist komplex. Nach einer fünfjährigen Tamoxifentherapie kann eine Therapie mit fünf Jahren Tamoxifen auf Basis der ATLAS-Studie oder mit fünf Jahren Letrozol entsprechend der MA17-Studie erfolgen. Die Datenlage zu einer Verlängerung einer AI-Therapie über insgesamt 5 Jahre hinaus ist heterogen. Zwei Studien zeigten einen Vorteil (MA17R und LATER), drei Studien waren für das Gesamtkollektiv negativ (DATA, IDEAL und NSABP B-42). Da Subgruppen profitieren, sollte nach Vortherapie mit einem AI die verlängerte Therapie mit einem AI bis zu 10 Jahre auf Basis des individuellen Risikos (z. B. Nodalstatus, Tumorgroße, Grading, Proliferation) und der Verträglichkeit getroffen werden. Bis heute existiert kein validierter Biomarker, der Patientinnen mit einem Risiko für einen späten Rückfall identifiziert oder Patientinnen für eine erweiterte Therapie versus kürzere Therapiedauer selektiert.

## Die Patientin mit einem triple-negativen Mammakarzinom

Aufgrund der hohen Rate von angeborenen Genmutationen bei Frauen mit triple-negativem Brustkrebs sollte bei allen Patientinnen vor dem 60. Lebensjahr die genetische Testung auf familiären Brust- und Eierstockkrebs zeitnah standardmäßig angeboten werden, auch wenn keine positive Familienanamnese vorliegt. Schätzungsweise 10 – 15% der getesteten Frauen mit einem triple-negativen Mammakarzinom haben eine BRCA1/2-Mutation und können sowohl in der neoadjuvanten als auch in der adjuvanten und der metastasierten Situation einen PARP-Inhibitor im Rahmen von Studien erhalten. PARP-Inhibitoren nutzen die eingeschränkte DNA-Reparaturfunktion BRCA-mutierter Zellen und wirken daher relativ selektiv in betroffenen Tumorzellen, ohne mit schwerwiegenden Nebenwirkungen wie bei einer Chemotherapie einherzugehen. Erste Interimsanalysen aus laufenden Studien zeigen gute Ansprechraten mit einer Stable

Disease bei 30 – 40% der BRCA-mutierten, metastasierten Patientinnen bei Einsatz des PARP-Inhibitors Olaparib, der beim BRCA-mutierten Ovarialkarzinom-Rezidiv bereits zugelassen ist.

Die genetische Keimbahn-Testung bei triple-negativen Patientinnen sollte daher mittlerweile klinischer Standard sein. Wenn keine BRCA1/2-Mutation vorliegt, kann zusätzlich in der neoadjuvanten Situation im Rahmen der Gepar-Ola-Studie untersucht werden, ob trotz fehlender BRCA1/2-Keimbahnmutation die DNA-Reparatur im Tumorgewebe erheblich eingeschränkt ist.

Platinderivate haben eine exzellente Wirksamkeit beim triple-negativen Mammakarzinom. Dies gilt besonders bei Karzinomen mit einer hohen Proliferation und einem schlechten Grading sowie bei BRCA1/2-Mutationsträ-

Fortsetzung des Artikels von Seite 2

gerinnen. Hintergrund hierfür ist, dass all diese Karzinome eine eingeschränkte homologe Reparaturfunktion haben, sodass Platin in diesen Zellen besonders gut DNA-Doppelstrangbrüche induzieren kann. Als Kombinationspartner für Platin bieten sich in der (Neo-)Adjuvanz bevorzugt Taxane an. Alternativ hierzu kann insbesondere bei langsamer wachsenden triple-negativen Karzinomen mit G1- oder G2-Grading die klassische sequenzielle Kombinationstherapie aus viermal Epirubicin, Cyclophosphamid und zwölfmal Paclitaxel zum Einsatz kommen.

Als neuartige Ansätze werden verschiedene Immun-Checkpoint-Inhibitoren untersucht. In der neoadjuvanten Situation konnten höhere Komplettremissionsraten erzielt werden, wenn zahlreiche Tumor-infiltrierende Leukozyten vor-

lagen. Immun-Checkpoint-Inhibitoren steigern die Effektivität der körpereigenen T-Zell-Abwehr. Hierzu demaskieren sie die Tumorzellen, die sich durch die Expression bestimmter Oberflächenproteine vor dem Zugriff durch das Immunsystem versuchen zu tarnen. Sieben dieser verschiedenen Oberflächen-Proteine können Ziel spezifischer Therapien sein. Eine besondere Bedeutung hat das Protein „Programmed cell death protein 1“ (PD1) sowie der zugehörige PD1-Ligand (PDL1). Antikörper gegen diese Proteine sind bereits für die Therapie des Melanoms und des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms zugelassen. In der neoadjuvanten Situation besteht bei uns die Möglichkeit, im Rahmen der Neolimmunoblast-Studie zusätzlich zu einer klassischen Chemotherapie die Therapie mit dem Antikörper Pembrolizumab zu erhalten.

## Die Patientin mit einem HER2/neu-positiven Mammakarzinom

Für HER2/neu-positive Patientinnen sind Trastuzumab (TZM, Herceptin®) und seit Mitte 2015 auch Pertuzumab (PZM, Perjeta®) zugelassen.

PZM ist in der Kombination mit TZM (duale Blockade) und Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko indiziert. In der NeoSphere-Studie hat sich die Rate an pathologischer Komplettremission in Brust und Axilla nahezu verdoppelt (21,5% pCRF TZM+Docetaxel vs. 39,3% TZM+PZM+Docetaxel). Die duale Blockade ist bei HER2/neu-positiven Patientinnen mit Risikofaktoren (Lymphknotenbefall, Hormonrezeptornegativität, G3-Karzinom, hoher Proliferationsfaktor) der aktuelle Standard.

Viel Hoffnung wurde nach den anfänglich guten Daten aus der NeoALTTO-Studie in die Ergebnisse der adjuvanten

ALTTO-Studie gesteckt, die eine Kombination von TZM mit Lapatinib untersuchte. Bereits 2014 konnte gezeigt werden, dass eine duale Blockade mit Lapatinib zu keinem signifikanten Unterschied im krankheitsfreien Überleben führt.

Die Vermeidung unnötiger Chemotherapie und damit verbundener Nebenwirkungen ist in der Adjuvanz ein Trend. Bei Patientinnen mit einem frühen HER2-positiven Mammakarzinom (Stadium I, Tumor bis 3 cm, nodal-negativ) ist eine Monochemotherapie mit Paclitaxel in Kombination mit TZM eine gute Alternative.

Die Komplexität der Diagnostik und der Therapien nimmt mit zunehmenden Ansätzen deutlich zu. Hier ist eine prospektive Abstimmung der Behandlungsstrategien in den verschiedenen Krankheitssituationen unabdingbar.

## Wissenschaftliches Symposium der AGO-Trafo

Die Kommission für Translationale Forschung der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO-Trafo) hatte am 10./11. November 2016 ihr jährliches Treffen. Als Forum für den Austausch zwischen den Grundlagen- und klinisch tätigen Forschern fand das Meeting in Düsseldorf unter dem Motto „Krankheit verstehen – Therapie optimieren“ statt. Acht Übersichtsvorträge wurden von erfahrenen Grundlagenwissenschaftlern und Klinikern sowie 15 freie Vorträge von jungen Wissenschaftlern gehalten und insgesamt 55 Poster präsentiert. Im Fokus des diesjährigen Kongresses standen die personalisierte Medizin beim Mamma- und beim Ovarialkarzinom, die Immunonkologie sowie die Integration von Biomarkern in die klinische Arbeit.



Marius Wunderle (2. v. l.) und Dr. Paul Gaß (3. v. r.)

Fortsetzung des Artikels von Seite 3

Eine Fach-Jury der Trafo-Kommission wählte aus den freien Vorträgen und den Postern jeweils die drei besten Präsentationen aus. Aus Erlangen wurde der Vortrag von Marius Wunderle zum Thema „Einfluss von allgemeinen Risiko-SNPs auf die Expression von ausgewählten Mammakarzinomrisikogenen in Mammakarzinomtumoren“

als bester Vortrag prämiert. Dr. Paul Gaß erhielt den Preis für das beste Poster zum Thema „BRCA1/2 – Mutationen und deren Bedeutung für die pathologische Komplettremission (pCR) nach neoadjuvanter Chemotherapie in einer klinischen Kohorte von Mammakarzinompatientinnen“.

---

## Wissenschaftspreis der Deutschen Gesellschaft für Senologie

Bei der 36. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie vom 26. bis 28. Mai 2016 in Dresden wurden Dr. Carolin C. Hack und die PreFace-EvAluate-Studien-gruppe mit dem 1. Wissenschaftspreis ausgezeichnet. Thema war die Integrative Medizin bei postmenopausalen Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom und adjuvanter Letrozoltherapie in der EvAluate-TM-Studie. 5.045 postmenopausale Patientinnen an 339 zertifizierten Brustzentren wurden flächendeckend aus ganz Deutschland in die EvAluate-TM-Studie eingeschlossen. Postmenopausale Frauen haben ein starkes Interesse an Integrativer Medizin. Informationen zu Integrativer Medizin sollten Bestandteil der medizinischen Betreuung in dieser Patientinnengruppe sein und vom onkologisch behandelnden Arzt vermittelt werden.



Von links: Prof. Dr. Jörg Heil (Heidelberg), Gewinner des 2. Preises; Dr. Carolin C. Hack, Gewinnerin des 1. Preises; Prof. Dr. Michael P. Lux, Vorstand der DGS

---

### FHK Team

## Neue Mitarbeiterinnen seit 01.02.2017



Adriana Titzmann



Ronja Heisel

---

### 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