



# FrauenHeilKunde – INFO

## Newsletter zum Thema Mammakarzinom

Ausgabe: März 2018

### Editorial



**Liebe Kolleginnen  
und Kollegen,**

intensive Forschung und zunehmend mehr zielgerichtete Substanzen ermöglichen uns, der Patientin mit Brustkrebs neue Behandlungsoptionen anzubieten. Pünktlich mit unserem Mamma-Meeting im März 2018 möchten wir Ihnen in diesem Newsletter einen Überblick zu den wesentlichen Punkten der überarbeiteten S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mam-

makarzinoms sowie den neuesten Erkenntnissen aus einem Jahr vieler Kongresse – von ASCO über ESMO bis hin zum SABCS – geben.

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

Mit kollegialem Gruß



Prof. Dr. Matthias W. Beckmann

Die medikamentöse Therapie der Patientin mit 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 sowie dem Wachstumsverhalten des Karzinoms, dem Nebenwirkungsprofil der vorherigen und geplanten Therapie, dem Alter und den Wünschen der Patientin.

Die Unterteilung der molekularen Subtypen gilt wie folgt:

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-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 Bezug auf die Patientin mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven Mammakarzinom (luminal A/B like) werden die Medikationen bestehender Therapien – insbesondere für spezielle Subgruppen – als auch neue Optionen und Kombinationen diskutiert.

In der adjuvanten Situation der prämenopausalen Patientin ist die endokrine Therapie mit bis zu 10 Jahren Tamoxifen Standard. In der neuen S3-Leitlinie ist die Therapie für mindestens 5 Jahre empfohlen, und je nach Rezidivrisiko und Patientinnenwunsch die Indikation für die erweiterte Therapie bis zu 10 Jahren in Betracht zieht.

Der Einsatz von GnRH-Analoga bei prämenopausalen Frauen wird weiterhin diskutiert. Beim San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) wurde das mediane Follow-Up von 8 Jahren der SOFT-Studie präsentiert, die den Einsatz von Tamoxifen mit der Kombination von Tamoxifen und GnRH oder Exemestan und GnRH für 5 Jahre verglichen hat. In Bezug auf das krankheitsfreie Überleben (DFS) zeigte sich für die Gesamtgruppe ein absolutes Benefit von 4,2% für Tamoxifen plus GnRH und 7,0% für Exemestan und GnRH. Dieses ist durch die Subgruppe mit einer vorherigen Chemotherapie getriggert, welche danach prämenopausal blieben (DFS 71,4% unter Tamoxifen

Seite 2 →

Fortsetzung des Artikels von Seite 1

versus 76,7% unter Tamoxifen plus GnRH versus 80,4% unter Exemestan plus GnRH). Bei Betrachtung des Gesamtüberlebens zeigte sich ein kleiner Vorteil von 1,9% für die Kombination von Tamoxifen und GnRH (Exemestan und GnRH 0,9%, nicht signifikant). Auch dieses war durch die Subgruppe mit vorheriger Chemotherapie ausgelöst, welche einen absoluten Überlebensvorteil von 4,3% durch die Hinzunahme von GnRH zu Tamoxifen hatten. Diese Daten untermauern die Empfehlung der S3-Leitlinie, welche die Hinzunahme von GnRH bei hohem Rezidivrisiko und prämenopausaler Situation nach adjuvanter Chemotherapie empfiehlt.

Die endokrine Therapie der postmenopausalen Patientin sollte einen Aromatase-Hemmer (AI) enthalten. Schwierig bleibt weiterhin die Indikation zur erweiterten Therapie (Jahre 6 – 10). Patientinnen, die in den ersten 5 Jahren Tamoxifen erhalten haben, wird abhängig vom Risiko die erweiterte Therapie mit einem AI angeboten. Nach initialer Therapie mit einem AI gilt die Empfehlung, die Therapie nach sorgfältiger Abwägung und nur bei bisheriger guter Verträglichkeit und Knochengesundheit, jüngerem Alter, hohem Risiko nach immunhistochemischen Eigenschaften oder positivem Nodalstatus weiter zu indizieren. Die optimale Länge ist aufgrund der heterogenen Datenlage nicht definiert. Nun wurden beim SABCS 2017 die Daten der ABCSG-16-Studie präsentiert, im Rahmen dieser 3.484 postmenopausale Frauen nach 5 jähriger endokriner Therapie (Tamoxifen, AI oder Sequenz) mit weiteren 2 oder 5 Jahren Anastrozol behandelt wurden. Hierbei zeigte sich weder in Bezug auf das DFS noch auf das Gesamtüberleben ein signifikanter Unterschied im Vergleich zur antihormonellen Therapie über 5 Jahre. Auch in der Subgruppenanalyse konnte kein Kollektiv identifiziert werden, welches von der längeren AI-Therapie profitierte. Vor einer konsequenten klinischen Umsetzung sollte jedoch die Vollpublikation abgewartet werden.

Zudem sollte ein Schwerpunkt auf die supportive Therapie gelegt werden, da Arthralgien häufig zu einem Therapieabbruch führen können. Im Rahmen einer randomisierten Studie bei Patientinnen mit stärkeren Schmerzen unter einem AI wurde aufgezeigt, dass eine Akkupunktur im Vergleich zu einer Kontrollgruppe als auch einer Gruppe mit einer Sham Akkupunktur („falsche Akkupunktur“, um einen psychologischen Effekt auszuschließen) signifikant

den stärksten Schmerz nach 6 Wochen als auch den durchschnittlichen Schmerz und Gelenksteifigkeit reduzieren kann. Zudem persistierte der Benefit auch 12 Wochen nach Abschluss der Intervention, so dass neben gezielten Bewegungsprogrammen eine weitere Option vorhanden ist, die Compliance langfristig zu erhalten und die Lebensqualität zu verbessern.

In der metastasierten Situation ist die endokrin-basierte Therapie weiterhin die erste Therapie der Wahl bei Patientinnen mit einem HR-positiven Karzinom. Laut aktueller S3-Leitlinie ist nur bei Notwendigkeit einer schnellen Remission zur Abwendung von ausgeprägten Symptomen eine Chemotherapie indiziert. Die Kombination mit den CDK4/6-Inhibitoren, wie Palbociclib, Ribociclib und bald auch Abemaciclib, ist zu einer wertvollen Therapieoption geworden, um eine endokrine Resistenz zu verzögern und das progressionsfreie Überleben (PFS) deutlich zu verlängern. Bisher lagen jedoch keine suffizienten Daten zum Einsatz der Kombination eines AI mit CDK4/6-Inhibitor und GnRH in der first-line-Situation der prämenopausalen Frau vor. Diese Lücke wurde durch die Ergebnisse der Monaleesa-7-Studie geschlossen, in der 672 prämenopausale Frauen mit Tamoxifen oder einem AI in Kombination mit Ribociclib plus GnRH oder Placebo plus GnRH behandelt worden sind. Das PFS wurde von 13,0 auf 23,8 Monate verlängert. Des Weiteren konnte zudem die Lebensqualität signifikant verbessert werden.

Bei der Suche nach Subgruppen, die keinen CDK4/6-Inhibitor benötigen, werden oft die älteren Patientinnen diskutiert. Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA stellte diesbezüglich eine gepoolte Analyse aller eingereichten Daten der drei CDK-4/6-Inhibitoren vor. Es wurde gezeigt, dass auch die Frau über dem 70. Lebensjahr von der Kombinationstherapie profitiert (PFS 25,1 Monate versus 16,8 Monate mit alleinigem AI). Somit ist eine zunehmende Datenlage für die CDK4/6-Inhibitoren vorhanden. Welche Patientin profitiert, ist unklar. Antworten auf diese und zahlreiche weitere Fragen können unsere „Versorgungsforschungsstudien“ RIBECCA und RIBANNA liefern, die Ribociclib in verschiedenen Kollektiven untersuchen. Zudem bleibt der Einsatz in neoadjuvanter und adjuvanter Situation bei Hochrisikosituation spannend, welcher derzeit in der PALLAS-Studie oder MonarchE-Studie untersucht wird.

## Die Patientin mit einem HER2-positivem Mammakarzinom

Bei ca. jeder fünften Frau mit Mammakarzinom besteht eine HER2-Überexpression des Tumors und somit die individualisierte Möglichkeit einer HER2-zielgerichteten Therapie. Bei einer anti-HER2-Therapie ist die Auswahl von Patientinnen anhand diagnostischer Tests (Immunhistochemie, CISH) bereits klinische Routine. HER2 ist eine Rezeptor-Tyrosinkinase der Human Epithelial Growth

Factor Receptor (HER) Familie, deren Dimerisierung zur Aktivierung des Signalweges führt. Die Weiterentwicklung HER2-gerichteter Medikamente und die Überwindung von Resistenzen stehen im Fokus der Forschung.

### Neoadjuvanz

Mit der Einführung der dualen Therapie, d. h. der Kombina-

Seite 3 →

Fortsetzung des Artikels von Seite 2

tion von Trastuzumab (TZM) und Pertuzumab (PZM), einem weiteren HER-gerichteten monoklonalen Antikörper, welcher in Kombination mit TZM die extrazelluläre Dimerisierung von HER2 und die Heterodimerisierung mit weiteren Mitgliedern der HER-Familie (EGFR, HER3, HER4) blockiert, haben die TRYPHAENA und NeoSphere-Studie sehr gute Ansprechraten in der Neoadjuvanz gezeigt. Die deutsche GeparOcto-Studie konnte auf dem ASCO 2017 eine pathologische Komplettremissionsrate von 62% zeigen.

## Adjuvanz

Gekoppelt an die Zulassung von PZM durch die EMA waren die Daten der APHINITY-Studie. Es wurde die duale Blockade von TZM und PZM in Kombination mit einer Chemotherapie in der adjuvanten Situation untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass PZM das Risiko eines iDFS (invasiv krankheitsfreies Überleben)-Ereignisses um 19% verglichen mit TZM (HR 0,81; 95%-KI 0,66; 1,00; p = 0,0446) reduziert. Die Daten bezüglich des Gesamtüber-

lebens sind noch ausstehend. Fragen der idealen Sequenz bleiben weiterhin offen.

## Metastasiert

In der metastasierten Situation zeigte die CLEOPTRA-Studie, welche die Kombination von PZM mit TZM und Docetaxel untersuchte, in der finalen Analyse eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um 15,7 Monate. Bei dem onkologisch herausfordernden Kollektiv der Patientinnen mit Hirnmetastasen zeigte T-DM1 gute Ergebnisse. T-DM1 ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC), bei welchem das Chemotherapeutikum emtansine an den monoklonalen Antikörper Trastuzumab gekoppelt ist und erst nach Internalisierung im Zellinneren freigesetzt wird. In der Kamilla-Studie hatten 68% der Patientinnen bei Studieneinschluss asymptomatische Hirnfiliae. Bei Progression der Metastasen war eine Fortsetzung der Therapie erlaubt, wenn zusätzlich eine OP oder Bestrahlung durchgeführt werden konnte. Die durchschnittliche Therapiezeit mit T-DM1 war 6 Monate.

---

## Im fortgeschrittenen Alter einen Her2-positiven Tumor – gibt es hier verträgliche Therapien?

Für die Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem, nicht metastasiertem Mammakarzinom ist in der neuen „Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ eine Chemotherapie in Kombination mit Trastuzumab die Therapie der Wahl.

Neu in die Leitlinie Einzug gefunden haben jetzt auch detailliertere Empfehlungen für die Therapie der älteren Patientin mit HER2-positivem Mammakarzinom.

So wird allgemein eine Behandlung analog zur biologisch jüngeren Patientin mit einer sequentiellen anthrazyklin-taxan-haltigen Chemotherapie und Trastuzumab vorgeschlagen. Hierbei muss jedoch insbesondere das erhöhte kardiotoxische Risiko bedacht werden. Als Alternative für Patientinnen mit erhöhtem kardialen Risiko werden anthrazyklin-freie Chemotherapie-Kombinationen wie Carboplatin-Docetaxel oder Docetaxel-Cyclophosphamid

zum Beginn der Anti-HER2-Therapie vorgeschlagen. Diese alternativen Therapieregime weisen eine identische Effektivität bei geringerer Kardiotoxizität wie die klassischen anthrazyklin-taxan-haltigen Therapien auf.

Eine therapeutische Option ist die Studie der CALBG. In dieser Phase-II-Studie wurden Patientinnen mit hormonrezeptor- und HER2-positivem, nodal-negativem Mammakarzinom bis zu einer Tumorgöße von 3 cm eingeschlossen. Die Therapie umfasste eine 12-wöchentliche Monochemotherapie mit Paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup> KOF q7d) in Kombination mit wöchentlichen Trastuzumab-Gaben. Anschließend wurde die Anti-HER2-Therapie für insgesamt ein Jahr fortgeführt und eine antihormonelle Therapie begonnen. Aufgrund der exzellenten 3-Jahres-Überlebensdaten (98% Überlebensrate) und der reduzierten Toxizität scheint diese Kombination besonders für ältere Patientinnen beziehungsweise Patientinnen mit kardialen Komorbiditäten geeignet zu sein.

---

## Die Patientin mit einem triple-negativen Mammakarzinom

Das triple-negative Mammakarzinom (TNBC) ist eine besondere Herausforderung. Das TNBC ist eine histomorphologisch sowie molekulargenetisch sehr heterogene Entität mit ungünstiger Prognose und begrenzten Therapiemöglichkeiten. Darüber hinaus besteht ein Zusammenhang zwischen dem TNBC und dem hereditären Mammakarzinom (insbesondere BRCA1-Mutation). 30% aller Patientinnen mit TNBC zeigen eine BRCA1-Mutation. Als einzige Möglichkeit der systemischen Therapie gilt die Chemotherapie. Das Erreichen einer pathologischen Komplett-

remission (pCR) zählt zu den wichtigsten Prognosefaktoren. Platinhaltige Regime zeigten eine signifikante Verbesserung der pathologischen Komplettremissionsrate um 10%. Bei Patientinnen mit TNBC und BRCA-Mutation ist zudem der Einsatz von PARP (Poly-ADP-ribose-Polymerase)-Inhibitoren sehr interessant. Was gibt es nun Neues zur Therapie des TNBC?

## PARP-Inhibitor Talazoparib

Die EMBRACA-Studie verglich die Wirksamkeit des PARP-

Seite 4 →

Fortsetzung des Artikels von Seite 3

Inhibitors (Inhibitor des Enzyms Poly-ADP-Ribose-Polymerase, die die Reparatur von Zytostatika induzierten DNA-Schäden durch die Krebszellen verhindert) Talazoparib vs. Physician's-Choice-Chemotherapie bei Patientinnen mit BRCA1/2-Mutation und lokal fortgeschrittenem bzw. metastasiertem TNBC. Patientinnen mit Talazoparib hatten ein durchschnittliches progressionsfreies Überleben (PFS) von 8,6 Monaten vs. 5,6 Monaten in der Chemotherapiegruppe. Die PARP-Gruppe hatte ein signifikant längeres Rezidiv-freies Überleben (24,3 Monate statt 6,3 Monate) und eine deutlich verbesserte Lebensqualität.

## Pembrolizumab und Eribulin

In der ENHANCE1/KEYNOTE-150-Studie, in der die Wirksamkeit von Pembrolizumab (humanisierter monoklonaler Antikörper, der zu den Immun-Checkpoint-Inhibitoren, speziell den PD-1-Inhibitoren, zählt) und Eribulin in Kombination bei Patientinnen mit metastasiertem TNBC in drei Gruppen (keine, 1 oder 2 Vorbehandlung/-en) untersucht wurde, zeigte sich eine Gesamtansprechrate von 29,2% bei den unbehandelten Patienten und 22% bei der vorbehandelten Gruppe. In der Frauenklinik des Uni-Klinikum Erlangen wird die Neolmmunboost-Studie, eine offene, neoadjuvante, einarmige Phase-II-Studie mit Pembrolizumab in Kombination mit Nab-Paclitaxel, gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Epirubicin und Cyclophosphamid bei Patientinnen mit TNBC angeboten.

## Nab-Paclitaxel

In der GeparSepto-Studie verbesserte das Medikament Nab-Paclitaxel das krankheitsfreie Überleben bei primä-

rem TNBC mit hohem Risiko in der neoadjuvanten Situation im Vergleich zu Standard-Paclitaxel. Die pCR ergab eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung von 29% zu 38% ( $p < 0,001$ ). Das DFS war im Nab-Paclitaxel-Arm verglichen zum Paclitaxel-Arm signifikant höher (83,5% zu 76,2% nach 4 Jahren).

## Fazit

Es gibt vielversprechende neue Ansätze zur Verbesserung der Therapiesituation und Prognose von Patientinnen mit TNBC. Nicht zuletzt vor diesem Hintergrund sollten Patientinnen mit TNBC großzügig im Rahmen von Studien behandelt werden.

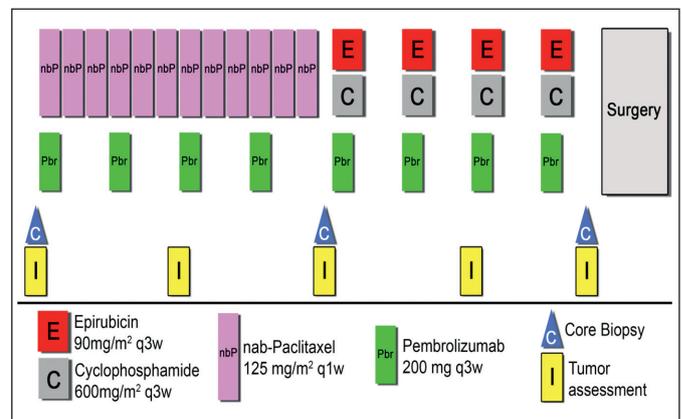


Abbildung: Studiendesign der Neolmmunboost-Studie

## FHK-Team

## Schwerpunkt-Weiterbildung (01. – 03.2018)

### OA Dr. M. Koch

Gynäkologische Onkologie

### OA Dr. T. Hildebrandt

Spezielle Geburtshilfe und Perinatalmedizin

## 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