

## Welche Sequenzen beim Brustkrebs?

# Wenig neue Marker für die Therapiestrategie

Die Sequenzierertechnologie der nächsten Generation hat viele neue genetische Veränderungen in Tumoren aufgedeckt. Doch welche genetischen Marker können Ärzten helfen, für jede Patientin die passende Therapie zu finden? Und spielt die Krebsart überhaupt noch eine Rolle? Bisherige Studienergebnisse sind ernüchternd.

„Das next-generation-sequencing (NGS) ist nicht die Zukunft, sondern die Gegenwart“, konstatierte Prof. **Frederik Marmé**, Heidelberg. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA hat vergangenes Jahr einen ersten NGS-Test namens FoundationOne CDx™ zugelassen. Er identifiziert genomische Veränderungen in 324 Genen, die bei soliden Tumoren häufig verändert sind und für die Auswahl einer bereits zugelassenen zielgerichteten Therapie wichtig sein könnten. Beim Mammakarzinom kann der Test etwa eine Amplifikation des ERBB2-(HER2) Gens identifizieren, bevor eine gegen den HER2-Rezeptor gerichtete Therapie zum Einsatz kommt.

Der Test könnte aber dazu verleiten, Krebsmedikamente, die für andere Tumorentitäten zugelassen sind, auch beim Mammakarzinom zu testen, sofern die Patientin genetisch geeignet ist. In den USA können Ärzte erstmals seit 2017 den Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab auch unabhängig davon, wo der Tumor entstanden ist, einsetzen. Bedingung: Die Patienten müssen eine Mikrosatelliten-Instabilität nachweisen, was bei Brustkrebs äußerst selten ist.

Doch der Entstehungsort des Tumors und der genomische Kontext scheinen sehr wohl eine Rolle zu spielen, ob eine zielgerichtete Therapie wirkt (1, 2). Das zeigen erste Basket-Studien, in denen Patienten mit Tumorerkrankungen unterschiedlicher Lokalisation, deren Tumor die gleiche Mutation aufweist, „in einen Topf geworfen“ wurden. Marmé warnt daher vor wilder „off-label“-Anwendung der zielgerichteten Krebsmittel. Es sei wichtig diese Erfahrungen zu machen, aber nur in kontrollierten Programmen, die anschließend wissenschaftlich ausgewertet werden.

Für zehn häufigere genomische Veränderungen im Brusttumor gibt es bereits ziel-

gerichtete Substanzen. Während ERBB2-Amplifikationen und wahrscheinlich auch BRCA1/2-Mutationen beeinflussen, ob bestimmte Therapien bei Brustkrebs wirken, bleibt der Nutzen von Tests auf vielversprechende Mutationen in den Genen ERBB2, PIK3CA und AKT1 weiterhin fraglich.

## PARP-Inhibitor erstmals bei BRCA-Mutation

Brustkrebspatientinnen mit BRCA1/2-Keimbahnmutationen und somit gestörter Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen scheinen beispielsweise generell besser auf eine Chemotherapie anzusprechen, betonte Prof. **Rita Schmutzler**, Köln. Das sei logisch, weil Chemotherapien größtenteils über die Schädigung der DNA wirken. Daher ging man davon aus, dass Platinkomplexe, die in die DNA interkalieren und so Doppelstrangbrüche verursachen, besonders gut bei den Mutationsträgerinnen wirken würden. Das konnte für Frauen, deren Brustkrebs bereits Metastasen gebildet hatte, in der TNT-Studie bestätigt werden, die besser auf Carboplatin verglichen mit Docetaxel angesprochen hatten (3).

BRCA1/2-Mutationen scheinen ihre Trägerinnen auch sensitiv gegenüber PARP-Inhibitoren zu machen, welche zusätzlich einen alternativen DNA-Reparaturmechanismus blockieren. Bislang gibt es zwei Phase-III-Studien, in denen PARP-Inhibitoren im Vergleich mit einer Standard-Monochemotherapie bei Mutationssträgerinnen mit HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs das Ansprechen verdoppelte und das progressionsfreie Überleben signifikant um rund 3 Monate verlängerte (4, 5). Das wirkte sich in der Nachbeobachtungszeit von etwa einem Jahr noch nicht auf das Gesamt-

überleben aus. Im Januar 2018 hat die FDA erstmals einen PARP-Inhibitor (Olaparib) bei Brustkarzinom mit BRCA-Mutation zugelassen. Die Entscheidung der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) wird noch in diesem Jahr erwartet. „Jetzt würden wir natürlich gerne wissen, ob Olaparib und Platinkomplexe äquivalent sind, um zu entscheiden, welches Krebsmittel wir den Frauen zuerst geben sollen“, sagt Schmutzler.

## Älteren Frauen kann Chemotherapie erspart werden

„Bei der älteren Brustkrebspatientin brauchen wir molekulare Biomarker noch dringender als bei der Durchschnittspatientin“, sagte Prof. **Brigitte Rack**, Ulm. Hat diese weitere Erkrankungen und ist womöglich körperlich oder geistig beeinträchtigt, müssen Ärzte gründlich überlegen, ob die Patientin einer belastenden Krebstherapie gewachsen ist.

Die TAILORx-Studie hat untersucht, ob ein Test, der die Aktivität von 21 Genen im Primärtumor misst, bei der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie helfen kann (6). An der Studie nahmen 10253 Frauen mit hormonempfindlichem, HER2-negativem Brustkrebs ohne Lymphknotenmetastasen teil. Patientinnen mit einem mittleren Risiko (11 bis 25 Punkte) benötigten offenbar keine Chemotherapie zusätzlich zur adjuvanten antihormonellen Therapie.

Eine Ausnahme bilden eventuell Frauen im Alter unter 50 Jahren, bei denen es nach einer zusätzlichen Chemotherapie etwas seltener zu Fernmetastasen kam. Der Unterschied betrug bei einem Score von 16 bis 20 Punkten 1,6 Prozentpunkte nach 9 Jahren. Bei einem Score von 21 bis 25 kam es bei absolut 6,5% weniger Frauen zu Fernmetastasen. Das Gesamtüberleben war ähnlich. „Bei Frauen im Alter von über 50 Jahren können wir darüber nachdenken, auf die Chemotherapie zu verzichten“, so Rack. Darüber hinaus gebe es kaum molekulare Biomarker für die geriatrische Patientin. Da gerade ältere Patienten in Studien unterrepräsentiert sind, könnten Krebsregister und Versorgungsforschung helfen, diese Lücke zu schließen.

Dr. Helmine Braitmaier, Stuttgart

## Literatur

1. Hyman DM et al. J Clin Oncol 2017; 35(20): 2251–2259.
2. Hyman DM et al. Nature. 2018; 554(7691): 189–194.
3. Tutt A et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. Nature Medicine 2018; 24(5): 628–637.
4. Robson M et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. New Engl J Med 2017; 377(6): 523–533.
5. Litton J et al. EMBRACA: A phase 3 trial comparing talazoparib, an oral PARP inhibitor, to physician's choice of therapy in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. Cancer Research 2018; 78(4) (suppl; abstr GS6–07).
6. Sparano JA et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. N Engl J Med 2018 Jul 12; 379(2): 111–121.

**Quelle:** Symposium „Molekulares Profiling: Individualisierte Therapiestrategie möglich?!“ im Rahmen des 38. Deutschen Senologiekongresses am 18. Juni 2018, Stuttgart.