

38. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie,  
Stuttgart, 14. bis 16. Juni 2018

## **International konzertierte Aktion gegen den Brustkrebs**

**Die 38. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) fand als 4-Ländertagung gemeinsam mit den Partnergesellschaften von Frankreich, Österreich und der Schweiz in Stuttgart statt. Als Grund für diesen Zusammenschluss nannte Prof. Dr. Sara Bruckner als wissenschaftliche DGS-Koordinatorin die rasanten Entwicklungen in der Therapielandschaft des Mammakarzinoms, sodass der Dialog mit den europäischen Nachbarn unverzichtbar wird.**

### **Was wird mit der prophylaktischen Mastektomie erreicht?**

Frauen mit BRCA1- und BRCA2-Keimbahnmutationen haben ein Lebenszeitrisiko von rund 70% für die Entwicklung eines Mammakarzinoms. Zur Risikosenkung werden zunehmend prophylaktische bilaterale Mastektomien bei gesunden Frauen und kontralaterale Mastektomien bei Patientinnen mit einseitigem Brustbefall durchgeführt. Prospektive Daten zur Effektivität dieser Maßnahmen und zur Patientenzufriedenheit sind bislang Mangelware, aber angesichts der steigenden Operationszahlen selbst bei nur geringfügig erhöhtem Brustkrebsrisiko unverzichtbar, mahnten Dr. Natalie Herold, Köln, und Mitarbeiter. Sie befragten daher 134 konsekutive BRCA1/2-Mutationsträgerinnen nach bi- oder kontralateraler Mastektomie und anschließender Brustrekonstruktion mittels zweier Fragebögen. Die 44 gesunden Mutationscarrier und die 90 einseitig erkrankten Patientinnen wurden im Schnitt 41 Monate lang nachbeobachtet.

Gesunde Mutationsträgerinnen gaben bei allen Aspekten des Breast-Q™-Fragebogens (psychosoziales, sexuelles und körperliches Wohlbefinden) höhere Werte an, d.h. waren signifikant zufriedener als bereits erkrankte Frauen. Laut Herold et al. ist dieser Unterschied vermutlich durch die Tumorerkrankung sowie die Therapie und deren mögliche Folgekomplikationen bedingt. Dagegen waren Lebensqualität und Zufriedenheit mit der

Operationsmethode und der Brustrekonstruktion in beiden Gruppen ähnlich. Im Follow-up mittels einmaliger Kernspintomografie wurde bei je einer beidseitig bzw. einseitig mastektomierten Frau ein Mammakarzinom im Restdrüsengewebe detektiert. Außerdem entwickelten sechs Patientinnen trotz adjuvanter endokriner und/oder Chemotherapie Rezidive. Herold plädierte abschließend für die umfassende Aufklärung gesunder Mutationscarrier über ihr Erkrankungsrisiko, Vorteile und Risiken der prophylaktischen Mastektomie sowie mögliche Alternativen der Prävention.

### **Zwei Tumortypen mit hohem Risiko für ZNS-Befall**

Die Inzidenz von Hirnmetastasen bei Brustkrebspatientinnen steigt seit einigen Jahren an. Allerdings gibt es bislang kaum Daten zur ZNS-Metastasierung nach Durchführung moderner Systemtherapien, kritisierte die Arbeitsgruppe um Dr. Elena Laakmann, Hamburg. Auch zu den Risikofaktoren für einen ZNS-Befall ist nur wenig bekannt.

Eine Auswertung von 3160 Patientinnen der Neoadjuvanz-Studien GeparQuinto und GeparSixto weist jetzt darauf hin, dass Patientinnen mit HER2-positivem und triple-negativem Brustkrebs (TNBC) gehäuft Metastasen im ZNS als erstem Metastasierungsort entwickeln. Insgesamt wurden im median gut fünfjährigen Follow-up bei 108 der mehr als 3100 Teilnehmerinnen (3%) Hirnmetastasen festgestellt. Bei 72 Patientinnen (2%) war der ZNS-Befall einziger Metastasierungsort, 36 Frauen (1%) hatten auch andere Fernmetastasen entwickelt. In der univariaten Analyse wurden großer Tumor, Nodalbefall, negativer Hormonrezeptor- (HR) Status, HER2-Positivität, TNBC und fehlende pathologische Komplettremission (pCR) nach neoadjuvanter Therapie als Risikofaktoren für ZNS-Metastasen identifiziert. In der multivariaten Analyse waren vor allem HER2-positiver Subtyp und TNBC mit einer signifikanten Risikoerhöhung für eine Hirnmetastasierung etwa um das Vier- bzw. Siebenfache assoziiert. Eine fehlende pCR trotz intensiver systemischer neoadjuvanter Therapie verdoppelte das Risiko eines ZNS-Befalls. Als wichtig wertete Laakman jetzt die Abklärung der zugrundeliegenden Mechanismen, um präventive und therapeutische Strategien entwickeln zu können.

## **GeparX-Studie mit Denosumab und nab-Paclitaxel**

In der GeparX-Studie soll der Effekt der zusätzlichen Gabe von Denosumab (120 mg alle 4 Wochen über 6 Zyklen) zur neoadjuvanten Chemotherapie auf die pCR-Rate bei geplanten 778 Patientinnen mit primärem Brustkrebs evaluiert werden. Bislang wurden 202 Frauen rekrutiert und randomisiert vier Studienarmen mit wöchentlich verabreichtem nab-Paclitaxel oder einem dreiwöchigen nab-Paclitaxel-Regime (125 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 und 8 alle 3 Wochen) jeweils in Kombination mit Epirubicin/Cyclophosphamid (EC) sowie mit oder ohne Denosumab zugeteilt. nab-Paclitaxel wurde gewählt, da es in der GeparSepto-Studie im Vergleich zu konventionellem Paclitaxel zu einer erhöhten pCR-Rate geführt hatte, erläuterten Priv.Doz. Dr. Sherko Kümmel, Essen, und Mitarbeiter. Patientinnen mit TNBC erhalten außerdem Carboplatin, die mit HER2-positivem Brustkrebs das Trastuzumab-Biosimilar ABP 980 plus Pertuzumab.

Gemäß der ersten Interimsanalyse von GeparX erhöhte die Addition von Denosumab zur neoadjuvanten Standard-Chemotherapie die Toxizität nicht, berichteten Kümmel et al. Doch kam es unter dem wöchentlichen nab-Paclitaxel-Regime vermehrt zu Therapieabbrüchen: Die Abbruchrate war mit 21% rund viermal so hoch wie mit nab-Paclitaxel in dreiwöchigen Zyklen (5,2%). Auch nicht-hämatologische Nebenwirkungen waren mit dem wöchentlichen Regime häufiger, die Hämatotoxizität allerdings bei nab-Paclitaxel in dreiwöchigen Zyklen höher. Eine vermehrte Toxizität wurde außerdem bei den zusätzlich mit Carboplatin behandelten TNBC-Patientinnen beobachtet. Die Studie rekrutiert derzeit weiter, um die pCR-Rate als primären Endpunkt in Abhängigkeit von der Denosumab-Zugabe und mit den beiden nab-Paclitaxel-Regimen zu ermitteln.

## **RAS – neues Target in der Brustkrebstherapie?**

Beim metastasierten Kolorektalkarzinom ist der RAS-Status ein etablierter Prädiktor für die Effektivität von Anti-EGFR-Antikörpern. Die Arbeitsgruppe um Dr. Malgorzata Banys-Paluchowski, Hamburg, untersucht derzeit in einer prospektiven Studie den klinischen Stellenwert erhöhter mRNA-Spiegel von H-RAS, K-RAS und N-RAS bei fast 200 therapie-naiven Patientinnen mit primärem Brustkrebs. Zwar sind RAS-Mutationen beim Mammakarzinom nicht

sehr häufig. Brustkrebszellen können den Signaltransfer über RAS jedoch über andere Mechanismen aktivieren und so Onkogenese und Metastasierung stimulieren, erläuterte Banys-Paluchowski.

Erhöhte Spiegel an H-RAS wurden typischerweise bei großen und HR-positiven Tumoren nachgewiesen, berichtete die Arbeitsgruppe. Dagegen war eine Überexpression von K-RAS vor allem bei HER2-positiven und nodalpositiven Karzinomen zu finden. Ein erhöhter N-RAS-Spiegel zeigte eine signifikante Korrelation zum TNBC und Tumoren mit höherem Grading ( $p < 0,001$  bzw.  $p = 0,001$ ).

Im Follow-up von median 183 Monaten überlebten Patientinnen mit erhöhten N-RAS-Werten mit median 169 Monaten signifikant kürzer als die übrigen Studienteilnehmerinnen, bei denen der Überlebensmedian noch nicht erreicht war ( $p = 0,009$ ). Auch das krankheitsfreie Überleben (DFS) war in dieser Gruppe tendenziell verkürzt ( $p = 0,056$ ). Dagegen korrelierte die Expression von H-RAS und K-RAS weder mit dem Gesamtüberleben (OS) noch mit dem DFS. In der multivariaten Analyse blieben erhöhte N-RAS-Werte, Fernmetastasen und HER2-Status unabhängige Prädiktoren für ein kürzeres OS. Aufgrund dieser Korrelation ist der RAS-Signalweg laut Banys-Paluchowski et al. als potenzieller Angriffsort für eine zielgerichtete Therapie beim Mammakarzinom anzusehen. Das gilt umso mehr, als erhöhte N-RAS-Werte vor allem beim aggressiven TNBC zu finden sind, bei dem es bislang keine „targeted therapy“ gibt.

### **VEGF als prognostischer Marker beim Mammakarzinom**

In einer weiteren Analyse zeigte die Arbeitsgruppe um Banys-Paluchowski, dass die VEGF-Konzentration im Serum (sVEGF) als prognostischer Marker beim Mammakarzinom betrachtet werden kann: Bei Patientinnen mit erhöhten sVEGF-Werten waren OS und progressionsfreies Überleben nach einem Follow-up von median 19 Monaten signifikant kürzer als bei Frauen mit nicht erhöhtem Serumspiegel (10,2 Monate vs. Median nicht erreicht bzw. 4,8 vs. 9,1 Monate;  $p < 0,001$ ). Das Ergebnis untermauert laut Banys-Paluchowski die

biologisch wichtige Rolle von VEGF beim  
Mammakarzinom.

Dr. Safi A. Baborie