

06. August 2014

---

## Das triple-negative Mammakarzinom - einem heterogenen Tumor auf der Spur

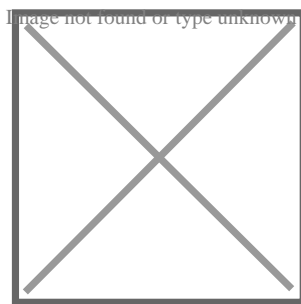
**Während beim HER2-positiven Mammakarzinom eine Reihe neuer Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen, bleibt beim triple-negativen Mammakarzinom (triple negative breast cancer = TNBC) eine taxanbasierte Chemotherapie der Standard. Allerdings gelingt es, mit immer zuverlässigeren Methoden, die Heterogenität des TNBC zu erfassen. "Wir entdecken immer mehr neue Signalwege", sagte Prof. Dr. Stefan Glück, Miami. Er ist überzeugt, dass die Zukunft in der "Pathway"-Therapie liegen wird, da ein positiver Rezeptor noch nichts darüber aussagt, wie aktiv ein Signalweg tatsächlich ist.**

Anhand von Genexpressionsprofilen kann Brustkrebs in mehrere biologisch und klinisch unterschiedliche Gruppen eingeteilt werden. Molekulare Subtypen sind "Basal-Like"-Tumoren, die positiv für Basalzell-Zytokeratin 5/6 und 17 sind, Hormon-rezeptor-positiv Mammakarzinome (Luminal A und Luminal B), HER2/neu-Antigen überexprimierende Tumore (cERB-B2), und die "Claudin-low"-Tumoren.

Das TNBC ist gekennzeichnet durch eine fehlende Expression der Steroidhormonrezeptoren für Östrogen (estrogen receptor, ER) und Progesteron (progesterone receptor, PR) sowie eine fehlende Überexpression/Amplifikation des HER2/neu-Antigens. Es handelt sich um eine aggressive, gegen zielgerichtete Therapien resistente Tumorentität. Weitere Merkmale sind: Großer Primärtumor, schlechtes Grading, N+, hohe Chemosensitivität und eine hohe Rezidivrate.

Ein Zusammenhang besteht zwischen dem TNBC und dem hereditären Mammakarzinom: Etwa 90% der BRCA-1-mutierten Karzinome sind triple-negativ. Auch eine Überschneidung von "Basal-like"-Tumoren und TNBC ist hoch. Allerdings sind nicht alle TNBC basal-like, und nicht alle basal-like-Tumoren sind triple-negativ, betonte Glück. Ein Teil der TNBC weist auch eine Expression des Proteins Claudin auf. Dieser Subtyp des TNBC ist gekennzeichnet durch vergleichsweise mäßige Chemotherapiesensitivität.

Eine Herausforderung der nächsten Jahre wird laut Glück die molekulare Subtypisierung des TNBC sein. Mittels Clusteranalyse von Tumorgenexpressionsdaten konnten bereits einige TNBC Subtypen (Tab. 1) identifiziert werden. Diese sprechen zum Teil unterschiedlich auf Chemotherapie an, und bei einigen Subtypen besteht sogar Aussicht auf Erfolg mit einer zielgerichteten, bzw. Pathway-Therapie.



Tab.1: TNBC-Subtypen (nach (1)).

Aktuell im klinischen Alltag zählt eine taxanbasierte Chemotherapie mit zu den effektivsten verfügbaren Therapien beim TNBC. In der Phase-II-Studie von Lobo et al. (2) erwies sich nab-Paclitaxel als ein hervorragender Kombinationspartner für Gemcitabin und Bevacizumab. Progressionsfrei über 2 Jahre blieben in dieser Studie genau so viele Patientinnen mit TNBC wie jene mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs. "Dies ist ein wichtiges Ergebnis", betonte Glück, da nun in der Studie tnAcity die Kombinationen aus nab-Paclitaxel plus Carboplatin und nab-Paclitaxel plus Gemcitabin beim TNBC geprüft werden.

**Literaturhinweise:**

(1) Lehmann et al. J Clin Invest 2011; 121:2750-2767.

(2) Lobo C et al. Breast Cancer Res Treat 2010; 123:427-435.