

25. Januar 2021

---

## Interview: Personalisierte Therapie beim fortgeschrittenen Mammakarzinom

Bei einer Vielzahl von Krebserkrankungen gibt es durch Medikamente mit neuen Wirkprinzipien inzwischen sehr gute Behandlungsfortschritte. So hat sich in den vergangenen Jahren auch die Therapie des Mammakarzinoms grundlegend gewandelt. Die Fortschritte in der Brustkrebsforschung und -therapie ermöglichen auch eine verbesserte Früherkennung und haben dazu beigetragen, die Sterberate zu reduzieren. Vor allem die individualisierte, zielgerichtete Behandlung bedeutet eine verminderte Belastung für Patientinnen sowie verbesserte Heilungsergebnisse und ein längeres Überleben. Prof. Dr. Volkmar Müller, stellvertretender Klinikdirektor und Leiter konservative gynäkologische Onkologie, Klinik und Poliklinik für Gynäkologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, erläutert, welche Ergebnisse mit der personalisierten Medizin bei Brustkrebs erzielt werden können und gibt einen Überblick über die Therapiestrategien.



Prof. Dr. Volkmar Müller, Hamburg

**In Deutschland erkranken jährlich über 70.000 Frauen an Brustkrebs. Bei wie vielen Patientinnen wird die Erkrankung erst im fortgeschrittenen Stadium entdeckt? Wie hoch sind die Heilungschancen im Vergleich zu vor 20 Jahren?**

Jede 8. Frau erkrankt im Verlauf ihres Lebens an Brustkrebs. Bei der Erstdiagnose Mammakarzinom liegen bei etwa 3-5% der betroffenen Frauen Metastasen vor, wobei eher bei jüngeren Frauen aggressivere Tumoren auftreten. Ein kleiner Teil der Erkrankungen bei diesen jüngeren Patientinnen geht auch auf eine erbliche Veranlagung zurück.

Es ist nicht ganz einfach, eine genaue Aussage zu den Überlebensraten zu machen, aber man kann sagen, dass inzwischen die weit überwiegende Mehrheit der Frauen dauerhaft von der Erkrankung geheilt werden kann, wenn auch nicht alle. Internationale Studien zeigen, dass die Heilungsraten in den letzten 20 Jahren deutlich gestiegen sind: Aus Untersuchungen in Ländern mit einem flächendeckenden Krebsregister ist hervorgegangen, dass die Heilungsraten

wahrscheinlich verdoppelt werden konnten. Wir nehmen an, dass das 2 Gründe hat: Zum einen ist das auf die verbesserte multimodale Therapie zurückzuführen, zum anderen gibt es heute in vielen Ländern Programme zur Früherkennung, sodass die Tumoren im Schnitt viel früher erkannt und somit bessere Heilungschancen erzielt werden können. Dies zeigt sich auch an der Rate der brusterhaltenden Operationen, die in Deutschland traditionell sehr hoch ist. Hier ist das Konzept, brusterhaltend zu operieren und anschließend zu bestrahlen, wenn die Tumorgröße es zulässt, sehr früh eingeführt worden. Die Rate der brusterhaltenden Operationen liegt in allen größeren Zentren durchschnittlich bei über 80%.

Beim metastasierten Mamakarzinom liegt natürlich eine grundlegend andere Situation vor, da keine Heilung mehr möglich ist. Der Therapieansatz ist in diesem Fall somit auch ein anderer. Doch auch mit einer metastasierten Erkrankung ist bei vielen Frauen eine Verlängerung des Überlebens möglich. Das kann aber nicht in allen Subgruppen beobachtet werden. Der Fortschritt ist beispielsweise bei Hormonrezeptor-positiven Tumoren größer. Ein weiteres Beispiel für große Fortschritte ist das HER2-positive Mammakarzinom - 15% der Karzinome haben eine Überexpression des Wachstumsfaktors HER2. Schon vor 20 Jahren ist dafür ein monoklonaler Antikörper entwickelt worden, und inzwischen gibt es mehrere Therapieansätze, die gegen HER2 gerichtet sind. Das hat dazu geführt, dass sowohl in der frühen als auch in der metastasierten Situation das Überleben dieser Patientinnen deutlich verlängert ist.

Es gibt daher Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, die lange und nahezu unbeeinträchtigt sozusagen mit einer chronischen Krankheit leben, wie z.B. Frauen mit HER2-positivem Brustkrebs, die seit 15 Jahren Antikörper bekommen und keine sichtbaren Metastasen mehr haben. Ich würde sagen, dass Heilung in der metastasierten Situation zwar noch kein realistisches Ziel ist, aber es kann erreicht werden, dass das metastasierte Mammakarzinom zumindest für einen Teil der Frauen eine chronische Erkrankung mit nahezu unbeeinträchtigter Lebensqualität ist.

### **Ist die personalisierte Krebstherapie beim Mammakarzinom aufgrund der Häufigkeit der Erkrankung im Vergleich zu anderen Entitäten besser erforscht?**

Ja, das könnte man schon sagen. Beim Brustkrebs gab es tatsächlich bereits so etwas wie eine personalisierte Medizin, lange bevor man dieses Wort überhaupt kannte. So wurde schon sehr früh der Zusammenhang zwischen Östrogen und dem Wachstum von Brustkrebszellen beschrieben, Anfang der 70er Jahre des 20. Jahrhunderts wurden Antiöstrogene entdeckt, und der Nachweis von Hormonrezeptoren ist in den 1980er Jahren in die klinische Routine etabliert worden. Sogar noch viel früher, im 19. Jahrhundert, wurde die Ovariectomie bei prämenopausalen Frauen als eine Therapiemöglichkeit beschrieben. Das Mammakarzinom ist somit ganz sicher die Tumorerkrankung, in der das erste Mal personalisierte Medizin angewendet wurde. Die Antihormontherapie hat sich als Baustein in der Therapie sowohl des frühen als auch des metastasierten Mammakarzinoms weiterentwickelt und sicherlich zu vielen Fortschritten beigetragen. Zusätzlich wurden Ansätze entdeckt, die die Wirksamkeit der Antihormontherapie verbessern oder die Resistenzentwicklung verzögern. Hier sind zahlreiche Medikamente in der Entwicklung sowie bereits mehrere Medikamente zugelassen, die auch als zielgerichtete Therapien bezeichnet werden können, s.u..

## **Kann durch personalisierte Therapie nun häufig(er) auf Chemotherapien verzichtet werden? Welche Substanzen werden aktuell eingesetzt oder derzeit in Studien untersucht?**

Die präzise Subtypisierung von Tumoren ist bei der Wahl der geeigneten Therapie für die Patientin entscheidend, auch um abzuschätzen, ob eine Chemotherapie benötigt wird oder nicht. Es sollte spätestens beim Auftreten einer Metastasierung die Testung auf HER2 und zumindest beim Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom auf die PI3K-Mutation erfolgen. Bei triple-negativen Tumoren sollte der PD-L1-Status untersucht werden sowie bei Frauen mit Metastasen, die HER2-negativ sind, die Mutationstestung auf BRCA1 und 2 erfolgen.

Bei einem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom wird die Antihormontherapie kombiniert mit zielgerichteten Therapieansätzen, die keine Chemotherapien sind. In diesem Zusammenhang sind die CDK4/6-Inhibitoren zu erwähnen. Es ist bereits eine Substanz bei einer Mutation im PI3K-Gen zugelassen, Alpelisib. Eine Reihe anderer Substanzen, die in den PI3K/AKT-Signalweg eingreifen, befinden sich derzeit in der klinischen Entwicklung.

Für viele der anderen zielgerichteten Therapien bleibt eine Chemotherapie aber tatsächlich ein wichtiger Kombinationspartner, oft für eine begrenzte Zeit. Beim HER2-positiven Brustkrebs z.B. erfolgt erst eine Kombination mit einer Chemotherapie, dann setzt man die Chemotherapie ab und führt die Antikörper-Gabe weiter. Es gibt die Idee – und auch Studien dazu –, dass man die Antihormontherapie beim HER2-positiven Brustkrebs durch Kombination z.B. mit endokriner Therapie besser nutzt und auf die Chemotherapie komplett verzichtet. Das ist allerdings weitgehend noch kein Standard, da uns hierfür ausreichende Daten fehlen.

Für einen Teil der Patientinnen mit triple-negativem Brustkrebs gibt es jetzt die Möglichkeit, eine Chemotherapie mit einer Immuntherapie zu kombinieren. Und für alle Frauen mit einer Mutation in den Genen BRCA1/2 besteht die Option, anstelle einer Chemotherapie PARP-Inhibitoren einzusetzen. PARP-Inhibitoren erweisen sich als großer Fortschritt und zwar nicht nur für Frauen mit triple-negativem, sondern auch mit hormonempfindlichem Brustkrebs.

Ein weiterer Aspekt ist die Idee, Chemo-therapiemoleküle an Antikörper zu koppeln, d.h. die Chemotherapie zielgerichteter auf Tumorzellen und deren Umgebung zu transportieren. Ein solches Antikörper-Wirkstoff-Konjugat – Trastuzumab Emtansin, T-DM1 – ist schon länger bei HER2-positivem Brustkrebs verfügbar.

Hier sind noch 2 weitere Substanzen wichtig. Für den HER2-positiven Brustkrebs gibt es das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab Deruxtecan, also die Kombination des schon lange verwendeten Anti-HER2-Antikörpers Trastuzumab mit einem Zytostatikum. Auch dafür gibt es in den USA bereits eine Zulassung, und in Europa wird die Substanz voraussichtlich Anfang 2021 die Zulassung erhalten. Man kann sagen, dass das triple-negative Mammakarzinom hier sicherlich die Subgruppe ist, bei der wir am dringendsten noch weitere Behandlungsansätze brauchen. Eine weitere Substanz ist bereits in den USA für das triple-negative Mammakarzinom zugelassen und wird auch in Europa die Zulassung erhalten. Dabei handelt es sich um eine Kombination aus einer Chemotherapie und einem Antikörper, die gegen das Protein Trop-2 gerichtet ist, das man häufiger auf triple-negativen, aber auch auf anderen Brustkrebszellen gefunden hat. Dieses

Antikörper-Wirkstoff-Konjugat heißt Sacituzumab-Govitecan und hat einen Vorteil gegenüber einer Standardchemotherapie ergeben, sogar was das Gesamtüberleben betrifft, bei gleichzeitig guter Lebensqualität.

Beim HER2-positiven Brustkrebs gibt es zudem 2 neue Tyrosinkinase-Inhibitoren. Neratinib ist zugelassen für die Behandlung des frühen Hormonrezeptor-positiven, HER2-positiven Mammakarzinoms nach einer Therapie mit Trastuzumab, um die Heilungsrate zu erhöhen.

Tucatinib wird für das HER2-positive metastasierte Mammakarzinom Anfang 2021 zugelassen, basierend auf der Studie HER2Climb mit einem Überlebensvorteil gegenüber der Standardtherapie. Tucatinib sowie Trastuzumab Deruxtecan befinden darüber hinaus auch in der Entwicklung bei gastrointestinalen Tumoren.

### **Die Lebensqualität wird bei Therapieentscheidungen immer wichtiger. Wie kann diese von Ärzten und Patienten bewertet werden? Können Brustkrebs-Patientinnen mit einer angemessenen und gut verträglichen Behandlung in das Arbeitsleben zurückkehren?**

Gerade in der Therapie der metastasierten Situation spielt die Lebensqualität eine ganz entscheidende Rolle, und das rückt auch immer mehr in den Fokus. In Studien werden daher nun auch Daten zur Lebensqualität betrachtet. Das ist sehr zu begrüßen und wird von den Zulassungsbehörden mittlerweile auch gefordert, sodass Studien zur Lebensqualität inzwischen einen viel höheren Stellenwert haben und nicht mehr nur die Wirksamkeit einer Substanz diskutiert wird. Lebensqualität ist natürlich schwer zu messen. Ein Problem dabei ist, dass die Lebensqualität meist nur für die Zeit der Studie ermittelt wird und wir nicht wissen, wie die Situation davor und danach war. Es ist daher eine absehbare Entwicklung, dass wir als Ärzte die Lebensqualität unserer Patientinnen und Patienten regelmäßig und längerfristig miterfassen. Dafür gibt es mehrere Apps, über die die Patienten ihre Daten eingeben können. Das hilft uns besser als z.B. ein oft kurzes Gespräch bei einer Visite, um ein Bild davon zu bekommen, wie es dem Patienten tatsächlich geht. Deshalb ist nicht immer die Therapie die beste, die mit längerem Überleben einhergeht, sondern diejenige, durch die es dem Patienten besser geht bzw. durch die die Lebensqualität nicht beeinträchtigt wird.

Das ist im Grunde eine allgemeine Forderung. Es gibt Kriterien, um den Nutzen eines Medikaments zu bewerten, und zwar auch aus Patientensicht. An diesen Kriterien haben auch Patienten mitgearbeitet.

Um die Lebensqualität künftig besser erfassen zu können, gibt es Arbeitsgruppen und Projekte, in denen die Patienten vollständig über den gesamten Zeitraum dokumentiert werden und wiederholt Fragebögen zur Lebensqualität bekommen. Dies erfolgt unabhängig von der konkreten Therapie. Es ist vorteilhaft, wenn die Patienten diese Fragebögen in Ruhe ausfüllen können. Dabei muss berücksichtigt werden, dass der Umfang für die Patienten gut machbar sowie für die Ärzte erfassbar ist. Viele Fragebögen haben 10 und mehr Seiten, was sich meiner Meinung nach für eine Routineuntersuchung nicht gut eignet. In den Arbeitsgruppen sollen diese deshalb auf ein sinnvolles, aber dennoch ausreichend zu bewertendes Format gebracht werden.

Bezüglich der neuen zielgerichteten Therapieansätze, die oft zu einer verlängerten Wirksamkeit und auch zu einem längeren Überleben führen, kann man auf jeden Fall sagen, dass diese die Lebensqualität in aller Regel nicht verschlechtern; vielmehr zeigen viele Studien, dass die Lebensqualität besser wird und dies zudem über einen längeren Zeitraum.

Das ist ein sehr wichtiger Punkt, nicht zuletzt deshalb, da viele Frauen auch in der metastasierten Situation den Wunsch haben, in das Berufsleben zurückzukehren. Ein wesentlicher Faktor ist für die Patientinnen vor allem aber auch, wieder ein weitgehend normales Familienleben zu haben, da die Frauen oft noch kleine Kinder haben.

Das hauptsächliche Ziel ist daher, ein möglichst nur sehr wenig beeinträchtigtes Leben führen zu können. Das ist mit anderen chronischen Erkrankungen durchaus vergleichbar. Ein metastasiertes Mammakarzinom bedeutet für die Patientinnen zwar eine Beeinträchtigung durch das Bewusstsein der Diagnose und durch die langfristige Therapie, aber dennoch ein weitgehend normales Leben – so würden das viele unserer Patientinnen sicher auch ausdrücken.

### **Worauf sollte Ihrer Meinung nach neben der Auswahl der geeigneten Substanz bei der personalisierten Therapie besonders geachtet werden, um den Patienten optimal zu versorgen?**

Personalisierte Medizin besteht nicht nur daraus, Genveränderungen nachzuweisen und entsprechende Medikamente zu geben. Vielmehr bedeutet personalisierte Medizin gerade in der metastasierten Situation, in der man in der Regel nicht von einer Heilung ausgehen kann, gemeinsam mit dem Patienten einen individuellen Weg für ihn zu finden. Alle Patienten haben ihre eigenen Präferenzen, was die Behandlung betrifft. So ist im Rahmen einer Krebstherapie nicht immer der Verlust der Haare das Kernproblem. Der eine Patient möchte zwar Haarausfall vermeiden, ein anderer möchte dagegen möglichst keine Tabletten einnehmen oder keine Therapie bekommen, die Magenbeschwerden oder Durchfall verursachen. Diese individuell sehr unterschiedlichen Präferenzen sind ebenfalls ein Teil der personalisierten Medizin und sollten daher mit in die Behandlung einfließen.

Es ist daher wichtig, die Patienten dazu zu motivieren, sich selbst aktiv einzubringen, ihre Bedürfnisse, Anliegen und Erwartungen mitzuteilen und Entscheidungen dann gemeinsam zu treffen. Um dies besser umsetzen zu können, gibt es das Konzept des „shared decision making“. Diese partizipative Entscheidungsfindung zielt darauf ab, dass Patient und Arzt gemeinsam eine angemessene medizinische Behandlung festlegen. Wenn z.B. eine Patientin in einer metastasierten Situation äußert, dass für sie eine gute Lebensqualität maßgeblich ist, kann die Entscheidung über mögliche Behandlungsstrategien nur im Rahmen einer positiven Kommunikation und Interaktion zwischen Arzt und Patient sowie dessen Angehörigen funktionieren. Generell sollte kein Druck ausgeübt und niemand in eine Situation gedrängt werden, in der er sich nicht wohl fühlt, erst recht nicht in metastasiertem Stadium.

### **Haben sich die Therapie und Kommunikation durch die Corona-Pandemie geändert?**

Das war anfangs sicher eine Umstellung, aber wir haben passende Räumlichkeiten und nutzen verstärkt die Telekommunikation. Wir bieten beispielsweise Video- und Telefonsprechstunden an,

sodass es durchaus möglich ist, z.B. Angehörige trotzdem miteinzubeziehen – das sollte auch niemandem vorenthalten werden.

Notwendige Krebsbehandlungen sind generell bei uns nicht verschoben worden, und wir können auf jeden Fall garantieren, dass die Patienten behandelt werden können. Allerdings wurde das Mammographie-Screening für einige Monate ausgesetzt, was zu Verzögerungen geführt hat. Und es gibt Menschen, die jetzt Angst haben, zum Arzt zu gehen, wodurch Diagnosen ebenfalls verschleppt werden. Man sollte daher an alle appellieren, keine Angst zu haben, denn das Risiko, sich in einer Arztpraxis oder Klinik anzustecken, ist durch das Tragen von Masken und der Vielzahl der Testungen nicht sehr hoch. Es gibt daher keinen Grund, Diagnostik und Therapie zu verzögern.

### **Empfehlen Sie den Patientinnen zusätzlich zur Therapie psychoonkologische Unterstützung?**

In Deutschland gibt es in diesem Bereich eine sehr gute Entwicklung. Wir haben ein großes Netz mit über 250 zertifizierten Brustzentren, und eine der Anforderungen für eine Zertifizierung ist das Angebot der psychoonkologischen Betreuung. Diese ist für die Patientinnen ein Standard, und ebenso, wenn auch noch nicht ganz so flächendeckend, für Angehörige und Kinder. Die meisten Frauen entscheiden dabei für sich selbst sehr gut, ob sie dieses Angebot in Anspruch nehmen möchten oder nicht. Es ist für die Betroffenen auf jeden Fall sehr hilfreich zu wissen, dass es Ansprechpartner außerhalb der Familie gibt.

### **Inwiefern - und wann - werden weitere Behandlungsarten die Onkologie/die Gynäkoonkologie bereichern, z.B. therapeutische Impfungen?**

In der Gynäkologie gibt es bereits eine therapeutische Impfung gegen Humane Papillomaviren zur Prävention des Gebärmutterhals- und Zervixkarzinoms, wobei die Akzeptanz hierfür noch verbesserungswürdig ist. Bei Brustkrebs spielt das Immunsystem für die Bekämpfung des Tumors wahrscheinlich eine geringere Rolle als bei anderen Tumorerkrankungen, wie z.B. beim Melanom. Beim fortgeschrittenen Brustkrebs durch eine Impfung allein einen Fortschritt zu erreichen, ist vermutlich nicht so realistisch. Aber möglicherweise könnte eine Impfstrategie zusätzlich zur Immuntherapie oder beim frühen Brustkrebs angewendet werden. In diesem Bereich laufen einige frühe Studien, es ist aber bisher in keiner Behandlungssituation ein Standard.

**Vielen Dank für das Gespräch!**

*ah*