

## Therapie des Mammakarzinoms – die Zukunft

**Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms sind derzeit im Umbruch. Es sind vor allem zwei Themenfelder, die zukünftig zu völlig neuen Behandlungsstrategien führen werden: die Immuntherapie und die Integration von molekularen und High-Volume-Daten in die Krankenversorgung – Stichwort Next Generation Sequencing und Big Data. Beide Themen und ihre Konsequenzen wurden beim Gipfelstürmer intensiv diskutiert.**

### **Immuntherapie – auch eine Option für das Mammakarzinom**

Die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren stellt einen Durchbruch in der Behandlung solider und hämatologischer Malignome dar. Wie Prof. Andreas Schneeweiss berichtete, haben Tumoren Escape-Mechanismen entwickelt, um der Kontrolle durch das Immunsystem zu entgehen. Der immunologische Selektionsdruck generiert u.a. Tumorzellen, die ein immunsuppressives Mikromilieu erzeugen. Ein wichtiger Mechanismus besteht darin, dass die Tumorzelle Checkpoint-Moleküle exprimiert, die an Proteine auf aktivierten T-Zellen binden und dadurch deren Aktivität mindern. Durch Immuncheckpoint-Inhibitoren gelingt es, die T-Zell-Hemmung wieder aufzuheben. Die wichtigsten Inhibitoren richten sich gegen den Immuncheckpoint PD-1/PD-L1. Sie zeigen in Studien eine vorher nicht gekannte therapeutische Wirksamkeit und ermöglichen vor allem Langzeitremissionen bei einem Teil der Patienten, betonte Schneeweiss. Die meisten Studiendaten liegen beim Lungenkarzinom und malignen Melanom vor – Tumoren, die viele Mutationen tragen und daher besonders immunogen sind.

Beim Mammakarzinom ist die Mutagenität – und damit auch die Immunogenität – abhängig vom Subtyp. HER2-positive Tumoren und basal-like-Tumoren seien wesentlich immunogener als luminal-like-Tumoren und einer Immuncheckpoint-Inhibition besser zugänglich, so Schneeweiss. Auch innerhalb eines Subtyps gebe es Differenzierungen. So seien beim HER2-positiven Mammakarzinom und TNBC besonders immunogene Infiltrate („heißes“ Tumor-Mikromilieu) identifiziert worden, die prädiktiv (für das Erreichen einer pCR) und prognostisch bedeutsam sind. Schneeweiss betonte, dass nur die individuelle orts- und zeitgenaue Analyse des immunologischen Tumor-Mikromilieus – auf der Basis der Mikrodissektion sequentieller Biopsien – helfen werde, Therapieansprechen und -versagen als Grundlage für intelligente Kombinationstherapien besser zu verstehen.

Auch bei schwächer immunogenen Tumoren bestehe die Möglichkeit, deren Immunogenität zu verstärken (Priming), etwa durch Vakzinierung oder die Gabe von Adjuvanzen oder Zytokinen. Auch eine Radio- oder Chemotherapie könne u.a. über Auslösung des immunogenen Zelltods das Immunsystem stimulieren und so die Wirkung von Checkpoint-Inhibitoren verstärken, sagte Schneeweiss. Beim TNBC seien auf diese Weise Ansprechraten von bis zu 89% möglich, mit einer Immun-Monotherapie dagegen nur 20%. Daher sei beim Mammakarzinom eine Kombination von

Standardtherapien mit Checkpoint-Inhibitoren besonders sinnvoll.

Als Chemotherapie-Backbone in klinischen Kombinationsstudien wird wegen seiner Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit häufig nab-Paclitaxel eingesetzt (Tab. 1). Die offene, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie ImPassion 130, die PD Dr. Cornelia Liedtke, Lübeck, vorstellte, untersucht Wirksamkeit und Sicherheit des anti-PD-L1-Antikörpers Atezolizumab kombiniert mit nab-Paclitaxel vs. Plazebo + nab-Paclitaxel bei Patientinnen mit unbehandeltem fortgeschrittenen/metastasierten TNBC. 350 Patientinnen erhalten randomisiert entweder Atezolizumab (840 mg q2w) + nab-Paclitaxel (100 mg/m<sup>2</sup> qw) oder Plazebo + nab-Paclitaxel. Primärer Endpunkt ist das PFS in der Gesamtpopulation und bei PD-L1-positiven Patienten.

Tab. 1: Klinische Studien mit Kombinationen aus Chemotherapie ± Checkpoint-Inhibitoren beim TNBC.

Setting	Phase	Studiennummer	Immuntherapie	Vergleichstherapie
Metastasiert	I/II	NCT02513472	Pembrolizumab + Eribulin	-
Metastasiert	II	NCT02499367	Nivolumab + Doxorubicin low dose o. Cyclophosphamid metronomisch o. Radiatio o. Cisplatin	-
Metastasiert	III	NCT02425891	Atezolizumab + nab-Paclitaxel	nab-Paclitaxel
Neoadjuvant	I/II	NCT02489448	Durvalumab + nab-Paclitaxel → ddAC	-
Neoadjuvant	II	GBG 89 - GeparNuevo	Durvalumab + nab-Paclitaxel → ddEC	nab-Paclitaxel → ddEC
Neoadjuvant	II	NCT02530489	Atezolizumab + nab-Paclitaxel	-
Neoadjuvant	III	Registrierung aktiv	Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin	nab-Paclitaxel + Carboplatin
Neoadjuvant	Ib	NCT02622074	Pembrolizumab + nab-Paclitaxel +/- Carboplatin	-

*FAZIT: Beim Mammakarzinom können durch die Kombination von Checkpoint-Inhibitoren und Chemotherapien sehr gute Ansprechraten erzielt werden. Derzeit laufen zahlreiche klinische Studien mit nab-Paclitaxel als Chemotherapie-Backbone.*

## NGS und Big Data - die Weichen für die Zukunft stellen

In seiner Keynote-Lecture vermittelte Prof. Peter Fasching, Erlangen, den Zuhörern einen Eindruck, was im Hinblick auf intelligente, molekular basierte Behandlungskonzepte beim Mammakarzinom bereits heute möglich ist und was in Zukunft durch die Unterstützung von Supercomputern möglich werden könnte.

Das Next Generation Sequencing (NGS) ermöglicht neben einer hohen Sequenzierkapazität die klonale Sequenzierung einzelner Moleküle und eine höhere diagnostische Sensitivität durch parallele Sequenzierung ganzer Genpanels. Eine komplexe molekulare Analyse beinhaltet neben dem NGS die Bestimmung chromosomaler Alterationen und zirkulierender Tumorzellen sowie die Testung des Gesamtgenoms bis hin zur Multiplex-Proteinanalyse.

Um alle diese Daten zu erfassen und vor allem richtig zu interpretieren – das menschliche Genom enthält rund 20.000 Gene und 3 Mrd. Basenpaare –, sei neben einer weltweiten Vernetzung von Datenbanken die Unterstützung von Supercomputern, die intelligent lernen könnten, notwendig. Dies erfordere die Beteiligung von Wissenschaftlern, Kostenträgern, Industrie und Politik. Anhand zweier Beispiele erläuterte Fasching die Problematik des Big Data und Big Sample. Um etwa sicher nachzuweisen, ob die Mutation RAD51C spezifisch für Patientinnen mit TNBC sei, müssten 36.000 Datensätze analysiert werden. Und um einzelne Nukleotid-Polymorphismen zu detektieren, seien Fallzahlen von etwa 45.000 notwendig, um das Hintergrundrauschen zu

minimieren.

Für Fasching steht fest, dass molekulare Tests zukünftig „in unvorstellbarer Zahl“ vorhanden sein werden. Die Herausforderung bestehe darin, die Daten schnellstmöglich in Krankenversorgung und Forschung zu integrieren. Er mahnte dazu, sich den neuen Technologien auf der Basis von Big Data zu öffnen und die Weichenstellungen für diese hochkomplexen Entwicklungen der kommenden Jahre nicht zu verpassen. Erste Initiativen gibt es bereits. Im akademischen Forschungsnetzwerk PRAEGNANT werden bei Frauen mit metastasiertem Brustkrebs mögliche prädiktive Biomarker identifiziert. Falls die Behörden zustimmen, können auch in der Studie SERAPHINA molekulare Parameter erhoben werden. Das Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie ist zusammen mit Partnern aus dem akademischen Bereich und der Industrie in der „Clinical Intelligence Initiative“ aktiv.

*FAZIT: Therapieentscheidungen beim Mammakarzinom werden zukünftig auf der Basis von Patientencharakteristika, molekularen Charakteristika und Big-Data-Informationen getroffen werden.*

### **SERAPHINA-Studie**

Ziel der nicht-interventionellen Studie (NIS) SERAPHINA ist es, Daten aus der klinischen Routine zum Therapiemanagement von Frauen mit metastasiertem Mammakarzinom mit nab-Paclitaxel zu generieren, insbesondere zur Sicherheit und Wirksamkeit der Medikation und zu von den Patientinnen selbst berichteten Qualitätsparametern (patient reported outcomes, PRO). Ob auch molekulare Daten der Patientinnen erhoben werden dürfen, ist noch nicht geklärt. Derzeit ist eine Erfassung molekularer Parameter nur in Kombination mit der PRAEGNANT-Studie möglich.

## **NGS als Routine beim metastasierten Mammakarzinom? Pro & Contra**

Prof. Achim Rody, Lübeck, plädierte dafür, NGS bereits heute in die klinische Routine zu integrieren und bei jedem metastasierten Mammakarzinom durchzuführen. NGS sei die exakteste und am besten zu reproduzierende Methode der Genomanalyse. Das Mammakarzinom werde zukünftig in kleinste Subgruppen diversifiziert, und nur mit NGS sei es möglich, die richtige Therapie für die richtige Subgruppe zu finden. Für Frau Prof. Tanja Fehm, Düsseldorf, ist NGS dagegen noch nicht reif für den Routineeinsatz. Es gebe „Fallstricke“ auf der Ebene des Tumors (z.B. die intra- und intertumorale Heterogenität), der Logistik (z.B. die Standardisierung von NGS-Plattformen) und der Therapie (z.B. die Priorisierung von Targets und die Bedeutung des Tumormicroenvironments), die einem breiten klinischen Einsatz von NGS derzeit noch entgegenstünden.