

Michael Untch · Nadia Harbeck · Christoph Thomssen

---

# Colloquium Senologie 2017 | 2018

Mit 74 größtenteils farbigen Abbildungen und 45 Tabellen

Edition *Aequileum*

in der LUKON Verlagsgesellschaft mbH München

**Auslieferung:**

LUKON Verlagsgesellschaft mbH  
Landsberger Straße 480a  
81241 München  
Telefon 089/820737-0  
Fax 089/820737-17  
info@Lukon.de  
www.Lukon.de

**Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek**

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation  
in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten  
sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

**Wichtiger Hinweis**

Forschung und klinische Erfahrung tragen dazu bei, dass sich die Erkenntnisse bezüglich Behandlung und medikamentöser Therapie ständig erweitern. Autoren und Verlag haben größte Sorgfalt darauf verwandt, Angaben zur Dosierung und Applikation von Medikamenten gemäß dem aktuellen Stand des Wissens zu dokumentieren. Für die Richtigkeit dieser Angaben können Autoren und Verlag allerdings keine Gewähr übernehmen.

Jeder Leser ist angehalten, durch sorgfältiges Studium der jeweiligen Beipackzettel und/oder durch Konsultation eines kompetenten Experten zu prüfen, ob die in diesem Werk festgehaltenen Angaben zu Indikation, Kontraindikation und Dosierung noch dem aktuellen Stand des Wissens entsprechen. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu in Verkehr gebracht worden sind. Jede Anwendung eines in diesem Werk empfohlenen Arzneimittels oder einer empfohlenen Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Für Korrekturhinweise oder Verbesserungsvorschläge seitens der Leser sind Autoren und Verlag immer offen.

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechts bedarf der vorherigen schriftlichen Einwilligung des Verlages.

Sind gesetzlich geschützte Warennamen ohne besondere Kennzeichnung (Warenzeichen) aufgeführt, berechtigt dies nicht zur Annahme, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

ISBN: 978-3-933012-40-1

© 2017 by LUKON Verlagsgesellschaft mbH,  
Landsberger Straße 480a, 81241 München

Printed in Germany

Das Buch wurde klimaneutral mit mineralölfreien Farben gedruckt

Redaktion: Ludger Wahlers (verant.), München; Tina Schreck, München

Anzeigen: Reinhard Bröker, Freising

Umschlaggestaltung: Charlotte Schmitz, Haan

Layout, Satzherstellung und Digitalisierung der Abbildungen:

Fotosatz-Service Köhler GmbH – Reinhold Schöberl, Würzburg

# Inhaltsverzeichnis

<b>Zum Geleit</b> .....	VII
<i>Vorwort der Herausgeber</i>	
<b>Was uns wichtig ist</b> .....	1
<i>Michael Untch, Christoph Thomssen, Nadia Harbeck</i>	
<b>A Epidemiologie, Prävention, Pathologie</b> .....	7
1 Epidemiologie des Mammakarzinoms .....	7
<i>Jutta Engel, Simone Schrodj, Gabriele Schubert-Fritschle</i>	
2 Mammographie-Screening – Einschätzung der aktuellen Datenlage durch internationale Gremien – Stand 2017 .....	25
<i>Sylvia H. Heywang-Köbrunner, Astrid Hacker, Stefan Sedlacek</i>	
3 Pathologie, Prognose und Prädiktion .....	47
<i>Hans H. Kreipe, Marcus Schmidt</i>	
<b>B Familiär gehäuft auftretende Mammakarzinome</b> .....	73
4 Genetik des Mammakarzinoms in Ätiologie und Pathogenese .....	73
<i>Implikationen für Patientinnen und gesunde Ratsuchende</i> <i>Christine Mau, Christine Zeder-Göß, Nina Ditsch, Stephan Niemann</i>	
<b>C Therapie beim frühen Mammakarzinom</b> .....	109
5 Lokale Therapie: Operation .....	109
<i>Thorsten Kühn</i>	
6 Strahlentherapie .....	131
<i>Christiane Matuschek, Edwin Boelke, Wilfried Budach</i>	
7 Systemische Therapie: Luminal-A-Tumoren .....	145
<i>Christoph Thomssen</i>	
8 Systemische Therapie: Luminal-B-Tumoren .....	185
<i>Nadia Harbeck</i>	
9 HER2-positive Mammakarzinome .....	213
<i>Volkmar Müller, Isabell Witzel</i>	
10 Systemische Therapie: Tripelnegative Mammakarzinome .....	237
<i>Cornelia Liedtke, Elmar Stickeler</i>	

<b>D Therapie beim fortgeschrittenen Mammakarzinom</b> .....	255
11 Lokoregionäre Rezidive .....	255
<i>Ingo Bauerfeind</i>	
12 Fortgeschrittenes Mammakarzinom bei der Erstdiagnose .....	273
<i>Rachel Würstlein, Sophia Scharl, Annette Salterberg, Anton Scharl</i>	
13 Systemische Therapie bei endokrin empfindlichen Karzinomen .....	299
<i>Sibylle Loibl</i>	
14 Systemische Therapie bei endokrin nicht empfindlichen, HER2-positiven Karzinomen .....	327
<i>Fabienne Schochter, Joachim Bischoff, Jens Huober</i>	
15 Systemische Therapie bei endokrin nicht empfindlichen, HER2-negativen Karzinomen .....	347
<i>Oleg Gluz</i>	
<b>E Osteonkologie, supportive Maßnahmen und komplementäre Verfahren</b> .....	387
16 Osteonkologie .....	387
<i>Ingo J. Diel</i>	
17 Supportive Maßnahmen bei Therapie mit Zytostatika und zielgerichteten Substanzen ..	417
<i>Petra Ortner, Franziska Jahn, Rachel Würstlein</i>	
18 Komplementäre Verfahren in Prävention und Therapie .....	447
<i>Petra Voiß, Silke Lange, Kristina Hugen, Petra Klose, Anna E. Paul, Gustav Dobos, Sherko Kümmel</i>	
<b>Autorenverzeichnis</b> .....	477

# Zum Geleit

---



**Achim Wöckel**

Frauenklinik am Universitätsklinikum Würzburg

## Lieber Leser,

*Colloquium Senologie* gibt einen Überblick zu den aktuellen epidemiologischen, diagnostischen und therapeutischen Aspekten des Mammakarzinoms. Eine Fülle von einschlägigen Fachbüchern existiert bislang auf diesem medizinischen Fachgebiet, welches kontinuierlich einen enormen Wissenszuwachs erfährt. Von der Erstellung dieser konventionellen Lehrbücher bis zur Publikation vergehen jedoch meist mehrere Jahre. Demgegenüber stehen Leitlinien, die für den Senologen und gynäkologischen Onkologen heute unverzichtbar sind und die im Gegensatz zu Lehrbüchern aktuelles Wissen in kürzeren Überarbeitungszyklen wiedergeben. Die Herausgeber und auch der Großteil der Autoren dieser sechsten Auflage von *Colloquium Senologie* sind renommierte Experten auf dem Gebiet der Senologie und daher auch Mitglieder der Leitlinienkommissionen der AGO beziehungsweise der S3-Leitlinie und somit den Grundsätzen der „evidenzbasierten Medizin“ verpflichtet.

Konventionelle Lehrbücher und aktuelle Leitlinien geben jedoch seltener die kritische Diskussion der zugrunde liegenden Daten während des Erstellungsprozesses wieder, sondern konzentrieren sich auf die Vermittlung von konsentiertem Wissen.

*Colloquium Senologie* schließt hervorragend diese Lücke, erläutert im Kontext der aktuellen Lehrmeinung wichtige Studien sowie innovative Kongressbeiträge und diskutiert somit aktuellste Daten und Entwicklungen der Senologie umfassend und kritisch, bevor diese in Fachbüchern und Leitlinien Einzug halten.

Würzburg, im September 2017

Achim Wöckel

Frauenklinik am Universitätsklinikum Würzburg

Leitlinienkoordinator der S3-Leitlinie Mammakarzinom 2017



# Was uns wichtig ist

Einerseits ist Brustkrebs für jede Patientin nach wie vor eine existenzielle Bedrohung, andererseits waren die Chancen auf Heilung oder Chronifizierung der Erkrankung nie größer als heute. Die Herausgeber von *Colloquium Senologie* skizzieren wichtige Entwicklungen zur neoadjuvanten, adjuvanten und zur metastasierten Situation an dieser Stelle in kurzen persönlichen Statements.



**Michael Untch**  
HELIOS Klinikum Berlin-Buch

## „Deeskalation versus Eskalation“

### Was wichtig war in neoadjuvanter/adjuvanter Chemotherapie, zielgerichteter Therapie und operativer Versorgung

Das Motto sowohl der internationalen St.-Gallen-Konsensuskonferenz als auch der ASCO-Jahrestagung 2017 ist mit dem Begriffspaar Deeskalation–Eskalation zutreffend beschrieben. Im Sinne der Deeskalation ist die Rücknahme der Axilla-Operations-Radikalität sowohl bei der primären Versorgung als auch nach neoadjuvanter Therapie bereits Teil der AGO-Empfehlungen und der S3-Leitlinie 2017. Auch die Verkürzung der Strahlentherapie durch Hypofraktionierung ist mittlerweile Standard.

Die Eskalation der neoadjuvanten Chemotherapie bei Patientinnen mit aggressivem tripelnegativem Mammakarzinom hat in der GeparOcto-Studie der AGO-B/GBG zu einer sehr hohen Rate pathohistologischer Komplettremissionen geführt. Mit dieser Studie ist die Rolle des Carboplatin in der Therapie tripelnegativer Mammakarzinome gefestigt worden. Bestätigt wurde die Wirksamkeit von Platin bei TNBC-Patientinnen darüber hinaus durch die Brightness-Studie. Dagegen bringt der PARP-Inhibitor Velaparib für TNBC-Patientinnen keinen weiteren Benefit, wie sich bei der ASCO-Jahrestagung 2017 zeigte.

Auch die duale Blockade mit Trastuzumab plus Pertuzumab kann man als Eskalation verstehen. Die beim ASCO 2017 präsentierte und zeitgleich im *New England Journal of Medicine* publizierte APHINITY-Studie belegt einen positiven Effekt für die duale Blockade plus taxanhaltige Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab allein plus Chemotherapie. Allerdings beschränkt sich dieser Benefit im Wesentlichen auf Patientinnen mit nodalpositiven Tumoren.

Zum Thema Deeskalation versuchte die italienische Short-Her-Studie zu zeigen, dass eine nur 3-monatige Trastuzumabgabe der 12-monatigen nicht unterlegen ist. Um es klar zu sagen: Dieses Ziel wurde verfehlt. Allerdings war der Outcome-Unterschied letztlich gering. Für Länder mit limitierten ökonomischen Ressourcen könnte die Kurzzeittherapie deshalb ein Weg aus der „Kostenfalle“ sein.

Deeskalierend im Sinne der Kostenreduktion wurden in den letzten 12 Monaten auch 5 Studien mit biosimilarem Trastuzumab von verschiedenen Arbeitsgruppen vorgestellt. Die Rate pathohistologisch kompletter Remissionen war jeweils identisch, zum Teil sogar höher als bei der Therapie mit herkömmlichem Trastuzumab. Weitere Ergebnisse und nicht zuletzt die Zulassungsbehörden werden letztendlich über die „Markttauglichkeit“ von biosimilaren Antikörpern entscheiden.

Dass die Deeskalation bezüglich der Chemotherapie bei Patientinnen mit einem HER2-positiven, nodalnegativen und vergleichsweise kleinen (<2 cm) Mammakarzinom Sinn macht, zeigte die adjuvante Tolaney-Studie eindrucksvoll. Patientinnen, die lediglich 12 Wochen lang Paclitaxel und 1 Jahr lang Trastuzumab erhalten hatten, lebten nach median 7 Jahren zu deutlich mehr als 90% noch rezidivfrei.

Die Zukunft der eskalierenden Therapiestrategien liegt bei Checkpoint-Inhibitoren wie Atezolizumab, Durvalumab oder Pembrolizumab und auch bei PARP-Inhibitoren wie Olaparib und Talazoparib. Weltweit werden mit diesen Substanzen Studien sowohl bei Patientinnen mit metastasierten Karzinomen als auch im neoadjuvanten und adjuvanten Ansatz durchgeführt. Neue Erkenntnisse erhoffen wir uns deshalb von den neoadjuvanten Studien GeparNuevo, Olympia, Neo Immuno Boost oder Keynote.

Die wahrscheinlich 2018 mit ersten Ergebnissen aufwartende postneoadjuvante Katherine-B-Studie wird schließlich zeigen, inwieweit eine Therapieeskalation (Trastuzumab-Emtansin anstelle von Trastuzumab) bei Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom und residualem Tumor trotz optimaler Chemotherapie und Anti-HER2-Therapie Sinn macht. Eine ganz ähnliche Fragestellung untersucht die Penelope-B-Studie bei Patientinnen mit einem Luminal-B-Karzinom und residualem Tumor in der Brust und/oder in den Lymphknoten nach optimaler neoadjuvanter Therapie. Die endokrine Therapie wird im postneoadjuvanten experimentellen Arm durch den CDK4/6-Inhibitor Palbociclib ergänzt.

Apropos CDK4/6-Inhibitoren: Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib sind in der metastasierten Situation entweder bereits zugelassen oder stehen kurz davor. All diese Substanzen werden derzeit in mehreren adjuvanten Studien eingesetzt, unter anderem Pallas, Earlee I und Earlee II sowie Monarch.

Was also war wichtig in den vergangenen 12 Monaten? Wir werden bei Patientinnen mit vergleichsweise niedrigem Risiko unsere Anstrengungen zur Therapie-Deeskalation fortsetzen; unter anderem durch den intelligenten Einsatz von Biomarker-Systemen oder Multi-



gensignaturen. Patientinnen mit hohem Risiko, beispielsweise solche mit HER2-positiven oder tripelnegativen Tumoren oder mit residualem Tumor nach neoadjuvanter Therapie, werden dagegen von gezielter Therapieeskalation profitieren. CDK4/6-, PARP- und T-Zell-Checkpoint-Inhibitoren spielen in diesem Zusammenhang eine Hauptrolle.



**Christoph Thomssen**

Universitätsfrauenklinik am Universitätsklinikum Halle

## „Drug holidays und Reduktion von Nebenwirkungen“

### Fortschritte in der adjuvanten endokrinen Therapie

Ein Highlight zum Thema adjuvante endokrine Therapie war sicher die Auswertung der internationalen SOLE-Studie, einer IBCSG-Studie, an der auch viele deutsche Zentren teilgenommen hatten. Es sollte die aus Tiermodellen gewonnene Hypothese klinisch belegt werden, dass die intermittierende Gabe von Letrozol die Resistenzentwicklung verhindern kann. In der Untersuchung wurden Patientinnen, die schon 4 bis 6 Jahre endokrine Therapie abgeschlossen hatten, mit Letrozol für 5 Jahre weiterbehandelt – entweder kontinuierlich oder mit einmal jährlicher Unterbrechung für 3 Monate. Die Studie war im Ergebnis negativ, das heißt es konnte kein Unterschied zwischen den Therapiemodalitäten gezeigt werden. Für die klinische Praxis bedeutet dies, dass wir zwar keine effektivere Therapieoption gefunden haben, aber immerhin sicher sein können, dass eine Therapiepause (*Drug holidays*) gegebenenfalls großzügig und ohne Risiko akzeptiert werden kann.

Im Übrigen spiegeln die Zusammenfassungen (*Educational*s) sehr schön die aktuellen Therapieempfehlungen in anderen Ländern wider. Ganz oben auf der Agenda steht auch bei der endokrinen Therapie das Thema „Reduktion der Nebenwirkungen“. Diese sind bekannt und müssen mit den Patientinnen bei jeder Vorstellung offen besprochen werden, um die Therapie möglichst individuell gestalten zu können. Prudence Francis aus Melbourne brachte es auf den Punkt: „Die effektivste Therapie ist die mit der höchsten Therapieadhärenz.“

Es scheint weitestgehend Konsens zu sein, bei postmenopausalen Patientinnen mit Aromatasehemmern zu beginnen und diese je nach

Indikation und Toleranz für 2, 5 oder 10 Jahre fortzuführen oder gegebenenfalls auf Tamoxifen umzusetzen. Fünf Jahre endokrine Therapie bleibt Standard, die Verlängerung auf 10 bis 15 Jahre kann das Risiko für späte Ereignisse, vor allem für kontralaterale Zweitkarzinome, verringern. Tamoxifen bleibt für manche Patientinnen eine Alternative. Gründe können sein: Präferenz der Patientin, Nebenwirkungen, therapieresistente Osteopenie oder Osteoporose.

Bezüglich der Therapie mit knochenstabilisierenden Substanzen kann die Botschaft mitgenommen werden, dass bei postmenopausalen Patientinnen mit frühem Mammakarzinom die adjuvante Therapie mit Bisphosphonaten das Risiko von Knochenmetastasen senken und auch die Überlebenswahrscheinlichkeit leicht verbessern kann. Für Denosumab ist bisher nur sicher, dass die Frakturrate halbiert wird, für Überlebensdaten bedarf es noch längerer Beobachtung und confirmierender Daten. Da der absolute Nutzen aus diesen Therapien relativ gering ist, werden diese vor allem bei Patientinnen mit hohem Rückfallrisiko empfohlen.



**Nadia Harbeck**

Brustzentrum der Universität München

## „Brustkrebs wird immer mehr zur chronischen Erkrankung“

### Weiterer Fortschritt durch zielgerichtete Therapien

Im letzten Jahr haben wir weitere Fortschritte bei der zielgerichteten Therapie des metastasierten Mammakarzinoms erlebt. Für die Hormonrezeptor(HR)-positive, HER2-negative Erkrankung gibt es jetzt neben der alleinigen endokrinen Therapie drei zugelassene zielgerichtete Optionen, Exemestan mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus, seit Herbst 2016 den CDK4/6-Inhibitor Palbociclib in Kombination mit Aromatasehemmer oder Fulvestrant sowie seit kurzem mit Ribociclib auch den zweiten zugelassenen CDK4/6-Inhibitor. Bei der ASCO-Jahrestagung 2017 haben wir auch für die dritte Substanz, Abemaciclib, die erste positive Phase-III-Studie (MONARCH 2) gesehen. Beim ESMO 2017 wurde darüber hinaus die MONARCH-3-Studie präsentiert. In den USA ist die erste Zulassung für Abemaciclib bereits erteilt.

Unabhängig von der Therapielinie verbessern alle drei Substanzen in den Phase-III-Studien das progressionsfreie Überleben mit einer beeindruckenden *Hazard Ratio* von etwa 0,5 – dieser sehr starke und einheitliche Therapieeffekt gibt klinische Sicherheit. Inwieweit auch das Überleben durch die CDK4/6-Inhibitoren verbessert werden kann, müssen die endgültigen Analysen der Phase-III-Studien zeigen. Jedoch können auch heute schon Patientinnen mit metastasiertem HR-positivem/HER2-negativem Mammakarzinom durch die entsprechenden endokrin basierten Therapiesequenzen im Median bis zu 3 Jahre bei guter Lebensqualität auch ohne Chemotherapie behandelt werden.

Bei der ASCO-Jahrestagung 2017 haben wir die ersten Phase-III-Daten zu einem PARP-Inhibitor bei BRCA-Mutationsträgerinnen mit metastasierter Erkrankung gesehen. In der OlympiAD-Studie zeigte sich durch Olaparib unabhängig vom Subtyp annähernd eine Verdopplung des medianen progressionsfreien Überlebens (*Hazard Ratio* 0,58) gegenüber einer Monochemotherapie. Beim tripelnegativen metastasierten Karzinom verdichten sich die Daten für den Effekt einer Immuntherapie. In der Studie KEYNOTE 086 (ASCO 2017) zeigte sich für Pembrolizumab eine Ansprechrate von 23% in der Erstlinientherapie. In späteren Therapielinien lag die Ansprechrate für die Monotherapie unter 10%, jedoch hatten alle Patientinnen mit einem objektiven Ansprechen eine langandauernde Stabilisierung der Erkrankung für mindestens 1 Jahr. Diese Daten stimmen optimistisch für die Ergebnisse der weiteren aktuellen Immuntherapie-Studien. Derzeit laufen in Deutschland die Zulassungstudien für Immuntherapeutika wie Pembrolizumab und Atezolizumab gemeinsam mit Chemotherapie in der Erstlinientherapie beim tripelnegativen Karzinom.

Insgesamt zeigen sich beim metastasierten Mammakarzinom weitere Fortschritte durch zielgerichtete Therapien. Die Therapieführung wird immer personalisierter, aber auch komplexer und eine Studienteilnahme öffnet für Patientinnen die frühe Chance auf neue vielversprechende Medikamente.



## 1 Epidemiologie des Mammakarzinoms

JUTTA ENGEL, SIMONE SCHRODI, GABRIELE SCHUBERT-FRITSCHLE

- 1.1 **Epidemiologische Kenngrößen:  
Nationale und internationale Daten** \_\_\_\_ 9
- 1.2 **Inzidenz und Mortalität  
im zeitlichen Verlauf** \_\_\_\_ 12
- 1.3 **Klinisch-epidemiologische Daten  
aus dem Tumorregister München (TRM)** \_\_\_\_ 12
  - 1.3.1 Klinische Parameter \_\_\_\_ 13
  - 1.3.2 Rezidive im Krankheitsverlauf \_\_\_\_ 16
  - 1.3.3 Analysen zum Überleben \_\_\_\_ 18
- Literatur** \_\_\_\_ 24



## 1.1 Epidemiologische Kenngrößen: Nationale und internationale Daten

Das Mammakarzinom ist mit geschätzt 1,67 Millionen Neuerkrankungen im Jahr 2012 weltweit der häufigste bösartige Tumor der Frau, mehr als eine halbe Million Frauen sterben jährlich an dieser Erkrankung. Dies entspricht einer rohen Inzidenz von 47,8 pro 100 000 Frauen – altersstandardisiert nach Weltstandard (WS) sind es 43,1 – sowie einer rohen Mortalität von 14,9 pro 100 000 Frauen – altersstandardisiert nach WS 12,9 [2].

Der internationale Vergleich zeigt deutliche regionale Unterschiede [2]. In den Industrieländern (*more developed countries*) wird die rohe Inzidenz mit 123,2 pro 100 000 (WS 73,4) angegeben, während in den Entwicklungsländern (*less developed countries*) der Wert bei 30,9 pro 100 000 (WS 31,3) liegt. In der rohen Mortalität ist der Unterschied zwischen Industrie- und Entwicklungsländern wesentlich weniger ausgeprägt: Für die *more developed countries* beträgt die rohe Mortalität 30,9 pro 100 000 Frauen (WS 14,9), für die *less developed countries* 11,4 pro 100 000 Frauen (WS 11,5).

Bemerkenswert ist zudem die Situation in Südostasien: Die rohe Inzidenz liegt mit 35,3 pro 100 000 (WS 34,8) auf dem Niveau der *less developed countries*, die rohe Mortalität liegt mit 14,1 pro 100 000 (WS 14,1) im Bereich der Werte für die Industrieländer. Deutschland liegt laut der *International Agency for Research on Cancer* (IARC) mit einer rohen Inzidenz von 171,5 (WS 91,6) pro 100 000 Frauen zusammen mit Nordamerika an der Weltspitze, die altersstandardisierte Mortalität liegt bei 15,5 pro 100 000 und ist damit vergleichbar mit Nordamerika.

Details zur Situation weltweit finden sich auf der Website von *CANCER TODAY*, die Teil des GLOBOCAN-Projektes der IARC ist (<https://gco.iarc.fr/today/>).

Da in Deutschland gegenwärtig noch keine vollständige und flächendeckende Krebsregistrierung existiert, können Krebsinzidenzen auf nationaler Ebene bislang nur geschätzt werden. Zu beachten ist in diesem Zusammenhang, dass die Brustkrebsinzidenzen in den letzten Jahren unter anderem von zwei Faktoren beeinflusst ist.

- Zum einen hat die Veröffentlichung der Ergebnisse der Women's-Health-Initiative im Jahr 2002 [9] weltweit zu einem Rückgang der Verschreibung von Hormonen in den Wechseljahren (Hormonersatztherapie) geführt. Diese Reduktion wird auch in Deutschland für einen Rückgang der Inzidenzen verantwortlich gemacht.
- Zum anderen wurde in Deutschland ab dem Jahr 2005 das Mammographie-Screening nach europäischen Leitlinien aufgebaut. Derartige Programme führen in der gescreenten Gruppe zunächst zu einem Anstieg der Inzidenz [5].

---

### Fazit

Das Mammakarzinom ist der häufigste bösartige Tumor der Frau – weltweit und auch in Deutschland.

---

Damit existieren in Deutschland in den letzten Jahren zwei gegenläufige Tendenzen, deren Auswirkungen sich in der neuesten Schätzung des Robert-Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. bemerkbar machen. So lag die Zahl der Neuerkrankungen für invasiven Brustkrebs im Jahr 2009 noch bei 73 340 Frauen (Europastandard 125,6 pro 100 000) [8], während für 2013 nur noch 71 640 Neuerkrankungen (Europastandard 119,3 pro 100 000) angegeben wurden. Es bleibt abzuwarten, ob sich dieser Trend weiter fortsetzt.

Brustkrebs ist zudem die häufigste Krebstodesursache bei deutschen Frauen (vor Bronchialkarzinom, Darmkrebs, Pankreaskarzinom und Ovarialkarzinom). Im Jahr 2013 starben 17 853 Frauen aufgrund eines Mammakarzinoms. Bezogen auf die tumorbedingte Mortalität bei Frauen insgesamt entspricht das einem Anteil von 17,5%. Die altersstandardisierte Sterberate liegt bei 22,0 pro 100 000 [7].

Die 5-Jahres-Prävalenz – das ist die Zahl der zu einem gegebenen Zeitpunkt Lebenden, die innerhalb der 5 zurückliegenden Jahre an Krebs erkrankt sind – wird für Deutschland zum 31.12.2013 für das Mammakarzinom mit 315 740 Frauen angegeben [7]. *CANCER TODAY* gibt für die Welt eine 5-Jahres-Prävalenz von 6,23 Millionen Frauen an, für die Industrieländer 3,20 Millionen, für die Entwicklungsländer 3,03 Millionen Frauen [2].

Einige aktuell verfügbare epidemiologische Parameter für Deutschland sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Ergebnisse und Schätzungen beziehen sich ausschließlich auf Frauen und wurden aus verschiedenen Quellen zusammengetragen [7, 12].

**Tabelle 1:** Epidemiologische Basiszahlen (ICD-10 C50, inklusive DCO-Fälle\*). Zusammengestellt aus [7, 12].

Neuerkrankungen	Kollektiv	Kennzahlen
Geschätzte jährliche Neuerkrankungen in Deutschland <sup>a</sup> (absolut)	2013	71 640
Anteil an allen Krebsneuerkrankungen <sup>a</sup> (%)	2013	31,2
Rohe Inzidenz (Deutschland) <sup>a</sup> je 100 000 Frauen/Jahr	2013	174,0
Inzidenz (Deutschland) (ASR** Europastandard) <sup>a</sup> je 100 000 Frauen/Jahr	2013	119,3
Inzidenz (Deutschland) (ASR** Weltstandard) <sup>a</sup> je 100 000 Frauen/Jahr	2013	87,1
Rohe Inzidenz (TRM) <sup>b</sup> je 100 000 Frauen/Jahr	2013	161,7
Inzidenz (TRM) (ASR** Europastandard) <sup>b</sup> je 100 000 Frauen/Jahr	2013	117,5
Inzidenz (TRM) (ASR** Weltstandard) <sup>b</sup> je 100 000 Frauen/Jahr	2013	86,2



**Tabelle 1:** (Fortsetzung)

<b>Alter</b>		
Medianes Erkrankungsalter (Deutschland) <sup>a</sup> (Jahre)	2013	64,3
Medianes Erkrankungsalter (TRM) <sup>b</sup> (Jahre)	2013	64,4
Erkrankungsalter (10%-/90%-Perzentil <sup>***</sup> ) (TRM) <sup>b</sup> (Jahre)	2013	45,1/83,5
Medianes Sterbealter der tumorbedingt Verstorbenen (TRM) <sup>b</sup> (Jahre)	2013	74,3
<b>Überleben</b>		
5-Jahres-Überlebensrate (Deutschland) <sup>a</sup> (Gesamtüberleben/relatives Überleben) (%)	2011/2012	80/88
10-Jahres-Überlebensrate (Deutschland) <sup>a</sup> (Gesamtüberleben/relatives Überleben) (%)	2011/2012	65/82
5-Jahres-Überlebensrate (TRM) (Gesamtüberleben/relatives Überleben) <sup>b</sup> (%)	ab 1998	81/88
10-Jahres-Überlebensrate (TRM) (Gesamtüberleben/relatives Überleben) <sup>b</sup> (%)	ab 1998	67/79
<b>Sterbefälle</b>		
Sterbefälle an Brustkrebs in Deutschland <sup>a</sup> (absolut)	2013	17853
Anteil an allen weiblichen krebsbedingten Sterbefällen in Deutschland <sup>a</sup> (%)	2013	17,5
Rohe Mortalität (Deutschland) <sup>a</sup> je 100000 Frauen/Jahr	2013	43,4
Mortalitätsrate (Deutschland) (ASR <sup>**</sup> Europastandard) <sup>a</sup> je 100000 Frauen/Jahr	2013	22,0
Mortalitätsrate (Deutschland) (ASR <sup>**</sup> Weltstandard) <sup>a</sup> je 100000 Frauen/Jahr	2013	16,0
Rohe Mortalität (TRM) <sup>b</sup> je 100000 Frauen/Jahr	2013	54,0
Mortalitätsrate (TRM) (ASR <sup>**</sup> Europastandard) <sup>b</sup> je 100000 Frauen/Jahr	2013	31,1
Mortalitätsrate (TRM) (ASR <sup>**</sup> Weltstandard) <sup>b</sup> je 100000 Frauen/Jahr	2013	20,7

\* DCO *death certificate only* – Informationen stammen nur von der Todesbescheinigung.

\*\* ASR *age-standardised rate*.

\*\*\* Perzentile teilen die Verteilung in Prozent-Segmente auf. 10% der Patientinnen mit einem invasiven Mammakarzinom sind jünger als 45,1 Jahre, 10% sind älter als 83,5 Jahre.

a Robert Koch-Institut, Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 [7].

b Tumorregister München (TRM) [12].

Die rohe Inzidenz gibt die Anzahl von Neuerkrankungen an, die in einem Jahr pro 100 000 Frauen auftreten. Im beobachteten beziehungsweise Gesamtüberleben (*overall survival*) werden alle Sterbefälle berücksichtigt. Das relative Überleben berechnet sich aus dem Quotienten von beobachtetem (= Gesamtüberleben) und erwartetem Überleben als Schätzung für das tumorspezifische Überleben. Das erwartete Überleben beschreibt das Überleben in einer bezüglich Alter und Geschlecht identisch zusammengesetzten Kohorte der Normalbevölkerung.

## 1.2 Inzidenz und Mortalität im zeitlichen Verlauf

Die **Brustkrebsinzidenz** ist in Deutschland seit 1998 stetig angestiegen. Dieser Anstieg könnte allerdings (neben der Einführung des Mammographie-Screening-Programms) auch durch die zunehmend vollständige Dokumentation bedingt sein, sodass dieser Anstieg „nur“ eine bessere Krebsregistrierung widerspiegelt.

Seit dem Jahr 2009 ist die Brustkrebsinzidenz erstmals leicht rückläufig [6]. Eine Ursache für diesen Rückgang könnte ebenfalls wieder das Mammographie-Screening-Programm sein, das deutschlandweit ab 2005 implementiert wurde. Denn mit Einführung eines solchen Programms werden zusätzlich zu den symptomatisch auftretenden Tumoren Karzinome im asymptomatischen Stadium entdeckt, und dadurch steigt die Inzidenz zunächst an. In den Folgejahren sinkt die Neuerkrankungsrate dann allerdings wieder, denn die Tumoren, die zu diesem späteren Zeitpunkt symptomatisch geworden wären, wurden bereits frühzeitig entdeckt [5]. Eine weitere Ursache für den leichten Rückgang könnte auch, wie bereits erwähnt, die zunehmend zurückhaltende Anwendung der Hormonersatztherapie sein.

Die **Brustkrebs-Mortalitätsrate** ist in Deutschland seit Ende der 1990er-Jahre leicht rückläufig, was vor allem auf Verbesserungen bei der systemischen Therapie zurückgeführt wird [6]. Inwieweit das Mammographie-Screening zu einem weiteren Rückgang der Mortalität führt, kann frühestens 10 Jahre nach Implementierung des Programms, also ab 2015 evaluiert werden. Zum Vergleich: In den USA waren in den letzten 10 Jahren keine statistisch signifikanten Veränderungen bei Neuerkrankungs- oder Mortalitätsraten erkennbar [11].

---

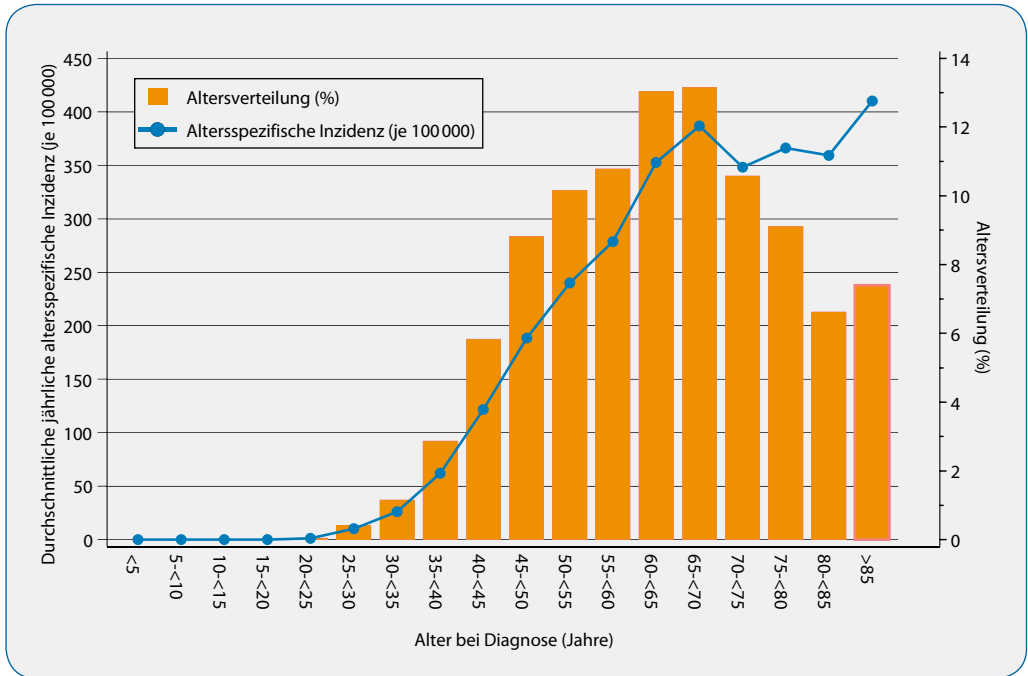
### Fazit

Die Inzidenz ist erstmalig seit 2009 leicht rückläufig, während die Mortalität bereits seit 2000 sinkt. Es bleibt abzuwarten, ob sich diese Trends fortsetzen.

---

## 1.3 Klinisch-epidemiologische Daten aus dem Tumorregister München (TRM)

Das Einzugsgebiet des TRM wurde nach seiner Gründung 1978 mehrfach erweitert und umfasst seit 2007 den gesamten Regierungsbezirk Oberbayern sowie Stadt und Landkreis Landshut mit derzeit insgesamt 4,8 Millionen Einwohnern [13]. Seit 1998 ist eine weitgehend vollzählige bevölkerungsbezogene Erfassung der Patientinnen erreicht und anerkannt [3]. Die folgenden Auswertungen beziehen sich daher auf Patientinnen mit einer Neuerkrankung ab 1998 (bis 2015) mit Wohnsitz im jeweiligen Einzugsgebiet des TRM. Da die Patientinnen-Kohorte des 5-Jahres-Kollektivs von 2011–2015 den derzeit besten epidemiologischen Stand darstellt, sind Angaben zu klinischen Charakteristika, Prognosefaktoren und Therapien für diesen Zeitraum ausgewiesen.



**Abbildung 1.** Altersverteilung bei Diagnosestellung und altersspezifische Inzidenz im Zeitraum 1998 bis 2015 für invasive Karzinome (inklusive DCO-Fälle, n=58 003). Adaptiert nach [12].

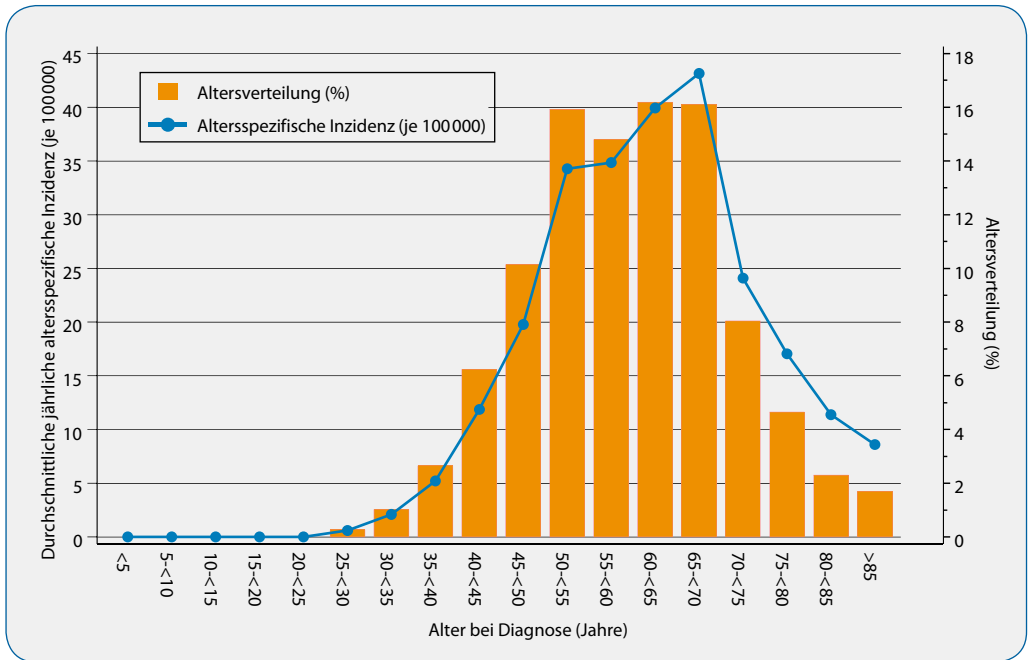
Die Abbildungen 1 und 2 zeigen – jeweils für invasive Karzinome und In-situ-Karzinome – die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (hier in 5-Jahres-Abständen), wie sie sich dem Kliniker im Versorgungsalltag darstellt (Balken). Sie ergibt für alle Patientinnen zusammen (invasive Karzinome und In-situ-Karzinome) mit einem Mittelwert von 63,4 Jahren, einem Median von 63,5 Jahren und einer Standardabweichung von 14,1 Jahren eine annähernd symmetrische Verteilung. Von der Altersverteilung zu unterscheiden ist die altersspezifische Inzidenz (gepunktete Linie), die das Erkrankungsrisiko beschreibt, und zwar jeweils bezogen auf 100 000 Frauen der entsprechenden Altersgruppe.

#### Fazit

Die altersspezifische Inzidenz beschreibt das Erkrankungsrisiko in den verschiedenen Altersgruppen. Eine Zunahme oder Abnahme in bestimmten Altersgruppen ist in den letzten Jahren nicht zu erkennen.

### 1.3.1 Klinische Parameter

Tabelle 2 gibt einen Überblick über Altersmittelwerte, den Anteil Lymphknoten-positiver Patientinnen, den Anteil von G3-, Hormonrezeptor-negativen, HER2-positiven Tumoren und den Anteil der primären Metastasierung (M1) in Abhängigkeit von der pT-Kategorie. Die pT-Verteilung ist mit einem Anteil von über 50% pT1-Tumoren relativ günstig.



**Abbildung 2.** Altersverteilung bei Diagnosestellung und altersspezifische Inzidenz im Zeitraum 1998 bis 2015 für In-situ-Karzinome (inklusive DCO-Fälle, n=5288). Adaptiert nach [12].

**Tabelle 2:** Anteil klassischer Prognosefaktoren in Abhängigkeit von der pT-Kategorie für die Jahrgangskohorten 2011–2015 (n=15988).

	pT-Kategorie (%)	Mittleres Alter (Jahre)	pN positiv (%)	G3 (%)	Hormonrezeptor-negativ (%)	HER2-positiv (3+) (%)	Primär M1 (%)
pTis	11,3	59,6	0,0	–	17,8	34,0	0,0
pT1	53,2	61,9	18,9	14,7	7,6	7,8	0,9
pT1a	3,9	60,4	6,1	7,4	8,6	10,6	1,0
pT1b	14,4	61,4	11,0	9,6	6,7	6,3	0,5
pT1c	34,9	62,2	23,6	17,7	7,9	8,1	1,0
pT2	28,6	65,5	43,9	30,8	12,1	11,5	4,2
pT3	4,2	68,4	68,0	33,5	12,4	12,7	11,7
pT4	2,7	76,5	73,2	46,0	13,6	12,3	27,7
Gesamt	100,0	63,3	27,4	21,7	10,3	10,0	2,9

## 2 Mammographie-Screening – Einschätzung der aktuellen Datenlage durch internationale Gremien – Stand 2017

SYLVIA H. HEYWANG-KÖBRUNNER, ASTRID HACKER, STEFAN SEDLACEK

### 2.1 Einleitung \_\_\_\_ 27

### 2.2 Aktuelle Ergebnisse und Empfehlungen anhand der Ergebnisse nationaler und internationaler Gremien \_\_\_\_ 28

2.2.1 *Independent UK Panel* \_\_\_\_ 28

2.2.2 *Cochrane Review* von 2013 \_\_\_\_ 29

2.2.3 *Swiss Medical Board* \_\_\_\_ 32

2.2.4 *Health Council of the Netherlands (HCNL)* \_\_\_\_ 33

2.2.5 *USPTF* \_\_\_\_ 33

2.2.6 *International Agency for Research on Cancer (IARC)*  
der WHO \_\_\_\_ 34

2.2.7 Entscheidungshilfe des deutschen Instituts für Qualitätssicherung  
und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) \_\_\_\_ 36

2.2.8 *American Cancer Society (ACS)* \_\_\_\_ 37

2.2.9 Aktualisierung der S3-Leitlinie 2017 \_\_\_\_ 37

### 2.3 Diskussion \_\_\_\_ 39

2.3.1 Internationale Bewertungen von Screening-Programmen \_\_\_\_ 39

2.3.2 Ergebnisse des deutschen Mammographie-Screening-  
Programms \_\_\_\_ 40

2.3.3 Früherkennung in Abhängigkeit vom Brustkrebsrisiko \_\_\_\_ 42

**Literatur** \_\_\_\_ 43



## 2.1 Einleitung

Basierend auf den großen randomisiert kontrollierten Studien, die vor über 30 Jahren durchgeführt wurden, ließ sich nachweisen, dass durch Mammographie-Screening die Brustkrebssterblichkeit gesenkt werden kann [20, 54]. Diese Ergebnisse wurden bis heute in allen Metaanalysen, inklusive denen von Screening-Kritikern, bestätigt [6, 11, 13, 19, 36, 39]. Für eingeladene versus nicht eingeladene Frauen beträgt die Mortalitätsreduktion für alle Altersgruppen nach diesen Metaanalysen circa 20% und für die Altersgruppe von 50–69 Jahren circa 23%.

Seit und mit Veröffentlichung der wiederkehrend Screening-kritischen *Cochrane Reviews* [11], einer Publikation des sogenannten *Swiss Medical Boards* sowie verschiedener Screening-kritischer, allerdings ebenfalls umstrittener Einzelveröffentlichungen mit zum Teil erheblicher Presse-Resonanz, folgten mehrere aktualisierte systematische Reviews zur Datenlage, und große nationale und internationale Gremien haben ihre Einschätzung zum Mammographie-Screening re-analysiert und aktualisiert.

Die Einschätzung der Ergebnisse der alten RCTs durch die verschiedenen Gremien, wie unter anderem das neutrale und unabhängige *UK Panel* [19] oder die WHO [54], sowie durch weitere systematische Reviews, hat sich gegenüber der bisherigen in neueren Arbeiten nicht wesentlich geändert [21, 24, 32, 33, 34, 39].

Während das Cochrane-Institut allerdings ausschließlich die alten RCTs als Grundlage für die Berechnung der Mortalitätsreduktion akzeptiert, werden bei Bewertung der Datenlage durch nationale und internationale Gremien zunehmend auch die umfassenden aktuelleren Daten aus anderen Studientypen mit berücksichtigt.

Dieses ist sinnvoll, da die jetzt etwa 30 Jahre alten RCTs weder Aussagen zur aktuellen Technologie noch zu weiteren Fortschritten in Diagnostik und Therapie ermöglichen, wodurch deren heutige Aussagekraft erheblich eingeschränkt ist.

Die wichtigsten Auswertungen basieren auf systematischen Reviews von inzidenzbasierten Kohortenstudien (IBM), welche als am besten geeigneter Studientyp eingeschätzt werden. Sie werden ergänzt durch Fall-Kontrollstudien. Trotz der fehlenden Möglichkeit RCTs durchzuführen, ist von einem hohen Evidenzlevel auszugehen, denn die vorliegenden systematischen Reviews wägen mögliche Bias-Faktoren bezüglich ihrer Ergebnis-Relevanz sorgfältig ab und überprüfen die Ergebnisse auch mit geeigneten modernen Korrekturverfahren. Wie sich zeigt, ergibt sich beim Vergleich der Ergebnisse aus verschiedenen nationalen Programmen und bei Anwendung verschiedener epidemiologischer Verfahren eine sehr gute Übereinstimmung.

Dabei gewinnen auch statistische Modellierungen an Bedeutung, die neben der Tumorgröße bei Entdeckung auch Tumorbiologie, Alters-

verteilung, ethnische Faktoren und gegebenenfalls Drüsengewebsdichte einbeziehen können. Es wird berichtet, dass eine Validierung dieser Modellierungen anhand der RCT-Daten die Realität inzwischen auch sehr gut abbilden konnte [5, 21, 24]. Die Bedeutung solcher Modellierungen dürfte zukünftig zunehmen, zumal nur hierdurch zeitnahe Outcome-Prognosen möglich erscheinen, angepasst an den immer rascheren Wandel von Technologie und Therapie.

Systematische Reviews, die die aktuellen Ergebnisse verschiedener nationaler Screening-Programme einbeziehen, wurden erstmalig von *Euroscreen* publiziert [4, 37, 41] und in Metaanalysen großer nationaler und internationaler Gremien wie dem *Health Council of the Netherlands* [13], der *International Agency of Research in Cancer* (IARC) und der WHO [21, 24] aufgegriffen. Ein vergleichbarer unabhängiger, systematischer Review [32, 49] liegt auch den aktualisierten Empfehlungen der *American Cancer Society* (ACS) zugrunde [38].

In Deutschland wurde vom IQWiG (Institut für Qualitätssicherung und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) zunächst ein sogenannter *Rapid Review* erstellt, der als Grundlage für weitere Diskussionen veröffentlicht wurde. Er basierte wie der *Cochrane Review* und der Review des *UK Panels* lediglich auf den Daten der alten RCTs. Nach öffentlicher Diskussion wurde jetzt eine Entscheidungshilfe für die eingeladene Frau verabschiedet. Sie fasst die Datenlage und eine aktualisierte Einschätzung neutraler, aber eher Screening-kritisch für die potenzielle Teilnehmerin zusammen [10].

Die aktualisierte S3-Leitlinie, die sich derzeit in Publikation befindet, berücksichtigt sowohl die Daten der RCTs wie auch Daten aktueller großer Studien und die aktuelle Bewertung durch internationale und nationale Gremien [25].

Im Folgenden wird ein Überblick gegeben über die aktualisierten Einschätzungen zum Screening durch nationale und internationale Gremien.

## 2.2 Aktuelle Ergebnisse und Empfehlungen anhand der Ergebnisse nationaler und internationaler Gremien

### 2.2.1 *Independent UK Panel*

Dieses multidisziplinär besetzte Gremium wurde von einem hoch anerkannten Epidemiologen geleitet [19]. Die Unabhängigkeit der anerkannten Experten wurde sichergestellt durch Ausschluss von Personen, die sich zuvor wissenschaftlich pro oder contra Screening festgelegt hatten. Das Gremium sah die Daten der RCTs weiterhin als sicherste Datenbasis für die Beurteilung der Mortalitätsreduktion an, räumte aber Probleme bezüglich der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die heutige



## 3 Pathologie, Prognose und Prädiktion

HANS H. KREIPE, MARCUS SCHMIDT

- 3.1 Einführung \_\_\_\_\_ 49**
- 3.2 Überblick – *State of the Art* \_\_\_\_\_ 49**
  - 3.2.1 Intrinsische Subtypen \_\_\_\_\_ 49
  - 3.2.2 Prädiktive Faktoren \_\_\_\_\_ 51
  - 3.2.3 Genexpressionsprofile \_\_\_\_\_ 53
  - 3.2.4 Invasionsfaktoren: Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivator/  
Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (uPA/PAI-1) \_\_\_\_\_ 57
- 3.3 Neue Entwicklungen \_\_\_\_\_ 57**
  - 3.3.1 Histologische Typisierung \_\_\_\_\_ 57
  - 3.3.2 Ki-67-Bestimmung durch digitale Bildanalyse \_\_\_\_\_ 58
  - 3.3.3 Disseminierte und/oder zirkulierende Tumorzellen  
beim Mammakarzinom \_\_\_\_\_ 58
  - 3.3.4 Genexpressionssignaturen \_\_\_\_\_ 61
  - 3.3.5 Tumorerfiltrierende Lymphozyten und Subtypisierung  
von Immunzellen \_\_\_\_\_ 63
- 3.4 Ausblick auf laufende Studien \_\_\_\_\_ 66**
- Literatur \_\_\_\_\_ 68**



## 3.1 Einführung

Die beeindruckenden Erfolge in der Behandlung des Mammakarzinoms sind nicht zuletzt an die Fortschritte der Pathologie geknüpft. Die histomorphologische Untersuchung bildet die Grundlage jeder Klassifizierung des Tumors hinsichtlich

- Typisierung,
- Graduierung und
- Ausbreitung.

Weiterentwicklungen der pathologischen Diagnostik betreffen vor allem zwei Themen:

- Präzisierung der Prognose und
- verbesserte Prädiktion der Wirksamkeit onkologischer Therapien.

## 3.2 Überblick – *State of the Art*

Neben der histologischen Typisierung in eine der 37 verschiedenen histologischen Formen invasiver Mammakarzinome [27] bildet die intrinsische Subtypenbestimmung eine zweite Säule der Klassifikation.

### 3.2.1 Intrinsische Subtypen

Intrinsische Subtypen des Mammakarzinoms wurden zwar auf der Grundlage von Genexpressionssignaturen respektive mRNA-Expressionsprofilen definiert, in der Praxis jedoch in der Regel anhand immunhistochemischer Algorithmen festgelegt [27] (Tab. 1, Abb. 1):

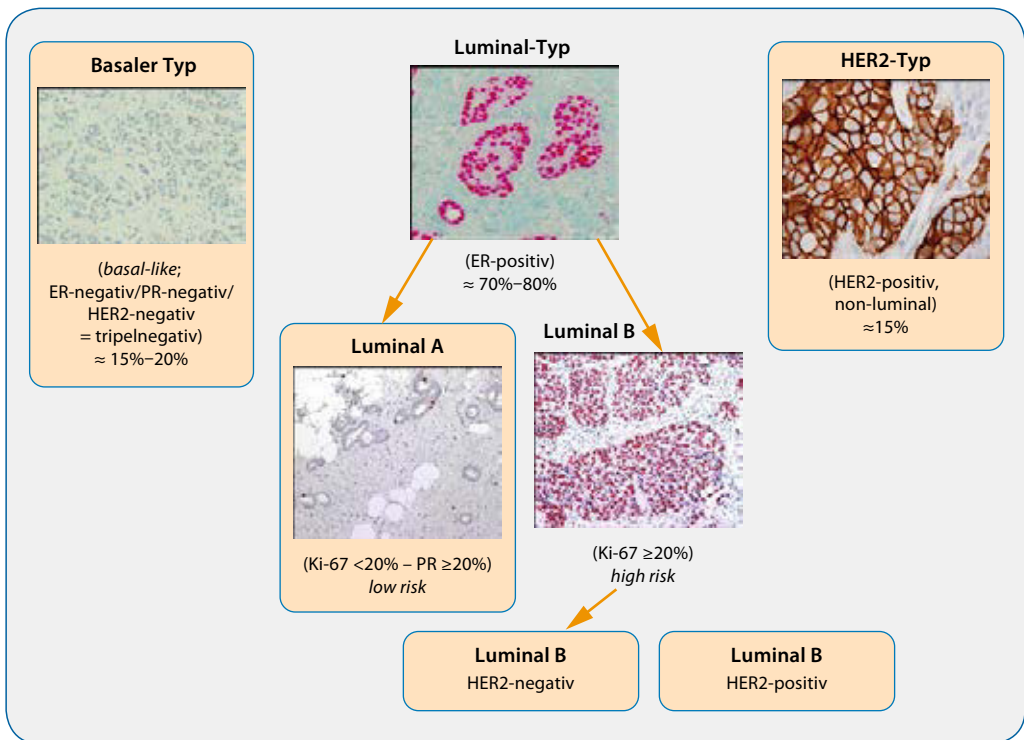
- **Luminal-A- und -B-Typen** sind Hormonrezeptor-positiv, unterscheiden sich klinisch im Rezidiv- beziehungsweise Metastasierungsrisiko. Luminal-B-Typen können HER2-positiv oder -negativ sein.
- Der **isolierte non-luminale HER2-Typ** zeichnet sich durch die Überexpression von HER2-Rezeptoren bei Hormonrezeptornegativität aus.
- Der **basal-like Hormonrezeptor- und HER2-negative Typ** ist in etwa 60%–80% der Fälle deckungsgleich mit **tripelnegativen Mammakarzinomen**.

Wichtig ist hervorzuheben, dass die angegebenen Grenzwerte für den Progesteronrezeptor und Ki-67 nicht einheitlich gehandhabt werden; beim St.-Gallen-Konsens 2015 waren 36% der Experten für einen Grenzwert von Ki-67 zwischen 20% und 29%; 20% waren der Meinung, dass Ki-67 überhaupt nicht für die Unterscheidung Luminal A versus Luminal B geeignet ist [47]. Festgehalten werden muss auch, dass die Klassifikation in intrinsische Subtypen nicht auf einer biologisch begründeten Ableitung aus potenziellen Vorläuferzellen beruht.

**Tabelle 1:** Immunhistochemische Charakterisierung der intrinsischen Subtypen des Mammakarzinoms.

	Luminal A	Luminal B HER2-negativ	Luminal B HER2-positiv	HER2 (non-luminal)	Tripelnegativ ( <i>basal-like</i> *)
ER	Positiv	Positiv	Positiv	Negativ	Negativ
PR	Positiv (≥20%)	Positiv/negativ	Positiv/negativ	Negativ	Negativ
HER2	Negativ	Negativ	Positiv	Positiv	Negativ
Ki-67	<20%	≥20%			
G	G1, G2	G2, G3	G2, G3	G2, G3	G1, G2, G3

ER Östrogenrezeptor, PR Progesteronrezeptor, HER2 humaner epidermaler Wachstumsfaktor 2, G Grading.  
 \*Die tripelnegativen und die *basal-like* Mammakarzinome sind nur in etwa 60%–80% deckungsgleich (siehe auch Kapitel 10).



**Abbildung 1.** Die intrinsischen Subtypen des Mammakarzinoms sind ursprünglich durch Genexpressionsprofile definiert, jedoch werden derzeit aus Praktikabilitätsgründen vor allem immunhistochemische Surrogatparameter, wie hier durch den St.-Gallen-Konsens, angewandt [17]. Dargestellt sind immunhistochemische Befunde der einzelnen Subtypen. Die für die Klassifizierung entscheidenden Befunde sind farbig hinterlegt.

Vielmehr stützt sie sich auf die auf die therapeutische Konsequenz ausgerichtete Kombination von prädiktiven und prognostischen Biomarkern.

### 3.2.2 Prädiktive Faktoren

Der Nachweis von Hormon- und HER2-Rezeptoren ist für das Ansprechen auf eine endokrine respektive eine gegen HER2 gerichtete Therapie prädiktiv und wird daher von der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) mit ++ empfohlen.

Solche **prädiktiven Faktoren** existieren in Bezug auf eine bestimmte Chemotherapie bislang noch nicht auf dem höchsten Evidenzlevel (s. unten).

Die Indikationsstellung für eine Chemotherapie erfolgt deshalb vor allem auf Grundlage prognostischer Marker. Ein geringes absolutes Risiko impliziert nur einen geringen absoluten Nutzen durch eine adjuvante Chemotherapie [34].

---

#### Fazit

Die Indikationsstellung für eine Chemotherapie erfolgt wegen fehlender prädiktiver Marker zumeist auf Grundlage prognostischer Marker und der intrinsischen Subtypen.

---

### Luminal A versus Luminal B: die Rolle von Ki-67

Mit den im klinischen Alltag eingesetzten traditionellen pathologischen, prognostischen und prädiktiven Parametern ist eine eindeutige Zuordnung der Mammakarzinome zu den intrinsischen Subtypen nicht in jedem Fall zu gewährleisten. Insbesondere die Abgrenzung der Subtypen Luminal A zu Luminal B stellt häufig ein Problem dar.

Wegen der überragenden tumorbiologischen Bedeutung der Proliferation kommt der immunhistochemische Proliferationsmarker **Ki-67** zum Einsatz. Trotz unterschiedlicher Handhabung zeigten retrospektive Studien einen reproduzierbaren, anwenderunabhängigen starken prognostischen Effekt [24]. Mehrere Studien zeigen für diesen Marker außerdem eine prädiktive Potenz im Hinblick auf die Art der Chemotherapie. In zwei unabhängigen Studien zeigte sich ein signifikant besserer Effekt von Taxanen ab einem Ki-67-Index von 20% [31, 33]. Auch für Ki-67 gilt, was bei den Genexpressionssignaturen weiter unten festzuhalten ist: Es handelt sich um einen kontinuierlichen Marker, bei dem aus praktischen Gründen Schwellenwerte angegeben werden müssen. Aufgrund dieser zwar evidenzbasierten, letzten Endes aber willkürlichen Schwellenwerte (zum Beispiel 20%) können biologisch eng benachbarte Tumoren in unterschiedliche Behandlungskategorien geraten. Der prognostische Effekt ist dem des *Recurrence Score* vergleichbar und mit einer praxistauglichen semiquantitativen Auswertung ebenso zu reproduzieren wie mit einer aufwendigeren Einzelzellzählung [16].

## Diagnostik des HER2-Typs: Neue Bewertungsregeln

Für die Diagnostik des **HER2-Typs** hat die AGO die in Tabelle 2 wiedergegebene Empfehlung herausgegeben, die geringfügig von den 2013 publizierten ASCO/CAP-Leitlinien abweicht [53].

Die Unterschiede zum traditionellen Auswerte-Algorithmus sind:

- Es gibt keinen unklaren Grenzbereich mehr bei der Ratio.
- Der unklare Grenzbereich ergibt sich aus  $\geq 4$  bis  $< 6$  HER2-Signalen in der In-situ-Hybridisierung.
- Weniger als 10% stark membrangefärbt gilt auch als 2+.
- Auch mit einer Ratio  $< 2$  kann ein Fall HER2+ sein, wenn  $\geq 6$  HER2-Signale vorliegen.

## Prädiktive Faktoren beim metastasierten Mammakarzinom

Die Expression von Hormonrezeptoren und der HER2-Status können sich mit der Metastasierung ändern, sodass die Empfehlung gilt, wenn möglich eine erneute Überprüfung am Metastasengewebe durchzuführen. Neu ist die Entdeckung, dass auch bei Östrogenrezeptor-Expression eine Resistenz gegenüber Aromataseinhibitoren bestehen kann, die durch eine aktivierende Mutation des Gens für den Östrogenrezeptor (ESR1) herbeigeführt wird [44] und die sich insbesondere unter einer

**Tabelle 2:** Bewertung der HER2-Analyse. Adaptiert nach [AGO].

Positiver HER2-Status	Grenzwertiger HER2-Status	Negativer HER2-Status
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Immunhistochemischer Score 3+ (gleichmäßige, starke, die gesamte Zellzirkumferenz erfassende Membranfärbung von <math>&gt;10\%</math> der invasiven Tumorzellen)</li> <li>- und/oder durchschnittliche HER2-Gen-Kopienzahl <math>\geq 6</math> pro Zellkern in mindestens 20 zusammenhängenden invasiven Tumorzellen</li> <li>- und/oder ISH/CISH-Ratio positiv: HER2/Chromosom-17-Quotient <math>\geq 2</math> in mindestens 20 zusammenhängenden invasiven Tumorzellen.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Immunhistochemischer Score 2+ (schwache bis mäßige oder ungleichmäßige, die gesamte Zellzirkumferenz erfassende* Membranfärbung von <math>&gt;10\%</math> der invasiven Tumorzellen oder starke, komplette Membranreaktion in <math>\leq 10\%</math> der invasiven Tumorzellen)</li> <li>- oder durchschnittliche HER2-Kopienzahl <math>\geq 4</math> bis <math>&lt; 6</math> pro Zellkern.</li> <li>- Bei grenzwertigem Testergebnis sind weitere diagnostische Maßnahmen zur Festlegung des HER2-Status erforderlich, was durch eine zusätzliche IHC, ISH und/oder Analyse einer anderen Gewebeprobe bewirkt werden kann.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Immunhistochemischer Score 0 und 1+ (keine Membranreaktion oder schwache, nicht die gesamte Zellzirkumferenz erfassende Membranfärbung von <math>&gt;10\%</math> der Tumorzellen)*</li> <li>- oder durchschnittliche HER2-Gen-Kopienzahl <math>&lt; 4</math> pro Zellkern</li> <li>- oder ISH-Ratio HER-2/Chromosom-17-Quotient <math>&lt; 2</math> bei <math>&lt; 4</math> HER2-Signalen.</li> </ul>
<p>* Bei einigen seltenen Fällen von mikropapillären und glandulär wachsenden Mammakarzinomen kann eine inkomplette, aber starke basolaterale U-förmige Membranfärbung vorliegen, die – obwohl inkomplett – mit einer HER2-Amplifikation einhergeht [22]. In diesen Fällen ist daher trotz inkompletter Färbung als 2+ zu kategorisieren und eine ISH (In-situ-Hybridisierung) vorzunehmen. (CISH chromogene In-situ-Hybridisierung)</p>		

antiöstrogenen Therapie entwickeln kann [39]. Der Anteil ESR1-mutierter metastasierter Mammakarzinome liegt bei etwa 15% [2, 39]. ESR1-mutierte metastasierte Mammakarzinome profitieren eher von einer Fulvestrant-Therapie [14].

### 3.2.3 Genexpressionsprofile

Genexpressionssignaturen zeigen die molekulare Heterogenität des Mammakarzinoms und ermöglichen eine Präzisierung der Zuordnung. Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) hat die folgenden, derzeit in Deutschland kommerziell verfügbaren Genexpressionssignaturen bewertet (Tab. 3):

- Oncotype DX® (*Recurrence Score*),
- EndoPredict®,
- Prosigna® (PAM50) und
- MammaPrint®.

Oncotype DX® (*Recurrence Score*), EndoPredict®, Prosigna® (PAM50) und MammaPrint® sind Signaturen der ersten Generation. Sie messen vor allem Östrogenrezeptor-regulierte und proliferationsassoziierte Gene. Sie haben deshalb die stärkste prognostische Aussagekraft bei Östrogenrezeptor-positiven Mammakarzinomen.

### Vergleich zwischen unterschiedlichen Multigentests

Im Rahmen der prospektiven OPTIMA-Prelim-Studie wurde die Klassifikation des Risikos sowie die Einteilung der molekularen Subtypen zwischen unterschiedlichen kommerziell erhältlichen Genexpressionstests (Oncotype DX®, Prosigna®, MammaPrint®, Blueprint®, MammaTyper®) miteinander verglichen [3]. In einem substanziellen Prozentsatz waren sowohl die Risikoeinteilung (60,6%) als auch die Klassifikation der molekularen Subtypen (40,7%) diskordant zwischen den untersuchten Tests. Ein Vergleich der prognostischen Aussagekraft zwischen den beiden Genexpressions-Assays Oncotype DX® und Prosigna® (PAM50) im Rahmen der TransATAC-Studie zeigte, dass der mittels PAM50 bestimmte Risikoscore ROR (*risk of recurrence*) mehr prognostische Informationen bei endokrin behandelten Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Tumor lieferte als der durch Oncotype DX® berechnete *Recurrence Score* (RS) [12]. Ein weiterer direkter Vergleich zweier Genexpressionssignaturen wurde ebenfalls im Rahmen der TransATAC-Studie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven/HER-2-negativen Tumoren durchgeführt [52]. EndoPredict® (EP) und

---

#### Fazit

Tabelle 3 zeigt den Einsatzbereich und die Evidenz für in Deutschland kommerziell erhältliche Genexpressionstests. Es muss berücksichtigt werden, dass die vorliegende prospektiv-retrospektive prognostische Evidenz nicht alle der in den ursprünglichen prospektiven Studien rekrutierten Patientinnen berücksichtigt. Unter Kenntnis dieser Einschränkungen und Limitationen empfiehlt die AGO den Einsatz der genannten Genexpressionssignaturen derzeit bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven und HER2-negativen Karzinomen, wenn alle anderen Kriterien keine Therapieentscheidung zulassen. Prospektive Evidenz für den prognostischen Wert eines Multigentests liegt zwischenzeitlich für Oncotype DX® und MammaPrint® vor. In diesem Kontext muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass die Nachsorge 5 Jahre übertreffen sollte, da speziell bei Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen ein substanzieller Anteil der Rückfälle später auftritt.

---

---

#### Fazit

Die Konkordanz unterschiedlicher Genexpressionssignaturen untereinander ist nur mäßig. Unterschiedliche Tests können bei der individuellen Patientin zu unterschiedlichen Risikoeinschätzungen führen. Die prognostische Genauigkeit von Genexpressionssignaturen wird durch die Hinzunahme von klinisch-pathologischen Parametern wie Tumorgröße und Nodalstatus gesteigert.

---

**Tabelle 3:** Charakterisierung kommerziell erhältlicher Genexpressionstests.

	Oncotype DX®	EndoPredict®	Prosigna® (PAM50)	MammaPrint®
<b>Hersteller</b>	GenomicHealth	Sividon	NanoString	Agendia
<b>Art des Assays</b>	21-gene recurrence score	11-gene assay	50-gene assay	70-gene assay
<b>Art des Gewebes</b>	Paraffingewebe	Paraffingewebe	Paraffingewebe	Paraffingewebe
<b>Technik</b>	qRT-PCR	qRT-PCR	qRT-PCR	DNA Microarrays
<b>Zentrallabor</b>	Ja	Nein	Nein	Ja
<b>Indikation und untersuchte Population</b>	Prognose N <sub>0-1</sub> ER+ HER2 +/-, endokrin behandelt; CMF beziehungsweise CEF	Prognose N <sub>0-1</sub> ER+ HER2-, endokrin behandelt; FEC ± Paclitaxel	Prognose N <sub>0-1</sub>	Prognose N <sub>0-1</sub>
<b>Analytische Validierung</b>	Ja	Ja	Ja	Ja
<b>Klinische Validierung</b>	Ja	Ja	Ja	Ja
<b>Prospektive Evidenz</b>	TAILORx [43] PlanB [16] RxPONDER (ausstehend) ADAPT (ausstehend)			MINDACT [15]
<b>CTS</b>	A	B	B	A
<b>LoE<sub>2009</sub></b>	I	I	I	I
<b>AGO-Empfehlung</b>	+* (N <sub>0/1</sub> ER+ HER2-, 5 Jahre)	+* (N <sub>0/1</sub> ER+ HER2-)	+* (N <sub>0/1</sub> ER+ HER2-)	+* (N <sub>0/1</sub> )

AGO Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie; CTS category of tumor marker studies; ER estrogen receptor; HER2 human epidermal growth factor receptor 2; LoE level of evidence; N node; qRT-PCR quantitative real time polymerase chain reaction.

\*Sollte nur bei ausgewählten Patientinnen angewandt werden, wenn alle anderen Kriterien keine Therapieentscheidung zulassen.

EPclin zeigten in dieser Studie eine größere prognostische Aussagekraft als der RS. Dieser Effekt war besonders stark bei nodalpositiven Tumoren und späten Metastasen. Diese Resultate unterstreichen die Wichtigkeit, neben Genexpressionsanalysen auch klinisch-pathologische Faktoren wie Tumorgöße und Nodalstatus zu berücksichtigen.

### Prospektive Evidenz kommerziell erhältlicher Multigentests beim Mammakarzinom

In einer prospektiven Untersuchung bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven und HER2-negativen Tumoren in der prospektiv-randomisierten PlanB-Studie konnten Gluz und Mitarbeiter zeigen,



## C Therapie beim frühen Mammakarzinom

---

# 7 Systemische Therapie: Luminal-A-Tumoren

CHRISTOPH THOMSEN

- 7.1 Definition der Zielgruppe \_\_\_\_ 147**
  - 7.1.1 Prognostische Kriterien \_\_\_\_ 147
  - 7.1.2 Prädiktive Faktoren \_\_\_\_ 149
- 7.2 Therapieadhärenz \_\_\_\_ 153**
- 7.3 Endokrine Therapie \_\_\_\_ 153**
  - 7.3.1 Prämenopausale Patientinnen \_\_\_\_ 153
  - 7.3.2 Postmenopausale Patientinnen \_\_\_\_ 160
- 7.4 Neoadjuvante endokrine Therapie \_\_\_\_ 166**
- 7.5 Pharmakogenetik/CYP2D6 \_\_\_\_ 167**
- 7.6 Nebenwirkungen der endokrinen Therapie \_\_\_\_ 168**
  - 7.6.1 Nebenwirkungen und Adhärenz \_\_\_\_ 168
  - 7.6.2 Alternativen bei Kontraindikationen gegen einzelne endokrine Substanzen \_\_\_\_ 168
- 7.7 Bisphosphonate, Denosumab \_\_\_\_ 169**
  - 7.7.1 Bisphosphonate \_\_\_\_ 169
  - 7.7.2 Denosumab \_\_\_\_ 170
- Literatur \_\_\_\_ 173**



## 7.1 Definition der Zielgruppe

Das Mammakarzinom ist eine heterogene Erkrankung. Viele Patientinnen haben eine sehr günstige Prognose und sind durch lokale Therapiemaßnahmen allein, das heißt durch Operation und Radiotherapie, kurativ und ausreichend behandelt. Diesen Patientinnen muss eine adjuvante Chemotherapie erspart bleiben.

**Hormonrezeptor-positiv, HER2-negativ Mammakarzinome** werden in Tumoren mit niedrigem (Luminal A, 25%–35% aller Patientinnen) und mit hohem (Luminal B) Rezidivrisiko unterschieden. Die Unterscheidung erfolgt ursprünglich mittels molekularbiologischer Methoden, in der klinischen Routine meist durch Immunhistochemie [25, 37, 46, 135, 153, 164]. Patientinnen mit nodalnegativen – und gegebenenfalls nodalpositiven – Luminal-A-Tumoren werden **adjuvant ausschließlich endokrin** behandelt. Die hier dargestellten Therapieprinzipien gelten grundsätzlich auch für Patientinnen mit endokrin sensitivem Mammakarzinom, die wegen eines erhöhten Rezidivrisikos (zum Beispiel Luminal-B, HER2-positiv, nodalpositiv) eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben.

Die **adjuvante endokrine Therapie** hat entscheidenden Anteil an der Verbesserung der Heilungsrate beim Brustkrebs. Ohne eine möglicherweise unzureichende Therapieadhärenz [169] und hypothetische individuelle Wirkungsunterschiede [76, 121, 140, 147] zu berücksichtigen, hat die adjuvante endokrine Therapie insgesamt bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom das kumulative Sterberisiko über 15 Jahre signifikant um mindestens ein Drittel gesenkt [52, 54]. Dieser Effekt ist unabhängig davon, ob eine adjuvante Chemotherapie gegeben wurde oder nicht.

### 7.1.1 Prognostische Kriterien

Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven Tumoren (ER-positiv und/oder PgR-positiv) müssen immer eine adjuvante endokrine Therapie erhalten, bei erhöhtem Rezidivrisiko zusätzlich auch eine adjuvante Chemotherapie (Kapitel 8, Luminal-B-Tumoren).

**Nodalnegative** Tumoren, die **ausschließlich endokrin behandelt** werden, müssen Hormonrezeptor-positiv sein (Luminal A) und sollten keine HER2-Überexpression aufweisen. Für ein **niedriges Rezidivrisiko** sprechen folgende Befunde [25, 45, 77, 88, 102, 132]:

- Stadium G1,
- niedriger Ki-67-Wert (vorgeschlagen wurde <14%),
- PgR-positiv (>20%),
- niedriger uPA/PAI-1-Wert (Femtelle®),
- niedriger Risikoscore eines Genexpressionstestes:
  - 2-Gene Breast Cancer Index (BCI®),
  - 11-Gene-Score EPclin (EndoPredict®),

- 70-Gene Breast Cancer Recurrence Assay (MammaPrint<sup>®</sup>, prospektive Daten),
- 4-Gen mRNA-Assay für HER2, ER (ESR1), PR und Ki-67 (MammaTyper<sup>®</sup>),
- 21-Gene-Recurrence Score (RS; Oncotype DX<sup>®</sup>, prospektive Daten),
- PAM50-Risk-of-Recurrence-Score (ROR)-Wert oder molekulare Einstufung als Luminal-A-Typ (Prosigna<sup>®</sup>).

Für die genannten Genexpressionsanalysen liegt inzwischen eine Reihe retrospektiver und teilweise auch prospektiver Analysen vor. Die vergleichende Analyse des gleichen Materials liefert allerdings signifikant unterschiedliche Ergebnisse [11], sodass ihr Einsatz gemäß den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) als Option für Fälle gesehen wird, bei denen durch andere Kriterien keine abschließende Therapieentscheidung gefällt werden kann [1, 151]. Wahrscheinlich sind auch viele Tumoren mit den Kriterien G2, T<2 cm, pN0 als Luminal-A-Tumoren einzustufen [164]. Auch der Progesteronrezeptor (PgR) kann in die Definition einbezogen werden [139].

Unklar ist die Situation bei Tumoren mit bis zu 3 **befallenen axillären Lymphknoten (pN1a)**. Neben *Grading*, HER2-Status und Proliferationsstatus können dabei

- der uPA/PAI-1-Wert (Femtelte<sup>®</sup>),
- niedriger Risikoscore eines Genexpressionstests:
  - 11-Gene-Score EPclin (EndoPredict<sup>®</sup>),
  - 70-Gene Breast Cancer Recurrence Assay (MammaPrint<sup>®</sup>),
  - 21-Gene-Recurrence Score (RS; Oncotype DX<sup>®</sup>),
  - PAM50-Risk-of-Recurrence-Score (ROR)-Wert oder molekulare Einstufung als Luminal-A-Typ (Prosigna<sup>®</sup>)

Hinweise zur Risikoeinschätzung geben [2, 46, 57, 70, 98, 99, 117]. Alle Datensets zeigen konsistent, dass die prognostische Bedeutung der genannten biologischen Charakterisierungen auch für Hormonrezeptor-positive, nodalpositive Tumoren gelten und dass Patientinnen mit niedrigem Lymphknotenbefall (zum Beispiel 1–2 tumorinfiltrierte axilläre Lymphknoten) ein sehr niedriges Rückfallrisiko (<10% nach 10 Jahren) unter alleiniger endokriner adjuvanter Therapie haben. Wenn keine weiteren Risikofaktoren vorliegen, können auch diese Patientinnen im Einzelfall rein endokrin behandelt werden.

Deutliche Hinweise auf die mangelnde Effektivität einer adjuvanter Chemotherapie bei nodalpositiven Luminal-A-Tumoren ergeben sich aus einer Re-Analyse der dänischen DBCG77B-Studie [126]. In der MINDACT-Studie waren nodalpositive Patientinnen (pN1a) aufgrund des MammaPrint<sup>®</sup>-Ergebnisses als *low-risk* eingestuft und randomisiert mit Chemotherapie oder alleiniger endokriner Therapie behandelt worden. In beiden Armen wurden günstige Verläufe beobachtet: Nach 5

Jahren waren im Chemotherapie-Arm 96,3% metastasenfrem, im Arm ohne Chemotherapie waren es 95,6%. Der Unterschied ist nicht signifikant: HR 0,88; 95%CI 0,42–1,82;  $p=0,724$  [23]. Kürzlich hat die Westdeutsche Studiengruppe die Daten ihrer PlanB-Studie vorgelegt, bei der nodalpositive Patientinnen mit 1–3 befallenen Lymphknoten (pN1a) und einem RS <12 (Oncotype DX®) die gleich günstige Prognose ohne Einsatz einer Taxan-haltigen adjuvanten Standardchemotherapie hatten wie Patientinnen mit nodalnegativer Erkrankung: Das 5-Jahres-DFS betrug 94% [127].

## 7.1.2 Prädiktive Faktoren

### Hormonrezeptor-Status und -Expressionshöhe

Voraussetzung für die Wirkung einer endokrinen Therapie ist die Expression von mindestens einem der beiden Sexualsteroidrezeptoren Östrogenrezeptor (ER) oder Progesteronrezeptor (PgR) [52].

Eine Hormonsensitivität wird angenommen, wenn in der immunohistochemischen Untersuchung des Östrogenrezeptors die Tumorzellen wenigstens zu 1% angefärbt sind. Die endokrine Sensitivität korreliert mit der Stärke der Rezeptorexpression [3, 4, 162]. Auch bei geringer Rezeptorexpression scheint jedoch eine Wirksamkeit – wenigstens von Tamoxifen – gegeben; eine adjuvante endokrine Therapie wird daher auch bei niedriger ER-Expression (1%–9%) empfohlen [1].

Aus den Daten des im Jahr 2011 publizierten *Oxford Overviews* zur adjuvanten Tamoxifentherapie über 5 Jahre ergibt sich ein Schwelleneffekt: Ab einer definierten ER-Konzentration (10 fmol/mg Protein) ist von einer Tamoxifenwirkung auszugehen, unter dieser Schwelle nicht [52]. Dem Konsensus von St. Gallen 2013 zufolge sollte daher bei niedriger Rezeptorexpression (ER oder PgR 1%–9% angefärbte Zellen) zusätzlich eine adjuvante Chemotherapie empfohlen werden [77]. Die Konsensuskonferenz von 2017 schlägt zu der Frage keine Änderung vor [71].

Obwohl die Effektivität von Tamoxifen gemäß den Ergebnissen des *Oxford Overviews* von der Expression des PgR unabhängig ist, gilt die **Bestimmung des PgR** dennoch weiter als Standard. Sie dient der Qualitätssicherung und hat vor allem prognostische und möglicherweise auch prädiktive Bedeutung. Bei fehlender PgR-Expression (ER-positiv, PgR-negativ) wird eine ungünstigere Prognose angenommen, nach St. Gallen werden die Tumoren als Luminal B klassifiziert [77].

Das Fehlen des Östrogenrezeptors bei PgR-Expression (ER-negativ, PgR-positiv) sollte Anlass geben, das Ergebnis der Immunhistochemie insgesamt zu hinterfragen [85, 142]. Im Zweifel ist eine adjuvante endokrine Therapie in dieser Situation indiziert.

## Menopausenstatus

Der Menopausenstatus ist ein obligat zu erhebender prädiktiver Faktor.

- **GnRH-Agonisten** sind nur wirksam bei **prämenopausalen** Patientinnen.
- **Aromatasehemmer** sind der Therapie **postmenopausaler** Patientinnen vorbehalten.
- **Tamoxifen** wirkt unabhängig vom Menopausenstatus.

Adaptiert nach den Leitlinien des *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) ist eine Frau postmenopausal, wenn [124]

- eine bilaterale Oophorektomie durchgeführt wurde oder
- sie 60 Jahre oder älter ist oder
- sie jünger als 60 Jahre ist und eine Amenorrhoe vorliegt, die seit mehr als 12 Monaten mit oder ohne Einfluss von Medikamenten (Tamoxifen, Chemotherapie) andauert, und postmenopausale FSH- und Östradiolspiegel vorliegen.

## Histologischer Typ

Patientinnen mit **invasiv-lobulärem** Karzinom profitieren vor allem von einer endokrinen Therapie. Eine adjuvante Chemotherapie erscheint nach einigen retrospektiven Analysen wenig effektiv [10, 95, 111, 115, 158]. Für die Therapieentscheidung bleiben aber auch bei lobulären Karzinomen die üblichen Prognosefaktoren von Bedeutung. Aromatasehemmer (Letrozol) erscheinen bei invasiv-lobulären Karzinomen signifikant wirksamer als Tamoxifen [119].

## HER2-Status

Die Überexpression oder Amplifikation von HER2 korreliert mit einem erhöhten Rezidivrisiko und Therapieresistenz, ist aber nicht zur Prädiktion eines geringeren Effekts einer adjuvanten endokrinen Therapie geeignet. Auch bei HER2-positiver Erkrankung mit ER- und/oder PgR-Expression soll grundsätzlich eine endokrine Therapie veranlasst werden (zum Beispiel im Anschluss an die adjuvante Chemotherapie in Verbindung mit Trastuzumab). Siehe dazu auch Kapitel 9, HER2-positive Karzinome.

## Axillärer Lymphknotenstatus

Von einer **erweiterten endokrinen adjuvanten Therapie** profitieren vor allem Patientinnen mit nodalpositiver Erkrankung. Formal kommt dem Nodalstatus damit eine prädiktive Bedeutung zu.

## Genexpressionsprofile – Allgemeines

Mit den kommerziell erhältlichen **Genexpressionsprofilen** (siehe oben) kann möglicherweise die Effektivität endokriner Therapien besser als mit den bisher etablierten durch den St.-Gallen-Konsensus festgelegten

klinisch-pathologischen Parametern abgeschätzt werden. Die prognostische Relevanz des *70-Gene Breast Cancer Recurrence Assays* (MammaPrint®) und des *21-Gene-Recurrence Score* (RS; Oncotype DX®) wurde inzwischen jeweils anhand retrospektiver und prospektiver Analysen ermittelt [23, 66, 155]. Die vermutete **Assoziation zwischen Testergebnis und dem Rezidivrisiko** wurde für beide Verfahren bestätigt. Beim **21-Gen RS** wird mittels arbiträr festgelegter **Schwellenwerte** unterschieden zwischen [132]

- niedrigem (<10% Rückfälle in 10 Jahren Nachbeobachtung bei 5 Jahren adjuvant Tamoxifen),
- intermediärem und
- hohem Rezidivrisiko.

Da dieser Score (RS) anhand Tamoxifen-behandelter Patientinnen untersucht wurde, sagt er vor allem etwas über die **Effektivität der endokrinen Therapie** in diesen Situationen und das verbleibende **Restrisiko** aus. Nur in einer Publikation wird auch die Prädiktion einer zytotoxischen Chemotherapie analysiert [133].

Ähnliches gilt für den **EndoPredict®-Test**, der in Deutschland und Österreich entwickelt wurde [61]. Mit weniger Genen als beim Oncotype-DX®-Test soll ein Niedrigrisikokollektiv unter den endokrin-empfindlichen Patientinnen und vor allem die adjuvante Effektivität endokriner Therapien für die untersuchten Tumoren vorhergesagt werden. Die Daten beruhen auf retrospektiven Analysen publizierter retrospektiver Studien zur endokrinen adjuvanten Therapie (ABCSG 6, ABCSG 8 [48, 61]) und zur adjuvanten Chemotherapie (GEICAM 9906, [116]).

Der **MammaPrint® Assay** ist mit einer prospektiven Studie validiert worden [23]. Insgesamt hatten 2142 von den 6693 rekrutierten Patientinnen diskordante Ergebnisse zwischen dem klinisch-pathologisch und dem genomisch ermittelten Rezidivrisiko. Diese Patientinnen wurden randomisiert entweder mit adjuvanter Chemotherapie behandelt oder nur endokrin beobachtet. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Chemotherapie und Beobachtung in Bezug auf 5-Jahres-DFS, 5-Jahres-DDFS und 5-Jahres-OS. Interessant ist, dass von 3356 Patientinnen mit klinisch-pathologisch hohem Rezidivrisiko immerhin 1550 (23,2%) ein genomisch niedriges Risiko hatten. Aufgrund fehlenden Benefits kann diesen Patientinnen die adjuvante Chemotherapie erspart werden. Limitierend für eine abschließende Interpretation der Studie ist die exzellente Prognose auch der Patientinnen mit „hohem“ Metastasenrisiko (5-Jahres-DDFS 94,7%).

Der **Prosigna®-Test** wurde vor allem durch retrospektive Analysen randomisierter Studien validiert (zum Beispiel NCIC MA.12; MA.5; MA.21; ABCSG 8; ATAC [26, 27, 41, 75, 109, 125, 138]). Mittels des *Risk of Recurrence Scores* (ROR) kann, ähnlich dem *Recurrence Score* (RS) bei Oncotype DX®, das Rezidivrisiko abgeschätzt werden. Zusätzlich kann dieser aus dem PAM50-Algorithmus abgeleitete Test auch die Zuordnung zu einem der Mammakarzinomtypen Luminal A, Lumi-

nal B, HER2-enriched und *basal-like* darstellen und dadurch zusätzliche Informationen zur Therapieentscheidung liefern [21, 46].

In einer vergleichenden Analyse eines Subkollektivs der ATAC-Studie (transATAC) hat die Studiengruppe kürzlich zeigen können, dass beim nodalnegativen Mammakarzinom alle untersuchten Genexpressionsprofile (BCI<sup>®</sup>, EPclin<sup>®</sup>, Oncotype DX<sup>®</sup>, Prosigna<sup>®</sup>), aber auch ein immunhistochemischer Score aus ER, PR, HER2, Ki-67 (IHC4) die Patientinnen mit einem sehr niedrigen Rezidivrisiko effektiv identifizieren können mit der Folge, dass mehr als der Hälfte eine adjuvante Chemotherapie erspart werden könnte [149].

Die AGO-Kommission Mamma hat dementsprechend eine bedingte Empfehlung für den Einsatz von Genexpressionsprofilen ausgesprochen. Sie sollen nur eingesetzt werden, wenn mit anderen Kriterien keine Therapieentscheidung herbeigeführt werden kann (AGO +). Weitere Aspekte zur Prädiktion der endokrinen Therapieeffektivität und zur Abgrenzung zwischen Niedrig- und Hochrisikorezeptor-positiven Tumoren werden in Kapitel 3 (Pathologie, Prognose, Prädiktion) besprochen [112, 154, 161].

### **Genexpressionsprofile – Spätes Rezidiv (late recurrences)**

Bei Hormonrezeptor-positiver Erkrankung tritt etwa die Hälfte aller Rezidive erst nach Ende der üblichen 5-jährigen adjuvanten endokrinen Therapie auf. Die **erweiterte endokrine adjuvante Therapie** (10 Jahre Tamoxifen beziehungsweise 5 Jahre Tamoxifen gefolgt von 5 Jahren Aromataseinhibitor) ist daher von großer therapeutischer Aktualität. Am meisten profitieren Patientinnen mit **nodalpositiven** Tumoren. Retrospektive Analysen zeigen eine prognostische Bedeutung der besprochenen Genexpressionsprofile für ein erhöhtes spätes Rezidivrisiko und leiten damit die Indikation für eine endokrine adjuvante Therapie über die üblichen 5 Jahre hinaus ab. Möglicherweise ist diese Aussage auch mithilfe der Expressionshöhe des Östrogenrezeptorgens *ESR1* allein möglich [47, 48, 49, 104, 148, 150].

In der oben genannten Analyse der transATAC-Studie hat auch herausgearbeitet werden können, dass insbesondere der Prosigna<sup>®</sup>-Test (PAM50, ROR), der BCI<sup>®</sup>-Test und der EPclin<sup>®</sup>-Score eine signifikante prognostische Aussage für das **Risiko später Rezidive** (zwischen dem 5.

und 10. Jahr nach Erstdiagnose) bei **nodalnegativen** Karzinomen treffen können [149]. Die Autoren ziehen daher den Schluss, dass diese Biomarker – im Gegensatz zu bisherigen Leitlinienempfehlungen – durchaus für die Indikationsstellung einer erweiterten endokrinen adjuvanten Therapie herangezogen werden sollten. Prospektive randomisierte Studien zur prädiktiven Bedeutung dieser Multiparametertests liegen nicht vor.

#### **Fazit**

Die auf Genexpressionsprofilen beruhenden Tests sollen nur eingesetzt werden, wenn mit anderen Kriterien keine Therapieentscheidung herbeigeführt werden kann. Möglicherweise können sie einen Hinweis auf den Nutzen einer erweiterten endokrinen adjuvanten Therapie (Therapie über 5 Jahre hinaus) geben.



## 7.2 Therapieadhärenz

In der adjuvanten endokrinen Therapie ist die Gefahr einer Nichteinnahme der empfohlenen Medikation besonders hoch. Fehlende Krankheitssymptome, daraus folgend mangelnde Krankheitseinsicht und auch relevante und andauernde Nebenwirkungen der endokrinen Therapie dürften dafür die Ursachen sein. Man nimmt an, dass 30%–50% der Patientinnen schon im ersten Jahr die indizierte Therapie nicht mehr konsequent einnehmen [86, 87, 89].

Wichtig ist – bei Arzt und Patientin – das Verständnis dafür, dass die fehlende Therapieadhärenz folgenreich sein kann. Das eigenständige Absetzen der Medikation führt nachweislich zu einer Verschlechterung der Überlebenswahrscheinlichkeit und der Heilungschancen [90]. Einfache Interventionen wie wiederholte Aufklärung über anonyme Informationsmaterialien führen nicht zu einer Verbesserung der Adhärenz [83, 86]. Wahrscheinlich sind die persönliche, empathische Beratung durch den Arzt und die spezialisierte „Brustschwester“ (*breast care nurse*) für eine Verbesserung der Therapieadhärenz entscheidend.

## 7.3 Endokrine Therapie

### 7.3.1 Prämenopausale Patientinnen

#### Standard

Therapiestandard in der prämenopausalen Situation mit niedrigem Rezidivrisiko ist die endokrine Therapie mit **Tamoxifen über 5 Jahre**. Diese Therapie ist hocheffektiv und reduziert die Mortalität relativ um etwa ein Drittel (kumulativ über 15 Jahre; [52]).

#### Ovarielle Suppression (GnRH-Agonisten) oder Ablation

Für die Diskussion einer ovariellen Suppression (*ovarian function suppression*; OFS) oder Ablation in der adjuvanten endokrinen Therapie der prämenopausalen Patientin sind verschiedene **Indikationen** zu unterscheiden:

- niedriges Rezidivrisiko (Luminal A; ohne adjuvante Chemotherapie),
- erhöhtes Rezidivrisiko (Luminal B; nach adjuvanter Chemotherapie),
- Kontraindikation von Tamoxifen,
- Ovarschutz unter Chemotherapie,
- risikoreduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie bei *BRCA*-Mutationen.

Für die ovarielle Suppression ohne adjuvante Chemotherapie als alleinige endokrine Maßnahme ist ein signifikanter Benefit in ähnlicher Größenordnung wie mit Tamoxifen belegt [54]. Nach den Daten des

Oxford-Überblicks verliert sich dieser Effekt in Kombination mit einer adjuvanten Chemotherapie. Die adjuvante Therapie mit Tamoxifen ist in ihrer Wirkung dagegen unabhängig von einer zusätzlichen adjuvanten Chemotherapie [52] und besser verträglich.

### Prospektive Studiendaten zur ovariellen Suppression

Hinweise für die Bedeutung der ovariellen Suppression (OFS) zusätzlich zur alleinigen Tamoxifen-Therapie ergeben sich aus der randomisiert-kontrollierten SOFT-Studie [64]. In dieser dreiarmligen Studie wurden die Daten von insgesamt 3047 prämenopausalen Patientinnen ausgewertet:

- Exemestan+OFS (n=1014) versus
- Tamoxifen+OFS (n=1018) versus
- Tamoxifen (n=1015).

Die OFS erfolgte mit Triptorelin. Eingeschlossen wurden

- Patientinnen, für die eine alleinige adjuvante Tamoxifen-Therapie ausreichend war (n=949), und
- Patientinnen, die auch nach adjuvanter Chemotherapie noch prämenopausal waren (n=1084).

Die Beobachtungszeit lag bei 67 Monaten im Median. Nach 5 Jahren waren im Tamoxifen-plus-OFS-Arm 86,6% krankheitsfrei, im Tamoxifen-Arm ohne OFS 84,7%, der Unterschied ist nicht signifikant. Im

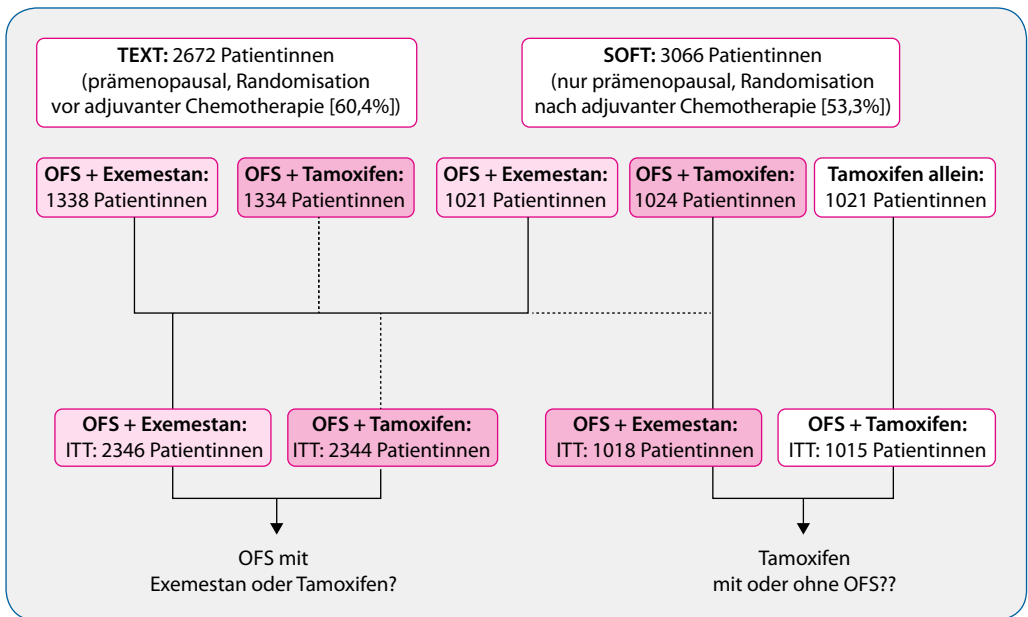


Abbildung 1. Studienarme und Fragestellungen in TEXT und SOFT. Adaptiert nach [64, 131].

# C Therapie beim frühen Mammakarzinom

---

## 8 Systemische Therapie: Luminal-B-Tumoren

NADIA HARBECK

- 8.1 Therapieentscheidungen \_\_\_\_\_ 187**
- 8.2 Indikationsstellung zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie \_\_\_\_\_ 188**
  - 8.2.1 Neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie \_\_\_\_\_ 188
  - 8.2.2 Nodalnegative und nodalpositive Tumoren \_\_\_\_\_ 189
- 8.3 Substanzen \_\_\_\_\_ 191**
  - 8.3.1 Anthrazykline \_\_\_\_\_ 191
  - 8.3.2 Taxane \_\_\_\_\_ 192
- 8.4 Therapieregime \_\_\_\_\_ 195**
  - 8.4.1 Therapiebeginn \_\_\_\_\_ 195
  - 8.4.2 Therapiedauer \_\_\_\_\_ 196
  - 8.4.3 Kombinations- oder Sequenztherapie \_\_\_\_\_ 196
  - 8.4.4 Dosisdichte beziehungsweise dosisintensivierte Therapie \_\_\_\_\_ 197
  - 8.4.5 Rolle zusätzlicher Substanzen \_\_\_\_\_ 198
- 8.5 Post-neoadjuvante Therapie \_\_\_\_\_ 199**
- 8.6 Supportivtherapie und Lifestyle bei (neo-)adjuvanter Chemotherapie \_\_\_\_\_ 201**
  - 8.6.1 Erythropoetin \_\_\_\_\_ 201
  - 8.6.2 Body-Mass-Index \_\_\_\_\_ 201

<b>8.7</b>	<b>Was ist neu? _____</b>	<b>202</b>
8.7.1	Anthrazyklin-freie Chemotherapie _____	202
8.7.2	Dosisdichte Chemotherapie _____	205
<b>8.8</b>	<b>Zu erwartende Entwicklungen _____</b>	<b>206</b>
	<b>Literatur _____</b>	<b>208</b>

## 8.1 Therapieentscheidungen

Beim Hormonrezeptor-positiven, endokrin-empfindlichen und HER2-negativen (luminaler Subtyp) primären Mammakarzinom ist die Indikation für eine adjuvante endokrine Therapie immer gegeben (Kap. 7 Luminal-A-Mammakarzinom).

Eine zusätzliche **Chemotherapie** (neoadjuvant oder adjuvant) ist immer dann indiziert, wenn das Rückfallrisiko groß genug ist, um die eventuell auftretenden schweren Nebenwirkungen zu rechtfertigen. Dies ist in der Regel bei Luminal-B-Tumoren der Fall (Abb. 1).

In diesem Kapitel wird die Chemotherapie beim primären HER2-negativen Luminal-B-Mammakarzinom dargestellt. Die Gruppe der endokrin empfindlichen **und** HER2-positiven Tumoren wird in Kapitel 9 abgehandelt.

Leider wurden viele der bisher vorliegenden Studien zur Chemotherapie beim primären Mammakarzinom bei unselektierten Patientenkollektiven durchgeführt, sodass viele der in diesem Unterkapitel getroffenen Aussagen unabhängig vom molekularen Subtyp sind oder auf retrospektiven Subgruppenanalysen beruhen.

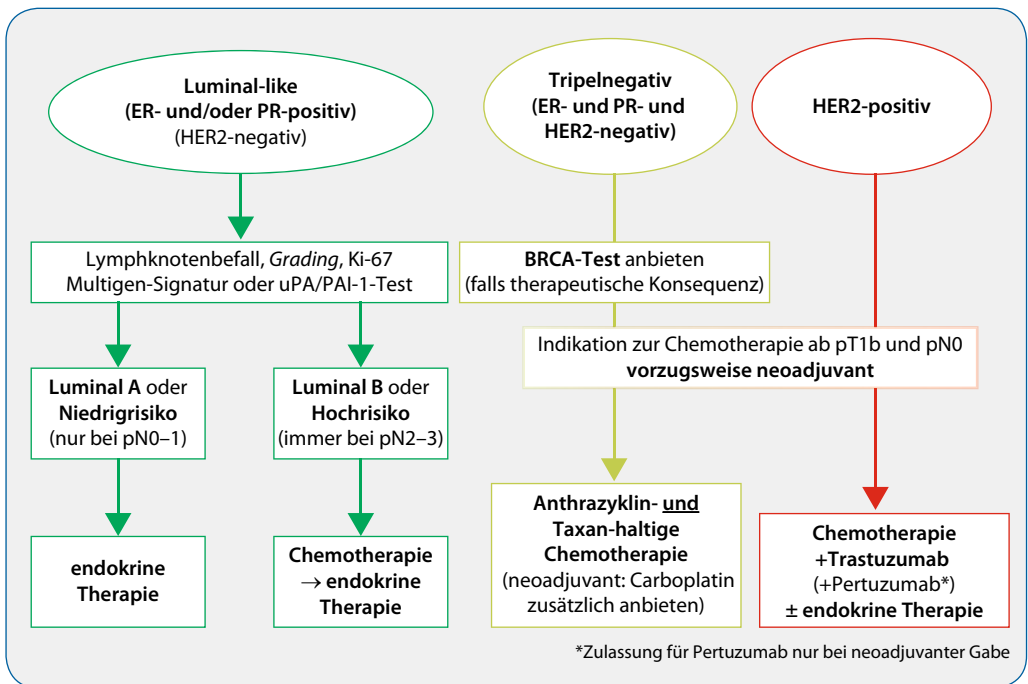


Abbildung 1. Therapieentscheidungen beim primären Mammakarzinom. Adaptiert nach [26].

## 8.2 Indikationsstellung zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie

Eine moderne adjuvante Chemotherapie reduziert die Mortalität beim primären Mammakarzinom um etwa ein Drittel [13]. Wenn die Indikation gegeben ist, kann die Chemotherapie mit den gleichen Regimen

- präoperativ (neoadjuvant) oder
  - postoperativ (adjuvant)
- durchgeführt werden [3].

Erstmals wurde vom St.-Gallen-Konsensus 2011 die Indikationsstellung zur Therapie beim frühen Mammakarzinom anhand der **molekularen Subtypen** vorgeschlagen [24]. 2017 wurde erneut bestätigt, dass die immunhistochemische Einteilung unter Einbeziehung der folgenden Parameter helfen kann, diese Subtypen im klinischen Alltag zu identifizieren [23]:

- Östrogenrezeptor (ER),
- Progesteronrezeptor (PgR),
- *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2) und
- Ki-67.

Eine eindeutige **Indikation zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie** besteht nach St.-Gallen-Konsens unter anderem vor allem bei Luminal-B-Tumoren, das heißt bei Hormonrezeptor-positiven Tumoren mit hoher Proliferationsrate, sowie bei Karzinomen mit 4 und mehr befallenen Lymphknoten [23]. Die differenzierte Indikationsstellung zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie anhand der molekularen beziehungsweise immunhistochemischen Subtypen wird seit 2012 auch von der AGO empfohlen [3].

### Fazit

Die Indikationsstellung zu einer (neo-)adjuvanten Chemotherapie erfolgt heute nicht mehr allein aufgrund klinisch-pathologischer Parameter, sondern zusätzlich auf Basis der molekularen Subtypen.

### 8.2.1 Neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie

Die strenge Trennung zwischen neoadjuvanter und adjuvanter Chemotherapie wird zunehmend aufgehoben. Liegt eine Tumorbilogie vor, bei der einerseits das Erreichen einer histopathologischen Komplettremission (*pathologic complete response*, pCR) nach Standardtherapie sehr stark mit exzellenten Heilungschancen und andererseits das Nichterreichen einer pCR mit deutlich schlechteren Überlebenschancen assoziiert ist, so wird heute unabhängig von der Tumorgroße eine neoadjuvante Therapie empfohlen [3]. Das ist insbesondere bei HER2-positiven und gleichzeitig Hormonrezeptor-negativen sowie bei tripelnegativen Tumoren der Fall [9]. Diese Vorgehensweise ermöglicht postoperativ eine entsprechende Aufklärung der Patientin und gegebenenfalls bei Nichterreichen einer pCR auch eine weitere Therapiemöglichkeit beziehungsweise die Teilnahme an einer Studie.

Dieser unmittelbare Zusammenhang ist bei Luminal-B-Tumoren nicht zweifelsfrei gegeben [9, 53]. Daher spielen hier andere Faktoren eine wichtige Rolle bei der Entscheidung zur neoadjuvanten beziehungsweise adjuvanten Verabreichungsweise. Dazu gehören

- Tumorgöße,
- geplantes Operationsverfahren sowie
- Patientenpräferenz.

Hier muss betont werden, dass sich die Indikation für eine neoadjuvante Chemotherapie nicht von der für eine adjuvante Chemotherapie unterscheidet. Das heißt die Tumorgöße allein rechtfertigt bei luminalen Tumoren keine neoadjuvante Chemotherapie ausschließlich mit dem Ziel der verbesserten Operabilität.

Die lokale Kontrolle ist unabhängig vom Zeitpunkt der Chemotherapie [39].

Die **Indikation zu einer (neo-)adjuvanten** Chemotherapie ist gemäß aktueller S3-Leitlinie 2017 [4] sowie AGO-Empfehlungen 2017 [3] gegeben bei:

- tripelnegativen Tumoren (TNBC) ab Tumorstadium pT1b pN0,
- HER2-positiven Tumoren ab Tumorstadium pT1b pN0,
- Luminal-B-Tumoren mit folgenden Charakteristika:
  - nodalpositiv mit >3 befallenen Lymphknoten,
  - nodalnegativ beziehungsweise nodalpositiv mit 1–3 befallenen Lymphknoten und aggressiver Tumorbiologie:
    - Grading G3,
    - hoher Ki-67-Wert,
    - hohes Risiko im uPA/PAI-1-Test,
    - Hochrisiko-Multigentest: zum Beispiel MammaPrint®/Blueprint®, Oncotype DX®, EndoPredict® oder Prosigna® (sofern etablierte Faktoren keine eindeutige Indikationsstellung zulassen),
- junger Patientin (<35 Jahre) und aggressiver Tumorbiologie.

---

#### Fazit

Standardtherapie bei Luminal-Tumoren (endokrin-empfindlich, HER2-negativ) ist die **adjuvante endokrine Therapie**. Bei Luminal-B-Tumoren besteht in der Regel aufgrund der hohen Proliferationsrate die Indikation für eine **zusätzliche (neo-)adjuvante Chemotherapie**. Eine neoadjuvante Chemotherapie ist nur beim Vorliegen einer sicheren Chemotherapie-Indikation (das heißt auch für die adjuvante Situation) indiziert.

---

### 8.2.2 Nodalnegative und nodalpositive Tumoren

Bei **nodalnegativen endokrin-empfindlichen Luminal-Tumoren** sollten zusätzliche evidenzbasierte Kriterien zur Frage der Differenzierung zwischen Luminal-A- und -B-Tumoren herangezogen werden, bevor eine Indikation zur Chemotherapie gestellt wird. Dies trifft auch auf **nodalpositive Luminal-Tumoren mit einem geringen Nodalbefall** (1–3 befallene Lymphknoten) zu.

Das 10-Jahres-Langzeit-Follow-up der prospektiven **Chemo-NO-Studie** validiert die prognostische und prädiktive Bedeutung von **uPA/PAI-1** für nodalnegative Karzinome auf höchstem Evidenzniveau [25].

## **D Therapie beim fortgeschrittenen Mammakarzinom**

---

### **13 Systemische Therapie bei endokrin empfindlichen Karzinomen**

SIBYLLE LOIBL

- 13.1 Einführung \_\_\_\_ 301**
- 13.2 Histologie \_\_\_\_ 301**
- 13.3 HER2-negativer, metastasierter Brustkrebs  
der prämenopausalen Patientin \_\_\_\_ 302**
- 13.4 HER2-negativer, metastasierter Brustkrebs  
der postmenopausalen Patientin \_\_\_\_ 303**
  - 13.4.1 Alleinige endokrine Therapie \_\_\_\_ 303
  - 13.4.2 Kombination zielgerichteter Therapien – Everolimus \_\_\_\_ 305
  - 13.4.3 Kombination zielgerichteter Therapien –  
PI3-Kinase-Hemmer \_\_\_\_ 309
  - 13.4.4 Kombination zielgerichteter Therapien – Bevacizumab \_\_\_\_ 311
  - 13.4.5 Kombination zielgerichteter Therapien –  
Cyclin-abhängige Kinasen \_\_\_\_ 312
- 13.5 ER-positiver, HER2-positiver, metastasierter Brustkrebs \_\_\_\_ 319**
- Literatur \_\_\_\_ 321**




Mit „++“ Empfehlung  
in den AGO-Leitlinien 2017<sup>1</sup>

## IBRANCE® - MIT VEREINTEN KRÄFTEN DIE PERSPEKTIVE ÄNDERN

Beim HR+/HER2- lokal fortgeschrittenen  
oder metastasierten Mammakarzinom.<sup>2</sup>

In der Erstlinie mit IBRANCE® +  
Aromatase-Inhibitor mehr erreichen:<sup>2-4</sup>

- > 2 Jahre mPFS in der Erstlinie<sup>3</sup>
- Konsistente Wirksamkeit in  
allen Subgruppen<sup>3</sup>
- 1x  täglich<sup>2</sup>
- Allgemein gut verträglich<sup>3,4</sup>
- Erhalt der Lebensqualität<sup>4</sup>

**REFERENZEN:** 1. Empfehlung der AGO Kommission Mamma, Diagnose und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs 2017. 2. IBRANCE® Fachinformation März 2017. 3. Finn RS, et al. N Engl J Med. 2016;375:1925-36. 4. Rugo HS, et al. ESMO Congress Copenhagen 2016. #225PD.

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation.

**ibrance® 75 mg Hartkapseln; ibrance® 100 mg Hartkapseln; ibrance® 125 mg Hartkapseln;** Wirkstoff: Palbociclib. **Zusammensetzung:** Wirkstoff: 1 Hartkps. enth. 75 mg/ 100 mg/ 125 mg Palbociclib. Sonst. Bestandteile: **Kapselinhalt:** mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. **Kapselhülle:** Gelatine, Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172), Titandioxid (E 171). **Druckfarbe:** Schellack, Titandioxid (E 171), Ammoniaklösung (28 %ige Lösung), Propylenglycol, Simeticon. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandl. v. Hormonrezeptor (HR)-pos., humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-neg. lokal fortgeschr. od. metastasiertem Brustkrebs, in Komb. m. e. Aromatasehemmer od. in Komb. m. Fulvestrant b. Frauen, die zuvor e. endokrine Ther. erhielten. B. prä- od. perimenopausalen Frauen, sollte d. endokrine Ther. m. e. LHRH-Agonisten komb. werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichk.; gg. d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestandt.; Die Anw. v. Produkt., die Johanniskraut enthalten. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Infektionen, Neutropenie (Neutropenie, Neutrophilenzahl vermindert), Leukopenie (Leukopenie, Leukozytenzahl vermindert), Anämie (Anämie, Hämoglobin erniedrigt, Hämatokrit vermindert), Thrombozytopenie (Thrombozytopenie, Thrombozytenzahl vermindert), Appetit, Stomatitis (Stomatitis aphthosa, Cheilitis, Glossitis, Glossodynie, Mundulzeration, Schleimhautentzünd.), Mundschmerzen, Beschwerden im Oropharynx, Schmerzen im Oropharynx, Stomatitis), Übelk., Diarrhö, Erbrechen, Ausschlag (Ausschlag, Ausschlag makulo-papulös, Ausschlag m. Juckreiz, Ausschlag erythematös, Ausschlag papulös, Dermatitis, Dermatitis acneiform, toxischer Hautausschlag), Alopezie; *Häufig:* febrile Neutropenie, Dysgeusie; verschwommenes Sehen, verstärkte Tränensekretion, trockene Auge, Epistaxis, trockene Haut, Asthenie, Pyrexie; ALT erhöht, AST erhöht. **Warnhinweise:** Enthält Lactose. Weitere Informationen s. Fach- u. Gebrauchsinformation. **Abgabestatus:** Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Limited, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Vereinigtes Königreich. **Repräsentant in Deutschland:** PFIZER PHARMA GmbH, Linkstr. 10, 10785 Berlin. **Stand:** November 2016.

## 13.1 Einführung

Die endokrine Therapie bleibt die Therapie der ersten Wahl für das metastasierte Mammakarzinom bei Hormonrezeptor-positiver, HER2-negativer Erkrankung. Da sich der Rezeptorstatus (Hormonrezeptoren und HER2-Status) geändert haben kann, wird empfohlen, eine Biopsie der metastasierten Läsion durchzuführen. Weitere Vorteile der histologischen Untersuchung der Metastase sind die definitive Sicherung der Karzinometastase und der Ausschluss eines Zweitkarzinoms, was weitreichende therapeutische Konsequenzen haben kann. Neben den Standardmarkern können Mutationen im Tumor bestimmt werden (siehe unten).

Der Menopausenstatus, die Art der vorausgegangenen Therapie, das Zeitintervall zwischen Ende der Primärtherapie und Diagnose der Metastasierung sowie eventuell noch vorhandene Nebenwirkungen der vorangegangenen Therapie und Symptome der Metastasen bestimmen die Auswahl der Therapie. Insgesamt erhält circa 1/3 der Patientinnen keine endokrine Therapie als Erstlinientherapie. 61% der Patientinnen steigen in der Zweitlinientherapie auf die Chemotherapie um und 7% in der dritten Linie. Dies zeigt, dass viele Patientinnen zwar eine endokrine Erstlinientherapie erhalten, aber bereits in der zweiten Linie fast alle Patientinnen mit einer Chemotherapie behandelt werden [3].

## 13.2 Histologie

Wann immer möglich, sollte eine Gewebeprobe der Metastase untersucht werden. Die Diskordanzrate zwischen Primärtumor und Metastase variiert abhängig vom untersuchten Faktor. Die Diskordanzraten betragen für den ER-Status 20% (95%CI 16%–35%), für den PR-Status 33% (95%CI 29%–38%) und für den HER2-Status 8% (95%CI 6%–10%) [6]. Aufwendige Charakterisierungen der Mammakarzinome mit neuen Hochdurchsatzverfahren (*high throughput technologies*) haben zur Aufsplitterung in immer kleinere Gruppen geführt, die bislang jedoch keine therapeutische Relevanz haben. Zunehmend mehr Studien werden aber nur bei Patientinnen durchgeführt, bei denen im Tumor bestimmte molekulare Veränderungen nachweisbar sind: Die Therapie erfolgt dann zum Beispiel mit Substanzen, die den Phosphatidylinositol-3-Kinase-Signalweg (PI3K-Signalweg) attackieren (siehe unten, Abb. 2) oder nur bei Tumoren, die auf einer Veränderung des FGFR (*Fibroblast Related Growth Factor Receptor*) beruhen. Da diese Mutationen zum Teil selten sind (PI3K circa 50% der Hormonrezeptor-positiven Karzinome; HER2-negativ und FGFR 1/2 circa 10%) [9], werden je Gruppe immer weniger Patientinnen mit den neuen Substanzen behandelt. Daher ist es notwendig, dezentral Biopsien am Tumorgewebe durchzuführen und diese dann zentral untersuchen zu lassen, um die Patientinnen entsprechenden Studienprogrammen zuweisen zu können.

In der französischen **Safir-Studie** wurde in einer bewundernswerten Anstrengung erstmals gezeigt, wie solche Programme funktionieren [2]. Von 423 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom ließ sich bei 407 Gewebe entnehmen, das in knapp 70% auch mit Sequenzierungstechniken untersucht werden konnte. Bei der Hälfte aller Patientinnen (n=195) wurde eine Mutation nachgewiesen, die grundsätzlich zu behandeln ist: 25% *PI3KCA*, 10% *CCDN* (Cyclin-Kinase) und 13% *FGFR1*. Bei insgesamt 39% (n=111) wurde eine seltene Mutation (<5%) entdeckt, darunter *FGFR2*, *EGFR*, *Akt2*, *IGFR1*. Danach wurden 13% (n=55) der Patientinnen einer personalisierten Therapie zugeführt.

Ein weiteres Beispiel ist die **AURORA-Studie** der BIG (*Breast International Group*; [www.bigagainstbreastcancer.org](http://www.bigagainstbreastcancer.org)), in der zentrale Tumor- und Blutuntersuchungen an Metastasen von 1000 Patientinnen gesammelt und untersucht werden sollen, mit dem Ziel, diese Patientinnen dann entsprechenden Therapiestudien zuweisen zu können. Auch die Franzosen haben mit SAFIR 2 ein neues hochmodernes Studienkonzept aufgelegt, in dem Metastasen untersucht und die Patientinnen je nach gefundener Veränderung einer bestimmten Therapie zugewiesen werden.

Eine weitere vielversprechende Technologie ist die Untersuchung von Mutationen im *ESR1*-Gen und im *PIK3CA*-Gen, die im Tumor, aber

#### Fazit

Die Biopsie der Metastase, sofern technisch möglich, dient nicht mehr nur dem Ausschluss eines Zweitkarzinoms und der Überprüfung des Rezeptorstatus, sondern auch dem Nachweis von Mutationen mittels neuer Hochdurchsatzverfahren. Auf deren Basis kann eine Therapiezuordnung derzeit jedoch nur im Rahmen von Studien erfolgen.

Kommerzielle Anbieter dieser Technologien locken mit dem Versprechen, die individuelle Therapie zu finden. Noch ist dieses Vorgehen jedoch klinischen Studien vorbehalten. Die Detektion von Mutationen in zirkulierender Tumor-DNA ist zwar noch nicht reif für den klinischen Einsatz, aber mit einer verbesserten und breiter verfügbaren Technik könnte sich das in Zukunft ändern.

auch in der zirkulierenden Tumor-DNA bestimmt werden können. Die Mutation in *ESR1* wird fast ausschließlich im metastasierten Tumorgewebe gefunden [52, 56]. Die Mutationsrate liegt zwischen 20% und 30%. Eine Untersuchung an Patientinnen aus der **SoFEA Studie** [34] zeigt, dass bei Patientinnen mit fortgeschrittenem metastasiertem Mammakarzinom und einer *ESR1*-Mutation in der Zweitlinie das progressionsfreie Überleben signifikant verlängert ist, wenn sie Fulvestrant anstelle von Exemestan erhielten [27]. Bei Patientinnen ohne *ESR1*-Mutation in der zirkulierenden Tumor-DNA ergab sich für die beiden Therapien kein Unterschied im PFS. Sollten die Untersuchungen bestätigt werden, könnte dies einen Einfluss auf die endokrine Therapieentscheidung haben. Palbociclib wirkt allerdings unabhängig von *ESR1*-Mutationen.

### 13.3 HER2-negativer, metastasierter Brustkrebs der prämenopausalen Patientin

Generell sind die endokrinen therapeutischen Möglichkeiten für die prämenopausale Patientin mit Hormonrezeptor-positivem metastasiertem Mammakarzinom geringer, da diese bisher entweder aus den Studien ausgeschlossen waren oder keine separaten Studien für die entsprechenden Kombinationen vorlagen.

Bei prämenopausalen Patientinnen konnte bereits in älteren Studien gezeigt werden, dass die Kombination von Tamoxifen und einem Gonadotropin-Analogen (GnRHa) der Tamoxifen-Monotherapie überlegen ist. Die Kombination GnRHa plus Aromatasehemmer (AI) steht als weitere Möglichkeit zur Verfügung. In einer aktuelleren Studie mit 14 Patientinnen wurde 1 GnRHa plus 1 Aromatasehemmer als Zweitlinientherapie untersucht. Die mediane Zeit bis zur Progression betrug 11 Monate [54].

In der PALOMA-3-Studie schließlich, die erstmals das Kollektiv der prämenopausalen Patientinnen mit in die Studie einbezogen hat, wurden prämenopausale Frauen mit der Kombination Fulvestrant (500mg) plus GnRHa behandelt [39] (siehe 13.4.5).

---

#### Fazit

Diverse Untersuchungen zeigen, dass die Kombination eines GnRH-Analogons mit einem Aromatasehemmer gefolgt von GnRH-Analogen plus Fulvestrant für die prämenopausale Patientin mit metastasiertem Mammakarzinom eine mögliche endokrine Therapiesequenz nach Vorbehandlung mit Tamoxifen plus/ohne GnRH darstellt. Eine weitere Möglichkeit wird die Gabe von Palbociclib plus Fulvestrant und GnRH-Analogen sein.

---

## 13.4 HER2-negativer, metastasierter Brustkrebs der postmenopausalen Patientin

### 13.4.1 Alleinige endokrine Therapie

Bei postmenopausalen Patientinnen gibt es mehrere endokrine Therapieoptionen, die je nach Vorbehandlung, krankheitsfreiem Intervall und Begleiterkrankungen zum Einsatz kommen können.

Die Aromatasehemmer und Fulvestrant bleiben die wichtigsten endokrinen Therapien in der Erst- und Zweitlinientherapie des metastasierten Mammakarzinoms. Die Standarddosierung von Fulvestrant beträgt basierend auf der CONFIRM-Studie 500 mg [20]. Eine aktualisierte Analyse der **FIRST-Studie**, einer randomisierten Phase-II-Studie, zeigt eine signifikante Überlegenheit für Fulvestrant 500 mg im Vergleich zu Anastrozol. Das Gesamtüberleben konnte von 48,4 Monate auf 54,1 Monate verlängert werden (HR 0,7; 95%CI 0,50–0,98; p=0,041) [24] (Tab. 1).

Interessant im Vergleich zu älteren Studien zur Erstlinientherapie des metastasierten Mammakarzinoms ist die Zeit bis zur Progression unter einer Therapie mit Aromatasehemmern der dritten Generation. Mittlerweile beträgt diese circa 14 Monate, während sie in den Zulassungsstudien noch mit etwa 6 Monaten angegeben war. Die konfirmatorische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie **FALCON** bei mBC-Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie zeigte in der ersten Linie ein statistisch signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben von absolut knapp 4 Monaten für die Fulvestranttherapie. In den Subgruppen profitierten vor allem Patientinnen ohne viszerale Metastasen von der Fulvestranttherapie, während es bei den viszeral metastasierten Patientinnen keinen Unterschied gab [49].

**Tabelle 1:** Vergleich der FALCON-Studie mit Phase-II/III-Studien zur Erstlinientherapie in Form einer endokrinen Monotherapie bei metastasiertem Mammakarzinom: progressionsfreies Überleben.

	Bonneterre et al. <i>Cancer</i> 2001 (n=1021) [15]		Mouridsen et al. <i>J Clin Oncol</i> 2001 (n=916) [44]		Paridaens et al. <i>J Clin Oncol</i> 2008 (n=371) [45]		Ellis et al. <i>J Clin Oncol</i> 2015 (n=205) [24]		FALCON-Studie; Robertson et al. <i>Lancet</i> 2016 (n=462) [49]	
	Tam	Ana	Tam	Let	Tam	Exe	Ana	F500	Ana	F500
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate)	7,0	8,5	6,0	9,4	5,8	9,9	13,1	23,4	13,8	16,6

*Tam* Tamoxifen, *Ana* Anastrozol, *Let* Letrozol, *Exe* Exemestan, *F500* Fulvestrant

Die Kombination von Fulvestrant und einem Aromatasehemmer hat sich nicht durchgesetzt, da nur in der US-amerikanischen FACT-Studie eine Verbesserung mit der Kombination gezeigt werden konnte [14]. Die **SoFEA-Studie** untersuchte nach nicht-steroidalem Aromatasehemmer in der Zweitlinientherapie Fulvestrant 250 mg plus Anastrozol im Vergleich zu Fulvestrant 250 mg alleine und Exemestan alleine. Fulvestrant 250 mg plus Anastrozol war so gut wie Fulvestrant 250 mg alleine und dieses wiederum so gut wie Exemestan [40]. Die Dosierung von Fulvestrant ist hierbei extrem wichtig, da nicht alle Studien die heutige Standarddosierung von 500 mg verwenden [42].

Da direkte Vergleiche der besten endokrinen Therapie nach einem nicht-steroidalem Aromatasehemmer fehlen, wurde eine sogenannte Netzwerkanalyse durchgeführt. Sieben Studien sind in diese Arbeit eingeflossen. Ein indirekter Vergleich zwischen der Kombination Exemestan und Everolimus im Vergleich zu Fulvestrant nach Aromatasehemmer-Vorbehandlung zeigt, dass durch die Kombination Exemestan plus Everolimus das Risiko eines Progresses um 45% im Vergleich zu 500 mg und um 53% im Vergleich zu 250 mg Fulvestrant gesenkt werden konnte [8] (Tab. 2).

Neue endokrin wirksame Substanzen, die den Androgenrezeptor beziehungsweise die Produktion von Androgenen angreifen, werden derzeit auch beim tripelnegativen Mammakarzinom entwickelt. Mehrere Substanzen befinden sich derzeit in frühen Phasen der klinischen Untersuchung.

**Abirateron** ist ein CYP17-Inhibitor und hemmt die Bildung von Androgenen. Das Medikament hat bereits eine Zulassung für das metastasierte Prostatakarzinom [19]. Auch beim Mammakarzinom könnte diese Substanz Potenzial haben, da circa 20% der sogenannten tripelnegativen Karzinome (siehe auch Kap. 10, Kap. 15) den Androgenrezeptor (AR) exprimieren [36]. In einer Studie des *Memorial Sloan Kettering Cancer Centre* in New York wurde das Prinzip bereits mit