

34. Brustkrebs-Konferenz in San Antonio, Texas:

PIK3CA, mTOR und weitere Geheimrezepte von Brustkrebs

Von Dr. Ralph Wirtz/Ursula Goldmann-Posch

Auf der 34. Brustkrebs-Konferenz, die soeben in San Antonio, Texas, zu Ende ging, kristallisierten sich einige Fortschritte im Kampf gegen Brustkrebs heraus, die wir Ihnen hier – noch ganz frisch und in aller Kürze – mitteilen möchten.

Fortschritte in der Behandlung:

Die großen Fortschritte in der Therapie und Diagnostik von Brustkrebs bezogen sich in San Antonio – entsprechend dem allgemeinen Trend zur Individualisierung von Brustkrebs als eigenständige Bilder einer ganz persönlichen Erkrankung – auf die Behandlungen als „Gesamtpaket“, das in der Lage ist, ganz bestimmte Untergruppen zu erreichen. Wie soll das bewerkstelligt werden?

- 1) Durch das doppelte Blockieren der inzwischen sattem bekannten HER2-Empfangsantennen (*HER2-Rezeptoren*) mit Hilfe von zwei Antikörpern (*Trastuzumab & Pertuzumab*). Dadurch ergibt sich eine verlängerte krankheitsfreie Überlebenszeit (PFD *Progressiv Free Disease*) bei lokal fortgeschrittenem und metastasiertem, HER2 positivem Brustkrebs (siehe CLEOPATRA-Studie in der Phase III; Baselga et al NEJM 2011; Abstract #S5-5). Dabei handelte es sich vor allem um Patientinnen, die nicht mit Trastuzumab vorbehandelt wurden und zudem nur in 50 Prozent der Fälle eine Chemotherapie erhalten hatten.
- 2) Die doppelte Blockade der Empfangsantennen für Östrogen (*Östrogenrezeptor*) durch den Aromatasehemmer Anastrozol (Letrozole) und durch den Östrogenantennen-Killer Fulvestrant ist wirksamer als die alleinige Gabe von Anastrozol (SWOG S0226 Phase III Studie; Mehta et al. Abstract#S1-1). Dabei stellt sich heraus, dass dieser „Stereo-Hormon-Block“ insbesondere bei Patientinnen ohne vorangegangene Tamoxifen-Therapie besonders effektiv ist.
- 3) Die Unterdrückung des Östrogenrezeptors im Brustkrebsgewebe mit dem Aromatasehemmer Exemestan und die gleichzeitige Blockade des Anheizers für Brustkrebszellen mit dem Namen *mTOR* ist einer alleinigen Gabe von Exemestan bei fortgeschrittenen, Patientinnen nach den Wechseljahren vorzuziehen (BOLERO-II Phase III Studie; Hortobagyi et al. Abstract#S3-7).
- 4) Die einmalige Gabe des Geschlechtshormons *Progestin* als retardierte Dauerformulierung verlängert bei sogenannten „Luminalen Tumoren“, also bei Brustkrebs-Typen, die hormonabhängig und langsam wachsend sind, sei es das krankheitsfreie, sei es das und Gesamtüberleben von Frauen mit Brustkrebs (Badwe et al. JCO2011).
- 5) Die gleichzeitige Gabe von Chemotherapie und einer *anti-hormonellen* Behandlung ist einer hintereinander abfolgenden Therapie (*sequentielle Gabe*) überlegen (EBCCTG Metaanalyse 2011)

Fortschritte in der Diagnostik:

- 1) Der Wechsel in der chemotherapeutischen Behandlung auf die Zellgiftkombination Capecitabine (Xeloda) + Vinorelbin (Navelbine) nach anfänglichem Nicht-Ansprechen einer Patientin auf die Standard-Chemotherapie mit einer eibenhaltigen und anthrazyklinhaltigen Chemotherapie (TAC) - verlängert bei Patientinnen mit dem molekularen Brustkrebs-Bild „Luminaler Tumor“ das *Gesamtüberleben* deutlich. Gleichzeitig ist in dieser Untergruppe die Tatsache, ob der Brustkrebs bei einer präoperativen Behandlung komplett verschwindet oder weniger, nicht aussagekräftig. Umgekehrt zeigte sich der Therapiewechsel bei HER2-positiven-Brustkrebsen und Triple-Negativen-Tumoren in diesem Behandlungsschema ohne jeglichen Überlebensvorteil. In diesen Untergruppen blieb das Ansprechen oder nicht Ansprechen von prognostischer Bedeutung. (GeparTrio Studie, von Minckwitz et al. Abstract#S3-2).
- 2) Gerade bei Frauen mit kleinen Brustkrebsen (*T1N0 Tumoren*) erweisen sich die nach „*molekularen Visitenkarten*“ eingeteilten, kleinen Tumore von großer Bedeutung. Einmal zur Risikoabschätzung (Ravdin et al) und dann zur Abschätzung der Notwendigkeit einer Strahlentherapie bei (Fyles et al. Abstract S2-2). In dieser Untergruppe haben Brustkrebse mit dem „molekularen Prädikat“ *Luminal A Tumore* die besten Aussichten und haben zudem keinen deutlichen Vorteil durch eine zusätzliche Bestrahlung.
- 3) Die Dolmetscher-Gen-Botschaft (*mRNA-Expression*) des sehr häufig in Brustkrebsgewebe vorhandenen *Androgenrezeptors* (eine Empfänger-Antenne für das Geschlechtshormon Androgen) konnte als neues Behandlungs-Ziel besonders bei Dreifach Negativen Brustkrebses (Triple Negative Tumore) und als Risikofaktor für eine spätere Metastasierung bei sogenannten *Luminalen Tumoren* in Klinischen Studien bestätigt werden. Gleichzeitig ist die Höhe der ausgeschiedenen Eiweiss-Stoffe einer *mRNA-Expression* von *Östrogen* bei gleichzeitig vorhandener Neigung zu einer hohen Zellteilungsaktivität (*Proliferation*) für das Auftreten später Metastasierungen von großer Bedeutung (Saghatchian et al. Abstract#S1-6; Liu et al. Abstract#S1-8).
- 4) **PIK3CA** – ist das Zauberwort im Munde aller Brustkrebsforscher. Die Bestimmung dieser inzwischen festgestellten häufigsten Genveränderung (*Mutation*) in Brusttumoren gewinnt zunehmend an Bedeutung in Hinblick auf die Bildung einer *Resistenz* gegen alle möglichen Therapien und in Bezug auf die Entwicklung gezielter Behandlungen gegen PI3K (Xu et al. Abstract#S3-3, Miller et al. Abstract#S3-4, O'Shaughnessy et al. Abstract#S3-5