Personalisierte Medizin bei Brustkrebs

Nur ein Schlagwort, und doch nicht gewollt?

Zu hören und zu sehen ist es überall: Man will eine personalisierte Medizin. Aber sind das nicht nur Absichtserklärungen? Erfahrungen aus dem Gebiet des erblichen Brust- und Eierstockkrebs lassen am ernsthaften Willen daran zumindest Zweifel aufkommen. Was wissen wir? Frauen aus genetisch belasteten Familien und Mutationen in den beiden bekannten hochpenetranten Genen *BRCA1* und *BRCA2* sowie in den selten veränderten Genen *CHEK2*, *RAD51C* und *PALB2* würden sehr wahrscheinlich besser auf eine neue Klasse von Medikamenten – die sogenannten PARP (Polyadenosine 5'-Diphosphoribose-Polymerase)-Inhibitoren ansprechen. Trotzdem zeigt sich die Pharmaindustrie auffällig zurückhaltend bei der Durchführung der noch notwendigen Phase-III-Studien.

Warum, fragt man sich nach den ermutigenden Phase-II-Studien? Die Antwort ist vermutlich, dass nur ca. 5–10 % aller Brustkrebspatientinnen davon profitieren und das sind für die Pharmaindustrie dann möglicherweise zu wenige.

Aber ist es nicht das Charakteristikum personalisierter Medizin, dass Subgruppen gebildet werden, damit die Therapie spezifischer und effizienter wird?

Aber anstatt den Weg der fokussierten Therapie zu gehen, hat man sich gerade eben erfolglos der gegenteiligen Strategie zugewandt. Um die Nachfrage nach diesen Medikamenten erweitern zu können, wurde die Gruppe von Patientinnen mit einem tripelnegativen Mammakarzinom in einer Phase-III-Studie (Keine Östrogen-, Progesteron- und HER2neu-Rezeptoren) nicht unterteilt – und der Nutzen war weg.

Was hätte man tun können, ja im Sinne einer personalisierten Medizin machen müssen? Es gibt viele Hinweise darauf, dass nur ein Teil der tripelnegativen Mammakarzinome auf diese neuen Medikamente ansprechen werden – jene die entweder auf Keimbahnmutationen, sprich vererbte Veränderungen zurückzuführen sind (ca. 3 %) und jene weiteren ca. 7 %, die ebenfalls Veränderungen im DNA-Reparatursystem aufweisen, aber erst somatisch, d. h. im späteren Erwachsenenalter entstanden sind.

Warum wirken diese neuen Medikamente?

Wenn es das Ziel einer genetischen Diagnostik ist, geeignetere Therapieformen zu entwickeln, muss klar sein, was die identifizierten Veränderungen

in den betroffenen Zellen bewirken. Vererbte oder somatisch erworbene Aberrationen in den oben genannten Genen führen zu Ausfällen im DNA-Reparatursystem. Genauer: zu einem Defekt der Doppelstrang-Reparatur mittels homologer Rekombination. Leider führt das aber noch nicht zu einem Absterben des Tumors: Erst die Inaktivierung von PARP durch seinen spezifischen Inhibitor schickt die Tumorzellen in den Tod. Warum? PARP ist für die Reparatur von Einzelstrangbrüchen verantwortlich. In einer Zelle, in der Proteine des DNA-Reparatur-Wegs vollständig fehlen, können diese Schäden nicht mehr korrigiert werden, wenn auch PARP inhibiert ist.

Was könnte also passieren?

Wir kennen damit ein Medikament, das bei einer bestimmten Gruppe von tripel-negativen Tumoren sehr wahrscheinlich gute Wirkungen zeigt – ganz im Sinne einer personalisierten Medizin. Und der Kreis an Patientinnen der davon profitieren würde, kann sich sogar noch erweitern. Erstens konnten wir inzwischen bereits zeigen, dass zwar nicht alle, aber doch ein beträchtlicher Teil der tripelnegativen Mammakarzinome ansprechen würden. Zweitens kommt noch ein Teil der hormonrezeptorpositiven Mammakarzinome und ein beträchtlicher Teil aller Ovarialkarzinome dazu. Es ist deshalb unsere Aufgabe, vom Weg einer evidenzbasierten und differenzierenden Medizin – im Sinne einer optimierten Betreuung der Patientinnen – nicht abzuweichen. ■

Prof. Dr. med. Alfons Meindl

Leiter der Abteilung
Gynäkologische Tumorgenetik, Frauenklinik am
Klinikum rechts der Isar,
Technische Universität
München

E-Mail: alfons.meindl@lrz.tum.de
lrz.tum.de