Onkologie 2020 · 26:478–481

<https://doi.org/10.1007/s00761-020-00764-z>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

Diana Lüftner¹ · Heinz Schmidberger²¹ Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Charité Campus Virchow-Klinikum, Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland² Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland

Das metastasierte Mammakarzinom ist eine chronische Erkrankung – die stabile Evidenz kam erst nach den Versprechungen

Vor 20 Jahren hörten wir erstmals von der Idee, dass das metastasierte Mammakarzinom eine chronische Erkrankung sei oder perspektivisch werden könne. Zu diesem Zeitpunkt wurden die Aromatasehemmer in den noch recht kurzen Algorithmus der metastasierten, Hormonrezeptor-positiven Erkrankung eingeführt, parallel begannen die Studien für die adjuvante Therapiesituation. Allerdings wollte man sich die Freude über die Therapiefortschritte durch das Wissen, dass es keinerlei Überlebensvorteil gab, nicht trüben lassen und stellte stets die Remissionsinduktion und die damit vermeintlich verbesserte Lebensqualität in den Vordergrund. Mit der biologisch modifizierten, endokrinen Therapie durch CDK4/6-Inhibitoren wurde nun erstmals ein klarer Überlebens-Benefit nachgewiesen. Doch das ist erst der Anfang: Während für die CDK4/6-Inhibitoren kein prädiktiver Marker gefunden werden konnte, stehen wir jetzt vor einem Sammelsurium neuer Optionen wie PI3K-Inhibitoren, AKT-Inhibitoren oder tumoragnostischen Ansätzen wie dem Nachweis der NTRK-Genfusion mit nachfolgender Therapie mit einem NTRK-Inhibitor. Dies öffnet die Perspektive auf eine Panel-Testung auch beim metastasierten Mammakarzinom in den kommenden Jahren, verbunden mit einem zusätzlichen Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Ungefähr 15 % aller Mammakarzinome sind primär metastasiert, wenngleich je nach Untersuchungskollektiv in dafür infrage kommenden Studien der Anteil an Patientinnen 30 % und mehr erreichen kann. Dann stellt sich dem Kliniker immer wieder die Frage, ob die Patientin von einer Operation des Primarius quoad vitam profitieren kann oder diese sogar zur Vermeidung einer Exulzeration benötigt – ein Ereignis, das die Lebensqualität sehr beeinträchtigt. Hier gibt es keine One-fits-all-Antwort, denn die Datenlage ist begrenzt mit nur wenigen prospektiven Studien, die sich schlecht auf die deutsche Landschaft ausrollen lassen. Der klinisch getragene Konsens ist, dass man Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiver Erkrankung, Oligometastasierung (insbesondere in den Knochen) und nachhaltigem Ansprechen auf eine endokrine Therapie eine operative Entfernung des Primärtumors anbieten sollte, sofern das Operationsrisiko als überschaubar eingestuft wird. Für die überwiegende Mehrheit der Patientinnen mit primär metastasierter Erkrankung dürfte die Entfernung des Primarius keinen Überlebensvorteil mit sich bringen. Auch in Bezug auf den Schutz vor einer Exulzeration darf man sich nicht zu einer Übertherapie durch eine Operation verleiten lassen, da gerundet nur 10 % der Primärtumoren im zeitlichen Verlauf exulzerieren (ungeachtet der zusätzlich zur Verfügung stehenden

Möglichkeit einer Radiatio des Primarius).

» Am Überlebensvorteil durch Systemtherapie besteht beim metastasierten Mammakarzinom kein Zweifel!

Neben dem Subtyp des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms wird nach aktueller Datenlage die beste relative Überlebensverbesserung beim triple-negativen Mammakarzinom zu erwarten sein. In der IMPASSION130-Studie wurde bei positivem PD-L1-Nachweis auf den Immunzellen durch die Zugabe von Atezolizumab zu nab-Paclitaxel (vorbehaltlich der vorläufigen statistischen Analyse) ein Überlebensvorteil von 7 Monaten gezeigt. Angesichts des bisher beobachteten Gesamtüberlebens von 12 bis 18 Monaten ab der Diagnosestellung der Fernmetastasierung für diesen Subtyp ist dies ein beachtlicher Zugewinn und möglicherweise der Beginn einer noch größeren Erfolgsgeschichte: Derzeitig liegen zur Kombination aus PARP-Inhibitoren und Checkpointinhibitoren zwar nur größere Phase-II-Studien vor, dennoch beeindruckten die Daten zu progressionsfreiem Überleben und Remissionsrate. Dies gilt umso mehr, als dies erstmalig eine chemotherapiefreie Kombinationstherapie wäre,

Hier steht eine Anzeige.

welche die klassischen, in den späteren Linien limitierenden Toxizitäten wie Polyneuropathie oder Knochenmarkinsuffizienz in die späteren Phasen der Erkrankung schieben und möglicherweise sogar dann eine bessere Wahrung der Therapiedichte leichter erlauben würde.

» Die Vermeidung von die Lebensqualität einschränkenden Toxizitäten ist das nächste Therapieziel!

Die größten Zugewinne am Gesamtüberleben hatte sich in den letzten Jahren beim HER2-positiven, metastasierten Mammakarzinom durch die geradezu unumstößliche Sequenz aus der dualen Blockade von Trastuzumab plus Pertuzumab plus (üblicherweise) einem Taxan, gefolgt von dem Antikörperkonjugat TDM-1, ergeben. Das mediane Gesamtüberleben einer Patientin mit einem HER2-positiven, metastasierten Mammakarzinom liegt derzeit bei 5 Jahren. Diese ungewöhnlich lange Zeit hat auch Konsequenzen für die Lebenszeitinzidenz einer zerebralen Metastasierung, die mindestens bei einem Drittel der Patientinnen liegen dürfte. Dies betont die Dringlichkeit, neue Substanzen mit verbesserter Wirksamkeit im Zerebrum zu entwickeln und parallel auch Patientinnen mit zumindest kontrollierten Hirnmetastasen in klinische Studien aufnehmen zu können. Beispielsweise ist hierfür die HER2CLIMB-Studie, in der durch die Zugabe von Tucatinib zum Treatment-beyond-progression-Standard Trastuzumab plus Capecitabin insbesondere für die hirnmetastasierten Patientinnen ein Gesamtüberlebensvorteil gezeigt werden konnte. Man wird sehen, ob dieser Tyrosinkinasehemmer der zweiten Generation sich in früheren Linien der Fernmetastasierung, beispielsweise in Kombination mit TDM-1, etablieren wird. Auch neue Antikörperkonjugate wie Trastuzumab-Deruxtecans sind anhand der ersten Phase-II-Ergebnisse höchst erfolgversprechend, sich im Gesamtüberleben abbilden zu können. Wenngleich also der bisherige Algorith-

mus für die HER2-positive, metastasierte Situation als „in Stein gemeißelt“ gilt, wird sich in der perspektivischen Therapiesequenz bei diesem Subtyp des Mammakarzinoms viel bewegen. Auch hier wird das Augenmerk auf der Postponierung von klassischer Chemotherapie und der mit ihr verbundenen kumulativen Nebenwirkungen liegen.

Ergänzt wird das Armamentarium der medikamentösen Systemtherapie natürlich durch die modernen Formen der ablativen Strahlentherapie. Die Datenlage zur Stereotaxie von nicht nur Hirn- oder Knochenmetastasen, sondern auch bei einer Oligometastasierung durch Leber- und Lungenfiliae ergibt bei einem selektierten Patientinnengut auch eine Verbesserung des Gesamtüberlebens. Natürlich bleibt hierbei der Begriff der Oligometastasierung etwas willkürlich definiert mit maximal 5 Metastasen in maximal 2 Organsystemen, er gibt dennoch eine gute Orientierung. Dies gilt umso mehr, als in den Phase-III-Erstlinientherapiestudien aufgrund der üblichen Patientinnenselektion der Anteil oligometastasierter Frauen bis zu 75 % geht. Gerade auch vor dem Hintergrund der guten Verträglichkeit bei hoher lokaler Effektivität sollte diese Option stets bedacht werden und proaktiv in Tumorkonferenzen diskutiert werden. Mit der Diskussion der Strahlentherapie schließt sich natürlich der Kreis zur Immuntherapie, da die Radiatio hier als Boost wirken kann und die Notwendigkeit der interdisziplinären Führung der Patientinnen maximal unterstreicht.

» Checkpointinhibition und Strahlentherapie verdienen mehr Aufmerksamkeit!

Warum hat es so lange gedauert, einen Überlebensvorteil durch therapeutische Ansätze beim metastasierten Mammakarzinom nachzuweisen? Erklärungen wie wenig spezifische Therapien, geringe Fallzahlen und das Problem des Cross-overs sowie der Sequenztherapie beantworten diese Frage nur bedingt. Es fehlten auch deskriptive Real-world-Daten aus prospektiven Registern. Ein besonders schönes Beispiel für ein deutsches

Register zum metastasierten Mammakarzinom ist PRAEGNANT (Prospective Academic Translational Research Network) als Kooperation von gynäkologischen und medizinischen Onkologen aus allen Sektoren – Niederlassung, Versorgungskrankenhäusern und Universitätskliniken. Durch die Analysen aus dem PRAEGNANT-Register konnte erstmals gezeigt werden, dass eine Progression mit einer Verschlechterung der Lebensqualität einhergeht. Erstmalig konnte auch eine prospektive Identifizierung von Patientinnen für kommende klinische Studien umgesetzt werden. Im Falle einer Zustimmung können zudem alle Patientinnen einer molekularen Tumortestung zugeführt werden und haben damit auch einen persönlichen Nutzen aus der vom Grundsatz her uneigennütigen Bereitstellung ihrer persönlichen Daten.

Damit ist eines im zeitlichen Rückblick klar geworden: Es waren die biologisch modifizierten Kombinationstherapien, die beim metastasierten Mammakarzinom in allen seinen Subtypen einen Überlebensvorteil mit sich brachten. Die alleinige Sequenz von Hormon- und dann Chemotherapien brachte früher allenfalls einen geringen Überlebensvorteil mit sich. Dies weist auch den Weg in die Zukunft: Es wird unsere Aufgabe sein, weitere „targetable mutations“ zu identifizieren und in unsere Therapiealgorithmen zu integrieren. Auch sollten wir uns an Leitbildern wie der Behandlung des metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms orientieren, wo Zulassungen für zielgerichtete Therapien inklusive „companion diagnostics“ auch für Mutationen mit sehr geringer Prävalenz, z. B. die BRAF-Mutation mit nur 0,5 %, herbeigeführt wurden. Bürokratische Hemmnisse, wie sie im klinischen Alltag bei der BRCA-Testung in der metastasierten Situation von den Kostenträgern bisweilen aufgebaut werden, müssen beseitigt werden und der Weg frei gemacht werden für eine Panel-Testung beim metastasierten Mammakarzinom mit dem Ziel der Echtzeittestung vor individuellen Therapieentscheidungen.

Diana Lüftner
(für die Schriftleiter)

Heinz Schmidberger
(für die Herausgeber)

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Klinik für Hämatologie,
Onkologie und Tumor-
immunologie, Charité
Campus Virchow-Klinikum,
Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1,
13353 Berlin, Deutschland
diana.lueftner@charite.de

Interessenkonflikt. D. Lüftner hat Honorare für Tätigkeiten innerhalb der Advisory Boards und/oder für Präsentationen von folgenden Firmen erhalten: Amgen, AstraZeneca, Celgene, Lilly, Loreal, MSD, Mundipharma, Mylan, Novartis, Pfizer, Roche, Teva und Tesaro. H. Schmidberger gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Engelhardt, Monika, Mertelsmann, Roland, Duyster, Justus (Hrsg.)

Das Blaue Buch

Chemotherapie-Manual Hämatologie und Onkologie

Berlin Heidelberg: Springer-Verlag 2020, 7. Auflage, 815 S., (ISBN: 978-3-662-60379-6), Softcover 69,99 EUR

Die Durchführung einer wissenschaftlich fundierten, bestmöglichen Therapieoption sollte das Ziel eines jeden Behandlers in der Versorgung von Tumorpatienten sein.

Der rasante Fortschritt in der Systembehandlung von Krebserkrankungen führt zwangsläufig ständig zu neuen Behandlungsmöglichkeiten, die in der Fülle kaum detailliert zu überblicken sind. Die Gruppe der Clinical Cancer Research (CCR)-Group (vormals GCP-Team) am Universitätsklinikum Freiburg um Engelhardt/Mertelsmann/Duyster hat es sich seit 1994 zur Aufgabe gemacht, die kontinuierliche Aktualisierung, Validierung und Qualitätssicherung von Behandlungsprotokollen zu gewährleisten. Diese „GCP-Werkzeuge“ sind seit 2007 als „Das Blaue Buch“ veröffentlicht und gelten mittlerweile als das Standardwerk eines Chemotherapie-Manuals. Zentrale Komponenten der standardisierten Chemotherapie-Durchführung sind dabei die Chemotherapie-Protokollblätter als Übersicht mit Angaben über den Therapieablauf und die jeweilige Begleitmedikation. Grundlegend überarbeitet ist nun die 7. Auflage des Manuals erschienen. Enthalten sind > 500 detailliert ausgearbeitete und in der klinischen Praxis etablierte Behandlungsprotokolle in Tabellenform, wobei neben klassischen Chemotherapie-Protokollen auch Handlungsanweisungen für neue innovative Therapien (z.B. Small molecules, Immun-Checkpointinhibitoren) enthalten sind. Jedes einzelne Protokoll beinhaltet einen kompletten zeitlich dargestellten Verfahrensablauf, angefangen von der Begleitmedikation über die Applikation der einzelnen Chemotherapeutika bis hin zu Warnhinweisen und detaillierten Hilfen für die Verlaufskontrollen. Dabei werden nicht nur orale und intravenöse Systemtherapien dargestellt, sondern auch intrakavitäre Chemotherapien, Mobilisierungschemotherapien zur Sammlung von Stammzellen, autologe und allogene Kon-

ditionierungs-Protokolle sowie supportive Therapieprotokolle. Mittels Internetzugriff sind neben den Therapieprotokollen auch SOPs und klinische Behandlungspfade zugänglich. Als besonders hilfreich und von großer Praxisrelevanz ist die übersichtliche Dosismodifikationstabelle einzelner Substanzen bei Nieren- oder Leberinsuffizienz zu erwähnen, die in der aktuellen Auflage wieder gründlich überarbeitet wurde. Bewährt haben sich seit der letzten Auflage die Behandlungs-Protokolle der kombinierten Radio-/Chemotherapie. Interessant ist ferner die Integration einer in Freiburg entwickelten Planungs- und Verwaltungssoftware, die eine digitale Komplettlösung für eine Behandlungseinrichtung darstellt (ChemoCompile). Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass das Blaue Buch mit seinen über 500 Protokollen mittlerweile ein Klassiker eines therapieorientierten Nachschlagewerkes ist und uneingeschränkt das komplette Rüstzeug für die sichere State-of-the-art Behandlung im Alltag eines jeden Hämatologen und Onkologen bietet.

Prof. Dr. Dr. h.c. Uwe Martens, Heilbronn