



pie profitieren. Daran ändert auch die Bestimmung des Proliferationsmarkers Ki67 nichts. Ki67 sei nach wie vor nur mäßig reproduzierbar und es sei immer noch kein allgemein anerkannter Cut-off-Wert etabliert, betonte Cornelia Liedtke, Berlin. Im Dezember wurde mit POETIC erstmals überhaupt eine Studie vorgestellt, in der Ki67 prospektiv untersucht wurde [Robertson JFR et al. SABCs. 2017; Abstr GS1-03]. Bislang wurde der Test auf Basis einer zwar breiten, aber weitestgehend retrospektiven Datenlage eingesetzt.

Genexpressionstests: offene Fragen

Auch Genexpressionsanalysen konnten die Unsicherheit bezüglich intermediärer Risikosubtypen laut Hans-Heinrich Kreipe, Hannover, nicht ändern. Im direkten Vergleich von Ki67-Immunhistochemie und dem 21-Gene-Recurrence-Score (RS) in der PlanB-Studie blieb die intermediäre Gruppe auch mit dem RS eine Grauzone und die optimale Therapie unklar [Gluz O et al. J Clin Oncol. 2016;34(20):2341-9]. Zudem sind die Ergebnisse der Analysen auch abhängig vom verwendeten Produkt. Der Vergleich von Oncotype (RS) und Endopredict zeigte eine nur mäßige Korrelation beider Tests [Varga Z

et al. PLoS One. 2013;8(3):e58483]. Entsprechend gibt es Patienten, die nach dem einen Test ein hohes und nach dem anderen ein niedriges Risiko haben, wobei der Endopredict-Test Liedtke zufolge tendenziell das Risiko etwas überschätzt. Die therapeutische Relevanz des Unterschieds ist unklar.

Die AGO-Leitlinie 2018 empfiehlt, Mamma Print, OncoType, EndoPredict und Prosigna nur bei ausgewählten Patientinnen einzusetzen. Liedtke nannte als Beispiel Patientinnen mit ER-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, deren Ki67-Wert zwischen 10–40% liegt. Jede Klinik habe aber ihre eigenen Korridore, wo sie diese Tests einsetze, betonte sie.

Neue Mutationen relevant

Eine stärker individualisierte Therapie wird erreicht, wenn die ganz eigene Gen-signatur eines Mammakarzinoms mit in die Therapieentscheidung einfließt. Solche umfassenden Mutationsanalysen ergäben allerdings Mutationsmuster, die nicht eins zu eins den intrinsischen Subtypen zugeordnet werden könnten, betonte Kreipe. Weil es sehr viele Mutationen gibt und diese meist in geringer Zahl vorkommen, bedeutet es zudem ei-

nen hohen Aufwand, um auch nur eine seltene Mutation zu finden. Das findet er gerechtfertigt, wenn die wenigen Patientinnen, die eine entsprechende Mutation haben, von einer gezielten Behandlung profitieren können. Ein Beispiel sind seiner Meinung nach seltene HER2-Mutationen, die nicht zu Überexpression oder Amplifikation führen und daher von den herkömmlichen HER2-Tests nicht erfasst werden. Sie betreffen den Kinaseanteil und sind mit Kinaseinhibitoren wie etwa Lapatinib gezielt zu hemmen [Ali SM et al. J Clin Oncol. 2014;32(25):e88-91]. Ein anderes therapeutisch relevantes Einsatzgebiet für die Mutationsanalyse ist die Detektion von Mutationen des Östrogenrezeptors 1 (ESR1), die als Reaktion auf eine Therapie mit Aromataseinhibitoren (AI) auftreten. Diese Mutation verändert die Bindungstasche für Östrogen und spielt dem Rezeptor eine ständige Aktivierung vor, sodass er nicht mehr auf die Stimulation von Östrogen angewiesen ist. Eine AI-Therapie ist nicht mehr wirksam, einen positiven Effekt hat aber noch Fulvestrant. *Friederike Klein*

Bericht vom 33. Deutschen Krebskongress vom 21. bis 24. Februar in Berlin

Individuelle Impfung gegen das Mammakarzinom

Beim Mammakarzinom ist die Immuntherapie mittels Checkpointblockade bislang nicht so erfolgreich wie bei anderen Tumoren. Möglicherweise ist die individualisierte Vakzinierung erfolgversprechender.

Eine solche gezielte Vakzinierung ist möglich aufgrund von Neoepitopen, die spezifisch für Mammakarzinome sind. Wie Marcus Schmidt, Mainz, erläuterte, lassen sich mittels Next-Generations-Sequencing (NGS) nicht synonyme somatische Mutationen detektieren. Bei der Eignung der Neoepitope für eine Poly-Neoepitop-Vakzine muss auch die jeweilige MHC-I- und -II-Bindung der Epitope berücksichtigt werden, um eine effektive Immunantwort auszulösen. Als vielversprechendes Beispiel nannte Schmidt mRNA-Vakzine. Dabei wird die poly-neoepitope mRNA-Vakzine mit Teilen des Neoantigens in dendritische Zel-

len aufgenommen und im Zytoplasma in das mutierte Peptid übersetzt, das am C-Terminus vom Proteasom verkürzt und ins endoplasmatische Reticulum transportiert wird. Dort findet die Beladung von MHC-I-Molekülen mit dem mutierten Peptid statt, die CD8-T-Zell-Antwort wird eingeleitet. Über den endosomalen Weg gelangen die Neoantigene an die Zelloberfläche und werden von MHC-Klasse-II-Molekülen präsentiert, was zur CD4-Aktivierung führt [Türeci Ö et al. Clin Cancer Res. 2016;22(8):1885-96].

Beim malignen Melanom zeigte eine solche Vakzine bereits eine immunologische Wirksamkeit [Sahin U et al. Nature.

2017;547(7662):222-6]. Derzeit untersucht das von der Europäischen Union geförderte Konsortium MERIT (Mutations Engineered RNA Immuno-Therapy) in Proof-of-Concept-Studien mRNA-Vakzinen auf Basis einer vorgehaltenen Vakzin-Grundausstattung. Die spezifischen Antigene des Patienten werden per NGS detektiert, die individuelle Vakzine mit der mRNA dieser Neoantigene nach Bedarf produziert. In einer Phase-I/II-Studie wird derzeit der Einsatz beim tripel-negativen Mammakarzinom geprüft. Dabei werden eine tumorspezifische, aber nicht auf die Neoantigene eines einzelnen Patienten abgestimmte, sowie eine personalisierte Vakzine untersucht. *Friederike Klein*

Bericht vom 33. Deutschen Krebskongress vom 21. bis 24. Februar in Berlin