

ÖGHO-Frühjahrstagung

State-of-the-Art beim triple-negativen Mammakarzinom

Das triple-negative Mammakarzinom ist mit einer höheren Aggressivität, einer erhöhten Fernrezidivrate, einem schlechteren Überleben nach Relaps und somit mit einer insgesamt schlechteren Prognose assoziiert. Der folgende Artikel gibt einen Überblick über Epidemiologie, Risikofaktoren, Outcome und Therapiemöglichkeiten dieser Entität.

Das triple-negative Mammakarzinom, ein Subtyp des Mammakarzinoms, ist histopathologisch definiert durch fehlende Östrogenrezeptor(ER)-, Progesteronrezeptor(PR)- und HER2/neu-Expression.¹

Obgleich nicht synonym, weist doch die Mehrzahl der triple-negativen Mammakarzinome das molekulare Profil des Basaltyps auf. Sorlie et al zeigten mit der Stratifizierung in den Luminal-A-, Luminal-B-, ErbB2-, Normal-like- und Basal-like-Subtyp erstmals die molekulare Heterogenität des Mammakarzinoms auf.^{2, 3}

Der Basaltyp zeichnet sich durch fehlende/geringe ER-, PR-, HER2/neu-Expression, hohe Expressionslevel basaler (myo)epithelialer Marker (CK 5, CK 14, Caveolin 1, CAIX, p63, EGFR), die aberrante Expression von in die DNA-Reparatur involvierten Genen (z.B. p53, BRCA1) und das Auftreten von Alterationen im MAPK-/Akt-/PARP-Pathway aus.⁴

Die zwischen dem Term „triple-negativ“ und „basal-like“ bestehende Diskordanz erklärt sich durch die in 16–44% fehlende immunhistochemische Expression basaler Marker im triple-negativen Subtyp und vice versa durch die in 15–45% auftretende ER- bzw. HER2/neu-Expression im Basaltyp des Mammakarzinoms. Derzeit besteht kein Konsensus über die exakteste immunhistochemische Definition des Basaltyps.⁴



S. Ressler, Salzburg: „Die Aggressivität des triple-negativen Mammakarzinoms ist charakterisiert durch ein hohes Fernrezidivrisiko, insbesondere in den ersten 3 Jahren nach der initialen Therapie, eine hohe Mortalitätsrate, insbesondere innerhalb der ersten 5 Jahre nach der Erstdiagnose, und ein signifikant kürzeres medianes Überleben nach der Diagnose des Relapses.“

Epidemiologie und Risikofaktoren

Die weltweite Inzidenzrate wird mit 172.700 Fällen/Jahr, die Prävalenz in der nicht selektierten Kohorte von Mammakarzinompatienten mit 11–20% und in der nach fortgeschrittenem Stadium und Ethnizität selektierten Kohorte mit 23–28% angegeben.⁵

Von Bedeutung ist das gegenüber den nicht triple-negativen Mammakarzinomen differente Risikofaktorprofil (Tab. 1). Die Hormonersatztherapie scheint als Risikofaktor für das triple-negative Mammakarzinom eine untergeordnete Rolle zu spielen.⁶

Triple-negatives Mammakarzinom und BRCA1-Mutation

80% der mit einer BRCA1-Mutation (hereditär/sporadisch) assoziierten Mammakarzinome weisen einen in der Immunhistochemie⁷ triple-negativen bzw. in der Genexpressionsanalyse³ Basal-like-Phänotyp auf. Vice versa trugen in einer

nicht selektierten Kohorte triple-negativer Mammakarzinompatienten 11,3%, nach Altersselektion (<50. Lebensjahr) 11–29% eine BRCA1-Mutation.⁸ Additiv zeigte sich ein ähnliches molekulares (fehlende/geringe ER-, PR-, HER2/neu-Expression, hohe Expressionslevel basaler Marker, p53-Mutation) und histologisches Profil (hoher mitotischer Index, zentrale Nekrosen, Lymphozyteninfiltrate, metaplastische Elemente) dieser Karzinome.^{3, 4}

Outcome

Sorlie et al³ zeigten erstmals eine Abhängigkeit der Prognose von dem durch die Genexpressionsanalyse definierten intrinsischen Subtyp des Mammakarzinoms hinsichtlich eines Überlebensnachteils für die Hormonrezeptor-negativen Subtypen auf. Zahlreiche epidemiologische Studien mit allein histopathologischer Definition des triple-negativen Phänotyps zeigten in den letzten Jahren im Vergleich mit der nicht triple-negativen Subgruppe ein ana-

loges Resultat.^{9, 10} In Konklusion ist die Aggressivität des triple-negativen Mammakarzinoms charakterisiert durch ein hohes Fernrezidivrisiko, insbesondere in den ersten 3 Jahren nach der initialen Therapie, eine hohe Mortalitätsrate, insbesondere innerhalb der ersten 5 Jahre nach der Erstdiagnose, und ein signifikant kürzeres medianes Überleben nach der Diagnose des Relapses. Im Gegensatz zeigt sich im Vergleich zu den Hormonrezeptor-positiven Subtypen eine 50%ige Reduktion des Risikos für ein Spätrezidiv (>5 Jahre nach der Erstdiagnose). Bezogen auf das Gesamtüberleben verlieren sich die beobachteten Unterschiede zwischen triple-negativer und nicht triple-negativer Subpopulation nach einem Follow-up von 10 Jahren.^{9, 10}

Cheang et al stellten kürzlich die Hypothese auf, dass der negative prognostische Einfluss der triple-negativen Mammakarzinome auf das Gesamtüberleben allein durch die Subgruppe der auch die basalen Marker exprimierenden Tumoren gegeben ist; unter Verwendung der von Nielson et al publizierten „5-Marker-Methode“, die eine immunhistochemische Identifizierung des Basaltyps der Mammakarzinome mit einer nach genannter Studie gegebenen Sensitivität von 76% und einer Spezifität von 100% erlaubt

Risikofaktoren für triple-negative Mammakarzinome

• <50. Lebensjahr
• prämenopausaler Hormonstatus
• Amerikanerin afrikanischer Ethnizität
• >3 Schwangerschaften, frühe 1. Geburt, Stilldauer <4 Monate, orale Kontrazeptiva (<40. Lebensjahr)
• BMI >26, hohe „Waist/Hip“-Ratio
• Metabolisches Syndrom (insbesondere hoher Blutzucker-, Triglyzeridlevel, niedriges HDL)
• BRCA1-Mutationsträger

Tab. 1

(ER, HER2/neu-negativ, CK 5/6 und/oder EGFR-positiv = basal-like), wurde ein signifikant reduziertes Gesamtüberleben der basal-like versus non-basal-like triple-negativen Mammakarzinome aufgezeigt;¹¹ ferner erlaubte die Addition der basalen Marker unter Patienten, die mit adjuvanter anthrazyklinbasierter Chemotherapie behandelt wurden, die Identifikation einer Subgruppe mit einem signifikant erhöhten Rezidivrisiko.¹² Obwohl die Assoziation zwischen triple-negativem (basal-like) Mammakarzinom und inferiorer Prognose mittlerweile bekannt ist, ist der Effekt des genannten Subtyps auf das lokoregionale Rezidiv bzw. auf die primäre Lokalisation des Fernrezidivs nicht so genau etabliert. Hinsichtlich des lokoregionalen Relaps-

risikos liegt derzeit eine kontroverse Datenlage vor: Haffty et al (Inklusion brusterhaltend operierter Patientinnen) und Dent et al (Inklusion brusterhaltend operierter und mastektomierter Patientinnen) sahen keinen Unterschied im lokalrezidivfreien Überleben der triple-negativen im Vergleich zur nicht triple-negativen Kohorte (83% vs. 83% nach 5 Jahren bzw. 87% vs. 88%).^{9, 10}

Im Gegensatz zu genannten Studien zeigten Nguyen et al rezent eine Abhängigkeit der Lokalrezidivrate vom Mammakarzinom-Subtyp bei brusterhaltend operierten Mammakarzinompatientinnen auf; die kumulative 5-Jahres-Inzidenz für ein Lokalrezidiv war in genannter Studie in den Hormonrezeptor-negativen Subtypen am höchsten (basal-like: 7,1%,

Molekulare Therapiestrategien beim triple-negativen Mammakarzinom

PARP-Inhibition Olaparid 400mg/m ²	Phase II, n=27, BRCA1/2-Mutation; 50% TNBC; metastasiertes Setting (>3. Linie)	ORR 41%, medianes PFS 5,7 Monate
Gemcitabin/Carboplatin +(A), -(B) BSI-201	Phase II, n=116, BRCA-Status nicht bekannt; metastasiertes Setting (60% 1. Linie)	ORR (A) 62% vs. (B) 21% Medianes PFS (A) 6,9 vs. (B) 3,3 Monate Medianes OS (A) 9,2 vs. (B) 5,7 Monate
VEGF-Inhibition Taxol +(A), -(B) Bevacizumab (E2100)	Phase III, n=722 (TNBC n=233); metastasiertes Setting (1. Linie)	Medianes PFS (A) 11,8 vs. (B) 5,9 Monate ORR (A) 30% vs. (B) 14% Kein Unterschied im OS
EGFR-Inhibitor (A) Cetuximab Mono gefolgt von Carboplatin bei Progress vs. (B) Cetuximab + Carboplatin upfront	Phase II, n=102, TNBC Metastasiertes Setting (46% 1. Linie)	(A) PR 6%, SD 4%, CBR 10% (B) PR 14% (1. Linie), 31% (2. Linie), 17% (3. Linie) (NS), SD 9%, CBR 27%
CPT11/Carboplatin +(A), -(B) Cetuximab	Phase II, n=154; metastasiertes Setting (64% 1. Linie)	ORR (A) 49% vs. (B) 30% Medianes PFS (A) 5,1 vs. (B) 4,7 Monate
„Multitargeted“ Inhibition Sunitinib	Phase II; metastasiertes Setting	ORR 16% (Benefit besonders bei TNBC und HER2/neu-positivem Mammakarzinom)
Dasatinib	Phase II	CBR 9%

ORR=Overall Response Rate, PFS=Progression Free Survival, OS=Overall Survival, PR=partielle Remission, SD=Stable Disease, CBR=Clinical Benefit Rate

Tab. 2

HER2/neu-positiv: 8,4% vs. luminal A: 0,8%, luminal B: 1,5%).¹³

Bezogen auf das Fernrezidiv scheint eine viszerale Prädilektion für die Primärmanifestation des Relapses gegeben zu sein. Smid et al zeigten in 344 lymphknoten-negativen Mammakarzinompatientinnen ein im Vergleich zum Basaltyp signifikant häufigeres Auftreten von ossären Metastasen in den luminalen Subtypen (insbesondere luminal A; $p=0,056$) bei gleichzeitig geringerer viszeraler Primärmanifestation ($p=0,019$) auf.¹⁴ In Analogie zeigte sich in der bisher größten publizierten Studie unter Inklusion von 12.858 Patientinnen in der triple-negativen Kohorte ein deutlich reduziertes Risiko für einen primären ossären Befall (OR 0,23), jedoch ein hohes Risiko für einen primären pulmonalen (OR 2,27) bzw. zerebralen Befall (OR 5,32).¹⁵ In einer Multivariatanalyse unter Inklusion von 3.000 zerebral metastasierten Mammakarzinompatientinnen war der triple-negative Phänotyp der größte Risikofaktor für die Entwicklung einer zerebralen Metastasierung (OR 4,16; $p<0,001$ vs. OR 3,43; $p=0,005$ in der HER2/neu-positiven Kohorte); ein besonders hohes Risiko zeigten lymphknotenpositive Patientinnen mit einem Erkrankungsalter <50 Jahre – hier lag die Inzidenz in der triple-negativen Kohorte bei 20% (im Allgemeinen liegt die Inzidenz in der nicht selektierten Kohorte je nach Studie zwischen 3,5 und 14%), in der HER2/neu-positiven Kohorte bei 4,8%. Additiv war in genannter Studie das Intervall zwischen Erstdiagnose und zerebralem Relaps im Vergleich zur nicht triple-negativen Kohorte signifikant kürzer (22 vs. 51 Monate, OR 2,7; $p<0,0001$) und auch das mediane Überleben geringer (4 vs. 8 Monate, $p=NS$).¹⁶

Therapeutische Strategien

Als Goldstandard der Therapie triple-negativer Mammakarzinome gilt derzeit noch die Chemotherapie. Die zurzeit innerhalb von Studien in Evaluation begriffenen „zielgerichteten“ molekularen Therapiestrategien zeigen jedoch auch in dieser Subgruppe bereits vielversprechende Resultate (Tab. 2).¹⁷

Insbesondere zu erwähnen sind die derzeit publizierten Daten zu den PARP-Inhibitoren.^{18, 19} Im präklinischen Set-

Factbox

- Triple-negatives Mammakarzinom = ER-, PR-, HER2/neu-negativ
- Inferiore Prognose
- Präsentation oft als „Intervall“-Karzinome
- Geringe Beziehung zwischen Tumorgroße und Lymphknotenstatus
- Hohes Relapsrisiko insbesondere in den ersten 3 Jahren nach Diagnosestellung
- Lokalrezidiv nicht prädiktiv für anschließendes Fernrezidiv
- Hohe Mortalität in den ersten 5 Jahren
- Rascher Progress vom Relaps zum Tod
- Optimales Chemotherapieregime nicht definiert (Anthrazyklin/Taxan derzeit Goldstandard im neoadjuvanten/adjuvanten Setting, Platine in Evaluation)
- Zielgerichtete molekulare Therapien in Studien in Evaluation

ting zeigte sich eine hohe Sensitivität primär in BRCA1-null-Zellen. Die Inhibition von PARP (Poly [ADP-ribose] polymerase), zentral an der Reparatur von Einzelstrangbrüchen anhand der Basenexzisionsreparatur beteiligt, führt dazu, dass Genannte nur noch mithilfe homologer Rekombination behoben werden können. In Zellen mit BRCA1-„loss of function“-Mutation oder Deletion des BRCA1-Gens ist eine Reparatur anhand homologer Rekombination nicht mehr möglich, sodass die additive Inhibition von PARP zum Zelltod führt.²⁰ Auch scheint eine Vorbehandlung mit einem PARP-Inhibitor die Sensitivität gegenüber Cisplatin in vitro zu erhöhen.²¹ Die Rationale der EGFR-Inhibition beruht auf der Expression von EGFR in $>60\%$ der triple-negativen Mammakarzinome. Cetuximab zeigte jedoch in der Monotherapie im fortgeschrittenen triple-negativen Mammakarzinom nur sehr limitierte Wirksamkeit.²² Der im präklinischen Setting nachgewiesene synergis-

tische Effekt zwischen EGFR-Inhibition und Chemotherapie, der jeweils die Wirkung der Monotherapie übertrifft, bildet die Grundlage für die derzeit laufenden klinischen Studien mit EGFR-Inhibitoren.²³

Die Rationale der Angiogeneseinhibition beruht auf der Expression von VEGF und anderen angiogenetischen Faktoren in Mammakarzinomen. Rezent wurden im Vergleich mit dem nicht triple-negativen Subset signifikant höhere VEGF-Level im triple-negativen Phänotyp aufgezeigt und hohe VEGF-Expression als negativer prognostischer Biomarker in triple-negativen Mammakarzinomen identifiziert.^{24, 25} In einer Subsetanalyse des E2100-Trials (Avastin/Taxol vs. Taxol-Mono in der Erstlinientherapie des metastasierten Mammakarzinoms) mit Hauptaugenmerk auf die triple-negative Kohorte blieb der beobachtete Benefit der Kombination hinsichtlich Prolongation des DFS und erhöhter Responderaten auch in dieser Kohorte erhalten.²⁶ In-vitro-Evidenz befürwortet die Applikation von Dasatinib, derzeit angewandt bei Imatinib-resistenter Ph-positiver CML, in der Subgruppe der Basal-like-Mammakarzinome mit c-kit-Überexpression/Mutation (ca. 29% der Basal-like-Mammakarzinome). Eine Phase-II-Studie wies bereits modeste Aktivität (CBR 9,3%) nach.²⁷

Das optimale Chemotherapieregime bleibt zu determinieren. Im Moment inkludiert dieses im (neo)adjuvanten Setting ein Anthrazyklin/Taxan.²⁸ Den hohen und den nicht triple-negativen Mammakarzinomen überlegenen Responderaten in der

memo

Als Goldstandard der Therapie triple-negativer Mammakarzinome gilt zurzeit noch die Chemotherapie. Die derzeit innerhalb von Studien in Evaluation begriffenen zielgerichteten molekularen Therapiestrategien zeigen jedoch auch in dieser Subgruppe bereits vielversprechende Resultate.

Neoadjuvanz (22% vs. 11%) ist das Paradoxon der inferioren Prognose gegenüberzustellen. Liedtke et al konkludierten, dass jene Patienten mit triple-negativem Mammakarzinom, die nach neoadjuvanter Chemotherapie eine pathologisch komplette Remission (pCR) aufweisen, eine den nicht triple-negativen Mammakarzinomen ähnlich gute Prognose zeigen; eine infauste Prognose mit hoher Rezidivwahrscheinlichkeit ist jedoch den Patientinnen ohne pCR gegeben.²⁹ Der Ersatz des Anthrazyklins durch alternative Agenzien außerhalb von Studien ist aktuell zu unterlassen. Die Rolle der Platine im adjuvanten Setting wird derzeit innerhalb von klinischen Studien geprüft – diese lassen jedoch bereits eine hohe Wirksamkeit in triple-negativen (basal-like) Mammakarzinomen vermuten.^{30–32} Die Sensitivität gegenüber Platine wird durch die Assoziation der triple-negativen Mammakarzinome mit BRCA1-Mutationen und daraus resultierender dysfunktionaler DNA-Reparatur mit erhöhter Sensitivität gegenüber DNA-schädigenden Agenzien erklärt.

Referenzen:

¹ Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K et al: Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5367-74

² Perou CM, Sorlie T, Eisen MB et al: Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747-52

³ Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R et al: Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *PNAS* 2001; 98: 10869-74

⁴ Rakha EA, Elsheikh SE, Aleskandarany MA et al: Triple-negative breast cancer: distinguishing between basal and nonbasal subtypes. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2302-10

⁵ Glass AG, Lacey JV Jr, Carreon JD et al: Breast cancer incidence, 1980–2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1152-61

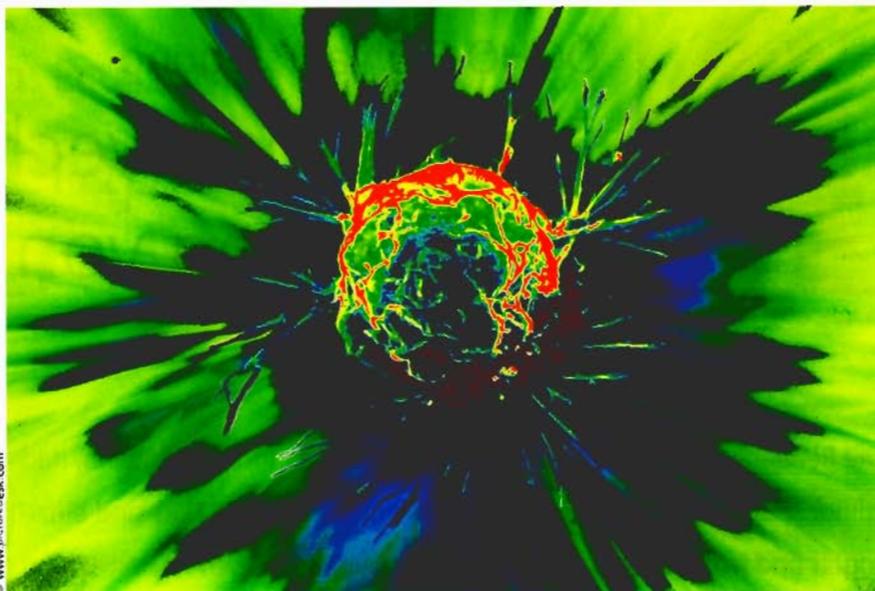
⁶ Millikan CR, Newman B, Tse C et al: Epidemiology of basal-like cancer. *Breast Cancer Res and Treat* 2008; 109 (1): 123-39

⁷ Foulkes WD, Brunet JS, Stefansson IM et al: The prognostic implication of the basal-like phenotype of BRCA1-related breast cancers. *Cancer Res* 2004; 64: 830-35

⁸ Kandel MJ, Stadler Z, Masciari S et al: Prevalence of BRCA 1 mutations in triple-negative breast cancer. *JCO (Meeting Abstracts)* 2006; 24: Abstr. 508

⁹ Dent R, Trudeau M, Pritchard KI et al: Triple-negative breast cancer: Clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 13 (15 Pt 1): 4429-34

¹⁰ Haffty BG, Yang Q, Reiss M et al: Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple-negative early-stage breast cancer. *JCO* 2006; 24: 5652-57



¹¹ Cheang MCU, Voduc D, Bajdik C et al: Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 1368-76

¹² Banerjee S, Reis-Filho JS, Ashley S et al: Basal-like breast carcinomas: clinical outcome and response to chemotherapy. *J Clin Pathol* 2006; 59: 729-35

¹³ Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS et al: Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor and HER 2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *JCO* 2008; 26 (14): 2373-78

¹⁴ Smid M, Wang Y, Zhang Y et al: Subtypes of breast cancer show preferential sites of relapse. *Cancer Res* 2008; 68: 3108-14

¹⁵ Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME et al: Clinicopathological features and sites of recurrence according to breast cancer subtype in the NCCN. *JCO* 2009; 27: Abstr. 543

¹⁶ Heitz F, Harter P, Traut A et al: Cerebral metastases in breast cancer with focus on triple negative tumors. *JCO* 2008; 26: Abstr. 1010

¹⁷ Carey L: Understanding and treating triple-negative breast cancer. *Oncology* 2008; 22 (11)

¹⁸ Tutt A, Robson M, Garber JE et al: Phase II trial of the oral PARP inhibitor olaparid in BRCA-deficient advanced breast cancer. *JCO* 2009; 27: Abstr. CRA501

¹⁹ O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen J et al: Efficacy of BSI-201, a PARP inhibitor, in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): Results of a randomized phase II trial. *JCO* 2009; 27: Abstr. 3

²⁰ Farmer H, McCabe N, Lord CJ et al: Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005; 434: 917

²¹ Finn RS, Lau A, Kalous O et al: Pre-clinical activity of the PARP inhibitor AZD2281 in human breast cancer cell lines and in combination with DNA damaging agents. *Cancer Res* 2009; 69: Abstr. 1038

²² Carey L, Mayer E, Marcom P et al: TBCRC 001: EGFR inhibition with cetuximab in metastatic triple-negative (basal-like) breast cancer (abstract 307). *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (suppl 1): 32

²³ Corkery B, Crown J, Clynes M et al: Epidermal growth factor receptor as a potential therapeutic target in triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 862-67

²⁴ Linderholm BK, Klinton M, Grabau D et al: Significantly higher expression of VEGF and shorter survival after recurrences in premenopausal node negative patients with triple negative breast cancer. *Cancer Res* 2009; 69: Abstr. 1077

²⁵ Ryden L, Ferno M, Stal O et al: VEGF receptor 2 is a significant negative prognostic biomarker in triple-negative breast cancer: results from a controlled randomised trial of premenopausal breast cancer. *Cancer Res* 2009; 69: Abstr. 1087

²⁶ Miller K, Wang M, Gralow J et al: Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2666-76

²⁷ Finn RS, Bengala C, Ibrahim N et al: Phase II trial of dasatinib in triple-negative breast cancer: results of study CA 180059. *Cancer Res* 2009; 69: Abstr. 3118

²⁸ Di Leo A, Isola J, Piette F et al: A meta-analysis of phase III trials evaluating the predictive value of Her2 and topoisomerase II alpha in early breast cancer patients treated with CMF or anthracycline based chemotherapy. *Cancer Res* 2009; 69: Abstr. 705

²⁹ Liedtke C, Mazouni C, Hess KR et al: Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *JCO* 2008; 26: 1275-81

³⁰ Gronwald J, Byrski T, Huzarski T et al: Neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *JCO* 2009; 27: Abstr. 502

³¹ Frasci G, Comella P, Rinaldo M et al: Preoperative weekly cisplatin-epirubicin-paclitaxel with G-CSF support in triple-negative large operable breast cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 1185-92

³² Sirohi B, Arnedos M, Popat S et al: Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2008; 19: 1847-52

Autorin:

Dr. Sigrun Ressler

Abteilung für Innere Medizin III

Medizinische Privatuniversität Salzburg

E-Mail: s.ressler@salk.at

onk100346