

Therapiestrategien beim triple-negativen Mammakarzinom

Das triple-negative Mammakarzinom zeichnet sich durch distinkte molekulare, histopathologische und klinische Charakteristika aus, die insbesondere die inferiore Prognose trotz hoher Sensitivität auf zytotoxische Regime inkludieren. Die derzeit angewandten Strategien zielen auf das bessere Verständnis der Biologie und der Risikofaktoren dieses Phänotyps mit dem Ziel der Entwicklung prognoseverbessernder Therapiestrategien ab.

Das triple-negative Mammakarzinom, ein Subtyp des Mammakarzinoms, ist histopathologisch durch fehlende Östrogenrezeptor (ER), Progesteronrezeptor (PR) und Her2/neu-Expression definiert.

Triple-negativ und basal-like – Konkordanz und Diskordanz

Obwohl nicht synonym, so besteht doch eine hohe Konkordanz mit dem durch die Genexpressionsanalyse definierten Basaltyp. Sorlie et al. zeigten erstmals die molekulare Heterogenität des Mammakarzinoms durch Stratifizierung in folgende 5 Subtypen auf: luminal A, luminal B, erbB2, normal-like und basal-like. Der Basaltyp des Mammakarzinoms ist durch ein Genexpressionsmuster, das jenem normaler, basaler (myo-)epithelialer Zellen gleicht, charakterisiert: geringe bzw. fehlende Expression des ER, PR und Her2/neu Proteins begleitet von hohen Expressionsleveln basaler Zytokeratine (CK 5/6, CK 14), Caveolin 1, CAIX, p63, EGFR. Ferner treten häufig Aberrationen in die DNA-Reparatur involvierten Genen (p53, BRCA1, PARP) auf; genannte stehen auch in Zusammenhang mit der beobachteten hohen Chemosensitivität der triple-negativen (basal-like) Mammakarzinome. Andere in die Pathogenese des triple-negativen Mammakarzinoms implizierte und einen Angriffspunkt für zielgerichtete molekulare Therapien bietende Alterationen inkludieren jene im MAPK/Akt-Pathway. Die beobachtete Diskordanz zwischen

dem Term „triple-negativ“ und „basal-like“ mag auf eine innerhalb der beiden Subgruppen existierende Heterogenität zurückzuführen sein. 16–44 % der triple-negativen Karzinome zeigen keine immunhistochemische Expression basaler Marker, und vice versa weisen 15–45 % des molekular definierten Basaltyps eine ER bzw Her2/neu-Expression auf. Derzeit besteht kein Konsensus über die exakteste immunhistochemische Definition des Basaltyps.

Klinische Charakteristika

Trotz der in den Studien gegebenen differenten Definition und auch Prävalenz der triple-negativen (basal-like) Mammakarzinome zeigte sich eine hohe Reproduzierbarkeit des Resultates der inferioren Prognose. Der aggressive Verlauf der triple-negativen Mammakarzinome ist in Konklusion charakterisiert durch ein ho-

hes Fernrezidivrisiko, ein kürzeres Gesamtüberleben und eine hohe Mortalitätsrate (Tab. 1). Bezogen auf das Gesamtüberleben scheint sich die negative Assoziation jedoch nach einem Follow-up von 10 Jahren zu verlieren.

Neben dem differenten zeitlichen Muster der Rekurrenz weisen triple-negative Mammakarzinome ein distinktes Muster der Primärmanifestation des Fernrezidivs mit pulmonaler/zerebraler Prädilektion auf.

Erwähnenswert ist auch das zu den luminalen Subtypen differierende Risikofaktorprofil (Tab. 2). Die Hormonersatztherapie als Risikofaktor scheint im Gegensatz zu den luminalen Subtypen nur eine untergeordnete Rolle zu spielen^{10, 11}.

Therapeutische Implikationen

Den Goldstandard der Therapie triple-negativer Mammakarzinome stellt derzeit

Tab. 1: Klinische Charakteristika des triple-negativen Mammakarzinoms

- Präsentation oft als „Intervall“-Karzinome
- Geringe Beziehung zwischen Tumorgöße und Lymphknotenstatus (T < 1cm 56 % LK+, T 2–5 cm 50 % LK+)
- Hohes Relapsrisiko insbesondere in den ersten 3 Jahren nach Diagnosestellung
- 50 % Risikoreduktion für Spätrezidiv (> 5 Jahre) im Vergleich zum HR+-Mammakarzinom
- Lokalrezidiv nicht prädiktiv für anschließendes Fernrezidiv
- Rascher Progress vom Relaps zum Tod
- Hohe Mortalität in den ersten 5 Jahren nach Diagnosestellung
- Prädilektion für primäre viszerale (pulmonale/zerebrale) Metastasierung
- Risiko für primäre ossäre Metastasierung im Vergleich zum HR+-Mammakarzinom reduziert



Tab. 2: Risikofaktoren der triple-negativen Mammakarzinome

- < 50. Lebensjahr
- prämenopausaler Hormonstatus
- Amerikaner 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)
- BRCA-1-Mutationsträger

die Chemotherapie dar. Therapiestrategien, in ihrer Effizienz vergleichbar mit jener der Hormontherapie bzw. Trastuzumabtherapie sind nicht verfügbar, jedoch weisen die derzeit innerhalb von Studien in Evaluation inbegriffenen zielgerichteten, molekularen Therapiestrategien bereits vielversprechende Resultate auf (Tab. 3).

PARP-Inhibition

Im präklinischen Setting zeigte sich eine hohe Sensitivität der PARP-Inhibitoren primär in BRCA1-null-Zellen. Dies ist von Bedeutung, da 80 % der mit einer BRCA-1-Mutation (hereditär/sporadisch) assoziierten Mammakarzinome einen in der Immunhistochemie triple-negativen bzw. in der Genexpressionsanalyse ba-

sal-like Phänotyp aufweisen. Vice versa trugen in einer nicht selektierten Kohorte triple-negativer Mammakarzinompatienten 11,3 %, nach Altersselektion (< 50. Lebensjahr) 11–29 % eine BRCA-1-Mutation.

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 BRCA-1-„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. Auch scheint eine Vorbehandlung mit einem PARP-Inhibitor die Sensitivität auf Cispla-

tin in vitro zu erhöhen. Rezente Daten aus Phase-II-Studien bestätigen die Rolle dieser auch im klinischen Setting.

EGFR-Inhibition

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. Der im präklinischen Setting nachgewiesene synergistische 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.

Angiogenese-Inhibition

Die Rationale der Angiogenese-Inhibition 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 ▶

Tab. 3: Molekulare Therapiestrategien im triple-negativen Mammakarzinom

PARP-Inhibition Olaparid 400 mg/m ²	Phase II, n = 27, BRCA 1/2-Mutation; 50 % TNBC; metastasiertes Setting (≥ 3. Linie)	ORR 41 %, medianes PFS 5,7 Monate
Gemcitabine / Carboplatin +(A), -(B) BSI-201	Phase II, n = 116, BRCA Status nicht bekannt; metastasiertes Setting (60 % 1. Linie)	ORR (A) 62 % vs. (B) 21 % Median PFS (A) 6,9 vs. (B) 3,3 Monate Median OS (A) 9,2 vs. (B) 5,7 Monate
VEGF-Inhibition Taxol +(A), -(B) Avastin (E2100)	Phase III, n = 722 (TNBC n = 233) metastasiertes Setting (1. Linie)	Median 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
„Multi-targeted“-Inhibition Sunitinib	Phase II, metastasiertes Setting	ORR 16 % (Benefit besonders in TNBC und Her ₂ 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

hohe VEGF-Expression als negativer prognostischer Biomarker in triple-negativen Mammakarzinomen identifiziert. In einer Subset-Analyse 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 erhöhten Responstraten auch in dieser Kohorte erhalten.

Auch andere „Small Molecule“-Inhibitoren des VEGF-Pathways scheinen Aktivität zu besitzen. Sunitinib, ein Tyrosinkinaseinhibitor mit Hemmung von VEGFR, PDGFR, c-kit und CSF-1 zeigte in einer Phase II Studie in der Monotherapie moderate Aktivität (ORR 16 %) im fortgeschrittenen triple-negativen Mammakarzinom.

Derzeit werden zahlreiche Studien, welche die Wirkung antiangiogenetischer Strategien allein oder in Kombination im triple-negativen Mammakarzinom prüfen, durchgeführt.

Andere Multi-Tyrosinkinase-Inhibitoren

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.

Chemotherapie

Chemosensitivität und das triple-negative Paradoxon

Rouzier et al. wiesen in Analogie zu dem in vitro aufgezeigten distinkten Respons auf Anthrazykline/5FU in basalen und luminalen Zelllinien eine pathologisch komplette Remissionsrate (pCR) von 45 % im Basaltyp vs. 6 % in den luminalen Subtypen nach Anthrazyklin/Taxan inkludierender neoadjuvanter Chemotherapie nach. Dem hohen Respons auf (neoadjuvante) Chemotherapie ist das Paradoxon der inferioren Prognose mit signifi-

kant reduziertem DFS und OS gegenüberzustellen.

Liedtke et al. konkludierten rezent, dass die Prognose bei pCR nach erfolgter neoadjuvanter Therapie unabhängig vom Rezeptorstatus exzellent ist; eine infauste Prognose mit hoher Rezidivwahrscheinlichkeit jedoch den Patienten mit chemotherapieresistenter Erkrankung bei gleichzeitig vorliegendem triple-negativen Phänotyp (> 50 % der triple-negativen Mammakarzinome) gegeben ist. In Konkordanz zeigten Essermann et al. bei extensiver residualer Erkrankung (RCB-III) in der triple-negativen Kohorte ein kürzeres Überleben (< 18 Monate, $p < 0,0001$) auf.

Diese Beobachtungen resultieren in folgenden Erfordernissen: der Entwicklung von diagnostischen Strategien, welche die Identifikation letztgenannter Patienten erlauben, und der Entwicklung von zur Chemotherapie alternativen Therapiestrategien mit gezieltem Einsatz in diesem Patientenkollektiv.

Chemosensitivität auf Anthrazykline und Taxane

Das optimale (neo-)adjuvante Regime inkludiert im Moment ein Anthrazyklin und Taxan.

Trotz des hohen Benefits der Anthrazykline im Her2/neu positiven Mammakarzinom im adjuvanten Setting ist die Datenlage im triple-negativen Mammakarzinom kontrovers. Eine rezent von Di Leo et al. publizierte Metaanalyse zeigte im Vergleich zu CMF eine 23%ige Reduktion im Relapsrisiko unter Anwendung eines anthrazyklinhaltigen Schemas ($p = 0,11$). Im Gegensatz dazu stehen die retrospektiven Daten des MA-5-Trials: Das 5-Jahres-DFS lag im CMF-Arm bei 71 %, im FEC-Arm jedoch nur bei 51 %; der Test auf eine Interaktion zwischen dem basal-like Phänotyp und Behandlungsarm wies eine Borderlinesignifikanz nach ($p = 0,06$). In der Neoadjuvanz werden unter Inklusion eines Anthrazyklins (bei Exklusion des Taxans) pCR-Raten von ca. 17 % erreicht.

Ferner lassen derzeit vorhandene Daten vermuten, dass dosisintensivierte bzw. dosisdichte Schemata im triple-negativen

Subtyp zu verbesserten Responstraten führen. Gluz et al. zeigten eine Zunahme der pCR-Rate von 13 % auf 47 % unter Intensivierung von neoadjuvanter $FE_{(100)}C$ zu $E_{(70)}C_{(700)}$ mg/m^2 (d1+8) in Kombination mit 5FU (d1–5) auf. Der WSG-AM-01-Trial randomisierte LK+ (> 9 LK) Patienten in folgende Arme: (A) dosis-dichtes Regime (4-mal EC gefolgt von 3-mal CMF, $q = 2$) bzw. (B) dosis-dichtes und dosisintensiviertes Regime (2-mal EC, $q = 2$ gefolgt von 2-mal $E_{90}C_{3000}$ Thiotepa $_{400}$, $q = 3$). Das 5-Jahres-EFS der triple-negativen Mammakarzinompatientinnen lag im Arm B bei 71 %, im Arm A bei 26 %.

Die Addition eines Taxans zu einem Anthrazyklin ist auch im triple-negativen Mammakarzinom sowohl in der Adjuvanz als auch in der Neoadjuvanz mit einem Benefit verbunden. Eine retrospektive Analyse des PACS-01-Trials (LK+-Patienten, 6-mal FEC vs. 3-mal FEC gefolgt von 3-mal Taxotere) zeigte trotz einer Reduktion im Gesamtüberleben gegenüber dem luminalen Subtyp einen Benefit für den Taxan-hältigen Arm im Basaltyp des Mammakarzinoms (HR 0,65; $p = 0,009$). Im BCIRG-001-Trial (LK+-Patienten, 6-mal TAC vs. 6-mal FAC) lag das 3-Jahres-DFS für den Taxan-haltigen Arm bei 73,5 % vs. 60 % im FAC-Arm (HR = 0,50, $p = 0,051$). In Analogie wurde ein Benefit für Taxan-haltige Schemata im triple-negativen Mammakarzinom in der Neoadjuvanz aufgezeigt (GEPARTRIO-Trial).

Chemosensitivität auf Platine

Der Ersatz des Anthrazyklins durch alternative Agentien ist derzeit in der Adjuvanz/Neoadjuvanz außerhalb von Studien nicht zulässig. Rezente Resultate lassen jedoch eine hohe Empfindlichkeit des triple-negativen (basal-like) Phänotyps auf Platine erwarten. Diese mag insbesondere auf die Assoziation genannten Phänotyps mit BRCA-1-Mutationen und daraus resultierender dysfunktionaler DNA-Reparatur mit hoher Sensitivität auf DNA-schädigende Zytostatika zurückzuführen sein. ■

Literatur bei der Verfasserin