

Therapie des Keimbahnmutations-assoziierten Mammakarzinoms

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Brusterhaltende Therapie nach den allgemeinen Standards (adäquate lokale Tumorkontrolle in Langzeitbeobachtungen, Follow-up ca. 10 Jahre)	2a	B	+
Systemische Therapie nach den allgemeinen Standards	3a	B	+
<i>gBRCA1/2</i> -Mut. sind prädiktiv für Ansprechen auf neoadjuvante Chemotherapie bei eTNBC	2b	B	
<i>gBRCA1/2</i> -Mut. sind prädiktiv für Carboplatin-Effekt (vs. Docetaxel) beim mBC	1b	B	
PARP-Inhibitor (HER2-negative Karzinome):			
EBC high-risk			
Olaparib (bei <i>gBRCA1/2</i> -Mutation)*	1b	A	++
MBC			
Olaparib, Talazoparib bei <i>gBRCA1/2</i> -Mutation (Keimbahnmutation)	1b	A	++
Olaparib bei <i>sBRCA1/2</i> -Mutation (somatische Mutation)	2b	B	+/-
Olaparib bei <i>PALB2</i> -Keimbahnmutation	2b	B	+/-

* EBC: Early Breast Cancer; MBC: Metastatic Breast Cancer; Einsatz gemäß Studieneinschlusskriterien und Zulassung

Literatur:

- Ettl J, Würstlein R (Hg.): Manual Mammakarzinom: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tumorzentrum München/Zuckerscherdt 2023.
- Kuchenbaecker KB, Hopper JL et al.: Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. JAMA 2017.
- Lux M, P. Fasching P.: Das Mammakarzinom und die genetische BRCA1/2-Testung in der klinischen Routine: warum, wann und für wen? GebFra Science 2023.
- Hu C, Hart SN et al.: A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. NEJM 2021.
- Breast Cancer Association Consortium, Dorling D et al.: Breast Cancer Risk Genes – Association Analysis in More than 113,000 Women. NEJM 2021.
- Couch F, Hu C et al.: Age-related breast cancer risk estimates for the general population based on sequencing of cancer predisposition genes in 19,228 breast cancer patients and 20,211 matched unaffected controls from US-based cohorts in the CARRIERS study. In: Proceedings of the 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium. 2018.
- Grill S, M Kiechle M: Hereditäres Mammakarzinom – ein Update. Journal Onkologie 2017.
- Farmer H, McCabe N et al.: Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. Nature 2005.
- Tutt ANJ, Lord CJ et al.: Exploiting the DNA repair defect in BRCA mutant cells in the design of new therapeutic strategies for cancer. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 2005.
- Yang WC, Hsu FM et al.: Clinical outcomes and toxicity predictors of thoracic re-irradiation for locoregionally recurrent lung cancer. Clin Transl Radiat Oncol 2020.
- Yang X, Leslie G et al.: Cancer Risks Associated With Germline PALB2 Pathogenic Variants: An International Study of 524 Families. J Clin Oncol 2020.
- Litton JK, Rugo HS et al.: Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. NEJM 2018.
- Robson M, Im SA et al.: Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. NEJM 2017.
- Wunderle M, Gass P et al.: BRCA mutations and their influence on pathological complete response and prognosis in a clinical cohort of neoadjuvantly treated breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2018.
- Tung NM, Im SA et al.: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer (OlympiAD): Efficacy in patients with visceral metastases. J Clin Oncol 2018.
- Robson ME, Tung N et al.: OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. Ann Oncol 2019.
- Tutt ANJ, Garber JE et al.: Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. NEJM 2021.
- Geyer CE, Garber JE et al.: Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. Ann Oncol 2022.
- Tung NM, Robson ME et al.: TBCRC 048: A phase II study of olaparib monotherapy in metastatic breast cancer patients with germline or somatic mutations in DNA damage response (DDR) pathway genes (Olaparib Expanded). J Clin Oncol 2020.

- Tung NM et al.: TBCRC 048 (olaparib expanded) expansion cohorts: Phase 2 study of olaparib monotherapy in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC) with germline (g) mutations in PALB2 or somatic (s) mutations in BRCA1 or BRCA2. ASCO Annual Meeting. J Clin Oncol 2024.
- Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO): Guidelines Breast Version 2024.
- Llombart-Cussac A, Pérez-García JM et al.: PARSIFAL: A randomized, multicenter, open-label, phase II trial to evaluate palbociclib in combination with fulvestrant or letrozole in endocrine-sensitive patients with estrogen receptor (ER)[+]/HER2[-] metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2020.
- Fribbens C, O'Leary B et al.: Plasma ESRI Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol 2016.
- Bidard FC, Kaklamani VG et al.: Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. J Clin Oncol 2022.
- André F, Ciruelos E, et al.: Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. NEJM 2019.
- Turner NC, Oliveira M et al.: Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. NEJM 2023.
- Bardia FC et al.: EMERALD-Phase-3-Studie zu Elacestrant im Vergleich zur endokrinen Standardtherapie bei Patientinnen mit metastasiertem ER+/HER2-Brustkrebs: Aktualisierte Ergebnisse nach Dauer der vorherigen CDK4/6i-Behandlung bei metastasierendem Brustkrebs. SABCS 2022.

Stand: November 2024

Fachbereich Humangenetik
Prof. Dr. med. Carsten Bergmann
Limbach Genetics
MVZ Medizinische Genetik Mainz
E-Mail: carsten.bergmann@medgen-mainz.de
Telefon: +49 6131 27661-0

Priv.-Doz. Dr. med. Sabine Grill
Limbach Genetics
MVZ Humangenetik München
E-Mail: sabine.grill@genetik-muenchen.de
Telefon: +49 89 6250 288-0

Herausgeber: © Limbach Gruppe SE – 11/2024_V1

Mammakarzinom

Onkologie im Wandel – zielgerichtete Therapieansätze beim sporadischen und hereditären Mammakarzinom
 Brustkrebs ist die häufigste Krebsursache bei Frauen in Deutschland. 12 % erkranken lebenslang. Deshalb liegt ein starker Fokus auf der Weiterentwicklung onkologischer Behandlungsstrategien. Als extrem heterogene Erkrankung erfordert das Mammakarzinom individuelle, zielgerichtete Therapieansätze (1, 3). Biologisch distinkte Tumortypen korrelieren mit genetischen Varianten, die nicht nur Relevanz für die Risikoabschätzung der Entwicklung eines Mammakarzinoms haben, sondern zunehmend prädiktiv für medikamentöse Therapieansätze sind (3).

Hereditäres Mammakarzinom
 Für die Entstehung eines Mammakarzinoms wird ein komplexes Zusammenspiel aus genetischen Ereignissen und nicht genetischen Modulatoren postuliert.

Dabei liegt der Anteil hereditärer Mammakarzinomerkrankungen bei ca. 30–40 %. Schätzungsweise 10 % aller Mammakarzinome werden monogen verursacht, d. h., dass eine einzelne krankheitsursächliche (pathogene) Variante für die Risikoerhöhung verantwortlich ist. Als genetische Grundlage wurde in diesem Zusammenhang eine Reihe hochpenetranter Gene beschrieben, wie *BRCA1* und *BRCA2*, mit einem Lebenszeitrisiko von 60–80 % (1, 2). Weiterhin mit einem hohen Risiko verbunden sind *PALB2*, *CDH1*, *PTEN*, *TP53* und *STK11*. Moderat-penetrante Risikogene wie *ATM*, *CHEK2*, *BARD1*, *RAD51C* und *RAD51D* wird ein Lebenszeitrisiko von 20–40 % zugeschrieben (1, 3, 4, 5, 6). Daneben

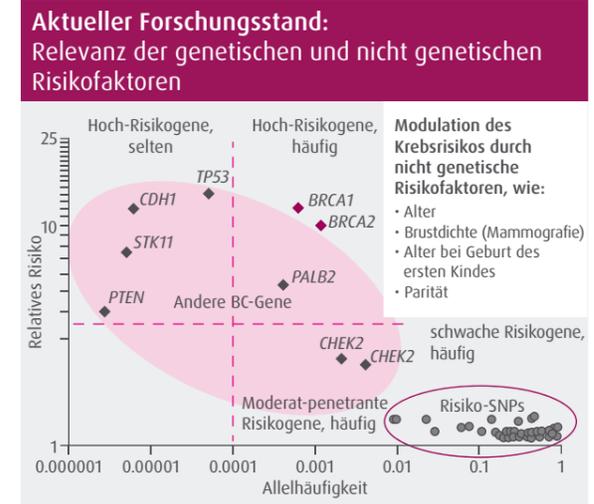


Abb. 1: AGO Leitlinie Mammakarzinom, 2024: Genetische Heterogenität des Mammakarzinoms

scheinen insbesondere auch (in der Bevölkerung häufige) schwache genetische Risikofaktoren (krankheits-assoziierte Single Nucleotide Polymorphisms – SNPs) im Zusammenspiel mit anderen Risikofaktoren ein erhöhtes Erkrankungsrisiko zu verursachen (1, 7).

BRCA1 und BRCA2
 Der Großteil der Prädispositionsgene für erblichen Brust- und Eierstockkrebs spielt eine Rolle in der DNA-Doppelstrangreparatur, der sogenannten homologen Rekombination (1).

Pathogene Varianten der Tumorsuppressorgene *BRCA1* und *BRCA2* sind für den Großteil der hereditären Mammakarzinome verantwortlich und weisen eine Schlüsselrolle in der homologen Rekombination auf (7). Der Nachweis einer krankheitsverursachenden *BRCA1*-Variante geht mit einem lebenslangen Erkrankungsrisiko von 65–80 % für Brustkrebs bzw. 35–50 % für einen Eierstockkrebs einher (2). Bei einer pathogenen Variante im *BRCA2*-Gen wird das Risiko für Brustkrebs auf 60–80 % und auf 10–25 % für einen Eierstockkrebs geschätzt (2).

Zudem ergibt sich eine Prädisposition für weitere Tumorerkrankungen wie Prostata-, Darm-, Bauchspeicheldrüsen- und Magenkarzinome.

Die molekulargenetische *BRCA1/2*-Diagnostik stellt aufgrund der hervorragenden Wirksamkeit von PARP-Inhibitoren bei *BRCA1/2*-assoziierten Tumorerkrankungen mittlerweile einen zentralen Bestandteil in der onkologischen Therapieplanung dar. PARP1 ist ein Enzym, welches maßgeblich an der Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen beteiligt ist. Wenn dieses Enzym durch einen PARP-Inhibitor blockiert wird, kommt es in der Folge vermehrt zu Doppelstrangbrüchen, die in Zellen mit defizienter homologer Rekombination nur durch weniger effiziente und fehleranfällige, nicht-homologe Rekombination (nicht-homologes Endjoining, *NHEJ*) repariert werden können (3). Durch die biallelische Inaktivierung der *BRCA1/2*-Gene in den Tumorzellen wird bei gleichzeitiger Inhibition von PARP1 die genomische Integrität der Tumorzellen so weit beeinträchtigt, dass diese absterben (synthetische Letalität) (3, 8, 9).

PALB2
 Neben *BRCA1/2* gelten mittlerweile auch pathogene *PALB2*-Keimbahnvarianten als therapeutisch relevant hinsichtlich des Einsatzes von PARP-Inhibitoren. *PALB2* ist nach *BRCA1/2* das am häufigsten mutierte

Hochrisiko-Gen für erblichen Brustkrebs (1). So wird das Mammakarzinomrisiko bis zum 80. Lebensjahr bei *PALB2*-Mutationsträgerinnen mit positiver Mammakarzinom-Familienanamnese auf mehr als 50 % geschätzt (1, 10, 11). Unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur wird bei Träger*innen einer pathogenen *PALB2*-Variante zudem ein erhöhtes Risiko für einen Bauchspeicheldrüsenkrebs, männlichen Brustkrebs und für Eierstockkrebs (insbesondere, wenn familiär weitere Eierstockkrebserkrankungen vorliegen), angegeben (1, 10, 11).

Zielgerichtete Therapien beim hereditären Mammakarzinom

PARP-Inhibitoren:

Seit 2019 profitieren Erkrankte mit einer pathogenen *BRCA1/2*-Keimbahnvariante von den PARP-Inhibitoren Olaparib bzw. Talazoparib als Monotherapie in der HER2-negativen, fortgeschrittenen Therapiesituation (3). Die zugrundeliegenden Zulassungsstudien (Olaparib: OlympiAD trial [13], Talazoparib: EMBRACA trial [12]) konnten einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) gegenüber einer Standardchemotherapie nachweisen (12, 13, 15, 16).

Zudem ist Olaparib seit 2022 bei nachgewiesener *BRCA1/2*-Tumordisposition als (postneo-)adjuvante Therapie in der HER2-negativen, frühen Situation bei hohem Rezidivrisiko zugelassen, entweder als alleinige Therapie oder in Kombination mit einer endokrinen Behandlung (3, 17, 18). Grundlage für die erweiterte Zulassung von Olaparib bildet die OlympiA-Studie (17, 18).

Auch weitere Gene, die ebenfalls an der homologen Rekombination (*HRR*) beteiligt sind, scheinen auf eine PARP-Inhibitor-Therapie anzusprechen (19, 20). Pathogene *PALB2*-Keimbahnvarianten sowie pathogene somatische *BRCA1/2*-Varianten stellen ebenfalls einen effektiven Angriffspunkt für die Therapie mit PARP-Inhibitoren bei metastasierten Mammakarzinomen dar (19). Gemäß der aktuellen Literatur zeigt sich hingegen keine Wirksamkeit bei somatischen oder Keimbahnvarianten im *ATM*- oder *CHEK2*-Gen (19).

Empfehlungen

In den aktualisierten Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome aus dem Jahr 2024 hat die Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO) erneut den höchsten Empfehlungsgrad für die Durchführung der *BRCA1/2*-Keimbahndiagnostik erteilt bei:

1. Therapeutischer Relevanz
 - a. Patient*innen mit einem *HER2*-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom
 - b. Zur Planung einer (postneo-)adjuvanten Therapie mit Olaparib nach einer (neo-)adjuvanten Chemotherapie bei Patient*innen mit einem *HER2*-negativen-Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

2. Möglicher erblicher Belastung für einen Brust- und/oder Eierstockkrebs entsprechend der Familienanamnese und Eigenanamnese:
 - a. Drei an Brustkrebs erkrankte Frauen unabhängig vom Alter
 - b. Zwei an Brustkrebs erkrankte Frauen (eine Erkrankung vor dem 51. Geburtstag)
 - c. Eine an Brust- und eine an Eierstockkrebs erkrankte Frau
 - d. Eine an Brust- und Eierstockkrebs erkrankte Frau
 - e. Zwei an Eierstockkrebs erkrankte Frauen
 - f. Eine an beidseitigem Brustkrebs erkrankte Frau (erste Erkrankung vor dem 51. Geburtstag)
 - g. Eine an Brustkrebs erkrankte Frau vor dem 36. Geburtstag
 - h. Ein an Brustkrebs erkrankter Mann
 - i. Eigene Erkrankung mit triple-negativem Brustkrebs mit Erkrankungsalter vor dem 60. Geburtstag
 - j. Eigene Erkrankung mit Eierstockkrebs vor dem 80. Geburtstag

Bei positiver Familienanamnese und Verdacht auf ein hereditäres Mamma- und/oder Ovarialkarzinom ist zudem eine erweiterte Analyse weiterer Risikogene empfohlen (3, 21).

Zielgerichtete Therapien bei somatischen Alterationen

Somatische *ESR1*-Mutationen:

Mit jeder Therapie werden Resistenzen im Tumorgewebe verursacht. So ist ein häufiger Resistenzmechanismus unter Therapie mit Aromataseinhibitoren die Entstehung von *ESR1*-Mutationen. In der Folge einer *ESR1*-Mutation kommt es zu einer Veränderung der Ligandenbindungsstelle des Östrogenrezeptors, welche die biologisch aktive Konformation des Rezeptors stabilisiert und damit eine östrogenunabhängige Daueraktivierung bewirkt.

Klinische Studien haben gezeigt, dass *ESR1*-Mutationen bereits in Primärtumoren (ca. 7 %) vorhanden sein können und sich während der Metastasierung anreichern (30–40 %) (22, 23).

Seit September 2023 ist der orale *SERD* (selektiver Östrogenrezeptor-degrader) Elacestrant zugelassen für die Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern – jeweils mit Östrogenrezeptor-positivem (ER+), *HER2*-negativem (*HER2*-), lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation –, bei denen die Krankheit nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines *CDK4/6*-Inhibitors fortgeschritten ist. Die Zulassung stützt sich auf die Daten der Phase-III-Studie EMERALD (24, 27).

Fazit

Die Identifikation molekularer und prädiktiver Einzelparameter ermöglicht bei der Therapie von PatientInnen mit einem Mammakarzinom die Vorhersage eines wahrscheinlichen Therapieeffektes (3). Nur eine genetische Diagnostik ermöglicht die Verabreichung einer individuellen Therapie und gehört damit klar zur Standarddiagnostik (3).

Überaktivierung der *PIK3CA/AKT/PTEN*-Signalkaskade

Weitere endokrine Resistenzmechanismen sind Alterationen im *PIK3CA/AKT/PTEN*-Signalweg, die jeweils zu einer Überaktivierung der Signalkaskade im Tumorgewebe führen. Die Überaktivierung des Signalweges kann sich zum einen aus einer Loss-of-Function-Mutation der Phosphatase *PTEN* ergeben. Zum anderen können Alterationen direkt in den Genen *PIK3CA* oder *AKT* (*AKT1*, *AKT2* und *AKT3*) vorhanden sein. Über 50 % der hormonrezeptorpositiven (HR+), *HER2*-negativen Mammakarzinome weisen nach endokriner Vorbehandlung, insbesondere nach einer vorange-

gangenen Aromataseinhibitor-Therapie, eine Alteration in diesem Signalweg auf (25, 26). Nunmehr stehen mehrere Substanzen zur zielgerichteten Therapie zur Verfügung.

Seit Juli 2020 ist der alpha-spezifische *PI3K*-Inhibitor Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant zugelassen zur Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit einem HR+, *HER2*-, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit *PIK3CA*-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie (25).

Alpelisib wurde im Mai 2021 vom deutschen Markt genommen, die Zulassung blieb jedoch bestehen.

Neben dem gerade genannten *PI3K*-Inhibitor Alpelisib steht den Patient*innen mit metastasierter HR+/*HER2*-Erkrankung nun auch der Serin/Threonin-Kinase *AKT*-Inhibitor Capiavasertib in Kombination mit Fulvestrant zur Verfügung, basierend auf den Daten der CAPitello-291-Studie (26).

Metastasiertes Mammakarzinom (mBC)

Marker zur Indikationsstellung

Therapie	Faktor	Oxford		
		LoE	GR	AGO
Elacestrant	autokrine Rezeptormutation (<i>ESR1</i>) (Metastase, Plasma)	1b	B	++
Alpelisib	<i>PIK3CA</i> Mutation (Primärtumor, Metastase, Plasma)	1b	A	++
Capiavasertib	<i>PIK3CA</i> , <i>AKT1</i> , <i>PTEN</i> Alterationen (Primärtumor, Metastase, Plasma)	1b	A	+
PARP-Inhibitoren	<i>gBRCA1/2</i> -Mutation	1a	A	++
	<i>sBRCA1/2/gPALB2</i>	2b	B	+

Mutationsdiagnostik* bei mBC

„Precision medicine“ für zielgerichtete Therapien

Alteriertes Gen	Therapierelevanz	Genregion	Ausgangsmaterial	Oxford		
				LoE	GR	AGO
<i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i>	Olaparib, Talazoparib	Alle Exons	Keimbahn: Blutzellen	1b	A	++
	Olaparib		Somatisch: Gewebe	2b	B	+
<i>PALB2</i>	Olaparib		Keimbahn: Blutzellen	2b	B	+
<i>PIK3CA</i>	Alpelisib	Exon 7, 9 und 20	Primärtumor, Metastasen, Plasma	1b	A	++
<i>AKT1</i> , <i>PTEN</i> , <i>PIK3CA</i>	Capiavasertib		Primärtumor, Metastasen, Plasma	1b	A	+
<i>ESR1</i>	Resistenz gegenüber AI	Exon 4, 7 und 8	Metastasen, Plasma	2b	B	+
	Ansprechen auf Elacestrant		Metastasen, Plasma	1b	B	++

* idealerweise Paneldiagnostik