

Präzisionsmedizin – Chancen für Forschung und Therapie

Individualisierte Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms: Hoffnung oder Realität?

PD DR. RACHEL WÜRSTLEIN, PROF. DR. NADIA HARBECK, BRUSTZENTRUM, KLINIK UND POLIKLINIK FÜR FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE UND CCC MÜNCHEN, KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN



Brustkrebs bleibt die häufigste Krebserkrankung der Frau. Durch Individualisierung von Diagnostik und Therapie ist das Mammakarzinom bei über 75 Prozent der Frauen (und betroffenen Männern) heute eine heilbare Erkrankung, die ein interdisziplinäres, multimodales Behandlungskonzept im Zentrum erfordert. Prognostische und prädiktive Marker entscheiden über die Möglichkeit der Vermeidung von Über- und Untertherapie (Beispiel Genexpressionsanalysen) bei der medikamentösen Therapie. Auch beim metastasierten Mammakarzinom wird die Therapie immer individueller anhand von Patientenfaktoren und -zielen, Tumorsymptomatik und -biologie und immer neueren Markern entschieden. Neue Module wie eHealth spielen eine Rolle bei der Begleitung der patientenorientierten Medizin. Die individualisierte Prävention, Diagnostik und Therapie sowie Begleitung von Brustkrebs erfordern Experten aus vielen Bereichen inklusive der Pflege und die Verbesserung der sektorübergreifenden Versorgung.

Einleitung

Brustkrebs ist heute im Rahmen der Erstdiagnose eine gut heilbare Erkrankung mit Zehnjahresüberlebensraten von ca. 85 Prozent (www.rki.de). Durch Charakterisierung von Tumorstadium, Patientenvoraussetzungen und Tumorbiologie kann heute für jede Patientin bei der Ersterkrankung ein individuelles Konzept für die erforderliche Diagnostik und die individuelle Therapie erstellt werden. Dies betrifft die lokale Therapie (Operationsverfahren, Bestrahlungstechniken) sowie die medikamentöse Therapie (Chemotherapie, antihormonelle Therapie, zielgerichtete Therapie wie HER2-Antikörper, und weitere adjuvante Therapien wie Bisphosphonate).

Nach aktuellen Zahlen des Robert Koch Instituts erkranken derzeit ca. 70 000 Frauen pro Jahr und weniger als 1000 Männer pro Jahr, die überwiegend in den über 280 zertifizierten Brustzentren in Deutschland behandelt werden (www.onkozeit.de). Dieser Beitrag verwendet daher den Begriff der Brustkrebspatientin.

Erweiterte Verfahren wie das Mammographiescreening oder die Früherkennungsprogramme bei Risikopatientinnen, die Implementierung von S3-Leitlinie sowie der jährlichen Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO, www.ago-online.de) kombiniert mit internationalen Leitlinien und Empfehlungen (ASCO, NCCN, St. Gallen, ABC, BCY), die strukturierte Qualifikation aller Mitarbeiter im Brustzentrum sowie in den mitbehandelnden Kliniken und Praxen und die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit den Kernleistern (Radiologie, Pathologie, Strahlentherapie, Hämato-Onkologie, Plastische Chirurgie) und den begleitenden Angeboten (Psychoonkologie, Breast

Care Nurses, Sozialdienst, Komplementärmedizin, Genetische Beratung, Fertilitätsprotektion, Anbindung an die Selbsthilfe und viele mehr) haben die Versorgungsqualität flächendeckend erheblich verbessert und ermöglichen erst die oben beschriebenen individuellen Therapiekonzepte.

Die Fachgesellschaften (www.senologie.org) leisten dazu einen wesentlichen Beitrag, die Studiengruppen sind in alle nationalen und internationalen Netzwerke der translationalen Forschung implementiert. Neben in Studien generierter Evidenz beeinflussen auch zunehmend Real-World-Daten aus vielen Registern die interdisziplinären Therapieplanungen. Der nationale Krebsplan bildet die Basis zur Verbesserung an den Schnittstellen dieser Versorgungselemente. Die Forderung nach mehr Einbindung der Patienteninteressen (strukturell wie individuell) wird durch die aktive Mitarbeit in allen Leitungsgremien, Studienorganisationen sowie in den einzelnen Brustzentren realisiert, darüber hinaus zunehmend durch Evaluation individueller Patientenbesonderheiten und -wünsche über die medizinischen Voraussetzungen hinaus (Patient reported outcomes and needs).

Diese Voraussetzungen sind ebenso gegeben für die optimale Behandlung beim metastasierten Mammakarzinom, eine Erkrankung, die noch jede vierte bis fünfte Brustkrebspatientin im Verlauf ihres Lebens betrifft. Heute haben sich die Diagnostik- und Behandlungsmöglichkeiten erheblich verbessert, dennoch berichten wir weiter über ca. 18000 Mammakarzinom-assoziierte Todesfälle pro Jahr.

Erfreulicherweise sehen wir in den letzten Jahren immer mehr Patientinnen mit langen Behandlungsverläufen bei guter Lebensqualität und eine Verbesserung des Überlebens in immer mehr Subpopulationen. Dies erfordert eine hohe

Compliance der betroffenen Patientin und ihres Umfelds, aber vor allem des interdisziplinären Behandlungsteams in den Zentren und Praxen, die sich auf diese Entität spezialisiert haben. Auch dies betrifft erneut die diagnostischen Verfahren, die lokalen Therapiemöglichkeiten und die Systemtherapie.

Alle hier genannten Faktoren sind notwendig, um eine Behandlungsindividualisierung zu ermöglichen. Für das Jahr 2018/19 hatten wir unter dem Titel „Year in Review: Truly personalized therapy – an end to the era of one size fits all“ als Fortschritte in der individualisierten, biomarker-basierten Brustkrebstherapie genannt:¹

- Einführung von Oncotype DX beim nodal-negativen luminalen Mammakarzinom zur Stratifizierung der Chemotherapie-Indikation
- post-neoadjuvante Therapie mit TDM1 bei non-pCR (HER2 positiv)
- Überlebensvorteile bei der endokrin basierten Therapie mit CDK 4/6
- Daten zu pIK3CA Inhibitor Alpelisib
- PARP-Inhibitoren bei BRCA-Mutation
- Überlebensvorteil in der First-line-Therapie mit Atezolizumab beim metastasierten triple-negativen Mammakarzinom.

Einen Überblick über den aktuellen Standard der Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms gibt die Publikation 2019 von Harbeck et al.²

Im Rahmen des Vortrags beim Frankfurter Forum am 26. Oktober 2019 wurden exemplarisch drei Beispiele für die Individualisierung der Brustkrebstherapie gewählt:

- Die Implementierung von Genexpressionsanalysen beim frühen Mammakarzinom

- Die Implementierung von Molekularen Tumorboards für das metastasierte Mammakarzinom
- Die Optimierung der Interaktion zwischen Patientin und Behandlungsteam durch neue Kommunikationsformen (eHealth).

1. Implementierung von Genexpressionsanalysen beim frühen Mammakarzinom

Die personalisierte Medizin (Sequenz der Therapie sowie Therapieempfehlung vor allem medikamentös bei kurativem Therapieziel) beim frühen Mammakarzinom ergibt sich neben den Patientenvoraussetzungen und -wünschen aus dem Tumorstadium und der in der Regel durch Biopsie gewonnenen Tumorbiologie. Über 65 Prozent der Erstdiagnosen klassifizieren durch positiven Hormonrezeptorstatus und negativen HER2-Status als luminales Mammakarzinom. Hier ist die wichtigste medikamentöse Therapie nach der Operation und Bestrahlung die antihormonelle Therapie (z. B. Tamoxifen oder Aromataseinhibitor) mit der Zielstruktur des Hormonrezeptors. Nur ein geringer Teil der Patientinnen profitiert darüber hinaus vom Einsatz einer (neo-) adjuvanten Chemotherapie. Die Vermeidung von

Über- und Untertherapie durch Chemotherapie spielt bei diesem Brustkrebstyp die entscheidende Rolle.

Neben Faktoren wie Tumorgöße und Lymphknotenstatus sowie Tumor Grading und dem Proliferationsmarker Ki67 gehören heute Genexpressionsanalysen (GEA) aus dem Tumorgewebe (Stanzbiopsie oder Op-Gewebe) zum internationalen Standard bei der Entscheidung für (oder eben gegen) eine adjuvante Chemotherapie nach abgeschlossener Operation. Derzeit sind in Deutschland vier GEA im Einsatz: EndoPredict, Prosigna, MammaPrint und Oncotype DX. Diese Tests berechnen aus dem Profil spezieller Tumorgene und unter Berücksichtigung weiterer klinischer Faktoren wie Größe und Nodalstatus individuell das Rückfallrisiko mit und ohne Chemotherapie in Ergänzung zur antihormonellen Therapie auf Basis von pro- und retrospektiven Studiendaten und Langzeit-Follow-ups.

Nach eigenen Berechnungen klassifizieren ca. 22 Prozent der Patientinnen mit Mammakarzinom für diese Testverfahren; dennoch dauerte es trotz internationaler Empfehlungen und Studiendaten international wie national bis Juni 2019, um zumindest für die Gruppe ohne Lymphknotenbefall (N0) in Deutschland einen positiven G-BA-Beschluss für den Einsatz des Oncotype DX zu bewirken, und

Übersicht zur Genexpressionsanalyse

Prognosefaktoren III – Primäres Mammakarzinom

Faktor	LoE ₂₀₀₉	CTS	AGO
■ Multigene assays			
■ EndoPredict® (N0-1, HR+, HER2 -)	I	B	+*
■ Prosigna® (N0-1, HR+, HER2 -)	I	B	+*
■ MammaPrint® (70 gene signature) (N0-1)	I	A	+*
■ Oncotype DX® (N0-1, HR+, HER2-)	I	A	+*
■ Disseminierte Tumorzellen (DTC, im Knochenmark)	I	A	+/-
■ Zirkulierende Tumorzellen (CTC, im Blut, Cell Search®) §	I	A	+/-
■ CTC vor NACT (in Bezug auf OS, DDFS, LRFI)	I [§]	B	+/-
■ Therapieentscheidungen basierend auf CTC-Phänotypen	III	C	-
■ Cell-free DNA (cfDNA, im Blut, für DFS, PFS, OS)	I	B	+/-

* Sollte nur bei ausgewählten Patientinnen angewandt werden, wenn alle anderen Kriterien keine Therapieentscheidung zulassen

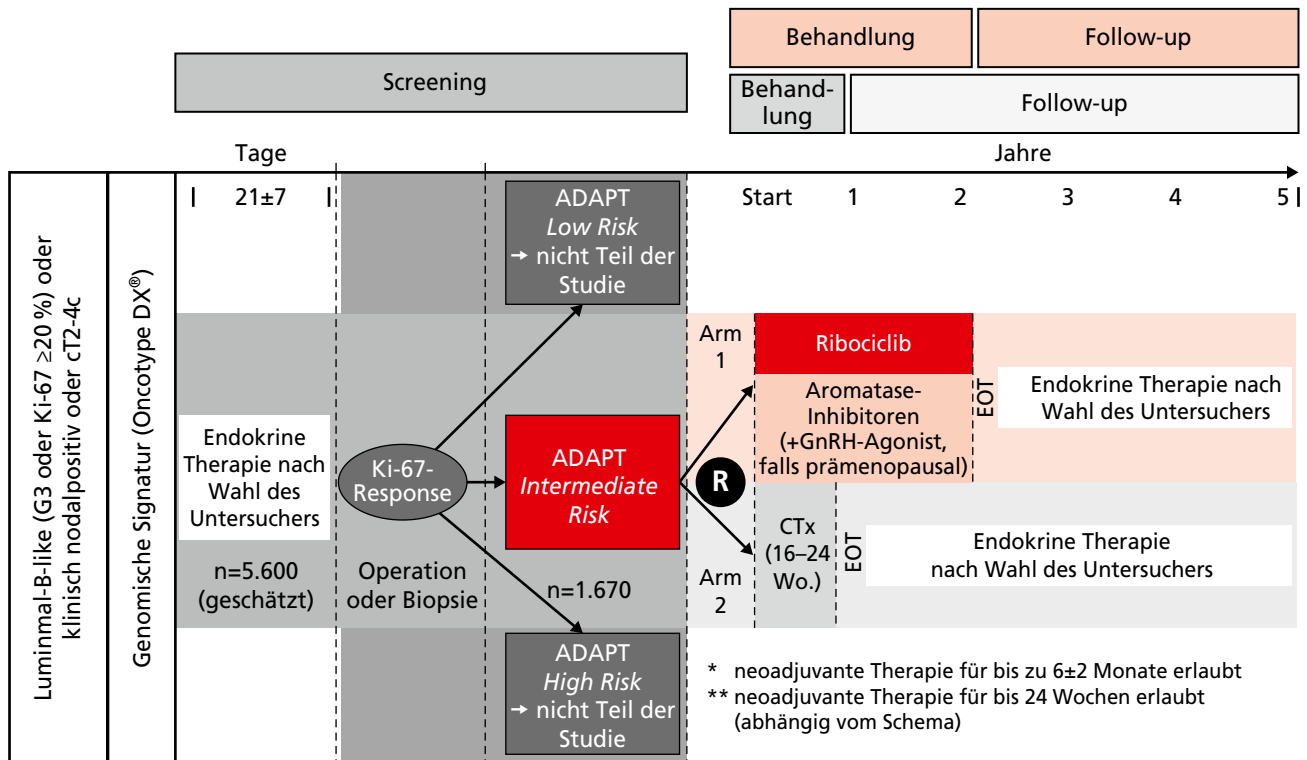
§ Validierte klinische Daten nur verfügbar für diesen Assay

Quelle: Aktuelle Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie 2019; www.ago-online.de



Abbildung 1: Genexpressionsanalysen aus dem Tumorgewebe gehören heute zum Standard bei der Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie nach abgeschlossener Operation bei HR-positivem Mammakarzinom.

Design der ADAPTcycle-Studie der Westdeutschen Studiengruppe (WSG)



Quelle: www.wsg-online.com

Abbildung 2: Die Studie kombiniert bei 5600 Patientinnen eine Genexpressionsanalyse und die Therapiestratifizierung durch eine präoperative endokrine Induktionstherapie mit der Messung des individuellen Therapieansprechens anhand von pathologischen Faktoren im OP-Präparat zur De-Eskalation der adjuvanten Chemotherapie beim HR-positiven Mammakarzinom.

bis Januar 2020, um eine entsprechende EBM-Ziffer für die Abrechnung durch Pathologen und Kliniker festzulegen.

Daten aus in Deutschland generierten Studien (plan B der WSG), internationale Studien wie Tailor X mit entsprechendem Langzeit-Follow-up sowie Decision-Impact-Studien und Kostenanalysen im Rahmen der deutschen Versorgungsforschung haben hier einen wichtigen Beitrag zur Implementierung dieser Tests geleistet.

Erst der Beweis durch die Tailor X-Studie³ mit annähernd identischem iDFS nach 7,5 Jahren im mittleren Risikobereich (HR+, HER2-, NO) mit oder ohne Chemotherapie ermöglichte die rasche, flächendeckende Einsatzmöglichkeit des Oncotype DX in Deutschland in allen mittleren Risikosituationen und bei Wunsch der Patientin, einen solchen Test als Zusatzkriterium in der postoperativen Therapieentscheidung einzusetzen. Jahrelang wurde Patientinnen die Testdurchführung nur durch das Engagement der Hersteller und im Rahmen von Registern oder Studien möglich.

Im Rahmen unserer eigenen Studien (www.wsg-online.com), plan B sowie ADPT HR+, geht der Einsatz der Genexpressionsanalysen über die NO-Situation hinaus, und wir fordern deren Implementierung auch für die Situation bei bis zu drei betroffenen Lymphknoten auf Basis der nationalen (planB) wie internationalen Studiendaten (MINDACT).

Innovative Konzepte individualisieren nicht nur die Therapieindikation, sondern prüfen darüber hinaus auch noch das primäre individuelle Ansprechen auf die antihormonelle Therapie (mit dem Ziel der Vermeidung von Über- und Untertherapie durch Chemotherapie anhand eines im individuellen Tumor gemessenen Proliferationsabfalls). Dazu läuft in Deutschland in 50 Studienzentren die ADAPTcycle-Studie der Westdeutschen Studiengruppe (WSG). Diese kombiniert bei 5600 Patientinnen eine Genexpressionsanalyse und die Therapiestratifizierung durch eine dreiwöchige präoperative endokrine Induktionstherapie mit der Messung des individuellen Thera-



Aktuell bekannte prädiktive Faktoren beim metastasierten Mammakarzinom

Therapie des metastasierten Mammakarzinoms – Prädiktive Faktoren

Therapie	Faktor	Oxford		
		LoE	GR	AGO
Endokrine Therapie	ER/PR Rezeptorstatus (Primärtumor, Metastase)	1a	A	++
	vorheriges Ansprechen	2b	B	++
Chemotherapie	vorheriges Ansprechen	1b	A	++
Anti-HER2-zielgerichtete Therapie	HER2 (Primärtumor, besser Metastase)	1a	A	++
Checkpoint-Inhibitoren (Atezolizumab)	PD-L1 IC# Positivität beim TNBC	1b	B	+
PARP-Inhibitoren	gBRCA1/2-Mutation	1a	A	++
Bone modifying drugs	Knochenmetastasen	1a	A	++
Beliebige Therapie	CTC monitoring	1b	A	+*

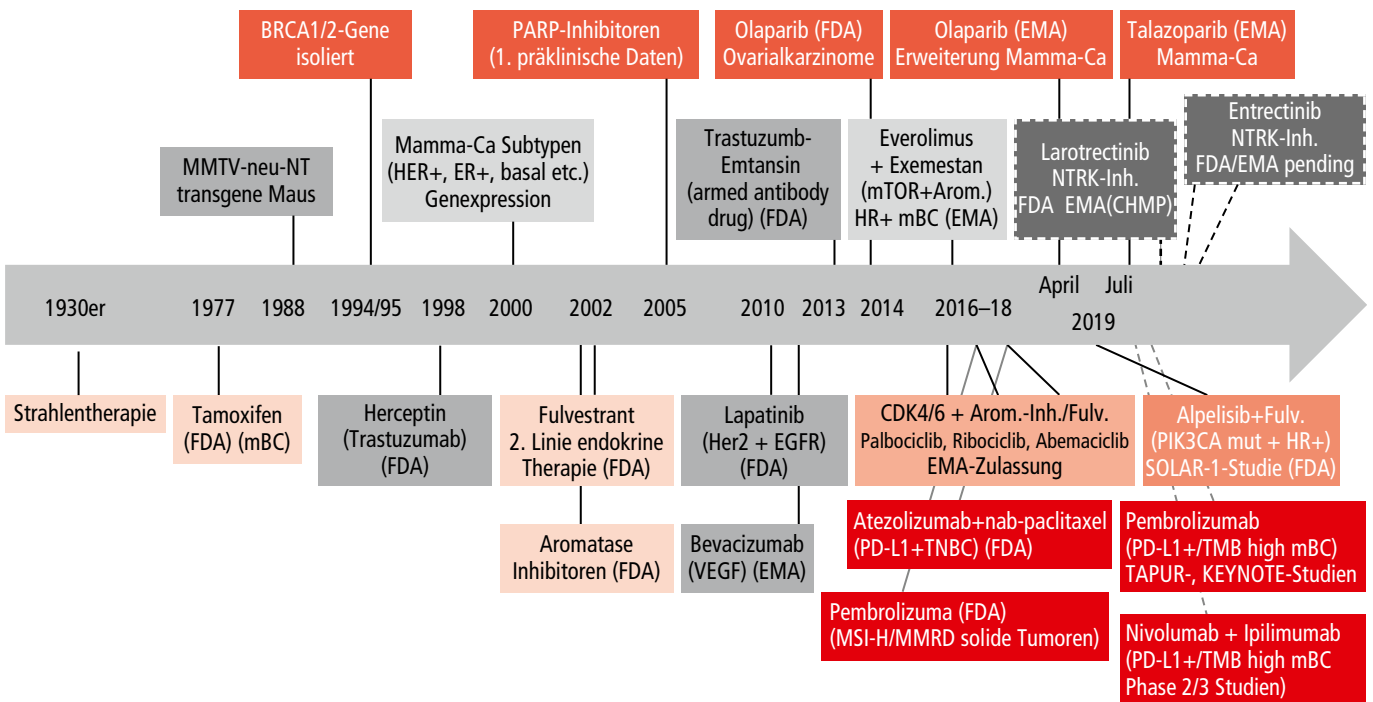
* In klinischen Studien
≥ 1% bestimmt auf Immunzellen (IC)

Quelle: Aktuelle Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie 2019; (www.ago-online.de)



Abbildung 3: Prädiktive Marker und therapeutische Umsetzung beim metastasierten Mammakarzinom.

Zielgerichtete Behandlungsmöglichkeiten und Implementierung neuer Substanzen beim Mammakarzinom



HR+ = Hormon-receptor positiv; mBC = metastatic breast cancer; MMRD = mismatch repair deficiency; MSI-H = microsatellite instability high; TMB = tumor mutational burden; TNBC = triple negative breast cancer

Quelle: mit freundlicher Genehmigung von Dr. Kumbrink, Institut für Pathologie LMU München



Abbildung 4: Die Vielzahl neuer Behandlungsansätze und Substanzen erfordert neue Strukturen im Gesundheitssystem.

pieansprechens anhand von pathologischen Faktoren im OP-Präparat.

Diese Ergebnisse führen dann zu einer Individualisierung in eine rein endokrine Therapie bei niedrigem Risiko, eine Chemotherapie gefolgt von endokriner Therapie bei hohem Risiko und bei mittlerem Risiko die Randomisierung (n = 1650) in Chemotherapie gefolgt von endokriner Therapie versus endokrin-basierte Therapie mit oralem CDK4/6. Dies wird eine tumorbiologie-basierte erhebliche Reduktion der adjuvanten Chemotherapie-Indikation in Deutschland ermöglichen.

Dieses Vorgehen bedeutet über den Studienaufwand hinaus einen hohen Grad an Veränderungen beim Beratungsaufwand, bei der prä- und postoperativen Therapieplanung und bei der onkologischen und therapeutischen Beratung und Behandlung dieser Frauen. Insbesondere der Wegfall der Chemotherapie verändert die Struktur und Finanzierung unserer onkologischen Abteilungen und Praxen erheblich. Darüber hinaus erfordert der Einsatz von

oralen Therapien (endokrin/endokrin-basiert) über Jahre eine hohe Adhärenz, um die günstige Prognose aufrecht zu erhalten und somit einen hohen therapeutischen begleitenden Aufwand in der adjuvanten Phase und Nachsorge.

Auf diese sich verändernden Strukturen und den Bedarf in der modernen Onkologie muss sich das gesamte Gesundheitssystem einstellen und anpassen, wenn wir individualisierte Onkologie für alle betroffenen Patientinnen ermöglichen wollen.

2. Implementierung von Molekularen Tumorboards für das metastasierte Mammakarzinom

Beim metastasierten Mammakarzinom spielen neben den bekannten Faktoren (wie Tumorlast und -verteilung, Symptomatik, Patientenwunsch und -voraussetzungen und Planung des Therapieziels) seitens des Tumors vor allem wiederum die tumorbiologischen Eigenschaften, seitens des Behandlungsteams eine hohe Expertise und Zugriff

Therapierelevante genomische Faktoren beim metastasierten Mammakarzinom („actionable“)

Aktuelle Empfehlungen zum Einsatz von molekularer Diagnostik beim Mammakarzinom

Faktor*	Outcome	LoE ₂₀₀₉	CTS	AGO
Aus Studien beim Mammakarzinom				
■ sPIK3CA Mutation	Anti-HER-Therapie-Effektivität	I	B	+/-**
■ sPIK3CA Mutation	Antihormon-Effektivität	I	B	+/-**
■ sESR1 Mutation	Antihormon-Effektivität	II	B	+/-**
■ sHER2 Mutation	Anti-HER2-Therapie-Effektivität	II	B	+/-**
■ sBRCA1/2 oder gBRCA1/2	Platin-Effektivität	II	B	+/-**
■ sBRCA1/2 oder gBRCA1/2	Chemotherapie-Effektivität	II	B	+/-**
■ gBRCA1/2	PARP-Inhibitor-Effektivität	I	A	**
Aus Studien bei anderen Karzinomen				
■ Companion Diagnostics Mutations bei Therapien für andere Karzinome (z.B. BRAF, FGFR1, ...)	Effektivität verschiedener Medikamente	IV	D	+/-**
■ Large Panel Gene Analysis (e.g. FoundationOne, GPS Cancer, NeoSelect, Molecular Health Guide, Lokale „hand selected“ Panels)	Effektivität verschiedener Medikamente, Prognose	III	C	+/-**

* Bestimmungsmethode somatischer Veränderungen nicht bewertet. Prinzipiell möglich aus Tumorfrischmaterial, Paraffin-Gewebe, zirkulierenden Nukleinsäuren

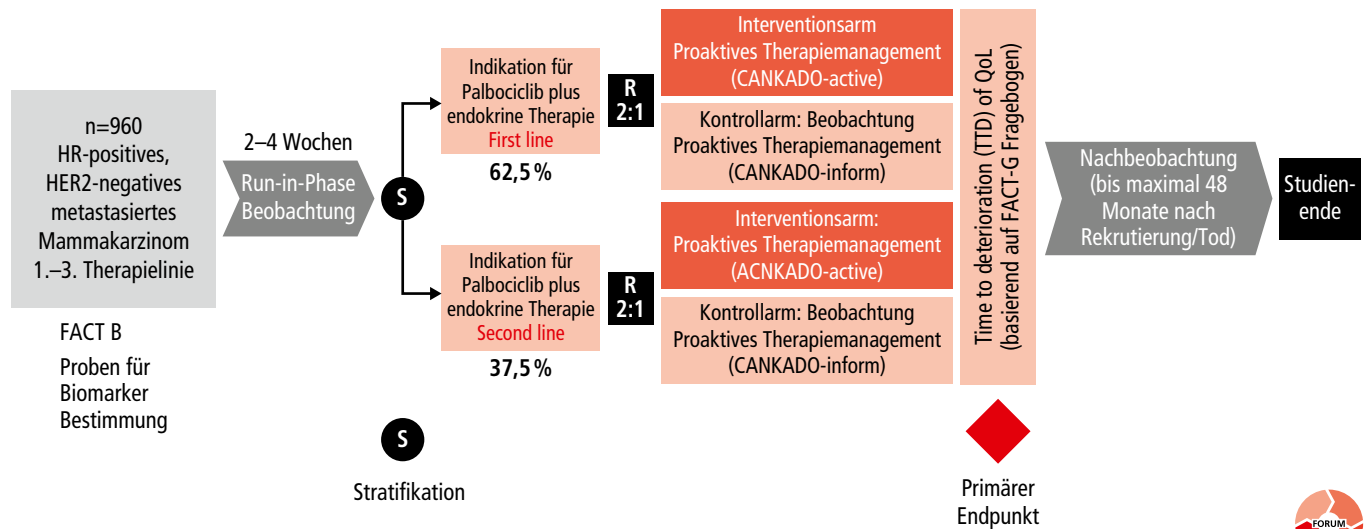
** Teilnahme an Studien oder strukturierten Programmen empfohlen / s=somatisch / g = Keimbahn

Quelle: Aktuelle Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie 2019; (www.ago-online.de)



Abbildung 5: Molekulare Diagnostik beim metastasierten Mammakarzinom.

Design der Precycle-Studie



Quelle: www.palleos.com

Abbildung 6: Die Precycle-Studie ist wegweisend dafür, wie beim metastasierten Mammakarzinom die Adhärenz bei oraler Therapie und damit das progressionsfreie Überleben durch frühe Intervention mit eHealth bei Nebenwirkungen oder Einnahmedefiziten verbessert werden kann.

auf alle modernen diagnostischen wie therapeutischen Verfahren eine entscheidende Rolle. Darüber hinaus kommt den Unterstützungsangeboten sowie der frühen Implementierung von palliativer Betreuung aufgrund der weiter unheilbaren Gesamtprognose eine hohe Bedeutung in der Patientenbetreuung und bei der Behandlungsplanung und -sequenz zu.

Bereits jetzt setzen wir beim Mammakarzinom deutlich mehr Substanzgruppen in der medikamentösen Therapie als Standardtherapie ein. So wurden 2019 Immuncheckpoint-Inhibitoren beim triple-negativen Tumor und PARP-Inhibitoren bei Patientinnen mit positivem BRCA-Status neu für das Mammakarzinom zugelassen.

Die zunehmende Identifikation von Biomarkern/prädiktiven Faktoren und deren Prüfung in evidenzbasierten Studien gelingt beim Mammakarzinom aufgrund der großen Patientenzahlen noch gut, dennoch werden auch Patientinnen, deren Tumoren spezielle Marker aufweisen, zunehmend in entitätsübergreifenden sogenannte Basketstudien eingebracht, um individuelle Behandlungsansätze früh und als Einzelfallentscheidung zu ermöglichen.

Gleichzeitig stellen uns die neuen Therapien vor große Herausforderungen in der optimalen Betreuung der Patientinnen und in der Beherrschung neuer Nebenwirkungen. Therapieziel und Lebensqualität müssen kontinuierlich mit der Patientin und ihren Angehörigen im

Gespräch und durch optimale Begleitung in der Balance gehalten werden.

Derartige Behandlungskonzepte setzen eine hohe Expertise aller interdisziplinär behandelnden Einheiten voraus. Insbesondere dann, wenn die neuen Therapien auf Basis der modernen Molekularen Pathologie stehen. Nur im Rahmen von Molekularen Tumorboard in spezialisierten Einheiten sehen wir die Möglichkeit, auch vielen Mammakarzinom-Patientinnen nach Ausschöpfen oder in Ermangelung von Standardtherapien und unter Berücksichtigung weiterer individueller Behandlungskonstellationen einen frühen Zugriff auf die erforderliche Diagnostik, weiterführende Maßnahmen und vor allem auf zielgerichtete passende Medikamente zu ermöglichen und ihr individuelles Outcome (Effektivität wie Toxizität und Lebensqualität) in Real-World-Registern zu studieren.

Dies erfordert neue Strukturen in unserem Gesundheitssystem für die bisher organbezogene Onkologie, aber auch die Implementierung neuer Berufsgruppen in die Onkologie (Molekularpathologie, Genetik, Statistik, Datenmanagement, Zentrale Studieneinheiten für das Management von Basketstudien, Organisation von Early-access-Programmen in Kooperation mit der Pharmaindustrie und den Gesetzgebern sowie Regulation der Kostenübernahme und der Einführung von neuen Medikamenten in Deutschland, Real-World-Register und deren

Management). Die Comprehensive Cancer Center (CCC) in Deutschland, gefördert durch die Deutsche Krebshilfe, sehen diese Strukturen bereits heute schon vor (www.ccc-netzwerk.de).

Die Outcome-Daten für das Mammakarzinom zeigen bereits eine Verbesserung durch den Einsatz dieser personalisierten Therapieansätze.⁴ Dennoch muss bei jedem Behandlungsschritt in interdisziplinären und verpflichtenden Konferenzen die Abwägung gegen Standardtherapien oder in weit fortgeschrittener Situation für Best-supportive-care am Lebensende getroffen werden.

So konnten wir beispielsweise in der eigenen Abteilung 2019 im Rahmen eines Early-access-Programms kaum ein Jahr nach der ersten Präsentation und Publikation der Daten für Alpelisib den ersten Patientinnen nach entsprechender Testung für PIK3Ca-Mutationen⁵ im Rahmen unserer Molekular Diagnostik und Besprechung im Rahmen des Molekularen Tumorboards (Zentrum für Präzisionsmedizin, CCC München) diese Therapie im Brustzentrum zugänglich machen. Dafür ist eine gewachsene Zusammenarbeit im Netzwerk aller beteiligten onkologischen Einheiten der Region erforderlich, um diese Patientinnen zu identifizieren. Wir benötigen spezielle Lotsen in der Onkologie, die die Patienten dann durch diese Phase der Erkrankung und damit wechselnde behandlungsführende Einheiten begleiten.

Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Mamma publizierte 2018 als erste eine internationale Leitlinienempfehlung zur molekularen Diagnostik. Bereits 2017 stimmte das internationale Expertenpanel beim 4th International Consensus Conference on Advanced Breast Cancer (ABC4) mit 82,9 Prozent für eine individuelle Indikationsstellung durch Experten beim Einsatz von NGS-Panels beim metastasierten Mammakarzinom.⁶ Die Deutsche Gesellschaft für Hämato-Onkologie hat 2019 in Zusammenarbeit mit allen onkologischen Fachgesellschaften eine Stellungnahme für die Implementierung für MTBs veröffentlicht.⁷ Wie neue Medikamente/Marker im Umfeld der bisherigen Therapieempfehlungen für Brustkrebs zu positionieren sind, hat die European Society for Medical Oncology (ESMO) ebenfalls 2019 klassifiziert.⁸

Die großen Herausforderungen sehen wir aktuell in der Aus- und Weiterbildung, Indikationsstellung, Harmonisierung der Testverfahren (kommerziell wie institutional), Qualitätssicherung und der Berichte, die Etablierung von Molekularen Tumorboards zur individuellen Fallbespre-

chung interdisziplinär und Studienrekrutierung sowie der Umsetzung von Off-label-Therapien, den frühen Zugriff auf neue, zielgerichtete Tests und Substanzen, die Strukturierung der Daten und das Follow-up sowie die Finanzierung dieser gesamten Logistik.

3. Optimierung der Interaktion zwischen Patientin und Behandlungsteam durch neue Kommunikationsformen (eHealth)

Durch die Individualisierung unserer Therapien in der Onkologie allgemein und insbesondere bei der großen Zahl von Patientinnen mit Mammakarzinom in der frühen Erkrankungssituation sowie den zunehmenden oralen Therapien und chronischen, langen Verläufen der metastasierten Situation, suchen wir über die Methoden in der Diagnostik und Lokalthherapie und die Medikamente in der Systemtherapie hinaus nach einer Optimierung der Patientenbegleitung und damit einer Verbesserung der Versorgung für die Patientin, das Behandlungssystem und unser Gesundheitssystem. Ziel ist der optimale Ressourceneinsatz (Zeit und Aufwand für die Patientin; Personal und Zeit für die Behandler) und damit die Therapieoptimierung und im besten Fall auch Prognoseverbesserung für die einzelne Behandlungskonstellation.

Ziel von eHealth als Medium ist hier die Optimierung der Versorgungsqualität und die Steigerung der Effizienz. Ein Beispiel dafür ist CANKADO (www.cankado.de) als digitales Tagesbuch zur dynamischen Therapiebegleitung und intelligenten Beschwerdebetreuung in der onkologischen Therapie, App- oder Web-basiert. Das System kann für die Qualitätssicherung (u.a. Adhärenz der Einnahme bei oralen Therapien) und individuelle Betreuung in der Routine, darüber hinaus auch für die Registrierung und Auswertung von speziellen Fragestellungen und Studien verwendet werden.

Auch für die routinemäßige Evaluation onkologischer Basisparameter (Lebensqualität, Ernährungsscore, Schmerzscore, Distress-Thermometer für die psychologische Evaluation) im Sinne klassischer Patient-reported-outcome-Parameter sowie die Klassifizierung und frühe Warnung bei Nebenwirkungen ist das Modul bereits flächendeckend in onkologischen Praxen und Abteilungen im Einsatz.^{9,10} Verwaltet wird das System durch den Patienten selbst.

Eine wegweisende Studie, wie beim metastasierten Mammakarzinom die Adhärenz bei oraler Therapie (hier mit Palbociclib) und damit das progressionsfreie Überleben (PFS)

durch frühe Intervention bei Nebenwirkungen oder Einnahmedefiziten durch ein eHealth-Modul verbessert werden kann, ist die aktuell in Deutschland laufende Precycle-Studie.

Im Januar 2020 hat das Bundesgesundheitsministerium für Gesundheit den Entwurf für die Digitale-Gesundheitsanwendungen-Verordnung (DiGAV) vorgelegt (https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/D/DiGAV_Referentenentwurf.PDF). Dies wird im sehr aktiven Bereich der Onkologie weiteren Aufwind für den Einsatz moderner Medien geben.

Zusammenfassung

Für das Mammakarzinom haben wir an drei Beispielen verdeutlicht, wie vielfältig sich Individualisierung von Diagnostik und Therapie beim Mammakarzinom in den verschiedenen Erkrankungsphasen bereits jetzt in der Routine, in Studien oder in spezialisierten Zentren etabliert hat. Eine optimale individualisierte Therapie bedeutet: Für den richtigen Patienten zum richtigen Zeitpunkt am richtigen Ort das richtige Medikament mit optimaler Prognoseverbesserung und (wenig) Nebenwirkung und Aufwand (inklusive Kosten). Dies muss in der gesamten Onkologie, insbesondere aber einer so großen Entität wie dem Mammakarzinom, unser Anspruch sein, um Hoffnungen unserer Patientinnen und Patienten näher zu kommen. An diesem Anspruch müssen sich alle Beteiligten unseres Gesundheitssystems beteiligen und messen lassen.

E-Mail-Kontakt: rachel.wuerstein@med.uni-muenchen.de

Literatur

1. Truly personalized therapy - an end to the era of one size fits all. Harbeck N, Wuerstein R. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019 Feb;16(2):77-78. doi: 10.1038/s41571-018-0165-1.
2. *Nat Rev Dis Primers* 2019 Sep 23;5(1):66. doi: 10.1038/s41572-019-0111-2: Breast cancer. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, Ruddy K, Tsang J, Cardoso F.
3. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer: Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, Geyer CE Jr, Dees EC, Goetz MP, Olson JA Jr, Lively T, Badve SS, Saphner TJ, Wagner LJ, Whelan TJ, Ellis MJ, Paik S, Wood WC, Ravdin PM, Keane MM, Gomez Moreno HL, Reddy PS, Goggins TF, Mayer IA, Brufsky AM, Toppmeyer DL, Kaklamani VG, Berenberg JL, Abrams J, Sledge GW Jr. *N Engl J Med*. 2018 Jul 12;379(2):111-121. doi: 10.1056/NEJMoa1804710. Epub 2018 Jun 3.
4. Genomic alterations in breast cancer: level of evidence for actionability according to ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT): Condorelli R, Mosele F, Verret B, Bachelot T, Bedard PL, Cortes J, Hyman DM, Juric D, Krop I, Bieche I, Saura C, Sotiriou C, Cardoso F, Loibl S, Andre F, Turner NC. *Ann Oncol*. 2019 Mar 1;30(3):365-373. doi: 10.1093/annonc/mdz036.
5. Apelisisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, Iwata H, Conte P, Mayer IA, Kaufman B, Yamashita T, Lu YS, Inoue K, Takahashi M, Pápai Z, Longin AS, Mills D, Wilke C, Hirawat S, Juric D; SOLAR-1 Study Group. *N Engl J Med*. 2019 May 16;380(20):1929-1940. doi: 10.1056/NEJMoa1813904.
6. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4): Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, Harbeck N, Aguilar Lopez B, Barrios CH, Bergh J, Biganzoli L, Boers-Doets CB, Cardoso MJ, Carey LA, Cortés J, Curigliano G, Diéras V, El Saghir NS, Eniu A, Fallowfield L, Francis PA, Gelmon K, Johnston SRD, Kaufman B, Koppikar S, Krop IE, Mayer M, Nakigudde G, Offersen BV, Ohno S, Pagani O, Paluch-Shimon S, Penault-Llorca F, Prat A, Rugo HS, Sledge GW, Spence D, Thomssen C, Vorobiof DA, Xu B, Norton L, Winer EP. *Ann Oncol*. 2018 Aug 1;29(8):1634-1657. doi: 10.1093/annonc/mdy192.
7. Positionspapier Qualitätsgesicherte Molekulardiagnostik in der Onkologie zielgerichtet – integriert; Januar 2019, www.dgho.de.
8. Genomic alterations in breast cancer: level of evidence for actionability according to ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT): Condorelli R, Mosele F, Verret B, Bachelot T, Bedard PL, Cortes J, Hyman DM, Juric D, Krop I, Bieche I, Saura C, Sotiriou C, Cardoso F, Loibl S, Andre F, Turner NC. *Ann Oncol*. 2019 Mar 1;30(3):365-373. doi: 10.1093/annonc/mdz036.
9. eHealth in Modern Patient-Caregiver Communication: High Rate of Acceptance Among Physicians for Additional Support of Breast Cancer Patients During Long-Term Therapy: Kirkovits T, Schinkoethe T, Drewes C, Gehring C, Bauerfeind I, Harbeck N, Wuerstein R. *JMIR Cancer*. 2016 Sep 19;2(2):e14. doi: 10.2196/cancer.5132.
10. Cankado – Digitales Tagebuch für Patientinnen und Patienten: TZM News 2/2018; Hoffmann V, Shinköthe T.

.....

PROF. DR. MED. NADIA HARBECK

.....



Prof. Dr. Nadia Harbeck ist Frauenärztin und leitet seit 2011 das Brustzentrum an der Frauenklinik der Universität München (LMU). Sie studierte Medizin an der LMU München und absolvierte ihre Facharztausbildung an der Frauenklinik der TU München, wo sie sich 1998 auch habilitierte und 2003 zur apl. Professorin ernannt wurde. Von 2009 bis 2011 leitete sie das Brustzentrum der Universität zu Köln. Frau Prof. Harbeck ist Co-Direktor der Westdeutschen Studiengruppe und als Mitglied der AGO-Kommission Mamma Mit-Herausgeberin der jährlich aktualisierten AGO-Empfehlungen zum Mammakarzinom. Darüber hinaus ist sie Mitglied der wesentlichen internationalen Leitliniengremien für das frühe und fortgeschrittene Mammakarzinom (St. Gallen, ABC) und Autorin von über 450 wissenschaftlichen Publikationen (h-Index 71).



Prof. Dr. Nadia Harbeck und PD Dr. Rachel Würstlein (v.l.)

.....

PD DR. MED. RACHEL WÜRSTLEIN

.....



Dr. Rachel Würstlein wurde nach Studium in Würzburg und Caen (Frankreich) zur Fachärztin für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in Schweinfurt, Freiburg und Düsseldorf ausgebildet und baute an der Universitätsklinik Köln das Brustzentrum sowie MVZ mit auf. Sie hat Zusatzqualifikationen in Management, Tumorthherapie, Genetik und Palliativmedizin. Seit 2011 arbeitet sie mit Prof. Harbeck am Klinikum der Universität München, Großhadern und Innenstadt als Geschäftsführende Oberärztin und ist zudem im Bereich der Organisation und translationalen Forschung tätig. Sie ist Mitglied der Studiengruppe WSG und leitet das Molekulare Tumorboard für den Bereich Gynäkologische Onkologie im Zentrum für Präzisionsmedizin des CCC München LMU. Patientenorientierte Medizin beim Mammakarzinom ist ihr Hauptforschungsgebiet, dazu gehören auch Bereiche wie eHealth oder sektorübergreifende Zusammenarbeit in der Onkologie.