

Mammakarzinom

Adjuvante und neoadjuvante Therapien im Fokus

Prognostische Tests und neue Substanzklassen bei verschiedenen Tumoreigenschaften standen im Zentrum der beim SABCS präsentierten Studien: Die Therapie bei Brustkrebs im Frühstadium wirft weiterhin spannende Fragen in der klinischen Praxis auf.

Welche prognostischen Tests helfen am besten weiter?

Viele Brustkrebspatientinnen möchten eine Chemotherapie gerne vermeiden. Welche Tests bei der Entscheidung helfen, wurde in San Antonio/Texas diskutiert.

Unter Verwendung der Daten der *Trans-ATAC-Studie* (818 postmenopausale Patientinnen, ER+, keine Chemotherapie, 10 Jahre Follow-up) konnte die Wertigkeit der verschiedenen prognostischen Tests (*Oncotype DX*[®], *Nanostring*[®], *Mammaprint*[®], *Prosigna*[®] und *EpiClin*[®]) bezüglich Rückfallrate verglichen werden (1). Während einige Tests ausschliesslich genomische Signaturen verwenden, kombinieren andere genomische Signaturen im Kontext mit der Tumorbilogie (Tumorgrossen, Nodalstatus, Tumorigradung).

Resultat: Für nodalnegative Tumoren sind alle Tests gemäss statistischer Analyse ähnlich valabel, das heisst, alle Tests können mehr oder weniger Low-Risk-Patientinnen auch hinsichtlich späterer Rückfälle (in den folgenden 5–10 Jahren) identifizieren. Hingegen scheinen bei nodalpositiven Tumoren die Tests von Prosigna[®] (ROR) und EndoPredict[®] (EpiClin) diejenigen zu sein, welche eine genauere Vorhersage ermöglichen.

Susan Hilsenback vom Baylor College of Medicine, USA, hat schliesslich die Testresultate kommentiert, woraus sich beim SABCS eine angeregte Diskussion ergab. Demnach scheint die Risikovorhersage für die erste Dekade der adju-

vanten Therapie durch Kombination von genomischer Signatur und Einbezug von klinischem Status sowie Tumorigradung vorteilhaft. Da die alleinige genomische Signatur somit gewissermassen «verwaschen» wird, sind die optimistischen Daten bezüglich EpiClin und ROR-Score hierzu in Relation zu stellen.

Wie lange die adjuvante endokrine Therapie ausweiten?

Eine erweiterte Hormontherapie über die Dauer von 5 Jahren hinaus kann Brustkrebspatientinnen vor Rezidiven schützen. Bezüglich dieser «extended endocrine therapy» mit Tamoxifen und Aromatasehemmern wurden gleich mehrere Studien diskutiert:

Die bereits am ASCO-Kongress 2016 vorgestellte *MA.17R-Studie* ergab einen kleinen Vorteil bei verlängerter *Letrozolgabe*. Auch die *NSABP-B-42-Studie* hatte mit fortgesetzter Gabe des eingesetzten Aromatasehemmers einen positiven Trend bezüglich krankheitsfreien Überlebens zeigen können. Allerdings erhöhte sich die Rate arteriell thrombotischer Ereignisse, weshalb das Risikoprofil allenfalls sorgfältig abgewogen werden sollte.

DATA- und IDEAL-Studien

Die auf dem SABACS 2016 vorgestellte dänische *DATA-Studie* (2) mit 1912 postmenopausalen Frauen mit frühem Mammakarzinom randomisierte nach 2 bis 3 Jahren Tamoxifen-Einnahme die adjuvante endokrine Therapie mit *Anastrozol* für weitere 3 versus 6 Jahre. 67% der Patientinnen waren nodalpositiv, nur 2% HER2-positiv.

Die Studie zeigte, dass die Gruppe der nodalpositiven Patientinnen sowie jene mit Östrogenrezeptor (ER+)- und Progesteronrezeptor-positiven (PR+)-Tumoren von der verlängerten Therapie profitieren.

Das adaptierte krankheitsfreie Überleben (DFS) nach 5 Jahren betrug 75,9% in der 3-Jahres-Gruppe und 86% in der Gruppe, die 6 Jahre lang *Anastrozol* erhalten hatte (HR = 0,58; 95%-KI: 0,39–0,89; p = 0,01). Für die 1117 nodalpositiven Patientinnen ergab sich gegenüber den nodalnegativen ein klarer Vorteil (HR = 0,72; 95%-KI: 0,52–1,00) bezüglich des DFS. Bei Patientinnen mit gleichzeitiger ER+- und PR+-Expression (n = 1264) ergab sich eine HR von 0,70 (95%-KI: 0,53–0,92). Auf die gesamte Studienpopulation bezogen zeigten sich jedoch im Hinblick auf das DFS und auf das Gesamtüberleben keine signifikanten Unterschiede. Somit wurde das primäre und sekundäre Ziel dieser Studie nicht erreicht.

Auch die beim SABCS präsentierte *IDEAL-Studie* (3) ergab keinen Unterschied bezüglich der Dauer (3 vs. 5 Jahre) der erweiterten adjuvanten Therapie mit einem Aromatasehemmer.

Zusammenfassend wurde betont, dass späte Rückfälle Realität seien, wobei initiales Stadium und Tumorigradung hierfür die wichtigsten prognostischen Faktoren sind. Genomische Signaturen enthalten wichtige zusätzliche Informationen. Wegen der hohen Rate an muskuloskeletalen und weiteren Langzeitnebenwirkungen sollte man präferenziell Brustkrebspatientinnen in späten Krankheitsstadien oder mit anderen gewichtigen Risikofaktoren zur erweiterten Antihormontherapie raten. Eine Adjuvanz für einen Zeitraum länger als 10 Jahre ist derzeit bei keiner Patientengruppe indiziert (3).

Welchen Stellenwert werden CDK4/6- und PI3K-Inhibitoren erlangen?

Verschiedene internationale Studien haben gezeigt, dass CDK4/6-Inhibitoren eine sichere Therapieoption bei metastasiertem Brustkrebs sind. In der Neoadjuvanz mit CDK4/6-Inhibitoren wird nebst erfreulichem Ansprechen dieser Sub-

ER+ = Östrogenrezeptor-positiv
PR+ = Progesteronrezeptor-positiv
HR = Hazard Ratio
DFS = disease free survival; krankheitsfreies Überleben

stanzen häufig von einer begleitenden Immun-T-Zell-Infiltration im Tumorgewebe berichtet (4).

Bei Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Brustkrebs im Frühstadium (z.B. in der IBCSG-49-14-*PENELOPE-Phase-III-Studie*) wird untersucht, ob diese Substanzen in Kombination mit endokriner Therapie zusätzlich das Rückfallrisiko vermindern können. Erhöhte Aufmerksamkeit verlangt die häufig beobachtete Neutropenie unter Einnahme von CDK4/6-Inhibitoren. Voraussichtlich wird diese Substanzklasse auch in der Therapie von HER2-positiven Brusttumoren ein «neues Kapitel» eröffnen können.

Zudem gibt es aufgrund eines retrospektiven zentralen Reviews der *PALOMA-2-Studie* (vorgestellt beim ESMO-Kongress 2016) Hypothesen generierende Hinweise dafür, dass *Palbociclib* auch bei ER-negativen Tumoren effektiv sein könnte (5). Bei allen Tumorzellen, in denen die «Zellzyklus-Maschinerie» (p53) noch intakt ist, könnten die CDK-4-Inhibitoren durchaus ein grösseres Potenzial entfalten.

Auch *PI3K-Inhibitoren* erwiesen sich beim hormonrezeptorpositiven, HER2-negativen Mammakarzinom als wirksam, haben aber aufgrund der hohen Rate an kognitiven Beeinträchtigungen nicht gänzlich überzeugt.

Welche neuen Optionen in der Neoadjuvanz?

Neue Ergebnisse der *ADAPT-Studie* zur neoadjuvanten Brustkrebstherapie wurden anhand von Subanalysen am SABCS präsentiert.

Bei HER2+/hormonrezeptorpositiven (HR+) Brustkrebspatientinnen wurde eine neoadjuvante *T-DM1-Therapie* (*Trastuzumab-Zytotoxin-Konjugat; Kadcyla*) mit und ohne endokrine Therapie versus *Trastuzumab* (*Herceptin*) plus endokrine Therapie verglichen. Dabei zeigte sich: Unter Verwendung von T-DM1 kann den Patientinnen unter Umständen eine begleitende Antihormontherapie erspart werden (6). Hormonrezeptorpositive Patientinnen benötigen wahrscheinlich eine längere neoadjuvante Therapie als diejenigen mit HER2+/ER-negativen Tumoren.

Patientinnen mit pathologischer Resterkrankung nach neoadjuvanter Chemo-

therapie tragen ein erhöhtes Risiko für Rückfälle. Sogenannte postneoadjuvante Therapien könnten hier weitere Behandlungsoptionen bieten. Auf dem Prüfstand hat sich hierbei *Capecitabin* (*CREATE-X-Studie*) bei Patientinnen mit einem HER2-negativen Brustkrebs bewährt. Die Dosierungen waren relativ hoch und werden angesichts der vorwiegend asiatischen Population mit Vorbehalt wahrgenommen.

Auch die *SAKK-22-00-Studie* konnte in dieser Situation einen Vorteil durch *metronomische Endoxan/Methotrexat-Gabe* (während 1 Jahr) aufzeigen. Allerdings wurde die Studie zu einem Zeitpunkt aufgegeben, als noch die wenigsten Frauen beispielsweise Taxane adjuvant erhielten.

Des Weiteren wurde eine «neoadjuvante Version» der *TAILOR-X-Studie* präsentiert. Waren die Scores < 11 im prognostischen Test, erfolgte lediglich eine endokrine Therapie; Patientinnen mit Scores > 25 erhielten zusätzlich Chemotherapie. Lag der ermittelte Score zwischen 11 und 25, wurde zwischen Chemotherapie und lediglich endokriner Therapie randomisiert. Outcomeparameter waren eine erhöhte klinische und pathologische Remissionsrate sowie die erfolgreiche brusterhaltende Operation (7). Die provokativen Daten müssen aber erst in weiteren Studien bestätigt werden.

Hingegen konnte der Stellenwert von albumingebundenem *Paclitaxel* (*nab-Paclitaxel; Abaraxane*) in der neoadjuvanten Therapiesituation untermauert werden (8). Nebst dem Vorteil einer kurzen Infusionszeit, geringer Prämedikation und hoher Bioverfügbarkeit im Tumor existiert gemäss Metaanalyse eine beachtlich hohe klinische Wirksamkeit. Die pathologische Komplettremissionsrate (ypT0/is ypN0) betrug 41% bei triplenegativen Brustkrebs- und 54% bei HER2-positiven Patientinnen.

Ob auch im neoadjuvanten Setting nur die triplenegativen Tumoren mit *BRCA1/2-Germline-Mutation* besser auf *Carboplatin* als auf *Docetaxel* reagieren, ist noch nicht vollständig geklärt (9).

PARP-Hemmer bei BRCA-1/-2-mutierten Brusttumoren

Sicher scheint jedoch der zunehmende Einfluss neuer, vorwiegend mit triple-

negativem Brustkrebs assoziierten Mutationsspektren (beispielsweise *BRD1 PALB2, RAD51D*) auf künftige Therapieoptionen (10). *PARP-Inhibitoren* können zur Behandlung von triplenegativen Brusttumoren eingesetzt werden. Indikativ (aber eher enttäuschend) waren hierfür Ergebnisse der randomisierten *BROCADE-Studie* mit *Veliparib* und *Carboplatin/Paclitaxel* bei Frauen mit *BRCA-1/-2-mutierten* Brusttumoren (11). Die Ansprechrate war in der Studiengruppe erkennbar erhöht und mit einem Trend zugunsten des progressionsfreien Intervalls assoziiert. Gleichwohl wird für *BRCA-mutierte* Patientinnen die zielgerichtete platinhaltige Chemotherapie zunehmend bestätigt.

In adjuvanter Chemotherapie keine Neuerungen

Bezüglich adjuvanter Chemotherapie verglich eine dänische Studie 6 Zyklen *Docetaxel* und *Cyclophosphamid* (D75, C600) versus 3 Zyklen *Epirubicin* und *Cyclophosphamid* (E90, C600) und danach 3 Zyklen *Docetaxel* (D100) bei Patientinnen mit normaler *TOP2A-Ratio* (0,8–1,9). Die Patientinnen waren nodalpositiv oder nodalnegativ mit Hochrisiko (= junges Alter, ER-negativ, grössere Tumoren, high-grading). Bezüglich DFS nach 6 Jahren waren beide Therapien gleichwertig (HR = 1,00), was eine Deeskalation in dieser Patientengruppe bedeuten könnte, jedoch weitere Bestätigung benötigt (12).

Managements der Nebenwirkungen auf dem Prüfstand

Am SABCS 2016 wurde eine neue Methode vorgestellt – das «*Scalp-Cooling*», eine professionell durchgeführte Kopfhautkühlung. Dadurch wird die Blutzirkulation verringert, und weniger Wirkstoffe gelangen an die Haarfollikel, womit der Haarausfall während der Chemotherapie weitgehend vermieden wird, was die Lebensqualität der Patientinnen verbessern kann. Der erwünschte Effekt zeigte sich besonders bei taxanhaltigen Regimes (Ergebnis bis zu 60% Haarerhalt), weniger unter Verabreichung von anthrazyklinhaltiger Chemotherapie. Allgemeinere Sicherheitsbedenken hinsichtlich eines vermehrten Auftretens von Kopf-

hautmetastasen oder anderen schwerwiegenden Nebenwirkungen ergaben sich gemäss Autoren der Studie (wie auch in einer «Machbarkeitsstudie» des Brust-Zentrums Zürich und gemäss publizierter Literatur) erfreulicherweise nicht (13, 14).

Eine negative Studie war leider die SWOG-1202 Studie, welche daraufzielte, die Nebenwirkungen von Aromatasehemmern zu reduzieren. Eingesetzt wurde das Antidepressivum *Duloxetine* (*Cymbalta*[®]) versus Plazebo zur Reduktion typischer Nebenwirkungen wie trockener (Mund-)Schleimhäute, Kopfschmerzen und Übelkeit. Duloxetine brachte keinen eindeutigen Vorteil.

Schliesslich wurden Studien vorgestellt, welche die Vorteile einer zeitnahen Erfassung von Symptomen mittels elektronischer und patientenbezogener Systeme (APP) während einer adjuvant systemischen oder operativen Therapie aufzeigen konnten (15, 16). ▲

Prof. Dr. med. Andreas Trojan
OnkoZentrum Zürich
8038 Zürich
E-Mail: Trojan@1st.ch

Quellenhinweise:

(ausführliche Liste über den Autor).

1. Sestak I et al.: SABCS 2016: Abstract S6-05.
2. Tjan-Heijnen et al.: SABCS 2016: Abstract S1-03.
3. Gnant M. SABCS 2016: Abstract S1-06.
4. Hurvitz S et al.: SABCS 2016: Abstract S4-06.
5. Finn R. ESMO 2016, October. LBA15.
6. Gluz O et al.: SABCS 2016: Abstract P1-09-05.
7. Bear HD et al.: SABCS 2016: Abstract P2-10-04.
8. Zong Y et al.: SABCS 2016. Abstract P5-16-29.
9. Tutt A et al.: SABCS 2016: Abstract S6-01.
10. Couch FJ. AACR Investigator Award; SABCS 2016: Abstract S2-01.
11. Han HS et al.: SABCS 2016: Abstract S2-05.
12. Ejlertsen B et al.: SABCS 2016: Abstract S6-03.
13. Nangia JR et al.: SABCS 2016: Abstract S5-02.
14. Trojan A et al.: InFo ONKOLOGIE & HÄMATOLOGIE 2016; Vol. 4, Nr. 7-8.
15. Wallwiener M et al.: SABCS 2016: Abstract P3-11-05.
16. Egbring M et al.: J Med Internet Res. 2016 Sep 6; 18(9): e238.