

## 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*<sup>®</sup>, *Nanostring*<sup>®</sup>, *Mammaprint*<sup>®</sup>, *Prosigna*<sup>®</sup> und *EpiClin*<sup>®</sup>) bezüglich Rückfallrate verglichen werden (1). Während einige Tests ausschliesslich genomische Signaturen verwenden, kombinieren andere genomische Signaturen im Kontext mit der Tumorbio-logie (Tumorgrossen, Nodalstatus, Tumorgading).

**Resultat:** Für nodalnegative Tumore 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*<sup>®</sup> (ROR) und *EndoPredict*<sup>®</sup> (*EpiClin*) diejenigen zu sein, welche eine genauere Vorhersage ermöglichen.

Susan Hilsenback vom Baylor College of Medicine, USA, hat schliesslich die Testresultate kommentiert. Demnach scheint die Risikovorhersage für die erste Dekade der adjuvanten Therapie durch Kombination von genomischer Signatur und klinischem Status sowie Grading 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:

Die bereits am ASCO 2016 vorgestellte *MA.17R-Studie* ergab einen kleinen Vorteil bei «extended endocrine therapy»-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 Tamoxifeneinnahme 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 profitierten. 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 Tumorgading hierfür die wichtigsten prognostischen Faktoren sind. Genomische Signaturen enthalten wichtige zusätzliche Informationen. Wegen der hohen Rate an muskuloskelettalen und weiteren Langzeitnebenwirkungen sollte man präferenziell Brustkrebspatientinnen in höheren Krankheitsstadien oder mit 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 Substanzen häufig von einer begleitenden Immun-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

ER+ = Östrogenrezeptor-positiv  
PR+ = Progesteronrezeptor-positiv  
HR = Hazard Ratio

DFS = disease free survival; krankheitsfreies Überleben

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 2016) Hypothesen generierende Hinweise dafür, dass *Palbociclib* auch bei ER-negativen Tumoren effektiv sein könnte (5).

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 Rest-erkrankung nach neoadjuvanter Chemotherapie 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 me-

tronomische *Endoxan/Methotrexat-Gabe* (während eines Jahres) aufzeigen. Allerdings wurde die Studie zu einem Zeitpunkt aufgegleist, 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 albumin-gebundenem *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 Tumore 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 triplenegativem 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.

### 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 anthracyklinhaltiger Chemotherapie. Allgemeine Sicherheitsbedenken hinsichtlich eines vermehrten Auftretens von Kopfhautmetastasen 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 (12, 13).

Eine negative Studie war leider die SWOG-1202-Studie, welche darauf zielte, die Nebenwirkungen von Aromatasehemmern zu reduzieren. Eingesetzt wurde das Antidepressivum *Duloxetine (Cymbalta*®) versus Placebo zur Reduktion typischer Nebenwirkungen wie trockene (Mund-)Schleimhäute, Kopfschmerzen und Übelkeit. *Duloxetine* brachte nur einen kurzzeitigen 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 (14, 15). ▲

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. Nangia JR et al.: SABCS 2016: Abstract S5-02.
13. Trojan A et al.: InFo ONKOLOGIE & HÄMATOLOGIE 2016; Vol. 4, Nr. 7-8.
14. Wallwiener M et al.: SABCS 2016: Abstract P3-11-05.
15. Egbring M et al.: J Med Internet Res. 2016 Sep 6; 18(9): e238.