

Gynäkologische Tumoren und Brustkrebs

Highlights bei Ovarial- und Mammakarzinomen

Antiangiogenese bei fortgeschrittenem Eierstockkrebs und neue Optionen bei HER2-positivem fortgeschrittenem Brustkrebs standen bei der diesjährigen ESMO-Jahrestagung im Fokus der gynäkologischen Onkologie. In Wien trafen sich 16 000 Fachleute aus mehr als 120 Ländern, um die Ergebnisse ihrer klinischen Forschung zu präsentieren und den Einfluss auf den Therapiealltag zu diskutieren.

Prof. Christoph Zielinski, Wien, fasste den nachhaltigen Fortschritt in beeindruckenden Zahlen zusammen: «Vor zehn Jahren haben Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs im Durchschnitt 22 Monate überlebt, heute sind es 58 Monate – also fast dreimal so lange.»

Ovarialkarzinom: Antiangiogenese erfolgreich

Die Antiangiogenese mit Bevacizumab ist zurzeit der vielversprechendste Wirkansatz beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom und zeigt in Phase-III-Studien eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) sowohl in der Primärtherapie als auch in der Rezidivsituation für Patientinnen mit platin-sensiblen und -resistenten Tumoren.

OCEANS

Auf dem diesjährigen ESMO-Kongress wurde ein Update der Ergebnisse der plazebokontrollierten Studie OCEANS, die Gemcitabin (Gemzar®)/Carboplatin ± Bevacizumab (Avastin®) beim platin-sensiblen Ovarialkarzinomrezidiv vergleicht, zum Gesamtüberleben (OS) präsentiert (1). Die signifikante und klinisch relevante Verlängerung des PFS (primärer Endpunkt) von 8,4 auf 12,4 Monate (HR = 0,484; $p < 0,0001$) durch den Zusatz von Bevacizumab setzte sich auch in der dritten Interimsanalyse, zu deren Zeitpunkt nahezu 60% der Patientinnen in beiden Studienarmen verstorben waren, nicht in eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um. Das mediane OS betrug im Kontrollarm 33,7 Monate und im Verumarm 33,4 Monate (HR = 0,96; $p = 0,74$). Diskutiert wird, ob bei den inzwischen erreichten langen Überlebens-

zeiten nach Tumorprogress und weiteren Therapielinien überhaupt ein Signal im Gesamtüberleben erwartet werden darf. Ein historischer Vergleich der Zulassungsstudie von Gemcitabin/Carboplatin (Pflister et al., 2006) zeigte für das gleiche Patientienklientel ein medianes OS von 18,0 Monaten, wobei 10% der Patientinnen damals mehr als drei Therapielinien erhalten hatten. In der Studie OCEANS wurde im Kontrollarm, also mit derselben Behandlung, ein medianes OS von 33,7 Monaten erreicht; allerdings erhielten hier bereits 55% der Patientinnen mehr als drei Therapielinien und 11,2% sogar mehr als acht Nachfolgetherapien.

AURELIA

Patientinnen mit platinresistentem Rezidiv profitieren ebenso von einer Bevacizumabtherapie. Laut Subgruppenanalyse der AURELIA-Studie ist dieser Benefit unabhängig vom Chemotherapiepartnerspartner (2). In dem Studienprotokoll war es dem behandelnden Arzt freigestellt, Topotecan (Hycamtin®), PLD (Caelyx®) oder Paclitaxel q1w (Taxol®) als Chemotherapie zu verwenden. Insgesamt wurde das mediane PFS durch Bevacizumab von 3,4 auf 6,7 Monate signifikant verlängert (HR = 0,48; $p < 0,001$). Für die unterschiedlichen Chemotherapiepartner betrug die Hazard Ratio 0,32, 0,57 und 0,49. Prof. Nicoletta Colombo, Mailand, hob in ihrer Diskussion der Studie hervor, dass AURELIA die einzige positive Studie beim platinresistenten Ovarialkarzinom sei. Die soliden Resultate überzeugen, sodass die bevacizumabhaltige Kombinationstherapie bei diesem Patientenkollektiv als neue Standardoption eingesetzt werden sollte.

Frühes Mammakarzinom: adjuvantes Trastuzumab bestätigt

In der neoadjuvanten Therapie des Mammakarzinoms wurden keine klinisch relevanten neuen Signale für den Einsatz einer bestimmten Therapie in Bezug auf gezielte Patientienkohorten beobachtet. Daher sollten die bekannten Standardchemotherapieeregime – Anthrazykline und Taxane – ohne Erweiterung der Anzahl der Therapiezyklen und ohne die additive Gabe weiterer Substanzen verwendet werden, resümierte Fatima Cardoso, Lissabon (3).

HERA und PHARE: Trastuzumab

Um die adjuvante Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms zu optimieren, wurde in der HERA-Studie die Dauer der Erhaltungstherapie mit Trastuzumab (Herceptin®) untersucht. Nach einer Nachuntersuchungsperiode von 8 Jahren zeigte sich kein Unterschied zwischen dem krankheitsfreien Überleben (DFS) bei Patientinnen, die entweder 1 oder 2 Jahre Trastuzumab erhalten hatten (4). Auch die Studie PHARE beschäftigte sich mit der Dauer der Trastuzumabgabe im adjuvanten Setting, hier wurden 6 versus 12 Monate der Therapie untersucht. Sowohl beim DFS mit einer Hazard Ratio von 1,28 als auch beim OS (HR = 1,47) war die 6-monatige Gabe der 12-monatigen Erhaltungstherapie unterlegen (5). Inzwischen wurden nahezu 14 000 Patientinnen in Studien zur Dauer der Trastuzumabgabe untersucht. Diskutantin Sandra Swain, Washington DC, meinte, diese Zahl reiche für eine Evidenz. Trastuzumab sollte wie gehabt im adjuvanten Setting für ein Jahr gegeben werden.

Fortgeschrittenes Mammakarzinom: zielgerichtete neue Option T-DM1

Für das HER2-positive Mammakarzinom hat sich T-DM1 (Trastuzumab Emtansin) als neue Therapieoption bestätigt mit einer überzeugenden Verlängerung des Gesamtüberlebens von fast 6 Monaten.

EMILIA

In der Phase-III-Studie EMILIA wurden 980 Patientinnen mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die unter einem Taxan und Trastuzumab progredient waren, mit T-DM1 oder Capecitabin plus Lapatinib bis zum Tumorprogress behandelt. Die Ergebnisse der ersten Interimsanalyse, präsentiert auf der ASCO-Jahrestagung 2012, zeigten eine signifikante Verlängerung des PFS von median 6,4 Monaten unter Capecitabin/Lapatinib verglichen mit 9,6 Monaten unter T-DM1 (HR = 0,650; $p < 0,0001$). In einer zweiten Interimsanalyse des Gesamtüberlebens nach 331 Ereignissen wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen zugunsten des T-DM1 beobachtet (medianes OS: 30,9 vs. 25,1 Monate; HR = 0,682; $p = 0,0006$). Es sprachen signifikant mehr Patientinnen auf T-DM1 an (ORR: 43,6 vs. 30,8 %), und auch die Dauer des Ansprechens zeigte einen deutlichen Vorteil für die T-DM1-Therapie (DOR: 12,6 vs. 6,5 Monate) (6).

CEREBEL

Da unter der Therapie mit Trastuzumab Bedenken in Bezug auf das Auftreten von Hirnmetastasen bestehen, untersuchte die randomisierte Phase-III-Studie CEREBEL prospektiv das Auftreten von Hirnmetastasen bei Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs, die mit Capecitabin in Kombination mit entweder Lapatinib ($n = 271$) oder Trastuzumab ($n = 269$) behandelt worden waren. Insgesamt war das Sicherheitsprofil unter beiden Therapien vergleichbar, mit klinisch relevanten Nebenwirkungen bei 13 respektive 17% der Patientinnen und einer Studienabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen von 11% respektive 13%. Das Auftreten von Hirnmetastasen war in beiden Studienarmen vergleichbar: Im Lapatinibarm traten Hirnmetastasen als erstes Rezidiv bei 3% der Patientinnen (vs. 5% im Trastuzumabarm) ($p = 0,36$) auf.

Das Auftreten von Hirnmetastasen zu jedem Zeitpunkt wurde bei 7 versus 6% der Patientinnen ($p = 0,86$) beobachtet. Die Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hirnmetastase betrug median 5,7 Monate (vs. 4,4). Sowohl das PFS (6,6 vs. 8,0 Monate; HR = 1,3; $p = 0,021$) als auch das OS (22,7 vs. 27,3 Monate; HR = 1,24; $p = 0,095$) waren unter der Trastuzumabtherapie verlängert im Vergleich zum Lapatinibarm. In einer Subgruppenanalyse zur Trastuzumabvorbehandlung zeigten Patientinnen mit vorheriger Trastuzumabtherapie keinen Benefit. Dementsprechend profitierten trastuzumabnaive Patientinnen deutlich besser als die Gesamtpopulation (PFS: 6,3 vs. 10,9 Monate; HR = 1,70) (7).

TURANDOT

Erste Wirksamkeitsergebnisse der Phase-III-Studie TURANDOT, die zwei bevacizumabhaltige Regime als Erstlinientherapie beim HER2-negativen metastasierten Brustkrebs vergleicht, zeigen ein verlängertes PFS (11,0 vs. 8,1 Monate; HR = 1,36; $p = 0,0052$) und eine höhere Ansprechrate unter Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel verglichen mit der Kombination von Bevacizumab und Capecitabin (8). Da es sich um eine Nicht-unterlegenheitsstudie handelt, kann nur gesagt werden, dass beide Therapien nicht verschieden sind. Die Studie vermittelt allerdings den Anschein, dass Bevacizumab plus Paclitaxel wirksamer sein könnte. ■

Ine Schmale

Quellen:

1. Goff B et al.: Updated overall survival analysis in OCEANS, a randomized phase 3 trial of gemcitabine + carboplatin and bevacizumab or placebo followed by Bevacizumab or placebo in platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. ESMO 2012, #9670.
2. Poveda AM et al.: Weekly paclitaxel, pegylated liposomal Doxorubicin or topotecan ± Bevacizumab in platinum-resistant recurrent ovarian cancer: analysis by chemotherapy cohort in the GCG AURELIA randomized phase III trial. ESMO 2012, #LBA26.

3. Cardoso F: The best of the ESMO 2012 Congress – early breast cancer. ESMO 2012, Congress Highlights Session.
4. Goldhirsch A et al.: HERA TRIAL: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in woman with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow up. ESMO 2012, #LBA6_PR.
5. Pivrot X et al.: PHARE trial results comparing 6 to 12 months of trastuzumab in adjuvant early breast cancer. ESMO 2012, #LBA5_PR.
6. Verma S et al.: Updated overall survival results from EMILIA, a phase 3 study of trastuzumab emtansine vs. capecitabine and lapatinib in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. ESMO 2012, #LBA12.
7. Pivrot X et al.: CEREBEL (EGF111438): An open-label randomized phase III study comparing the incidence of CNS metastases in patients with HER2+ metastatic breast cancer, treated with lapatinib plus capecitabine versus trastuzumab plus capecitabine. ESMO 2012, #LBA11.
8. Zielinski C et al.: First efficacy results from the TURANDOT phase III trial comparing two Bevacizumab-containing regimens as first-line therapy for HER2-negative metastatic breast cancer. ESMO 2012, #3170.

Zusammenfassung für die Praxis

- **Beim Ovarialkarzinom ist die Angiogenesehemmung** mit bevacizumabhaltigen Regimen derzeit Therapiestandard. Wann, bei wem und in welcher Kombination Bevacizumab am besten einzusetzen ist, wird heftig diskutiert und in diversen laufenden Studien geklärt. Zugelassen ist Bevacizumab derzeit in der Primärtherapie.
- **Beim frühen HER2-positiven Mammakarzinom** hat sich weder in der Standard-, in der neoadjuvanten Therapie noch bei der Dauer der Trastuzumabgabe im adjuvanten Setting etwas geändert.
- **Beim fortgeschrittenen HER2-positiven Mammakarzinom** ist T-DM1 neuer Standard. Dem Regime Lapatinib/Capecitabin sollte nach einer trastuzumabhaltigen Therapie der Vorzug vor Trastuzumab/Capecitabin gegeben werden. Bei trastuzumabnaiven Patientinnen sind beide Regime eine gute Option, aber nun gegen den Einsatz von T-DM1 abzuwägen. Beim Einsatz von Bevacizumab ist Paclitaxel als Kombinationspartner eventuell wirksamer als Capecitabin.