

Tripelnegativer Brustkrebs im Frühstadium

Neoadjuvante PD-1-Hemmung erhöht signifikant die Ansprechrates

Tripelnegativer Brustkrebs bedeutet Hochrisiko für rasche Krankheitsprogression, da es kaum Therapieoptionen für diesen Tumor gibt. Jetzt zeigte die erste Zwischenanalyse einer grossen, doppelblinden Phase-III-Studie bei Patientinnen in den Stadien II bis III, dass die Zugabe von Pembrolizumab zur neoadjuvanten Chemotherapie die Rate an pathologischem komplettem Ansprechen signifikant erhöht.

Patientinnen mit frühem, tripelnegativem Mammakarzinom werden meist mit neoadjuvanter Chemotherapie behandelt, um die Wahrscheinlichkeit für eine Tumoresektion respektive Brusterhaltung zu erhöhen. Wenn unter dieser Strategie ein pathologisch komplettes Ansprechen erreicht wird, ist ein längeres krankheitsfreies Überleben nach der Operation zu erwarten. Frühe Studien mit Frauen mit diesen Karzinomen hatten eine vielversprechende Wirkung bei akzeptablem Toxizitätsprofil unter der Immuncheckpoint-Hemmung mit dem PD-1-Hemmer Pembrolizumab (Keytruda®) gezeigt: Hierzu gehörte die Studie KEYNOTE-173, welche die Behandlung mit Pembrolizumab plus neoadjuvante Chemotherapie (mit/ohne Carboplatin) bei lokal fortgeschrittenem, tripelnegativem Brustkrebs untersuchte.

Die Phase-III-Studie KEYNOTE-522 verglich daraufhin Wirksamkeit und Verträglichkeit der präoperativen (neoadjuvanten) Pembrolizumab-Chemotherapie mit der neoadjuvanten Placebo-Chemotherapie, danach folgte adjuvantes Pembrolizumab respektive Placebo bei diesen Patientinnen. Als primärer Endpunkt wurde die pathologische komplette Ansprechrates gewählt, welche die regulatorischen Guidelines als Endpunkt bei klinischen Studien (in der neoadjuvanten Be-

handlung) bei frühem, tripelnegativem Brustkrebs setzen. Weiterer primärer Endpunkt der Studie war das ereignisfreie Überleben.

Gesamthaft 1174 Patientinnen an 181 Zentren eingeschlossen

In der doppelblinden Vergleichsstudie in 21 Staaten wurde im Verhältnis 2:1 randomisiert, und die Patientinnen mit nicht vorbehandeltem tripelnegativem Brustkrebs im Stadium II oder III wurden einer präoperativen (neoadjuvanten) Therapie zugeführt mit

- 4 Zyklen Pembrolizumab (200 mg) alle 3 Wochen plus Paclitaxel und Carboplatin (n = 784; *Pembrolizumab-Chemotherapie-Gruppe*) oder
- Placebo alle 3 Wochen plus Paclitaxel und Carboplatin (n = 390; *Placebo-Chemotherapie-Gruppe*).

Beide Gruppen erhielten anschliessend zusätzlich 4 Zyklen Pembrolizumab oder Placebo sowie eine Chemotherapie (Doxorubicin/Cyclophosphamid bzw. Epirubicin/Cyclophosphamid).

Nach erfolgter Operation erhielten die Patientinnen alle 3 Wochen für bis zu 9 Zyklen

- adjuvant Pembrolizumab oder Placebo.

Die erste Zwischenanalyse (Cut-off 24. September 2018) erfolgte bei 602 be-

handelten Patientinnen (ITT-Population) nach 15,5 Monaten medianem Follow-up. Ein pathologisches komplettes Ansprechen erreichten:

- 64,8% (95%-KI: 59,9–69,5) in der Pembrolizumab-Chemotherapie-Gruppe versus
- 51,2% (44,1–58,3) in der Placebo-Chemotherapie-Gruppe.

Nach der medianen Beobachtungszeit von 15,5 Monaten (2,5–25,5 Monate) kam es bei 7,4% in der Pembrolizumab-Chemotherapie-Gruppe (vs. 11,8%) zu einem Fortschreiten der Krankheit mit den Folgen radikale Brustchirurgie, Metastasen, zweiter Primärtumor oder Tod. Die ermittelte Hazard Ratio (HR) für das ereignisfreie Überleben betrug 0,63 (0,43–0,93). Der Nutzen der Pembrolizumab-Zugabe bestand in allen evaluierten Subgruppen, auch bei Tumoren mit PD-L1-Expression.

Insgesamt litten 78% Patientinnen in der Pembrolizumab-Chemotherapie-Gruppe unter Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher – gegenüber 73% in der Kontrollgruppe.

Die Autoren betonen, dass die Resultate dieser Studie konsistent sind mit denjenigen der ersten Studie bei frühem, tripelnegativem Brustkrebs (KEYNOTE 173). Weitere Studien sollten nun unter anderem die optimale Dauer der Pembrolizumab-Gabe klären. ■

Bärbel Hirrlinger

Quelle:

Schmid P et al.: Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 810–821.