

Früher tripelnegativer Brustkrebs (TNBC)

(Neo-)Adjuvante Immuntherapie bei TNBC erfolgreich

Neue Hoffnung für Patientinnen mit tripelnegativem Brustkrebs (TNBC) im Frühstadium: Die neoadjuvante Behandlung mit dem PD-L1-Hemmer Atezolizumab/Chemotherapie (versus Plazebo plus Nab-Paclitaxel) und adjuvante Folgetherapie mit Atezolizumab geht mit einer signifikant höheren Rate an pathologischen Komplettremissionen (pCR) einher (57,6% vs. 41,1%). Das zeigte sich bei einer ersten Analyse der laufenden Phase-III-Studie IMpassion031 mit Patientinnen im Stadium II und III.

Neue wirksame Therapiebausteine für das Frühstadium eines tripelnegativen Brustkrebses sind besonders wichtig, da bei diesem Tumor frühe Rezidive und Metastasen deutlich häufiger auftreten als bei anderen Brustkrebsformen. Fortgeschrittene TNBC haben eine sehr schlechte Prognose. Bis anhin besteht die Standardtherapie in Frühstadien aus einem Taxan plus Anthrazyklinen. Auf die Zugabe einer Immuntherapie, insbesondere auf Checkpointinhibitoren, wird viel Hoffnung gesetzt. Die Studiendaten sind dazu bisher aber widersprüchlich: Die KEYNOTE-522-Studie zeigte einen signifikanten Anstieg der pCR-Rate (13,6%) gegenüber Plazebo unter neoadjuvanten Pembrolizumab/Chemotherapie. Zwei kleinere Studien konnten dagegen keine signifikanten Verbesserungen der pCR-Rate unter Atezolizumab respektive Durvalumab plus Chemotherapie erreichen.

IMpassion031-Studie mit Atezolizumab

Prä- und postoperativ

Die Phase-III-Studie randomisierte 333 unbehandelte TNBC-Patientinnen im Stadium II oder III und mit einer Tumorgrosse von > 2 cm. Die Frauen erhielten neoadjuvant Atezolizumab oder Plazebo plus Nab-Paclitaxel, danach folgte jeweils eine Standardchemotherapie mit

Doxorubicin/Cyclophosphamid vor der Chirurgie. Die Gabe von Atezolizumab respektive Plazebo wurde während eines Jahres nach der Operation fortgeführt. Nach der Chirurgie wurde die pCR-Rate (ypT0/isN0) bei allen Patientinnen geprüft, und die Therapien wurden für die Prüfarzte entblindet. Die Stratifizierung wurde gemäss Diagnosestadium (Stadium II vs. III) und PD-L1-Expression auf den tumorinfiltrierenden Immunzellen (TIL) (IC; $\geq 1\%$ vs. $< 1\%$) vorgenommen. Ko-primäre Endpunkte waren die pCR in der ITT-Gruppe respektive bei den PD-L1-positiven Patientinnen (PD-L1 IC $\geq 1\%$). Das «event-free survival» war ein sekundärer Endpunkt.

pCR-Rate gesamthaft bei 57,6%

Der mediane Follow-up betrug 20,6 Monate im Atezolizumab/Chemotherapiearm und 19,8 Monate im Kontrollarm (Daten-Cut-off 3. April 2020). Eine pCR wurde bei 57,6% der Patientinnen im Therapiearm und bei 41,1% im Kontrollarm beobachtet. Der Unterschied betrug 16,5% (95%-Konfidenzintervall [KI]: 5,9–27,1; $p = 0,0044$) und ist signifikant. Bei den PD-L1-positiven Patientinnen ($n = 152$) betrug das komplette pathologische Ansprechen 68,8% im Atezolizumab/Chemotherapiearm versus 49,3% im Kontrollarm.

Das mediane «event-free survival» wurde in beiden Armen nicht erreicht (Hazard Ratio: 0,76; 95%-KI: 0,40–1,44). In der präoperativen (neoadjuvanten) Phase entsprachen die Nebenwirkungen von Grad 3 und 4 den Erwartungen, schwere Nebenwirkungen traten bei 22,6% bzw. 15,6% auf.

Die Studie gebe wichtige Informationen über Wirksamkeit und Sicherheit der Immuntherapie bei diesem Patientensetting, so die Studienärzte. Essenziell sei dabei die signifikante Verbesserung der pCR-Raten, unabhängig vom PD-L1-Status, und das akzeptierte Verträglichkeitsprofil, so die Folgerung.

Weitere Studienansätze bei TNBC

Derzeit wird bei jungen, bisher unbehandelten Patientinnen mit frühem TNBC der tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TIL) untersucht. Gemäss Ergebnissen einer niederländischen Studie (2) haben hohe TIL-Werte eine protektive Wirkung, sodass eine verringerte Dosis einer (neo-)adjuvanten Chemotherapie erwogen werden kann. Das Gesamtüberleben der Patientinnen mit sehr hohen TIL-Werten war deutlich länger als bei Frauen mit niedrigen TIL-Werten. ■

Bärbel Hirrle

Referenzen:

1. Harbeck N et al. IMpassion031: results from a Ph 3 study of neoadjuvant (neoadj) atezolizumab + chemotherapy in early triple-negative breast cancer (TNBC). ESMO Virtual Congress 2020, Abstract LBA11.
2. De Jong VM et al.: Prognostic value of tumour infiltrating lymphocytes in young triple negative breast cancer patients who did not receive adjuvant systemic treatment; by the PARADIGM study group. ESMO Virtual Congress 2020, Abstract 159O.