

Früher Brustkrebs bei BRCA1/2-Mutation**PARP-Hemmer in der Adjuvant verlängert signifikant das krankheitsfreie Überleben**

Frauen mit frühem Brustkrebs mit BRCA1- oder BRCA2-Mutation profitieren massgeblich von der adjuvanten Behandlung mit dem PARP-Hemmer Olaparib nach Abschluss der standardisierten neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie. Das ergab die erste Interimsanalyse der randomisierten, doppelblinden OlympiA-Studie, die kürzlich auf der virtuellen ASCO-Jahrestagung als Highlight präsentiert und zeitgleich im «New England Journal of Medicine» publiziert wurde.

Zirka 5% der nicht selektierten Brustkrebspatientinnen haben diese Keimbahnmutationen, die sich pathogen oder später wahrscheinlich pathogen entwickeln. Betroffene erkrankte Frauen haben meist eine starke Familienanamnese für Brustkrebs, sind gehäuft prämenopausal und entwickeln kontralaterale Brust- und Ovarialkarzinome. Bei bekannter oder vermuteter Familienanamnese wird die Gentestung auf BRCA1/2-Mutationen empfohlen.

Der PARP-Inhibitor Olaparib ist zur Therapie von Patienten mit metastasiertem, HER2-negativem Brustkrebs mit einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation in der Keimbahn seit einigen Jahren zugelassen. Jetzt haben die ersten Ergebnisse der OlympiA-Studie gezeigt, dass der Einsatz auch im Frühstadium vor allem bei Patientinnen mit hohem Risiko für ein Rezidiv sehr sinnvoll ist (1, 2).

Phase-III-Studie OlympiA mit mehr als 1800 Patientinnen mit BRCA1/2-Mutation

Die randomisierte, multinationale und prospektive Doppelblindstudie schloss Patientinnen mit HER2-negativem frühem Brustkrebs ein, bei denen eine BRCA1- respektive BRCA2-Keimbahnmutation nachgewiesen wurde. Die Frauen hatten einen tripelnegativen (TNBC) oder hormonrezeptorpositiven (ER+) Brustkrebs mit einem hohen Risiko für ein Rezidiv aufgrund klinischer pathologischer Faktoren nach primärer lokaler Therapie und neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie (bei TNBC: \geq pT2 oder \geq pN1 vor adjuvanter oder eine non-pCR nach neoadjuvanter Therapie;

bei ER+ Brustkrebs: \geq 4 positive Lymphknoten vor adjuvanter oder eine non-pCR nach neoadjuvanter Therapie).

Randomisiert wurde im Verhältnis 1:1 für eine 1-jährige Behandlung mit dem oralen PARP-Hemmer Olaparib (2 \times täglich 300 mg) oder Placebo. Eine endokrine Therapie und Bisphosphonate waren erlaubt. Primärer Endpunkt war das invasive krankheitsfreie Überleben (IDFS) in der Intention-To-Treat-(ITT)-Population. Zu den sekundären Endpunkten gehörten das fernmetastasenfreie und das Gesamtüberleben sowie die Sicherheit, wobei der nach bestimmten Krankheitsbildern wie neue Neoplasien und Pneumonitis speziell untersucht wurde.

Die geplante Zwischenanalyse nach Entblindung durch ein unabhängiges Komitee wurde bei Erreichen von 165 IDFS-Ereignissen bei den ersten 900 Patientinnen festgesetzt.

Rund 88% versus 80% leben nach 3 Jahren ohne Fernmetastasen

Gesamthaft wurden 1836 Patientinnen randomisiert. Bei der geplanten Zwischenanalyse mit einem medianen Follow-up von 2,5 Jahren betrug das 3-Jahres-IDFS 85,9% in der Olaparib-, aber nur 77,1% in der Placebogruppe (Hazard Ratio [HR] für invasive Erkrankung oder Tod: 0,58; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,41–0,82; $p = <0,001$). Das fernmetastasenfreie Überleben über 3 Jahre betrug 87,5% unter Olaparib versus 80,4% unter Placebo (HR für Fernmetastasen oder Tod: 0,57; 99,5%-KI: 0,39–0,83). In der PARP-Hemmer-Gruppe starben deutlich weniger Frauen ($n = 59$ vs. 86 ; HR: 0,68), wobei der Unterschied in der Zwischen-

analyse nicht die Signifikanzschwelle erreichte.

Die Sicherheitsdaten waren konsistent mit früheren Studien, ohne dass schwerste Nebenwirkungen exzessiv zunahm. Zu den Grad-3-Nebenwirkungen gehörten vor allem Anämie (7,8%), Neutropenie (4,8%) und Leukopenie (3,0%).

Neue Option in der Adjuvant – Testung auf Keimbahnmutation ist essenziell

Die Studienleiter folgern aus der Zwischenanalyse für Hochrisikopatientinnen mit frühem BRCA1/2-mutiertem Brustkrebs einen signifikanten Überlebensgewinn durch die adjuvante Gabe von Olaparib nach Abschluss der chirurgischen und/oder der Strahlenbehandlung sowie der neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie.

Die ASCO wies ausdrücklich auf die besondere Bedeutung der frühen Testung auf BRCA-Mutationen bei diagnostiziertem Brustkrebs hin. Die Ergebnisse der OlympiA-Studie mit dem PARP-Hemmer in der Adjuvant werden in die Therapieentscheidungen bei frühem Brustkrebs einfließen. ■

Bärbel Hirrle

Quellen:

1. Tutt ANJ et al.: OlympiA: A phase 3, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (neo) adjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA1 and BRCA2 mutations and high risk HER2-negative primary breast cancer. ASCO 2021 virtual; Abstract # LBA1.
2. Tutt ANJ et al.: Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. N Engl J Med. 2021; 384: 2394-2405.