

Fortgeschrittener Brustkrebs

Neoadjuvante Therapien mit interessanten Settings

Trotz grosser Therapiefortschritte der letzten Jahre müssen zur weiteren Optimierung des Überlebens die Patientinnengruppen noch besser selektioniert werden, bevor eine individuell ausgerichtete zielgerichtete Therapie eingeleitet wird. Besonders deutlich betrifft dies das neoadjuvante Setting. Auf dem SABCS im Dezember wurden hierzu mehrere grosse Studien vorgestellt.

«Unbestritten ist heute, dass die neoadjuvante Therapie einen gleichberechtigten Stellenwert neben der adjuvanten einnimmt. Sie dient nicht nur der Verbesserung der Operabilität, sondern bietet auch einen Erkenntnisgewinn über die Wirksamkeit dieses Therapieansatzes», sagte Prof. Eric Winer, Dana Farber Institute, Boston/USA. Im Rahmen neoadjuvanter Studien werden derzeit individuelle Therapieansätze erprobt.

Gerade bei HER2-positiven Frauen konnten auch in der Neoadjuvanz grosse Erfolge erzielt werden. Das Spektrum der Anti-HER2-Substanzen vergrössert sich seit Jahren. Jedoch müsse sehr genau kontrolliert werden, so Winer, da viele Vorgänge offenbar komplexer seien als bisher angenommen. Gleichzeitig zeigten viele Studienergebnisse, dass der beschrittene Weg der richtige sei.

pCR-Rate korreliert mit besserem Überleben

Die Bestimmung der pathologischen Komplettremissionen (pCR), definiert als «kein Tumorzellnachweis in der Brust und Axilla», nach Durchführung der neoadjuvanten Therapie, ist in den neoadjuvanten Studien bereits seit längerer Zeit als Surrogatmarker für das Überleben anerkannt. Jetzt bestätigt eine Auswertung der TECHNO-Studie mit Trastuzumab (Herceptin®) noch einmal nachdrücklich, dass die pCR-Rate ein entscheidender Marker für das Überleben ist (1).

Die multizentrische Phase-II-Studie TECHNO (= Taxol-Epirubicin-Cyclophosphamid-Herceptin Neoadjuvant) der deutschen Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO) hatte folgendes Design

- ▲ präoperativ: 4 Zyklen Epirubicin/Cyclophosphamid (EC) 90/600 mg/m³

alle 3 Wochen, gefolgt von 4 Zyklen Paclitaxel 175 mg/m³ alle 3 Wochen mit Trastuzumab in einer initialen Dosierung von 8 mg/kg und danach 6 mg/kg alle 3 Wochen.

- ▲ Danach folgten die Operation und postoperativ 6 mg/kg Trastuzumab alle 3 Wochen über 9 Monate.

Eingeschlossen waren 230 Patientinnen mit HER2-positiven Mammakarzinomen (IHC 3+ oder positive Fluoreszenz-in-situ-Hybridisation).

- ▲ 39% dieser Frauen konnten nach der pathologischen Untersuchung im Anschluss an die Chemotherapie und Operation als tumorfrei identifiziert werden.

- ▲ Die Patientinnen mit einer pCR erreichten zu 88% ein krankheitsfreies Überleben, wie das 3-jährige Follow-up dieser Studie jetzt zeigte. Bei Frauen ohne pCR lag diese Rate signifikant niedriger (73%; p = 0,01).

- ▲ Ebenso spiegelte sich im Gesamtüberleben der Wert des Faktors pCR wider: 96% der Frauen mit einer kompletten Tumorbefreiung lebten nach 3 Jahren noch, während dies ansonsten nur auf 86% der Erkrankten zutraf (p = 0,025).

«Die neoadjuvante Kombination aus Chemotherapie und Trastuzumab resultierte in einer besseren pCR-Rate. Ebenso zeigt die Untersuchung, dass die pCR-Rate ein guter prognostischer Faktor für das Überleben ist», schlussfolgerte Prof. Michael Untch, Berlin.

Kombinierte Anti-HER2-Therapien vielversprechend

Grosse Hoffnungen wurden auf weitere Anti-HER2-Therapien gesetzt, wie beispielsweise auf Lapatinib (Tyverb®), einen oral applizierbaren, dualen Tyrosinkina-

seinhemmer, welcher spezifisch und reversibel den EGFR/HER1- und EGFR/HER2-Rezeptor hemmt. Seine Effektivität konnte bei trastuzumabrefraktären, HER2/neu-positiven Brustkrebspatientinnen in Phase-II- und -III-Studien gezeigt werden.

Während des SABCS wurden erste Ergebnisse aus dem Arm der GeparQuinto-Studie präsentiert, welcher HER2-positiven Patientinnen einschloss (2). Diese Frauen erhielten neoadjuvant jeweils 4 Zyklen Epirubicin 90 mg/m³ und Cyclophosphamid 600 mg/m³ alle 3 Wochen, gefolgt von 4 Zyklen Docetaxel 100 mg/m³ i.v. Zusätzlich wurden die Patientinnen entweder zu Trastuzumab oder Lapatinib randomisiert (Abbildung). Bei den über 600 HER2-positiven Patientinnen erbrachte

- ▲ die Kombination aus neoadjuvant verabreichtem Trastuzumab und Chemotherapie eine pCR-Rate von 31,3% und übertraf damit die Kombination aus Lapatinib und Chemotherapie (21,7%; p < 0,05).

Der Effekt im Lapatinibarm wurde allerdings dadurch beeinflusst, dass mehr als ein Drittel der Patientinnen die Therapie vorzeitig beendeten, da die unerwünschten Wirkungen, vor allem Diarrhö, stark ausgeprägt waren. Allerdings reiche diese Erklärung nicht aus, weitere Untersuchungen werden folgen müssen, äusserste Untch.

Dagegen entwickelte sich die Kombination aus den beiden Anti-HER2-Therapien Lapatinib und Trastuzumab vielversprechend. Dies zeigen die ersten Resultate aus der Neo-ALLTO-Studie (3). Dabei handelt es sich um eine internationale neoadjuvante Phase-III-Studie zur Applikation von Lapatinib, Trastuzumab und deren Kombination plus Paclitaxel bei Frauen mit HER2-positivem, primärem Mammakarzinom.

- ▲ Bei den 455 Frauen bewirkte die Kombination aus Trastuzumab und Lapatinib plus Taxan mit 51,3% eine mehr als doppelt so hohe pCR-Rate gegenüber der Rate aus den Monotherapien mit zielgerichteter Therapie (p = 0,001).

▲ Während die pCR-Rate bei der Kombinationstherapie unter hormonrezeptorpositiven Frauen mit 41,6% nicht so stark ausgeprägt war, erwies sich bei hormonrezeptornegativen Frauen die pCR-Rate mit 61,3% als überaus gut. Der Studienleiter Prof. José Baselga, Barcelona, schätzte dieses duale Wirkprinzip als zukunftsweisend ein und meinte, dass sich damit ebenfalls gut Resistenzen gegenüber Trastuzumab überwinden lassen würden.

Erstmals chemotherapie-freies Schema im Einsatz

Eine weitere bedeutende Studie aus dem Bereich der Neoadjuvanz untersuchte den Einsatz des sogenannten HER2-Dimerisierungshemmers Pertuzumab (4). Diese Phase-II-Studie (NEOSPHERE) prüfte bei 417 Frauen mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium die Wirkung von *Pertuzumab und Trastuzumab plus Docetaxel*. Die Daten zeigen, dass die beiden zielgerichteten Therapien plus Chemotherapie im neoadjuvanten Setting

▲ die Rate des vollständigen Verschwindens des Tumors (pCR) in der Brust signifikant um mehr als die Hälfte verbesserten, verglichen mit Trastuzumab plus Docetaxel (45,8 vs. 29,0%; $p = 0,014$).

Weniger ausgeprägt war der Effekt auf die pCR-Rate bei der Kombination der beiden zielgerichteten Therapien ohne Chemotherapie ($pCR = 17\%$). Allerdings zeigt das Ergebnis aus dem chemotherapiefreien Arm einen anderen Aspekt: «Einige Frauen können offensichtlich ganz auf eine Chemotherapie verzichten, wir müssen nur noch genau herausfinden, welche Frauen das sind», betonte Prof. Luca Gianni, Mailand. Zukünftig müssten bei den Frauen noch stärker prognostische Marker identifiziert werden.

Im Gegensatz zu dieser neoadjuvanten Studie weist ein weiterer Arm der GepardQuinto-Studie ein eher enttäuschendes Ergebnis auf: Im Rahmen eines weiteren Settings wurden 1948 HER2/neu-negative Patientinnen zusätzlich zur Chemotherapie in einen Arm mit sowie in einen Arm ohne den Angiogeneseinhibitor Bevacizumab (Avastin®) randomisiert. Frühere Studien hatten auf einen möglicherweise gesteigerten Effekt dieser Substanz

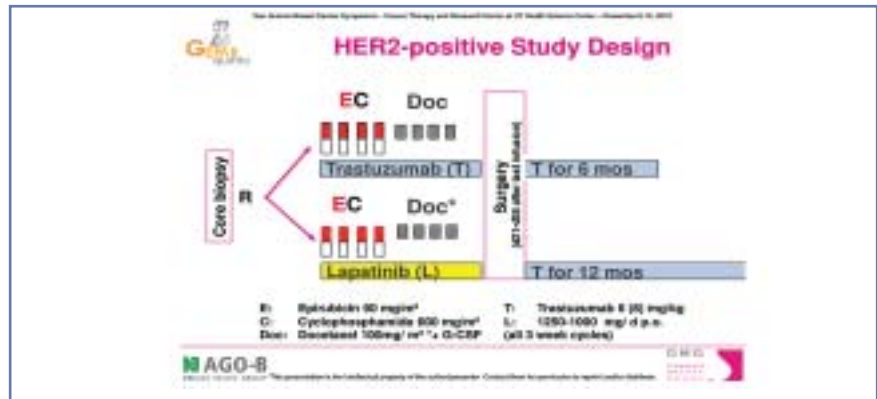


Abbildung: Design der GepardQuinto-Studie.

durch den präoperativen Einsatz hingewiesen. Allerdings zeigen die präsentierten Ergebnisse, dass sich durch Bevacizumab in diesem Setting keine Erhöhung der pCR-Rate bewirken liess (5). Nur ein leichter Effekt in Richtung eines Trends zeichnete sich bei triplenegativen Patientinnen ab. Nun müssen ein längeres Follow-up sowie andere Studien wie die BEATRICE-Studie abgewartet werden, um Bevacizumab endgültig in der Neoadjuvanz einschätzen zu können, meinte der Studienleiter Prof. Gunther von Minckwitz, Frankfurt.

Adjuvanz: Knochenschutz im Therapieziel

Weiterhin waren grosse Hoffnungen auf den adjuvanten Einsatz von *Zoledronat (Zometa®)* im Rahmen der Studie AZURE gesetzt worden (6). Insgesamt 3360 Frauen mit Brustkrebs im Stadium II oder III wurden in dieser Studie untersucht. Nahezu alle hatten eine adjuvante Chemotherapie erhalten. Sie wurden entweder zu Placebo oder zu 4 mg Zoledronat alle 3 bis 4 Wochen für insgesamt 6 Dosen, danach alle 3 Monate für weitere 8 Injektionen und danach alle 6 Monate für insgesamt 5 Applikationen randomisiert. Dieses intensivierte Schema wurde genutzt, da ein direkter Antitumoreffekt angenommen wurde. In der jetzt vorgestellten Auswertung zeigten sich bezüglich des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Unterschiede zeigten sich jedoch in der geplanten Analyse der postmenopausalen Frauen (mehr als 5 Jahre nach der Menopause, $n = 1101$): Hier sank das Sterberisiko um 29% ($p = 0,017$). «Diese Gruppe sollte noch weiter untersucht

werden», erklärte Studienleiter Prof. Robert Coleman, London.

Seit einiger Zeit wird mit *Denosumab (Prolia®)* eine Substanz untersucht, die noch gezielter und physiologischer in den Knochenstoffwechsel einzugreifen vermag als Bisphosphonate. Denosumab, welches gerade für die Behandlung von Knochenmetastasen in den USA zugelassen wurde, zeigte im Rahmen einer Studie bei Brustkrebspatientinnen eine statistische Überlegenheit gegenüber Zoledronat (7). Gegenüber dem Bisphosphonat zeigte der Antikörper eine Reduktion um 18% bis zum ersten skeletalen Ereignis ($p = 0,0096$). Die offene Weiterführung dieser Studie belegt, dass 27,4 Monate vergehen, bevor unter dem Bisphosphonat ein Knochenereignis auftritt. Dagegen dauert es unter Denosumab 32,4 Monate. Prof. Alison Stopeck, Tucson/USA, meinte zu diesem Ergebnis: «Dies sind immerhin 5 Monate mehr ohne Frakturen oder Schmerzen, unter denen Patientinnen leiden, die sich in einer palliativen Situation befinden und jeden Tag mit ausreichender Lebensqualität begrüßen.» ▲

Bettina Reich

Bettina Reich ist Medizinerjournalistin für deutschsprachige onkologische Fachmedien. Der Inhalt des Kongressberichts erfolgte ohne Sponsoring, die Reisekosten wurden von mehreren Firmen erstattet.

Quellen:

1. Untch M et al. SABCS 2010; Abstract P1-11-03.
2. Untch M et al. SABCS 2010; Abstract S3-1.
3. Baselga J et al. SABCS 2010; Abstract S3-3.
4. Gianni L et al. SABCS 2010; Abstract S3-2.
5. von Minckwitz G et al. SABCS 2010; Abstract S4-6.
6. Coleman R et al. SABCS 2010; Abstract S4-5.
7. Stopeck A. et al. SABCS 2010; Abstract P6-14-01.