

Highlights des Jahres 2013

Update zum Mammakarzinom

2013 gab es mit der St. Galler Konsensus-Konferenz, ASCO, ESMO und SABCS (San Antonio Breast Cancer Symposium) wieder grosse Kongresse mit neuen Inputs für die Behandlung des Mammakarzinoms. In dieser Zusammenstellung möchten wir auf die Highlights 2013 im Bereich Brustkrebs zurückblicken und allfällige therapierelevante Daten diskutieren.

En 2013 il y avait avec la Conférence de Consensus à Saint-Gall, l'ASCO, l'ESMO et le SABCS (San Antonio Breast Cancer Symposium) de nouveau de grands congrès avec de nouvelles entrées pour le traitement du cancer du sein. Dans cette compilation, nous voulons revenir sur les faits saillants de 2013 dans le domaine de la thérapie du cancer du sein et discuter de toutes les données pertinentes à la thérapie.



Dr. med. Michael Schwitter
St. Gallen



Dr. med. Ursula Hasler-Strub
St. Gallen

Lokale Therapie – oder weniger ist mehr?

Aktuell ist die chirurgische Behandlung im Umbruch mit einer Tendenz zu weniger häufigen und weniger extensiven Eingriffen. Insbesondere hat die Bedeutung der Axillachirurgie geändert. Aus der IBCSG-Studie 23-01 (1) ist bereits bekannt, dass auf eine weitere Axillachirurgie verzichtet werden kann, falls lediglich Mikrometastasen in den Sentinellymphknoten nachgewiesen werden. In der amerikanischen Z0011-Studie (2) ging man einen Schritt weiter und verzichtete bei einem genau definierten Patientinnen-Kollektiv auf eine Axilladisektion, selbst wenn sich 1–2 Makrometastasen fanden, sofern nachfolgend eine Radiotherapie erfolgte. Eingeschlossen

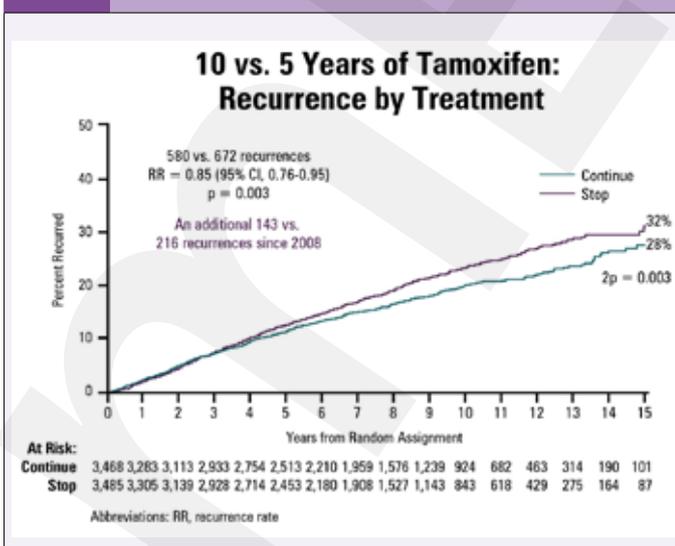
in die Studie wurden kleine Mammakarzinome (cT1-2) mit klinisch unauffälliger Axilla (keine Sonografie) mit 1–2 Makrometastasen in den Sentinellymphknoten, nach brusterhaltender Therapie. Diese Resultate wurden an der St. Galler Konsensuskonferenz 2013 diskutiert und es fand sich eine Zustimmung von 73% aller Beteiligten. Laufende Studien prüfen nun, ob bei sonographisch negativer Axilla auf eine Sentinellymphadenektomie verzichtet werden kann.

Die Axilladisektion bleibt aktuell der Standard bei ≥ 3 befallenen Sentinellymphknoten respektive bei Patientinnen, welche klinisch befallene und bioptisch gesicherte Lymphknoten haben.

In der AMAROS-Studie der EORTC, welche am ASCO 2013 präsentiert wurde, erfolgte zudem der Vergleich zwischen Axilladisektion versus Radiotherapie der Axilla bei Patientinnen mit cT1cN0-Tumoren mit positivem Sentinellymphknoten (3). Die Studie war aufgrund der wenigen Ereignisse „under-powered“, zeigte aber eine vergleichbare, exzellente regionale Kontrolle. Hinsichtlich der Nebenwirkungen fanden sich in der Radiotherapiegruppe signifikant weniger Lymphödeme bei etwas vermehrter Einschränkung der Schultermobilität.

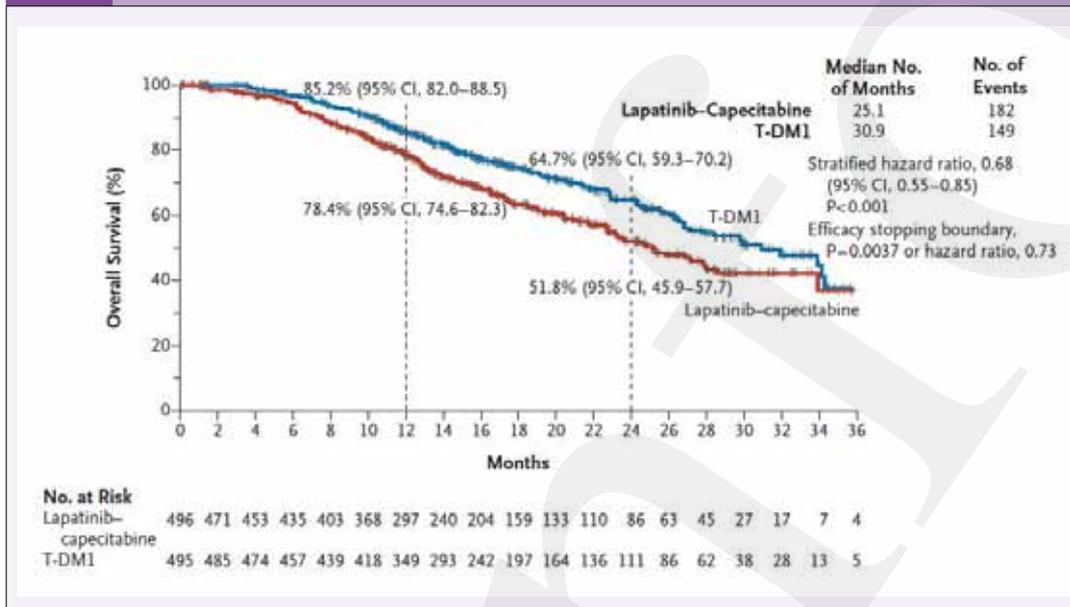
Am Brustkrebs-Symposium in San Antonio im letzten Dezember wurden zudem die Daten der PRIME 2 gezeigt. Diese Phase III Studie prüfte die Indikation der postoperativen Radiotherapie des Brustdrüsenkörpers bei Patientinnen über 65 Jahre mit kleinen, Hormonezeptor-positiven Tumoren (≤ 3 cm, pN0, kein G3, keine lymphovaskuläre Invasion), welche brusterhaltend operiert wurden und eine adjuvante endokrine Therapie erhielten. Im Gesamtüberleben zeigte sich kein Unterschied ohne Radiotherapie. Die Lokalrezidivrate nach 5 Jahren war für beide Gruppen niedrig, aber für Patientinnen mit Radiotherapie signifikant geringer (1.3% mit Radiotherapie vs 4.1% ohne Radiotherapie). Bei den stark Hormon-

ABB. 1 5-Jahres-Lokalrezidivrate in der aTtom-Studie



Gray et al., J Clin Oncol 2013

ABB. 2 Gesamtüberleben in der EMILIA-Studie



Verma S et al. N Engl J Med. 2012

rezeptor-positiven Mammakarzinomen war der Benefit der Radiotherapie nochmals kleiner mit einer absoluten Reduktion von 2.4% (3.2% vs 0.8%), so dass zukünftig in diesem selektionierten Patientenkollektiv auch über ein Weglassen der postoperativen Radiotherapie diskutiert werden darf (4).

In San Antonio wurden zudem Daten aus prospektiv randomisierten Studien mit jeweils rund 300 Patientinnen mit primär metastasiertem Mammakarzinom bezüglich lokaler Therapie gezeigt. Beide Studien konnten keinen Benefit für das Gesamtüberleben von Patientinnen zeigen, bei denen der Primärtumor operiert worden war (5). Somit bleibt beim primär metastasierten Mammakarzinom die alleinige Systemtherapie der Therapiestandard. Bei lokalen, pflegerischen Problemen hat die Chirurgie im Sinne eines Palliativ-eingriffes aber dennoch ihren Stellenwert.

Molekulargenetische Signaturen

Die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie ist abhängig von verschiedenen Faktoren, unter anderem von Tumorgroße und -biologie. Die molekulargenetischen Tests (Oncotype DX®, MammaPrint®, EndoPredict®) wurden an der St. Galler Konsensuskonferenz besprochen. Bei nodal-negativen, Hormonrezeptor-positiven und HER2 negativen Patientinnen fand sich eine kleine Mehrheit (56.8% Zustimmung), welche einen zusätzlichen Test machen würde. In den meisten Fällen sprach sich das Panel allerdings gegen eine zusätzliche Testung aus, unabhängig vom intrinsischen Subtyp. Es hielt aber fest, dass von den zur Verfügung stehenden Tests nur Oncotype DX prädiktiv für ein Ansprechen auf die Chemotherapie sei (78% Zustimmung) und, falls vorhanden, zur Beurteilung, ob eine Chemotherapie gemacht werden soll, beigezogen werden kann. Es fehlen aber weiterhin die Daten aus prospektiven Studien wie TaylorX oder MINDACT.

Die Schweizerische Arbeitsgruppe für klinische Krebsforschung SAKK untersucht derzeit in der Studie 26/10, ob das Resultat des molekulargenetischen Tests Oncotype DX einen Einfluss auf den Therapieentscheid des Onkologen hat.

Adjuvante endokrine Therapie

Für die adjuvante Situation wurden am ASCO 2013 die Daten aus der aTTom Studie präsentiert. Tamoxifen über 10 Jahre verglichen mit 5 Jahren wies eine Reduktion des Rezidivrisikos (relative risk [RR] 0.85, 95% CI [0.76, 0.95]; p = 0.003) (Abb. 1) auf sowie eine Reduktion der Brustkrebssterblichkeit nach 10 Jahren (RR 0.77, 95% CI [0.64-0.92]) (6). Diese Resultate bestätigten die am SABCS 2012 präsentierten ATLAS-Daten [7].

Eine gepoolte Analyse der 17 477 Patientinnen in den Studien aTTom und ATLAS zeigte eine 9%ige Reduktion des Sterberisikos bei Patientinnen unter Tamoxifen über 10 Jahre versus 5 Jahre (RR 0.91, 95% CI [0.84, 0.97]; p = 0.008), die relative Risikoreduktion stieg nach 10 Jahren gar auf 16% an (RR 0.84, 95% CI [0.77, 0.93]; p = 0.0007). Mit längerer Tamoxifen-Therapie war ein zwar signifikant erhöhtes, aber immer noch niedriges Risiko für ein Endometriumkarzinom vergesellschaftet (1.1% vs 0.6%).

Somit kann eine Verlängerung der endokrinen Therapie mit Tamoxifen auf 10 Jahre einen zusätzlichen Nutzen bringen. Bei persistierend prämenopausalen Patientinnen mit entsprechend erhöhter Risikokonstellation und eine gute Verträglichkeit vorausgesetzt ist dies eine Option und kann diskutiert werden. Bei postmenopausalen Patientinnen stehen neben Tamoxifen die Aromatasehemmer für die erweiterte endokrine Therapie zur Verfügung.

Mit Spannung warten wir auf die Daten der SOFT- und TEXT-Studie, welche die endokrine Therapie +/- eine ovarielle Suppression mit GnRH-Analoga bei prämenopausalen Patientinnen prüft.

Adjuvante Immuntherapie

Bei HER2-positiven Mammakarzinomen gilt Trastuzumab adjuvant für insgesamt ein Jahr weiterhin als Therapiestandard. Die Daten der PHARE-Studie, welche sechs Monate mit einem Jahr Trastuzumab verglich, war negativ respektive erreichte den primären Endpunkt ‚non inferiority‘ nicht (8). Lapatinib wird aktuell ebenfalls adjuvant in Studien geprüft. Dieses Jahr wurde eine Phase III Studie publiziert, welche Lapatinib gegen Trastuzumab

verglichen hat und ein vergleichbares progressionsfreies Überleben bei höherer Toxizität zeigte (9). Die Ergebnisse der ALTTO-Studie, welche ebenfalls diese Fragestellung prüfte und zusätzlich eine Kombination von Trastuzumab und Lapatinib, ist ausstehend.

Metastasiertes Stadium

Insbesondere in der Behandlung der HER2 positiven Mammakarzinome hat es im letzten Jahr Fortschritte gegeben.

Mit T-DM1 (Kadcyla®) und Pertuzumab (Perjeta®) sind seit 2013 neue Medikamente auf dem Markt. Trastuzumab-Emtansine (T-DM1) ist ein Konjugat aus Trastuzumab und dem Zytostatikum Mertansine, einem Mikrotubulin-Inhibitor. Pertuzumab ist ein neuer monoklonaler Antikörper und bindet spezifisch an die extrazelluläre Dimerisierungsdomäne des HER2 Rezeptors.

Die Daten der CLEOPATRA-Studie haben gezeigt, dass als Erstlinienbehandlung Docetaxel in Kombination mit Trastuzumab und Pertuzumab gegenüber Docetaxel und Trastuzumab hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (HR 0.69, 95% CI 0.58–0.81) sowie des Gesamtüberlebens (HR 0.66, 95% CI 0.52–0.84; p=0.0008) überlegen ist (10). Allerdings muss dabei auch eine erhöhte Toxizität in Kauf genommen werden, insbesondere an febrilen Neutropenien und Diarrhoe. Pertuzumab wurde 2013 in dieser Indikation durch die Swissmedic zugelassen und ist nach vorgängiger Kostengutsprache auch kassenpflichtig.

Ab der zweiten Therapielinie wird neu T-DM1 eingesetzt, welches in der EMILIA-Studie mit Lapatinib/Capecitabine verglichen wurde und sowohl im Gesamtüberleben (30.9 vs. 25.1 Monate; HR 0.68; 95% CI, 0.55-0.85; p<0.001) als auch in der Verträglichkeit überlegen war (11) (Abb. 2). T-DM1 ist seit 2013 in der Schweiz zugelassen und neu seit Januar 2014 kassenpflichtig nach vorgängiger Kostengutsprache.

Die beste Therapiesequenz in der metastasierten Situation bleibt weiterhin unklar. Im Rahmen der SAKK-Studie 22/10 werden aktuell die neuen Substanzen Pertuzumab und T-DM1 geprüft. In der Erstlinientherapie wird in eine duale HER2-Blockade (Trastuzumab und Pertuzumab) mit Chemotherapie versus ohne Chemotherapie randomisiert. Als Zweitlinientherapie wird dann T-DM1 eingesetzt.

Dr. med. Michael Schwitter

Dr. med Ursula Hasler-Strub

Brustzentrum St. Gallen, Kantonsspital St. Gallen

Rorschacher Strasse 95

9007 St. Gallen

Michael.Schwitter@kssg.ch

Literatur:

- Galimberti V, Cole BF, Zurrada S et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 297–305.
- Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *JAMA* 2011; 305: 569–575.
- Rutgers EJ, Donker M, Straver ME et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer patients: Final analysis of the EORTC AMAROS trial (10981/22023). *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr LBA1001)

- Kunkler IH, Williams LW, Jack W et al. The PRIME 2 trial: Wide local excision and adjuvant hormonal therapy ± postoperative whole breast irradiation in women ≥65 years with early breast cancer managed by breast conservation. Presented at: 2013 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 10-14, 2013; San Antonio, TX. Abstract S2-01.
- Badwe R, Parmar V, Hawaldar R, et al. Surgical removal of primary breast tumor and axillary lymph nodes in women with metastatic breast cancer at first presentation: a randomized controlled trial. Presented at: 2013 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 10-14, 2013; San Antonio, TX. Abstract S2-02.
- Gray RG, Rea D, Handley K, et al. aTTom: long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31 (suppl). abstr 5.
- Davies C, Pan H, Godwin J et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013 Mar 9;381(9869):805-16.
- Pivot X, Romieu G, Debled M et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Jul;14(8):741-8.
- Goss PE, Smith IE, O'Shaughnessy J et al. Adjuvant lapatinib for women with early-stage HER2-positive breast cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Jan;14(1):88-96.
- Swain SM, Kim SB, Cortés J. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2013 May;14(6):461-71.
- Verma S, Miles D, Gianni L et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012 Nov 8;367(19):1783-91.

Take-Home Message

- ◆ In der lokalen Therapie geht die Tendenz zu weniger extensiven Eingriffen, so dass in ausgewählten Fällen auf eine Axillachirurgie verzichtet werden kann
- ◆ Bei Risikopatientinnen verbessert eine erweiterte adjuvante endokrine Therapie mit Tamoxifen sowohl das progressionsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben
- ◆ In der adjuvanten Situation bei HER2 positiven Mammakarzinomen ist Trastuzumab für insgesamt 1 Jahr der aktuelle Therapiestandard
- ◆ In der palliativen Situation soll die gegen HER2 gerichtete Therapie auch nach einem Progress weitergeführt werden. Neben Trastuzumab und Lapatinib sind mit T-DM1 und Pertuzumab neue wirksame und gut verträgliche Therapieoptionen vorhanden

Message à retenir

- ◆ Dans le traitement local, il existe une tendance à la diminution des interventions étendues de sorte que dans certains cas on peut renoncer à une chirurgie de l'aisselle
- ◆ Chez les patientes à risque l'extension du traitement adjuvant endocrinien par le tamoxifène améliore à la fois la survie sans progression et la survie globale
- ◆ Dans le cadre du traitement adjuvant du cancer du sein HER2 positif le trastuzumab pour 1 an de traitement est le standard actuel
- ◆ Dans la situation palliative, la thérapie anti-HER2 doit être poursuivie même après une progression. A part le trastuzumab et le lapatinib, de nouvelles options de traitement efficaces et bien tolérées sont disponibles avec le T-DM1 et le pertuzumab