

San Antonio Breast Cancer Symposium 2015

Highlights aus der Brustkrebsforschung

Die Fortschritte auf dem Gebiet der Brustkrebsforschung und -behandlung führten auch im Jahre 2015 am internationalen Brustkrebsymposium in San Antonio wiederum zu einem spannenden Programm mit aktuellen Informationen, kombiniert mit fesselnden Diskussionen in der Grundlagenforschung, der translationalen und der klinischen Krebsforschung.

HER2-positive Tumoren

Langzeitresultate der adjuvanten BCIRG-006 Studie: Anthracycline notwendig?

Bei der HER2-positiven Erkrankung wurden vor allem Langzeitresultate von schon früher präsentierten Studien gezeigt, aber auch diese mit relevantem Inhalt. Das 10y-Follow-up der BCIRG-Studie war von besonderem Interesse. Diese 3-Arm-Studie war eine der Studien, die Trastuzumab in der adjuvanten Situation etablierte. Interessiert sind wir hier vor allem an den 2 Trastuzumab-Armen mit verschiedenen Chemotherapien. Im einen wurden 4 Zyklen AC gefolgt von 4 Zyklen Docetaxel verabreicht, also der häufig verwendete Standard von 3 Monaten anthracyclin-haltiger Therapie gefolgt von 3 Monaten taxan-haltiger Therapie zusammen mit Trastuzumab. Interessant war aber der 3. Arm mit einer anthracyclin-freien Chemotherapie, nämlich 6 Zyklen Docetaxel kombiniert mit Carboplatin, von Beginn weg mit Trastuzumab. Dieser Arm unterscheidet sich nicht nur bezüglich dem Verzicht auf Anthracycline vom Standard, sondern auch bezüglich der Dauer der Chemotherapie von nur 18 Wochen und dem parallelen Beginn der Chemotherapie mit Trastuzumab.

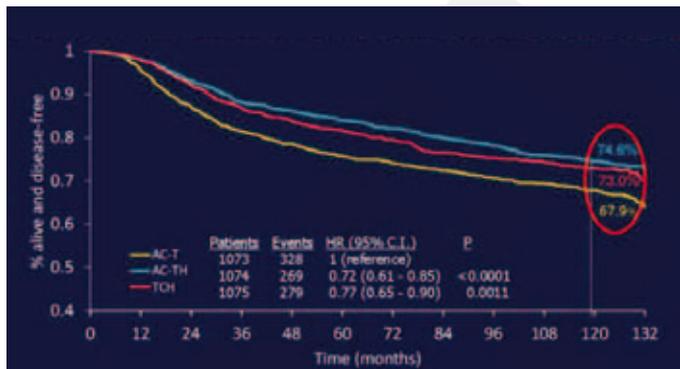


Abb. 1: Krankheitsfreies Überleben Studie BCIRG-006 nach 10.3 Jahren

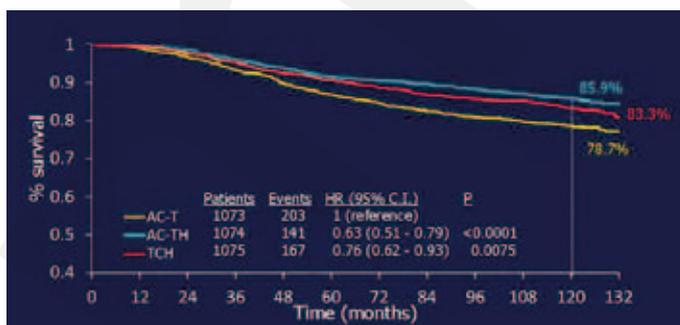


Abb. 2: Gesamtüberleben Studie BCIRG-006 nach 10.3 Jahren



PD Dr. med.
Thomas Ruhstaller
St. Gallen

Dr. med.
Andreas Müller
Winterthur

Dr. med.
Patrik Weder
St. Gallen

In der ersten Analyse 2005 mit 4 Jahren Follow-up waren beide Arme mit Trastuzumab signifikant besser als ohne, die anthracyclinhaltige Therapie war aber mit einem krankheitsfreien Überleben von 84% gegenüber 80% der Patientinnen leicht besser als der Platin-Arm. Nach nun 10-jährigem Follow-up nähern sich die beiden Arme wieder an mit einem krankheitsfreien Überleben von 74.6% beziehungsweise 73.0% (Abb. 1). Ein statistischer Vergleich dieser beiden Arme wird nicht gemacht, da diese Analyse nicht geplant war. Das Gesamtüberleben zeigt aber immer noch einen, wenn auch kleinen, absoluten Unterschied von 2.6% (85.9% vs. 83.3%), entsprechend einer relativen Reduktion von 15% (Abb. 2). Bei den höheren Risiken, also über 4 befallene Lymphknoten, ist kein Unterschied der Kurven mehr auszumachen.

Wichtig erscheint in diesem Zusammenhang natürlich die Toxizität der Anthracycline. Die Abnahme der linksventrikulären Auswurfleistung war im Mittel nach einem Jahr von 65% auf 60% am grössten, erholte sich wieder auf ca. 62% nach 6.5 Jahren. Die akute Leukämie-Rate hingegen erhöhte sich von einem Fall im TCH-Arm gegenüber insgesamt 8 in beiden Anthracyclin-Armen zusammen, entspricht also einer Vervierfachung.

Der Erstautor Dennis Slamon der Studie konkludiert, dass die Toxizität den minimalen Vorteil der anthracyclinhaltigen Therapie aufhebe. Es muss aber zusätzlich erwähnt werden, dass die Kurven in der Zeit seit der ersten Analyse vorübergehend mehr auseinanderdriften und erst nach 10 Jahren wieder zusammenkommen, also die Rezidive im TCH eher früher auftreten. Trastuzumab wird im TCH von Beginn weg gegeben, was eventuell einen positiven Effekt für diesen Arm beiträgt unabhängig von der Frage der Anthracycline. Aber es ist sicher so, dass ein anthracyclin-freies Regime wie das TCH eine valable Option darstellen kann für ausgewählte Patientinnen.

Erhaltungstherapie mit Neratinib?

Die zweite wichtige Studie ExteNET untersuchte eine 1-jährige Erhaltungstherapie mit Neratinib zusätzlich nach einem Jahr adjuvanten Therapie mit Trastuzumab. Neratinib ist ein Tyrosinkinase-Hemmer in der Signaltransduktion von HER1,2 und 4. Hier handelte es sich um eine ungeplante Zusatzanalyse nach 3 Jahren Follow-up. Eingeschlossen wurden nur Patientinnen, welche einen Lymphknotenbefall aufwiesen oder nach einer neoadjuvanten Therapie keine pCR erreicht hatten. In dieser Analyse erhöhte die zusätzliche 1-jährige Neratinib-Therapie das invasive krank-

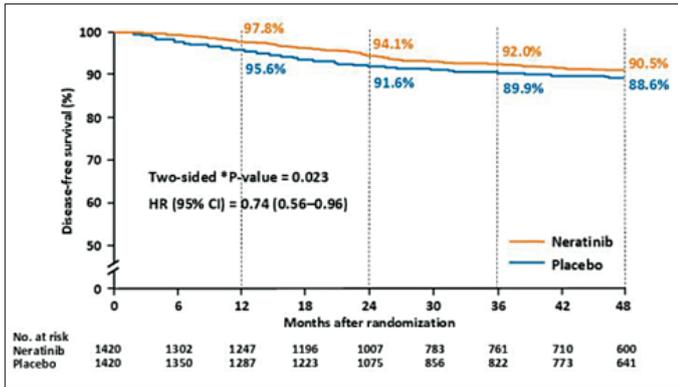


Abb. 3: 3-Jahres invasives krankheitsfreies Überleben mit Nerantinib

heitsfreie Überleben signifikant von 89.9% auf 92% (Abb. 3). Auch wenn dieser Gewinn absolut gesehen klein erscheint, entspricht dies nach erst 3 Jahren doch einer relativen Erhöhung des krankheitsfreien Überlebens um 20%. Überraschenderweise wird der ganze Unterschied durch die Subgruppe der Hormonrezeptor-positiven Tumoren ausgemacht. Hier wird das invasive krankheitsfreie Überleben von 88% auf 94.4% angehoben (Abb. 4). Auch wenn diese ungeplante Analyse in der Diskussion kritisiert wurde und lediglich explorativ ist, zeigt diese Analyse wie auch andere, dass diese HER2- und HR-positiven Tumoren eine spezielle biologische Gruppe darstellen, wo neue Therapiestrategien gefordert sind. Neratinib verursacht aber deutlich mehr Nebenwirkungen als Trastuzumab, im Vordergrund steht dabei Diarrhoe, welche vor allem in den ersten 30 Tagen auftritt, eine Loperamid-Prophylaxe war in der Studie jedoch nicht vorgeschrieben.

ER+/HER2+: neoadjuvante endokrine Therapie?

In einem Teilprojekt der deutschen ADAPT-Studie wurden 3 verschiedene 12-wöchige, neoadjuvante Therapien bei Frauen mit HER2+/HR+-Tumoren untersucht. Neben einer alleinigen Immunchemotherapie mit T-DM1, gab es einen Arm mit Trastuzumab mit endokriner Therapie alleine, sowie einen Arm mit T-DM1 mit zusätzlicher endokriner Therapie. In dieser Phase-II-Studie war der Hauptendpunkt das Erreichen einer pCR. Die Resultate sind in Abbildung 5 dargestellt.

Wenig überraschend ist eine alleinige Immun-endokrine Therapie viel weniger effektiv, als die Arme mit zusätzlicher Chemotherapie. Aber auch der Zusatz einer endokrinen Therapie zu T-DM1 scheint die pCR-Rate nicht relevant zu erhöhen. Der Effekt einer endokrinen Therapie bei HER2+/HR+ scheint mindestens in Bezug auf Erreichen einer pCR kaum relevant zu sein.

Prophylaktische kardioprotektive Therapie bei Chemo-Immunotherapie

In einer randomisierten, plazebokontrollierten Studie wurde untersucht, ob mit prophylaktischer Betablockade oder ACE-Hemmertherapie die linksventrikuläre Funktion unter Chemo-Immuntherapie erhalten werden kann. Es konnte gezeigt werden, dass beide Therapien die Abnahme der linksventrikulären Auswurfraction signifikant vermindern, aber nur in einem sehr kleinen Rahmen. Klinisch relevante Endpunkte wurden aber nicht verbessert. Das linksventrikuläre «Remodelling» konnte nicht verhindert werden. Diese Studie wurde in einer Normalpopulation ohne spezielle kardiale Gefährdung durchgeführt.

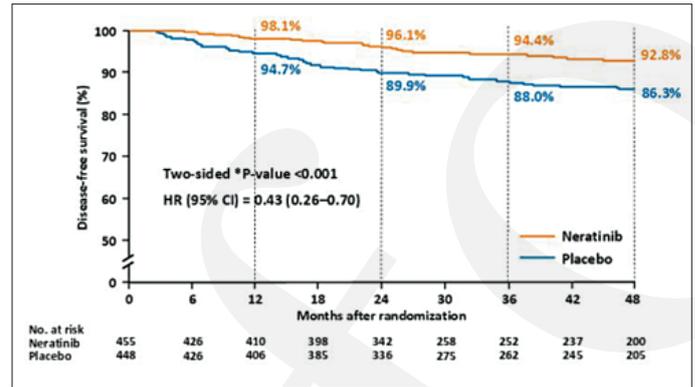


Abb. 4: Subgruppe HR+ & zentral bestätigtes HER2+

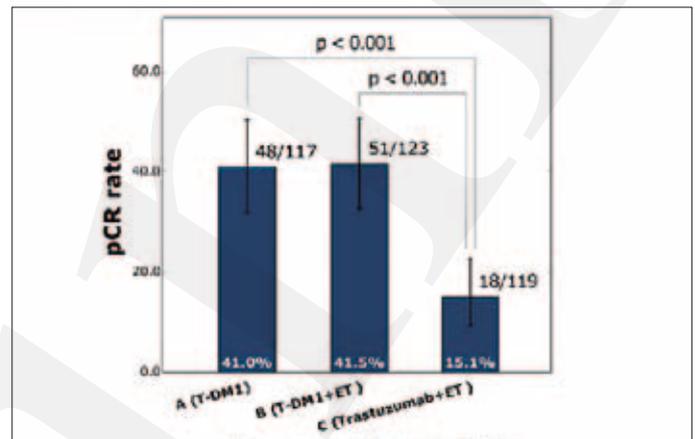


Abb. 5: Studie ADAPT HER2+/HR+: patholog. Komplettremissionsrate

Adjuvant Denosumab mit Trend zur Verlängerung des DFS

Das für die Praxis wohl wichtigste Resultat, welches dieses Jahr in San Antonio präsentiert wurde, stammt aus der ABCSG-18-Studie. In dieser Phase III Studie wurden 3425 postmenopausale Patientinnen, welche adjuvant mit einem Aromataseinhibitor behandelt wurden, in einen Behandlungsarm mit Denosumab (60mg s.c. alle 6 Monate) versus Placebo randomisiert. Bereits die ersten Resultate, welche am ASCO 2015 präsentiert worden sind, gaben Anlass zu lebhaften Diskussionen: Denosumab reduzierte die klinisch manifesten Frakturen (primärer Endpunkt) signifikant um 50% (HR 0.5 (0.39–0.65), p<0.0001), selbst bei Patientinnen mit initial normaler Knochendichte. Dabei wurden unter Denosumabtherapie keine zusätzlichen Toxizitäten festgestellt, insbesondere traten keine Kieferosteonekrosen oder pathologische Schenkelhalsfrakturen auf. Aufgrund dieser Resultate wurde den Patientinnen das Angebot zur Entblindung und cross-over zum Verum-Arm gemacht. Aus statistischen Überlegungen erfolgte vor der Entblindung eine vorgezogene Analyse des krankheitsfreien Überlebens (sekundärer Endpunkt), deren Resultate aktuell präsentiert wurden. Die relative Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens im Denosumab-Arm betrug 19%, erreichte aber nur knapp nicht statistische Signifikanz (HR 0.816 (0.66–1.0; 95% CI), p = 0.051 Cox) (Abb. 6). Absolut betrug diese Verlängerung nach 7 Jahren rund 3%. Dies liegt in derselben Größenordnung wie der Benefit bezüglich krankheitsfreiem Überleben durch die adjuvante Gabe von Bisphosphonaten, wie letztes Jahr in einer Metaanalyse publiziert wurde (EBCTCG, Lancet 2015; 386: 1353-61).

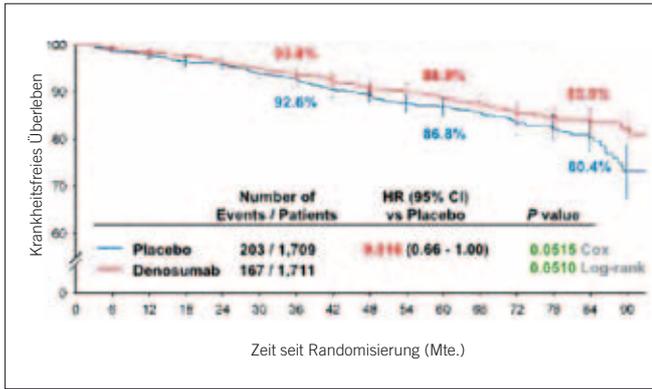


Abb. 6: Resultate zum krankheitsfreien Überleben Studie ABCSG-18

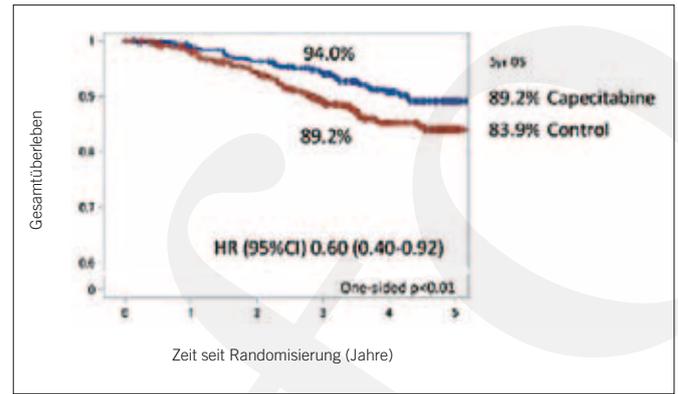


Abb. 8: CREATE-X: OS-Benefit für Capecitabine-Maintenance-Therapie

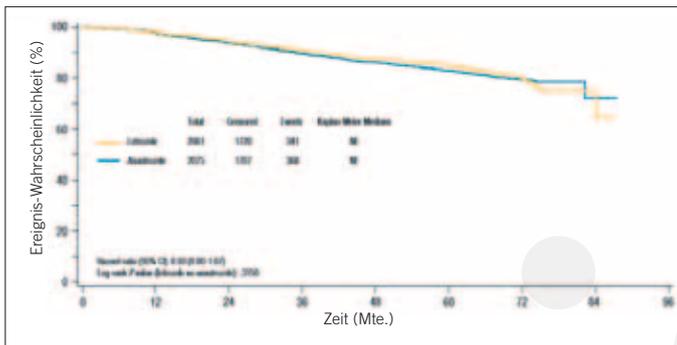


Abb. 7: Mediane Zeitdauer des Follow-up Letrozol vs. Anastrozol

Aufgrund dieser Resultate mit Reduktion der Frakturen um 50% und einem Trend in der Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens bei nahezu fehlender Toxizität ist der adjuvante Einsatz von Denosumab (Dosis und Intervall analog Prolia®) im Alltag ernsthaft zu überlegen. Da Prolia® in der Schweiz dieses Label (noch) nicht besitzt, bleibt die Indikation ein individueller Therapieentscheid. Die Einholung einer Kostengutsprache sollte aufgrund des parallelen Einsatzes eines Aromataseinhibitors mit dadurch potentieller Knochendichteabnahme und Frakturgefährdung keine Schwierigkeit darstellen.

PepsiCola≈CocaCola oder Letrozol≈Anastrozol

Die Resultate der lange erwarteten FACE-Studie wurden lediglich als Poster publiziert. Die unverblindete, randomisierte Phase-IIIb-Studie mit 4136 postmenopausalen Patientinnen mit operiertem, ER+, N+ Brustkrebs untersuchte, ob die adjuvante 5-jährige Gabe von Letrozol gegenüber Anastrozol bezüglich DFS und Toxizität überlegen war. Die finale Analyse dieser Studie wurde vorgezogen (bereits nach 704 DFS-Ereignissen), da die DFS-Events zu selten auftraten und somit die für die Endanalyse vorgesehenen 959 DFS-Events erst im Jahr 2022 erreicht werden würden. Sie ergab keinen statistischen Unterschied bezüglich allen Endpunkten (DFS, Toxizität, Subgruppenanalyse) (Abb. 7). Somit können in der adjuvanten Situation definitiv beide Substanzen als gleichwertig angesehen werden.

«Anti-Androgen-Crème» bei metastasiertem ER+ Brustkrebs

Gleich zwei Besonderheiten zeichneten diese Phase I Studie (SAKK 21/12) aus, welche als Poster präsentiert wurde: CR1447 ist ein Antiandrogen (4-OH-Testosteron), welches an den Androgenrezeptor

(AR) bindet und die Aktivität eines Aromatasehmmers besitzt. Es wurde bei multipel vorbehandelten Patientinnen mit metastasiertem ER+ oder ER-/PgR+, HER2- Brustkrebs als Crème zweimal pro Tag auf die Haut aufgetragen. Die Verträglichkeit war sehr gut, ohne dass höhere Toxizitäten (G3/4) auftraten. Eine Krankheitsstabilisierung konnte radiologisch bei 2/12 Patientinnen nach 3 Monaten beobachtet werden. Eine randomisierte Phase II Studie (SAKK 21/12) für Patientinnen mit TNBC oder ER+/AR+, HER2- Brustkrebs wird voraussichtlich im Q2-3/2016 eröffnet werden.

IBIS-II DCIS, final results

Etwas zähneknirschend präsentierte Jack Cuzick die Resultate der IBIS-II DCIS Studie, da die Resultate wohl nicht seinen Erwartungen entsprachen. In dieser doppelblinden, randomisierten Phase III Studie wurden 2980 postmenopausale Patientinnen nach einer DCIS-Operation mit einer «Chemoprävention» (Tamoxifen versus Anastrozol) über 5 Jahre behandelt. Hierbei ergab sich in der geplanten 2-Stufen-Auswertung zunächst keine Inferiorität von Anastrozol gegenüber Tamoxifen und in der darauffolgenden Analyse auch keine Superiorität von Anastrozol gegenüber Tamoxifen. Die Nebenwirkungsprofile differierten, wie zu erwarten, entsprechend der eingesetzten Substanzen. Die Resultate der IBIS-II DCIS Studie unterscheiden sich von denen der analog angelegten NSABP B-35 Studie (Lancet 2015), in welcher ebenfalls bei Patientinnen mit operiertem DCIS die adjuvante Therapie mit Anastrozol versus Tamoxifen verglichen wurde. Hier wurde unter Anastrozol gegenüber Tamoxifen eine Verringerung der Rezidivraten (DCIS und invasive Karzinome) von 27% festgestellt (HR=0.73, p=0.03). Jack Cuzicks Kommentar, dass in der aktuell vorgestellten IBIS-II DCIS Studie immerhin ein Trend zu grösserer Effektivität von Anastrozol gegenüber Tamoxifen festzustellen sei und somit im Einklang mit der B-35 Studie stehe, wird keinen Einfluss auf den Einsatz beider Substanzen im Sinne einer «Chemoprävention» in der Schweiz haben, da dies hierzulande, insbesondere für DCIS, kaum zum Einsatz kommt und sei nur der Vollständigkeit halber erwähnt.

Neoadjuvante Therapie

Wenn nach einer neoadjuvanten Chemotherapie keine pathologische komplette Remission (pCR) erreicht wird, ist die Prognose ungünstig, v.a. bei Triple-negativen Brust-Karzinomen (TNBC) oder Her2-positiven Karzinomen. Die Japanische und Koreanische CREATE-X Studie untersuchte nun, ob für Patientinnen ohne

pCR nach einer neoadjuvanten Chemotherapie (Anthrazyklin- und Taxanhaltig) eine Erhaltungstherapie über 6 Monate mit Capecitabine (2500 mg/m² tgl. an 2 von 3 Wochen) eine Verbesserung der Prognose erzielt werden kann. 900 Patientinnen ohne pCR wurden 1:1 randomisiert gegen den Standard-Arm mit alleiniger Endokriner Therapie für ER+ bzw. keine weitere Systemtherapie für ER-Karzinome. Die Capecitabine-Maintenance-Therapie führte zu einer signifikanten Verbesserung von sowohl PFS als auch OS (HR 0.6, p < 0.01) (Abb. 8). Die Subgruppen-Analyse zeigte, dass Patientinnen mit ER+ Karzinomen in etwa gleichem Ausmass profitieren, wie solche mit ER- Karzinomen. Die Toxizität bewegte sich im Rahmen, der von einer Capecitabine-Therapie erwartet wird mit etwas mehr Neutropenien, mehr Diarrhoen und mehr Hand-Fuss-Syndrom als im Standard-Arm.

Diese Studie wurde kritisiert, da frühere Studien für einen Einsatz von Capecitabine während einer adjuvanten Chemotherapie keine Überlegenheit oder sogar eine verminderte Wirksamkeit gegenüber einer Standardtherapie gezeigt hatten. Allerdings hatte IBCSG-22-00 für eine Maintenance-Therapie bei TNBC mit niedrig dosiertem Cyclophosphamid/Methotrexat für ein Jahr nach einer adjuvanten Standardchemotherapie ebenfalls einen PFS-Benefit gefunden. Weiter wurde bemängelt, dass ausschliesslich asiatische Patientinnen eingeschlossen wurden, diese weisen einen etwas anderen 5-FU-Metabolismus als Europäerinnen auf, was die recht gute Verträglichkeit des Capecitabine in dieser Dosis erklären könnte.

Zurzeit ist eine Capecitabine-Maintenance Therapie noch kein Standard, kann aber für Patientinnen ohne pCR nach neoadjuvanter Therapie als Option diskutiert werden.

Der Stellenwert von Carboplatin in der neoadjuvanten Therapie ist weiter nicht klar. Es wurden Updates mit DFS- und OS-Daten von 2 randomisierten Phase-II Studien gezeigt (430 Patientinnen mit TNBC in CALGB 40603 sowie 315 Patientinnen mit TNBC in GeparSixto). In beiden Studien wurde Carboplatin zusätzlich zu einer Anthrazyklin- und Taxanhaltigen Therapie verabreicht (mit entsprechend erhöhter Hämatoxizität und Infekt-Rate). In der CALGB-Studie wurde die pCR-Rate durch Carboplatin von 41 auf 54% erhöht, hingegen ergab sich keine signifikante Verbesserung für EFS (HR 0.84, p = 0.36) und OS. In GeparSixto ging die Erhöhung der pCR-Rate von 37 auf 51% mit einer DFS-Verbesserung einher (HR 0.56, p 0.035), OS-Daten wurden hier nicht berichtet. Eine Subgruppen-Analyse zeigte überraschenderweise keine vermehrte Wirksamkeit von Carboplatin für Patientinnen mit BRCA1/2 Mutation, bei allerdings kleiner Zahl für diese Subgruppe (n = 50). Beide Studien waren zu klein, um die OS-Frage schlüssig beantworten zu können, es müssen Phase-III-Studien abgewartet werden.

Carboplatin ist deshalb weiter kein Standard in der neo-/adjuvanten Situation, auch nicht bei BRCA-mutierten Patientinnen, ist aber eine Option, wenn eine Response dringlich ist (z.B. bei inoperablem, lokal fortgeschrittenem Karzinom).

Immuntherapie

Vor einem Jahr war am SABCS 2014 die Keynote-012 Studie vorgestellt worden, in der bei einer Kohorte von Patientinnen mit ausgedehnt vorbehandeltem Triple-negativem Brustkrebs (TNBC) mittels einer Immuntherapie mit dem Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab (Keytruda®), einem PD-1 Antikörper (Abb.9) eine Response-Rate von 18% erzielt werden konnte (ein Einschluss-Kriterium war PD-L1-Positivität, definiert als Expression des zu PD-1

ABB. 9 Wirkmechanismus eines PD-1 Antikörpers

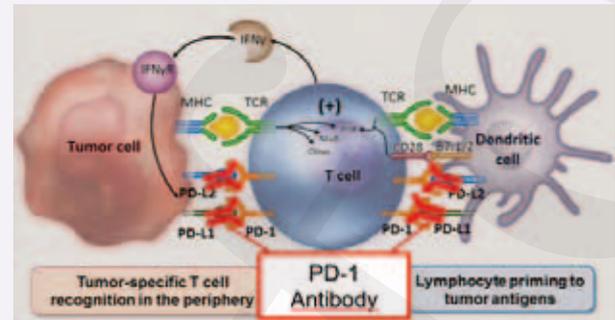
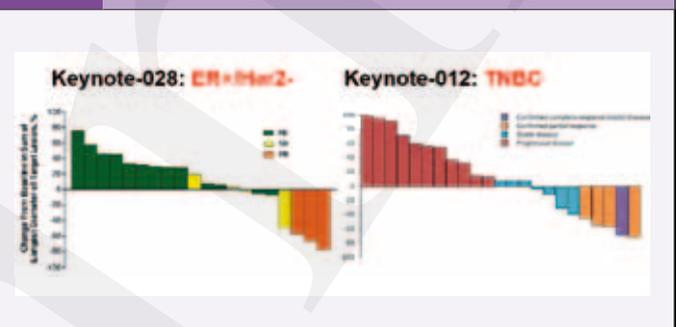


ABB. 10 Response-Raten auf Immun-Therapie (PD-1 Antikörper) in Keynote-028 und Keynote-012



passenden Liganden PD-L1 auf minimal 1% der Tumorzellen, was bei dieser Population bei 58% der Fall war).

Dieses Jahr nun wurde die Keynote-028 Studie präsentiert, die Pembrolizumab bei vorbehandelten ER+ / Her2- Tumoren untersuchte. Hier war eine PD-L1 Positivität (≥ 1% der Tumorzellen) nur bei 20% der gescreenten Tumore vorhanden. Die Response-Rate war hier mit 12% tiefer als bei den TNBC (Abb.10), die Ansprechdauer betrug bei den Respondern aber auch hier viele Monate. Die Toxizität war mild: nur bei 16% der Patientinnen traten G3-Toxizitäten auf.

Die JAVELIN-Studie untersuchte bei Patientinnen mit unselektioniertem, ausgedehnt vorbehandeltem metastasiertem Brustkrebs den PD-L1 Antikörper Atezolizumab, der gegen den Liganden und nicht gegen den Rezeptor gerichtet ist. Hier konnte schön gezeigt werden, dass die Ansprechrate gesteigert werden kann durch eine Selektion gemäss der PD-L1 Positivität: von 4% für unselektionierte Tumore bis zu 33% für Tumore mit > 10% Expression in «hot spots». Diese Studien zeigen, dass eine Immuntherapie mit Antikörpern gegen PD-1 oder PD-L1 eine Aktivität auch beim Brustkrebs haben, der Einsatz (Patientinnen-Selektion) muss aber noch optimiert werden.

- ▼ PD Dr. med. Thomas Ruhstaller, Brustzentrum St. Gallen
- ▼ Dr. med. Andreas Müller, Kantonsspital Winterthur
- ▼ Dr. med. Patrik Weder, Brustzentrum St. Gallen

Quelle: San Antonio Breast Cancer Symposium 2015, 8.–12. Dez., San Antonio, Texas