

Adjuvante Therapie bei Mammakarzinom

Langzeitdaten bestätigen Effektivität der Anti-HER2-Therapie

Auf dem alljährlich im Dezember stattfindenden San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) wurden neueste Studiendaten zum Management prämaligener und maligner Mammaerkrankungen vorgestellt. Prof. Dr. Michael Untch, Berlin, und Kollegen kommentierten einige Highlights aus ihrem Blickwinkel auf einem Fachpresseworkshop.

Zu den Highlights des SABCS gehörten aktuelle Studien, die sich mit der Bedeutung der verfügbaren Multigenanalysen hinsichtlich Prognose und Therapieentscheidung beschäftigten. Es gibt, wie Untch betonte, unterschiedliche Testkits, die vor allem bei hormonrezeptorpositiven Tumoren ohne oder mit geringem Lymphknotenbefall (1–2 Lymphknoten) zur Anwendung kommen. Diese Multigenuntersuchungen, die mit dem Tumorgewebe der Patientin durchgeführt werden, dienen zum einen dazu, die Prognose der Patientin besser zu evaluieren als der klinische Status alleine, zum anderen als Unterstützung für die Therapieentscheidung: Bei hohem Risiko soll zur Chemotherapie geraten werden, bei niedrigem Risiko zur antihormonellen Therapie. Daher macht es Sinn, diese Multigenuntersuchungen miteinander zu vergleichen, um den zuverlässigsten Test herauszufinden, so Untch.

Multigenanalysen: Welcher Test hilft besonders bei Prognoseabschätzung?

Eine auf dem SABCS vorgestellte Studie hat hierzu die Genexpressionstests *EndoPredict*[®] mit *Oncotype DX*[®] verglichen. Dazu wurden archivierte Tumorblöcke aus der ATAC-Studie mit beiden Tests analysiert (1). Es war ein einheitliches Kollektiv von Brustkrebspatientinnen (alle hormonrezeptorpositiv, postmenopausal), die zudem nur eine endokrine Therapie erhalten hatten. Die Gesamtpopulation wurde anhand der Messwerte in Terzile mit jeweils 226 respektive 227 Patientinnen aufgeteilt. Mithilfe des *EndoPredict*-Wertes wurden in Kombination mit den klinischen Daten

der Prognosewert als «EPclin» ermittelt und hiervon die Terzilen gebildet. Die Daten von nodalpositiven und nodalnegativen Patientinnen wurden getrennt ausgewertet.

Resultate

Von den nodalnegativen Patientinnen hatten nach zehn Jahren in der Niedrigrisiko-Terzile (EPclin T1) nur 0,5% der Frauen Fernmetastasen, in der mittleren Terzile (EPclin T2) 8,3% und in der Hochrisiko-Terzile (EPclin T3) 20,5%. «Allein aufgrund dieser Einteilung kann ich also mit der Patientin ein gutes Gespräch führen», betonte Untch. Man könne anhand dieser Messung bei Patientinnen der untersten Terzile von einer Chemotherapie klar abraten und den Patientinnen aus T2 und T3 mit der Mitteilung ihres Risikos eine klare Entscheidungshilfe bieten. Weniger klar war dagegen die Unterscheidung mit dem «Oncotype DX recurrence Score» (RS) möglich: Hier hatten von den Patientinnen der untersten Terzile 7,0% und von denen der obersten Terzile 17,8% Fernmetastasen entwickelt. Noch deutlicher fiel der Vergleich für die nodalpositiven Patientinnen aus: Bei Risikostratifikation mit dem EPclin[®] hatten in der Niedrigrisiko-Terzile nach zehn Jahren 11,9% Fernmetastasen, in der mittleren Terzile 37,1% und in der Hochrisiko-Terzile 48,7%. Hieraus ergibt sich nach Einschätzung von Untch eine klare Empfehlung zur Chemotherapie für die Patientinnen der oberen beiden Terzilen, während man den Patientinnen in der niedrigsten Terzile von der Chemotherapie eher abraten würde. Auch hier war die prädiktive Aussage mittels RS deutlich weniger klar: Es wurde ein Fernmetas-

tasenrisiko von 29,5% in der niedrigsten und 37,7% in der höchsten Terzile ermittelt.

«Ich persönlich ziehe daraus ein ziemlich einfaches Fazit: EPclin[®] ist der bessere Test», betonte Untch. Er erwartet hierzu «heisse Diskussionen in der Leitlinienkommission».

10-Jahres-Daten zu Trastuzumab bei HER2-positivem Mammakarzinom

Bei etwa jedem vierten bis fünften aller invasiven Mammakarzinome ist der epidermale membranständige Wachstumsfaktorrezeptor HER2/neu überexprimiert. Der humanisierte monoklonale Antikörper Trastuzumab (Herceptin[®]) bindet an diesen Rezeptor und blockiert damit das Wachstum der entsprechenden Zellen. Vor dem Hintergrund der überzeugenden Datenlage in der Therapie von Patientinnen mit HER2/neu-positivem, metastasiertem Mammakarzinom wurde Trastuzumab auch zur adjuvanten Therapie in früheren Tumorstadien geprüft (2).

Für zwei dieser Studien wurden nun auf dem SABCS die 10-Jahres-Daten präsentiert.

BCIRG-006-Studie

In der Studie BCIRG 006 («Breast Cancer International Research Group») wurden zwei Trastuzumab-basierte Regime mit einem Standard-Chemotherapieregime (AC x 4 → D) verglichen. In den beiden Trastuzumab-Armen wurde der Antikörper für jeweils ein Jahr gegeben.

Studienleiter Dr. med. Dennis J. Slamon aus Los Angeles, Kalifornien, präsentierte die 10-Jahres-Auswertung (3). Dabei zeigte sich, dass der Studienarm, in dem lediglich die Chemotherapie gegeben wurde, am schlechtesten abschnitt: Das Gesamtüberleben betrug in dieser Gruppe 78,7%. In den beiden Trastuzumabhaltigen Regimen wurden dagegen Gesamtüberlebensraten von 83,3% (anthrazyklinfrei: TCH) respektive 85,9% (anthrazyklinhaltig: AC-TH) erzielt.

Slamon betrachtet diesen Unterschied zwischen den beiden Trastuzumab-Armen als nicht relevant und er zieht daraus den Schluss, dass Anthrazyklin nicht notwendig sei. Untch ist anderer Meinung: AC-T plus Trastuzumab sei die richtige Entscheidung für die meisten dieser Patientinnen. Nur bei Vorhandensein von kardialen Risikofaktoren würde er das anthrazyklinfreie Regime bevorzugen. Er geht davon aus, dass es auch hier zu Diskussionen in der Leitlinienkommission kommen wird.

HERA-Studie

Prof. Christian Jackisch, Offenbach (D), präsentierte die 10-Jahres-Daten der Studie HERA (HERceptin Adjuvant) (4). Trastuzumab wurde hier bei Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom entweder über ein Jahr oder über zwei Jahre gegeben, eine dritte Gruppe diente zum Vergleich und erhielt kein Trastuzumab. Zwischen den Gruppen mit der zweijährigen und der einjährigen Trastuzumab-Gabe war kein Unterschied im Überleben nachweisbar. Der signifikante Benefit der Trastuzumab-Gruppen ge-

genüber der Kontrollgruppe war dagegen auch hier nachweisbar, obwohl die Patientinnen der Kontrollgruppe nach der ersten Auswertung die Möglichkeit erhalten hatten, ebenfalls Trastuzumab im Nachhinein zu bekommen.

Auch Patientinnen mit kleinen HER2-positiven Karzinomen profitieren

Das vierte Highlight, über das Untch berichtete, war eine Auswertung des niederländischen nationalen Krebsregisters, welche in San Antonio von Dr. med. Mette S. van Ramshorst aus Amsterdam präsentiert wurde (5). Darin wurden die Überlebensraten von Patientinnen mit sehr kleinen, HER2-positiven Mammakarzinomen ohne Lymphknotenmetastasen ermittelt. Bisher war nur bekannt, dass diese Patientinnen trotz der geringen Tumorgrosse ein Mortalitätsrisiko haben, aber es fehlte die Evidenz, dass ihnen der Antikörper Trastuzumab nützt. Die aktuelle Auswertung erbrachte zum ersten Mal den Beweis für das Stadium T1a, T1b und T1c: Die zusätzliche Therapie mit Trastuzumab erhöhte die Gesamt-

überlebensraten nach acht Jahren von 85% auf 100% (T1a), von 89% auf 99% (T1b) respektive von 80% auf 94% (T1c). Wie Untch betonte, werde in der Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) schon seit zwei Jahren die Trastuzumab-Therapie bei dieser Indikation empfohlen. Nun gebe es noch mehr Evidenz, dass auch Patientinnen mit derart kleinen Karzinomen, wenn sie HER2-positiv sind, von dem Antikörper profitieren. ▲

Adela Žatecky

Quelle:

32. Münchener Fachpresse-Workshop der Agentur POMME-med mit Highlights vom Jahreskongress der ASH 2015 und vom SABCS 2015, 13.1.16 in München.

Referenzen:

1. Dowsett M et al.: San Antonio Breast Cancer Symposium 2015; Abstract S3-01.
2. Untsch M et al.: Deutsches Ärzteblatt 2006; 103(59): A3406.
3. Slamon DJ et al.: San Antonio Breast Cancer Symposium 2015; Abstract S5-04.
4. Jackisch C et al.: San Antonio Breast Cancer Symposium 2015; Abstract PD5-01.
5. van Ramshorst MS et al.: San Antonio Breast Cancer Symposium 2015; Abstract PD5-01.