

Neues vom San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2016

## Rundtischgespräch der SAKK anlässlich des SABCS 2016



Am in San Antonio stattgefundenen Rundtischgespräch Schweizer Spezialisten der SAKK zu den Highlights des diesjährigen SABCS nahmen folgende Onkologen und Gynäkologen teil: **Dr. med. Ursula Hasler**, Oberärztin am Brustzentrum des Kantonsspitals St. Gallen, **Dr. med. Andreas Müller**, Leiter Brustzentrum und Chefarzt Brust und gynäkologische Onkologie am Kantonsspital Winterthur, **PD Dr. med. Thomas Ruhstaller**, stellvertretender Chefarzt und Leiter des Fachbereichs medizinische Onkologie des Kantonsspitals St. Gallen, **Prof. Dr. med. Roger von Moos**, Chefarzt Onkologie und Hämatologie am Kantonsspital Graubünden, Chur, **KD Dr. med. Stephanie von Orelli**, Chefärztin der Frauenklinik Triemli Stadtpital, Zürich, und **PD Dr. med. Khalil Zaman**, Verantwortlicher der senologischen Spezialsprechstunde der medizinischen Onkologie am CHUV, Lausanne.

### NSABP B-42-Studie: verlängerte adjuvante Anti-Hormontherapie mit Letrozol

In dieser Studie wurden postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs im Anfangsstadium nach vorangegangener adjuvanter Anti-Hormon-Therapie weitere 5 Jahre mit Letrozol behandelt.

«Die Daten zeigten einen Trend zu verbessertem Progressionsfreiem Überleben (PFS). Dieser statistisch nicht signifikante Benefit zeigte sich nur im krankheitsfreien Überleben, nicht jedoch im Gesamtüberleben. Daher sollten die Vorteile der Therapie, die für einen grossen Teil der Patientinnen moderat sind, immer gegen mögliche Toxizitäten (thrombotische Erkrankungen, Frakturrisiko) abgewogen werden. Man könnte in Erwägung ziehen, die Therapie auf 10, 15 Jahre oder lebenslang zu verlängern, jedoch zeigte sich, dass die meisten Patientinnen nur eine relativ kurze Zeit therapiert werden. Eine Verlängerung über 5 Jahre hinaus ist nur eine Option bei guter Verträglichkeit. Ist dies nicht gegeben, beenden Patientinnen die Therapie gewöhnlich nach 5 Jahren. Bislang boten wir diese Therapie nur Patientinnen mit hohem Risiko an, die diese Therapie gut tolerierten. Die Patientinnen in der Studie waren ebenfalls vorselektiert d.h. tolerierten die Therapie gut und trotzdem betrug die Therapie-Abbruchrate 40%. Dennoch ist der Benefit einer 5-jährigen AI-Therapie gefolgt von weiteren 5 Jahren AI ein anderer als der einer 2–3 jährigen Therapie mit Tamoxifen, verlängert auf 5 Jahre mit AI und dann gefolgt von einer 5-jährigen AI. Leider haben wir diesen direkten Vergleich nicht. Es sollte frühzeitig überlegt werden, welche Therapie einer Patientin angeboten wird, eine kombinierte Tamoxifen/AI-Therapie oder 10 Jahre

AI-Monotherapie. Eine AI-Therapie von Beginn an ist meist eine Therapieoption für Patientinnen mit einem höheren Risiko. Wir benötigen noch weitere Daten, um entscheiden zu können, welche Patientinnen von welcher Therapie zu welchem Preis profitieren können. Ehrlich gesagt, lassen die neuen Daten noch viele Fragen offen, die erst abgeklärt werden müssen, bevor Entscheidungen getroffen werden können. Die ATLAS-Studie zur Verlängerung der Therapie mit Tamoxifen zeigte, dass sich der Benefit erst spät nach 10 Jahren einstellte. Die Gesundheit der Knochen kann bei einer so langen antihormonalen Therapie durch alle zwei Jahre stattfindende densitometrische Kontrollen und Therapie von Beginn an mit Knochen-modifizierenden Substanzen möglicherweise erhalten werden. Leider liegen uns die Daten der D-CARE-Studie noch nicht vor, die die Fragen eines eventuellen Knochenschutzes durch Knochen-modifizierende Substanzen beantworten könnte.»

### Brustrekonstruktion und adjuvante Radiotherapie

Eine weitere interessante Präsentation widmete sich der Komplikationsrate der Radiotherapie (RT) nach Brustrekonstruktion.

«Die Studie zeigte, dass die Wirkung der RT von der Art der Brustrekonstruktion abhängig ist. Eine Rekonstruktion mit gesundem eigenem Gewebe zeigt weniger RT-assoziierte Nebenwirkungen als die mit Brustimplantaten durchgeführte Brustrekonstruktion. So entsprach die Rate an Komplikationen nach RT bei Rekonstruktion mit autologem Gewebe der von Patientinnen mit Brustrekonstruktion ohne RT. Im Falle einer Brustrekonstruktion mit Implantaten sollte die RT vor dem Einsetzen der Implantate durchgeführt werden.»

### Plasmatische Tumor-DNA

Die dritte interessante Präsentation behandelte Einsatzmöglichkeiten plasmatischer Tumor-DNA (ptDNA) bei Diagnose und Therapie. «Eine wirklich interessante Methode, denn die ptDNA und im Blut zirkulierende Tumorzellen sind leicht zugänglich und erlauben ein Follow-up des Patienten ohne Biopsie. Die Ergebnisse der Präsentation waren sehr überzeugend, gaben sie doch Auskunft über Anzahl und Mutationen der Tumorzellen. Für alle Patienten, für die eine adjuvante Therapie in Erwägung gezogen wird, bietet dies eine wertvolle Möglichkeit sowohl Über- oder Unterbehandlung zu vermeiden als auch der Überwachung der therapeutischen Wirkung. Zudem können Mutationen frühzeitig erkannt und möglicherweise eine aggressivere Therapie angewendet werden. Es ist jedoch nicht sicher, welchen prognostischen Aussagewert die zirkulierenden Tumorzellen bzw. ptDNA besitzen. Sicher kann man früher als

im CT-Scan ein Rezidiv erkennen oder das Ansprechen einer Therapie beurteilen. In der täglichen Praxis ist diese Methode jedoch noch nicht anwendbar. In dieser Präsentation erwies sich die ptDNA als prognostischer Parameter zusätzlich zu den klinischen Informationen. Die Kontrolle mittels «liquid PCR» könnte ebenfalls die Anzahl der Kontroll-CTs reduzieren. Einen prädiktiven Wert für die Praxis liefert diese Methode dagegen noch nicht und die Anwendung und Validierung muss erst noch in prospektiven randomisierten Studien ermittelt werden.»

### Kopfkühlungssystem reduziert Haarverlust

Ein Kopfkühlungssystem während der Chemotherapie angewendet erwies sich als sicher und wirksam in der Reduzierung des Haarverlusts.

«Die Studie, die diese Methode bei frühem Brustkrebs und CT bzw. Anthracyclin-basierter Therapie angewendet hat, zeigte mit weniger Haarverlust bei der Hälfte der behandelten Brustkrebspatientinnen grossen Benefit. Die Sicherheit, insbesondere die Entwicklung von Hirnmetastasen, wurde nicht wirklich untersucht, aber offensichtlich handelt es sich um eine sichere Methode. Überraschend war, dass 20% der mit Anthracyclinen therapierten Patientinnen keinen Haarverlust erlitten. Diese nicht sehr komfortable Methode empfehlen wir im Falle einer Anthracyclin-Therapie, aufgrund des geringen Haarverlusts einer solchen Therapie, nicht. Wir empfehlen das System für Taxan-basierte Therapie. Die Anwendungszeit pro Sitzung erschien in dieser Studie aussergewöhnlich lang zu sein.»

### Gelenkschmerzen und Aromatase-Inhibitor-Therapie

AIMSS (AI-associated musculoskeletal syndrome) ist eine sehr häufig auftretende Nebenwirkung von mit AI-therapierten Patienten und führt häufig zu Therapieabbruch und Rezidiv.

«In dieser Studie reduzierte Duloxetin AI-Therapie-assoziierte Schmerzen, war jedoch auch mit Toxizität verbunden. Die Studie zeigte ferner gute Wirksamkeit von Placebo mit nur geringem Wirkungsunterschied zu Duloxetin. Der Effekt von Duloxetin stellte sich relativ schnell nach 2–3 Wochen ein und schwächte sich in Folge ab. Nach 12 Wochen bestand praktisch kein Unterschied mehr zwischen Placebo und Duloxetin. Ein möglicher Einsatz bietet sich für Patienten an, die starke Schmerzen unter AI entwickeln und erwägen, die Therapie abzubrechen. Diese Patienten könnten 2–3 Wochen mit Duloxetin therapiert werden und nur im Falle eines Therapievorteils würde die Behandlung fortgesetzt werden. Duloxetin ist keine Option für alle AI-Patienten.»

### PrECOG 0102-Studie: Fulvestrant und Everolimus

Metastatische HR+ HER- Brustkrebs-Patienten mit endokriner Resistenz konnten durch Kombination der Fulvestrant-Therapie mit Everolimus das PFS verdoppeln.



Dr. med. U. Hasler



Prof. Dr. med. R. von Moos



PD Dr. med. T. Ruhstaller



PD Dr. med. K. Zaman



Dr. med. A. Müller



KD Dr. med. S. von Orelli

«Gut zu wissen, denn bisher war für die Therapie von Patienten mit endokriner Resistenz Exemestan in Kombination mit Everolimus reserviert. Die Therapieauswahl vorangegangener Linien musste dies berücksichtigen. Die Möglichkeit, Fulvestrant mit Everolimus zu kombinieren, erweitert die Therapiemöglichkeiten für nachfolgende Therapien, besonders die CDK4/6-Inhibitoren erweisen sich als nützlich. Für die Klinik ergäben sich nach Marktzulassung mehr Therapiemöglichkeiten.»

### BELLE-3-Studie: Buparlisib und Fulvestrant

Der PI3K-Inhibitor Buparlisib in Kombination mit Fulvestrant verbesserte den Krankheitsverlauf von HR+ Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs, die nach Therapie mit Everolimus und Exemestan Krankheitsprogression zeigten.

«Dies ist eine wichtige Studie, denn der FERGI trial war eine negative Studie mit einer hohen Toxizität. Die Dosis musste angepasst werden. Die BELLE-2-Studie wiederum war eine positive Studie. Diese zweite positive Phase-III-Studie mit signifikanter Wirkung schafft nun Klarheit und wir müssen entscheiden, wie und für welche Patienten die Therapiekombination angewendet werden kann. Sicherlich handelt es sich um signifikante Daten, jedoch mit einem Kontrollarm (Fulvestrant), der nur in Studien Anwendung findet, und einer PFS im Buparlisib-Arm von 3.9 Monaten und 1.8 Monaten im Kontrollarm. Da ist fraglich, ob man von Wirksamkeit sprechen kann. Betrachtet man die Kurven, so zeigt ihr Verlauf, dass es einige Patienten gibt, die einen Therapievorteil haben. Es ist eine wichtige Studie, die zeigt, dass PI3K-Inhibitoren in Kombination mit endokriner Therapie eine Rolle spielen. Buparlisib jedoch ist mit starken ZNS-Nebenwirkungen (Depression, Angstzustände und neurotischen Situationen) verbunden und stellt kein geeignetes Therapeutikum dar. Andere wirksamere und mit weniger Nebenwirkungen verbundene PI3K-Inhibitoren müssen noch identifiziert werden. Zusätzlich sind Fragen der besten Anwendungsmöglichkeit, der Therapieabfolge und ob Patienten mit oder ohne PI3K-Mutation therapiert werden sollen abzuklären. Aus wissenschaftlicher Sicht ist dies sicher ein interessantes Resultat, aus klinischer Sicht werden wir dieses Medikament dagegen nicht verwenden.»

Zusammenfassend lässt sich zum SABCS 2016 sagen, dass es viele interessante Erkenntnisse und neue und vielversprechende Wirkstoffe und Therapiekombinationen gab, viele jedoch noch ohne Anwendbarkeit in der Praxis sind. Die neuen Daten zu Immuntherapie und Genomanalyse führen sicher zu neuen Therapieoptionen, auch sind prädiktive Marker von Nutzen. Für welche Patienten diese Methoden anwendbar sind, ist noch nicht ausreichend untersucht. Es gibt noch viel zu tun. Eine gute und beruhigende Nachricht hierbei ist, dass Brustkrebs immunogen ist.

Dr. Heidrun Ding

Quelle: Roundtable Schweizer Experten zu den Highlights des diesjährigen SABCS vom 9.12.2016