

28. Mai 2015

Neoadjuvante Studienplattform: GeparSepto und mehr

Prof. Michael Untch, Studienleiter der GeparSepto-Studie, stellte die Daten der ersten Zwischenergebnisse vor, die bereits auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2014 präsentiert wurden (1). Die Phase-III-Studie, die gemeinsam von der German Breast Group (GBG) und der Breast Study Group der AGO (AGO-B) durchgeführt wurde, vergleicht die wöchentliche Gabe von nab-Paclitaxel (Abraxane®) mit konventionellem, Lösungsmittel-haltigem Paclitaxel im Rahmen eines neoadjuvanten Therapieregimes. Die Ergebnisse erregten bereits in San Antonio großes Aufsehen, denn Patientinnen nach nab-Paclitaxel erreichten signifikant häufiger eine pathohistologische Komplettremission (pCR) als nach konventionellem Paclitaxel. In der anschließenden Podiumsdiskussion diskutierten die Mammakarzinom-Experten die neuen Ergebnisse im Kontext weiterer Studiendaten und deren Relevanz für den klinischen Alltag.

In der GeparSepto-Studie wurden zwei neoadjuvante Chemotherapieregime bei 1.204 bisher unbehandelten Patientinnen mit Mammakarzinom der Tumorstadien cT2-cT4a-d („high risk“) verglichen, ferner bei Frauen mit kleinen Tumoren (cT1c) sowie zusätzlichen Kriterien: cN+ oder pNSLN+ oder ER- und PR-negativ oder Ki-67 > 20% oder HER2-positiv. Es handelte sich um ein Patientinnen-Kollektiv mit erhöhtem Rezidivrisiko: Über 50% hatten ein G3-Karzinom, 45% waren nodal-positiv, bei knapp 70% lag der Ki-67-Wert > 20% und 16% hatten ein cT3/4-Karzinom. 395 Patientinnen (32,8%) wiesen einen HER2-positiven Tumor auf und 23% ein triple-negatives Mammakarzinom (TNBC).

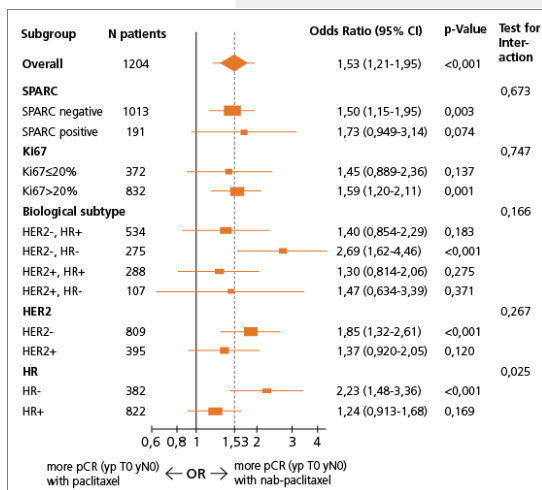
Die Patientinnen erhielten zunächst randomisiert wöchentlich entweder 150 mg/m² nab-Paclitaxel oder 80 mg/m² konventionelles Paclitaxel jeweils über 12 Wochen, gefolgt von 90 mg/m² Epirubicin und 600 mg/m² Cyclophosphamid alle 3 Wochen ebenfalls über 12 Wochen (inverse Behandlungssequenz). Nach einer Zwischenanalyse und den ersten 400 behandelten Patientinnen wurde die Dosis von nab-Paclitaxel wegen der Nebenwirkungen auf 125 mg/m² reduziert. Patientinnen mit HER2-positiven Tumoren erhielten zusätzlich eine duale HER2-Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab. Der primäre Studienendpunkt war das Erreichen einer pCR, definiert als ypT0ypN0, d.h. nach der neoadjuvanten Chemotherapie durfte in Brust und Axilla weder ein invasives noch ein in-situ-Karzinom zu finden sein. Sekundäre Endpunkte waren zusätzliche pCR-Definitionen, die eine in-situ-Komponente in der Brust oder einen positiven Lymphknotenbefall in der Axilla zulassen, zudem Verträglichkeit der Therapie und Compliance.

Signifikant erhöhte pCR-Rate nach nab-Paclitaxel

Laut Untch erreichten 38% der mit nab-Paclitaxel behandelten Patientinnen eine pCR gegenüber 29% der mit konventionellem Paclitaxel behandelten Frauen ($p < 0,001$; odds ratio (OR)=1,53; 95% CI). „Die Ergebnisse zeigen, dass neoadjuvantes nab-Paclitaxel konventionellem Paclitaxel bei Patientinnen mit frühen Hochrisikokarzinomen im Hinblick auf das Erreichen einer pCR überlegen ist“, sagte Untch. „Die Verbesserung der pCR-Rate um 9%

wurde allein durch den Austausch des Taxans erzielt. Eine solche Verbesserung haben wir bei neoadjuvanten Studien fast 20 Jahre nicht gesehen“, kommentierte Untch die Ergebnisse in der gesamten Studienpopulation. Er zeigte sich überzeugt, dass sich dies in erhöhten PFS- und OS-Raten niederschlagen und in der Klinik zukünftig relevant sein werde. In allen untersuchten Subgruppen hatten die Patientinnen im nab-Paclitaxel-Arm eine höhere pCR-Rate (Abb. 2): signifikant mehr Frauen mit Hormonrezeptor(HR)-negativem Tumor erreichten nach nab-Paclitaxel eine pCR (56,1% vs. 36,1%; $p < 0,001$), ebenso die HER2-negativen Patientinnen (27% vs. 17,7%; $p < 0,001$). Bei Frauen mit HER2-überexprimierenden, HR-negativen Karzinomen betrug die pCR-Rate sogar 75%. Hochrisikopatientinnen mit aggressiver Erkrankung profitierten besonders stark von der Behandlung: 44% der Patientinnen mit einem Ki-67 $> 20\%$ erzielten nach nab-Paclitaxel eine pCR (gegenüber 31% unter konventionellem Paclitaxel ($p = 0,001$)). Bei TNBC-Patientinnen lag die pCR-Rate nach nab-Paclitaxel bei 48,2% gegenüber 25,7% unter konventionellem Paclitaxel (OR=2,69; $p < 0,001$). „Das ist nahezu eine Verdopplung der pCR bei diesen Hochrisikopatientinnen“, betonte Untch. Nachdem sich nach der Dosierung von 150 mg/m² eine höhere Rate an Neurotoxizität und Myelotoxizität im nab-Paclitaxel Arm gezeigt hatte (Grad 3/4: 10,2 vs. 2,7%), wurde nach 400 Patientinnen die Dosierung auf 125 mg/m² gesenkt. Hinsichtlich der Auswertung der Effektivität und den Nebenwirkungen wurde bisher allerdings noch nicht zwischen den Dosierungen 150 mg und 125 mg differenziert, Daten hierzu werden auf einem zukünftigen Kongress gezeigt.

Abb. 2: GePARSepto-Studie: Höhere pCR mit nab-Paclitaxel in allen Subgruppen.



Round-Table-Diskussion: Ist nab-Paclitaxel zukünftig das bevorzugte Taxan?

In der anschließenden Podiumsdiskussion waren sich die Experten Prof. Christian Jackisch, Prof. Nadia Harbeck, Prof. Volker Möbus, Prof. Ulrike Nitz, Prof. Anton Scharl, PD Dr. Mathias Warm, Prof. Volkmar Müller und Prof. Michael Untch einig, dass nab-Paclitaxel im neoadjuvanten Setting konventionellem Paclitaxel überlegen ist und zukünftig im klinischen Alltag das bevorzugte Taxan sein könnte. Wichtig sei es, dass die Therapie kontinuierlich durchgeführt werden könne. Das Panel plädierte dafür, die Dosis im Einzelfall ggf. weiter zu reduzieren. Therapieunterbrechungen sollten vermieden werden. nab-Paclitaxel in der Dosierung 125 mg/m² sei im klinischen Alltag gut handhabbar. Die Experten stimmten darin überein, dass die pCR-Rate im neoadjuvanten Setting einen potentiellen Surrogatmarker für das Gesamtüberleben darstellen könnte.

Einigkeit bestand darin, dass die inverse Behandlungssequenz, Taxan gefolgt von Anthrazyklin, der konventionellen Sequenz gegenüber mindestens gleichwertig sei. Bei Patientinnen mit HER2-positiven Tumoren

sei es wegen fehlender Langzeitsicherheitsdaten möglicherweise sinnvoll, bei der konventionellen Sequenz zu bleiben, sagte Schneeweiss. Andererseits, so Untch, sei Trastuzumab in Kombination mit einem Anthrazyklin nicht effektiver, daher könne ebensogut mit dem Taxan begonnen werden.

Die Daten der GeparSepto-Studie sind beeindruckend, darin waren sich die Experten einig. Die Studie zeige erneut auf, dass die deutschen Studiengruppen eine führende Rolle in der neoadjuvanten Therapie des Mammakarzinoms spielen, so Untch. Nun warte man gespannt auf die Daten weiterer confirmatorischer Studien wie ADAPT und ETNA, die ebenfalls nab-Paclitaxel als Taxankomponente beinhalten. Erste Ergebnisse werden beim ASCO 2015 präsentiert werden (siehe auch S. 12), mit weiteren wird Ende 2015 gerechnet. Zudem untersucht die GAIN2-Studie zwei dosisdichte Therapieschemata bei Hochrisikopatientinnen mit Mammakarzinom im adjuvanten Setting - eines davon mit nab-Paclitaxel.

Zum Abschluss erinnerten die Experten nachdrücklich daran, bei intensiven Chemotherapieschemata an die Neutropenie-Prophylaxe mit G-CSF zu denken. Bei dosisdichten Therapien sei diese supportive Therapie Standard, bei Schemata mit wöchentlich verabreichten Zytostatika sei die G-CSF-Gabe angeraten.

Literatur:

(1) Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A et al. Presented at: 2014 SABCS; Abstract S2-07.