

Interview mit Prof. Nadia Harbeck, München.

13. Oktober 2015

Patientinnen mit triple-positivem und triple-negativem Brustkrebs

ADAPT-Substudien – erste Ergebnisse und Perspektiven

Die Besonderheit in der ADAPT*-Studie ist die Subtypen-spezifische Therapie vor einer zweiten Biopsie, um ein Risiko-Assessment durchzuführen und die Patientinnen entsprechend risikoadaptiert behandeln zu können. Prof. Nadia Harbeck, München, präsentierte auf der ASCO-Jahrestagung die Interimsergebnisse des Subprotokolls für HER2-positive und Hormonrezeptor-positive (HR+) Mammakarzinome. Ebenfalls auf der ASCO-Jahrestagung vorgestellt wurden die Interimsergebnisse einer weiteren Substudie von ADAPT für triple-negative Mammakarzinome. Frau Prof. Harbeck erläuterte in einem Interview mit JOURNAL ONKOLOGIE die Ergebnisse Studien und die Konsequenzen, die sich daraus ergeben.



JOURNAL ONKOLOGIE: Frau Prof. Harbeck, was ist der gegenwärtige Standard

in der Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms? Spielt der Hormonrezeptorstatus eine Rolle bei der Therapieentscheidung?

Harbeck: Der Hormonrezeptorstatus spielt bei der Standardtherapie des HER2-positiven frühen Mammakarzinoms und der damit verbundenen Chemotherapie keine Rolle. Chemotherapie und Antikörper werden unabhängig vom Hormonrezeptorstatus gegeben.

Der Hormonrezeptorstatus spielt nur insofern eine Rolle, als dass man im Anschluss eine endokrine Therapie durchführt.

JOURNAL ONKOLOGIE: Welcher Fragestellung ging die ADAPT-Substudie bei den Patientinnen mit hormonempfindlichen HER2-positiven Tumoren nach?

Harbeck: Diese Studie hatte 3 Arme. Standardarm war Trastuzumab plus endokrine Therapie – für diesen Arm hatten wir schon Daten vorliegen. Dann war die Fragestellung, ob T-DM1 als Chemotherapie plus Antikörper wirksamer ist als der Standardarm und ob die Wirksamkeit durch eine gleichzeitige antihormonelle Therapie noch erhöht werden kann. Primärer Endpunkt war die pathologische Komplettremission in Brust und Lymphknoten. Nach der Operation bestand die Möglichkeit einer Anschlusschemotherapie, so dass keine dieser Patientinnen in irgendeiner Weise untertherapiert wurde. Die Anschluss-chemotherapie war optional, d.h. wenn eine pCR unter T-DM1 oder Trastuzumab und endokriner Therapie erreicht wurde, konnte auch auf eine postoperative Chemotherapie oder zumindest einen Teil davon verzichtet werden. Einige Therapeuten haben z.B. im Anschluss das Taxan weggelassen, weil es sich wie das Emtansin in T-DM1 auch um ein Spindelgift handelt. Das Sicherheitsnetz bestand aber darin, dass Patientinnen postoperativ die Therapie haben konnten, die sie vorher nicht hatten.

JOURNAL ONKOLOGIE: Was war die Rationale für den Vergleich von Trastuzumab plus endokrine Therapie und T-DM1 bzw. T-DM1 plus endokrine Therapie?

Harbeck: Die ADAPT-Studie versucht generell, Übertherapie zu vermeiden, ohne dabei die Patientinnen unterzuthrapieren, und sie versucht, subtypspezifisch zu therapieren. Das sind ihre beiden wichtigsten Merkmale. Es gibt gute Daten dafür, dass die triple-positiven Mammakarzinome – also die hormonempfindlichen HER2-positiven Tumore – anders auf die Chemotherapie ansprechen – z.B. dass das Ansprechen nicht unbedingt mit der Prognose korreliert, wie etwa bei den Hormonrezeptor-negativen, HER2-positiven Tumoren. Auch gibt es gute präklinische und frühe klinische Daten dafür, dass die duale Blockade der Wachstumsfaktorsignalwege und der hormongesteuerten Signalwege ein wirksamer Therapieschritt ist.

JOURNAL ONKOLOGIE: Zu welchem Ergebnis kam die Interimsanalyse?

Harbeck: Wir konnten die beiden T-DM1-Arme mit dem Standardarm vergleichen. Ein direkter Vergleich der beiden T-DM1-Arme war im Studienprotokoll nicht vorgesehen. Die hohe pCR-Rate mit T-DM1 nach nur 12 Wochen Therapie hat uns selbst überrascht. Normalerweise geht man davon aus, dass die endokrin responsiven Tumoren erst nach einer längeren Therapiedauer ansprechen. Doch mit T-DM1 wurde nach nur 12 Wochen eine pCR zwischen 40 und 45% erreicht. Das liegt fast in dem Bereich der Ergebnisse aus Chemotherapiestudien mit dualer Blockade nach 24 Wochen.

Ein numerischer Vergleich der beiden T-DM1-Arme hat gezeigt, dass die Antihormontherapie die pCR noch einmal um etwa 5% erhöht hat. Was uns dabei jedoch erstaunte, war, dass dies in Abhängigkeit vom Menopausenstatus unterschiedlich war. Bei den jungen Frauen hat die gleichzeitige Antihormontherapie die pCR deutlich verbessert, während dies bei den postmenopausalen Frauen nicht der Fall war.

Es ist noch nicht eindeutig geklärt, ob T-DM1 zusammen mit einer Antihormontherapie, die gleichzeitig gegeben

wird, wirksamer ist. Denn normalerweise sprechen Tumorzellen, die unter einer wirksamen Antihormontherapie weniger proliferieren, auf eine Chemotherapie schlechter an. Ende des Jahres werden die Therapieergebnisse der Gesamtgruppe vorliegen und dann kann dieser Zusammenhang genauer evaluiert werden. Für eine Aussage hierzu reichen die Daten aus der Interimsanalyse noch nicht. Bis zum San Antonio Breast Cancer Symposium werden außerdem noch einige Zusatzergebnisse aus den translationalen Untersuchungen vorliegen, u.a. zum Mutationsstatus.

JOURNAL ONKOLOGIE: Zur Biomarkeranalyse gab es schon erste Ergebnisse, unter anderem, dass der Ki-67-Abfall nicht mit der pCR korrelierte. Wie erklären Sie sich das?

Harbeck: Im Gegensatz zu den Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Tumoren, wo die Korrelation des Ki-67-Abfalls mit der pCR-Rate eindeutig belegt ist, konnten wir bei den triple-positiven wie auch bei den triple-negativen Tumoren keine eindeutige Korrelation feststellen. Wir konnten aber bereits nach 3 Wochen sehen, dass in einigen Stenzen deutlich weniger Zellmaterial enthalten war – und dies erwies sich als relevant. In etwa der Hälfte der Fälle waren weniger als 500 Tumorzellen in der Stanze, was für ein schnelles Ansprechen spricht, und das wiederum korrelierte mit dem Auftreten einer pCR.

Wir brauchen noch die finale Analyse, um eine endgültige Aussage treffen zu können. Ich persönlich finde es aber sehr spannend, dass diese „low cellularity“ auf ein frühes Ansprechen hinweist – sowohl bei den triple-positiven als auch bei den triple-negativen Tumoren.

JOURNAL ONKOLOGIE: Eine weitere Substudie der ADAPT wurde als Poster vorgestellt. Diese vergleicht nab-Paclitaxel plus Carboplatin oder plus Gemcitabin bei Patientinnen mit triple-negativen Tumoren. Was war die Rationale dafür, diese beiden Kombinationen zu testen?

Harbeck: Wir haben in der GeparSepto-Studie gesehen, dass nab-Paclitaxel bei TNBC eine sehr starke Wirkung hat. Die ADAPT-Studie sollte prüfen, ob die Wirksamkeit von nab-Paclitaxel durch eine der beiden Substanzen gesteigert wird bzw. welche Substanz der bessere Kombinationspartner in der Behandlung des TNBC ist. Die Anthrazykline werden nach der Operation eingesetzt. Somit sind die Patientinnen auf keinen Fall untertherapiert und wir erfahren, was der zusätzliche Effekt einer zweiten Substanz bei nab-Paclitaxel ist.

Nach den Daten in der Literatur sind nab-Paclitaxel plus Carboplatin und nab-Paclitaxel plus Gemcitabin die beiden besten Kombinationstherapien mit nab-Paclitaxel – und dies nicht nur beim Brustkrebs, sondern auch z.B. beim Pankreaskarzinom und beim Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC).

JOURNAL ONKOLOGIE: Welche Kombination hat sich als die bessere erwiesen?

Harbeck: Es hat sich gezeigt, dass die Platin-haltige Kombination deutlich überlegen war. Obwohl auch hier wieder die Therapiedauer mit 12 Wochen sehr kurz ist, wurde eine sehr hohe pCR von fast 50% mit nab-Paclitaxel plus Carboplatin erreicht. Aber die pCR von 23% mit nab-Paclitaxel plus Gemcitabin nach 12 Wochen Therapie war auch kein schlechtes Ergebnis.

JOURNAL ONKOLOGIE: Wie beurteilen Sie die Verträglichkeit?

Harbeck: Insgesamt war die Verträglichkeit sehr gut. Wir hatten eine niedrigere Dosierung als in der GeparSepto-Studie eingesetzt und haben keine hohen Raten an Neuropathie beobachtet. Generell war der weniger effektive Gemcitabin-Arm der Arm mit den meisten Nebenwirkungen, überwiegend von hämatologischer Art.

JOURNAL ONKOLOGIE: Welche Konsequenzen werden diese Ergebnisse haben?

Harbeck: Die Folgestudie ADAPT TN 2 wird nab-Paclitaxel + Carboplatin als Standardarm einsetzen und die Zugabe von PARP-Inhibitoren prüfen. Als PARP-Inhibitor werden wir Veliparib einsetzen. Die Studie startet Ende diesen bzw. Anfang nächsten Jahres.

Unsere Daten stützen die GeparSepto-Daten, wo nab-Paclitaxel als wichtige Substanz etabliert wurde, und ich denke, dass man auf Basis der ADAPT-Daten diese Kombination im Einzelfall auch im Rahmen der Routineversorgung schon begründet einsetzen kann.

Vielen Dank für das Gespräch!

* Mehr zu ADAPT unter: <http://www.wsg-online.com>