

24. März 2020

Mammakarzinom: Therapiestrategien werden immer individueller

CDK4/6-Inhibitoren, PARP-Inhibitoren (PARPi) und Immuncheckpoint-Inhibitoren ermöglichen eine immer besser auf die individuelle Brustkrebs-Patientin maßgeschneiderte Therapie. Die Chemotherapie kommt in der Sequenz dadurch später zum Einsatz. Vor allem in der metastasierten Situation erweitern die neuen oralen Medikamente das Spektrum der Therapiemöglichkeiten und gehen zudem meist mit akzeptablen Nebenwirkungen und damit verbunden mit einer Verbesserung der Lebensqualität der Patientinnen einher, so das Fazit der Experten eines Fachpresse-Workshops anlässlich des amerikanischen Brustkrebskongresses SABCS 2019.

gBRCA-Testung erstattungsfähig

„Jede Patientin mit HER2-negativem metastasierten Brustkrebs (mBC) – also triple-negativ oder Hormonrezeptor (HR)-positiv – sollte möglichst früh auf eine Keimbahnmutation im BRCA-Gen (gBRCA) getestet werden“, konstatierte PD Dr. Rachel Würstlein, München. Bei Vorliegen einer entsprechenden Mutation sei der Einsatz von PARPi angezeigt. Wie Würstlein betonte, sei der Bluttest seit Anfang des Jahres erstattungsfähig (EBM-Abrechnungsziffer 11601) und könne von jedem Arzt veranlasst und abgerechnet werden – unabhängig von einer positiven Familienanamnese. Dies erleichtere die Arbeit der Ärzte, denen mit Olaparib bereits seit April 2019 ein in dieser Indikation zugelassener PARPi zur Verfügung steht. Seit Juni 2019 wurde mit Talazoparib ein zweiter Vertreter dieser Klasse zugelassen, der aber momentan in Deutschland noch nicht auf dem Markt sei, erklärte Würstlein weiter.

Auf dem SABCS wurden die Ergebnisse eines verlängerten Follow-ups der Phase-III-Studie OlympiAD vorgestellt (1). Nach median 18,5 Monaten zeigte sich, dass die Vorteile im progressionsfreien Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) im Vergleich zur Chemotherapie beständig sind. Das mediane OS war im Olaparib-Arm länger als im Chemotherapie-Arm (19,3 Monate vs. 17,1 Monate; HR=0,84; 95%-KI: 0,63-1,12). Ebenfalls zu beobachten war, dass der OS-Vorteil umso größer ist, je eher der PARPi eingesetzt wird. Das Verträglichkeitsprofil erwies sich als konsistent. Allgemein waren die beobachteten Nebenwirkungen im PARPi-Arm milder ausgeprägt als unter Chemotherapie. Unter Olaparib kam es hauptsächlich zu gastrointestinalen Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen sowie zu Veränderungen des Blutbildes wie Anämie und Neutropenie. Die Lebensqualität der Patientinnen war signifikant verbessert durch die orale medikamentöse Therapie im Vergleich zur Chemotherapie. „Orale Therapien bei mBC nehmen zu, und damit auch Lebensqualität und Patientenzufriedenheit“, so Würstlein abschließend. Eine aktuelle Studie prüft den Einsatz von Olaparib nun zu einem früheren Zeitpunkt.

Erfassung und Bewertung des PD-L1-Status uneinheitlich

Einen derzeit kontroversen Aspekt in Hinblick auf die Diagnostik beim Brustkrebs erläuterte der Pathologe Dr. Markus Eckstein, Erlangen: „Die Expression von PD-L1 wird beim TNBC als Biomarker eingesetzt. Allerdings herrscht Uneinigkeit bezüglich des Einsatzes unterschiedlicher Diagnostik-Tests und verschiedener Auswertungen.“ Zu den 4 zugelassenen Test-Assays (Ventana: SP142, SP263; Dako: 22c3, 28-8) wurden verschiedene Harmonisierungsstudien (bei NSCLC, Urothelkarzinom und TNBC) durchgeführt. Hier zeigte sich, dass alle Assays vergleichbare Ergebnisse lieferten im Hinblick auf das Anfärben von Immunzellen, wobei der SP142-Test bezüglich der Tumorzellfärbung am wenigsten spezifisch war. Die anderen Tests könnten dagegen als gleichwertig angesehen werden. Als problematisch sieht Eckstein dagegen, „dass den Zulassungen der einzelnen PD-L1-Inhibitoren unterschiedliche Auswertungsalgorithmen mit unterschiedlich gewählten Cut-offs zugrunde liegen.“ So basiert die Zulassung von Atezolizumab z.B. auf einem Ventana Immunzell (IC)-Score, der sich auf das Tumoreal bezieht (Tumorzellen inkl. Tumorstroma) mit PD-L1-exprimierenden Immunzellen, während die Zulassung von Pembrolizumab auf dem Tumorproportionsscore (TPS) basiert, der sich auf die Gesamtzahl der Tumorzellen bezieht (TPS: Anzahl der PD-L1+ Tumorzellen pro Gesamtzahl der Tumorzellen; kombinierter positiver Score (CPS): Anzahl der PD-L1+ Immun- und Tumorzellen pro Gesamtzahl der Tumorzellen). „Zusätzlich zu den Unterschieden in den Auswertungsalgorithmen wird die Therapieentscheidung auf Grundlage gänzlich unterschiedlicher Cut-off-Werte für PD-L1-Positivität und -Negativität getroffen“, sagte Eckstein. So zeigte z.B. eine Post-hoc-Analyse der IMpassion130-Studie beim TNBC, dass der Ventana-IC-Score eine andere Patientenpopulation identifiziert als der CPS.

Eckstein gab zu bedenken, dass diese teilweise erheblichen Unterschiede dazu führen können, dass ein und derselbe Patient nur für einen bestimmten Checkpoint-Inhibitor in Frage kommt, obwohl in seiner Situation mehrere zugelassen wären. Er warnte davor, „hier Äpfel mit Birnen zu vergleichen.“

Studienergebnisse zur Immuntherapie in der Neoadjuvanz

Prof. Dr. Nadia Harbeck, München, stellte die aus ihrer Sicht für die Klinik relevanten Ergebnisse des SABCS vor. Im Hinblick auf eine frühe Brustkrebserkrankung gab es zwei wichtige Studien zum TNBC: Zum einen die Phase-III-Studie Keynote-522, in der Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie als neoadjuvante Therapie des frühen TNBC gefolgt von Pembrolizumab-Monotherapie im adjuvanten Setting verglichen wurde (2). Es konnte eine signifikante Verbesserung der Rate an pathologischen Komplettremissionen (pCR) um 13,6% ($p=0,00055$) beobachtet werden. Subgruppenanalysen zeigten einen konsistenten Benefit - unabhängig von der PD-L1-Expression. Der hier gewählte CPS war somit nicht prädiktiv. Zum Zeitpunkt dieser frühen Auswertung (Follow-up 15,5 Monate) war ein Trend hin zu einem verbesserten ereignisfreien Überleben (EFS) zu beobachten: 91,3% unter Pembrolizumab + Chemotherapie vs. 85,3% unter Placebo + Chemotherapie (HR=0,63; 95%-KI: 0,43-0,93). Eine weitere Subgruppenanalyse zeigte, dass der pCR-Vorteil umso größer war, je ungünstiger das Krankheitsstadium war. Harbeck kommentierte, dass das Follow-up noch sehr kurz sei und weitere Ergebnisse noch abzuwarten seien.

Die zweite Studie beim frühen TNBC - NeoTRIPaPDL1 - hatte keinen Vorteil in der pCR-Rate zeigen können, wenn die Patientinnen mit einer neoadjuvanten Therapie aus Atezolizumab + Chemotherapie im Vergleich zur Chemotherapie allein behandelt worden waren (3). Die Studie

hat somit ihren Endpunkt verfehlt. Es handelt sich hier jedoch laut Harbeck um eine sehr frühe Analyse, Ergebnisse nach längerer Nachbeobachtungszeit könnten neue Erkenntnisse liefern.

Studienergebnisse bei fortgeschrittener Erkrankung

Bezüglich der fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung ging Harbeck auf die Studien HER2CLIMB und Destiny-Breast01 beim HER2+ BC sowie auf die Studie PEARL beim HR-positiven BC ein. In der HER2CLIMB-Studie wurden stark vorbehandelte Patientinnen mit HER2+ mBC entweder mit dem neuen HER2-Inhibitor Tucatinib zusätzlich zu Trastuzumab + Capecitabin oder Placebo + Trastuzumab + Capecitabin behandelt. Auch Patientinnen mit aktiven und noch nicht behandelten Hirnmetastasen waren in die Studie eingeschlossen. Die Studie zeigte hervorragende Ergebnisse: PFS und OS waren im Tucatinib-Arm signifikant verbessert – auch bei Vorliegen von Hirnmetastasen. Die Therapie mit Tucatinib erwies sich dabei als sehr gut verträglich (4).

In der Destiny-Breast01-Studie, einer Phase-II-Studie, wurde das neuartige Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab Deruxtecan bei stark vorbehandelten Patientinnen mit HER2+ mBC getestet. „Der Waterfall-Plot war beeindruckend“, so Harbeck: „Bei fast allen Patientinnen war es zu einem Rückgang der Metastasen gekommen.“ Die Ansprechrate war entsprechend hoch: ORR=60,9% (95%-KI: 53,4%-68,0%) (5). „Das heißt, dass hier für diese stark vorbehandelten Patientinnen bald zwei sehr potente neue Therapieoptionen zur Verfügung stehen werden“, resümierte Harbeck. Die EMA-Zulassungen stehen derzeit noch aus.

Die PEARL-Studie zeigte beim HR+/HER2- mBC, dass eine endokrine Therapie aus Exemestan in Kombination mit dem CDK4/6-Inhibitor Palbociclib zu den gleichen Outcomes führt wie eine orale Chemotherapie mit Capecitabin (6). „Die Studie war zwar an sich negativ, da sie keinen Vorteil der Kombinationstherapie gezeigt hat, aber wir wissen nun, dass in dieser Situation eine Kombinationstherapie ebenso effektiv ist wie eine orale Chemotherapie, aber weniger Nebenwirkungen hervorruft.“ Abschließend sagte Harbeck: „Die Chemotherapie wird wohl nur noch bei viszeraler Krise und nach endokriner Sequenz eingesetzt werden.“

(sk)

Quelle: 49. Münchener Fachpresseworkshop mit aktuellen Daten vom SABCS, 30.01.2020, München; Veranstalter: POMME-med GmbH

Literatur:

(1) Robson ME et al. SABCS 2019, Poster PD4-03.

(2) Schmid P. SABCS 2019; Abstract GS3-03.

(3) Gianni L et al. SABCS 2019; Abstract GS3-04.

(4) Murthy RK et al. SABCS 2019; Abstract GS1-01.

(5) Modi S et al. SABCS 2019; Poster P6-17-02.

(6) Martin M et al. SABCS 2019; Abstract GS2-07.