

PD Cornelia Leo
Frauenklinik
Kantonsspital Baden

Highlights vom San Antonio Breast Cancer Symposium

Das 42. San Antonio Breast Cancer Symposium fand vom 10. bis 14. Dezember 2019 statt. Einige Highlights des Kongresses sind im Folgenden zusammengefasst.

Östrogenmonotherapie senkt die Brustkrebsinzidenz: Ergebnisse der randomisierten, placebo-kontrollierten Trials der Women's Health Initiative

Rowan Chlebowski, UCLA, Los Angeles/USA, stellte das 19-Jahres-Follow-up aus zwei randomisierten, placebo-kontrollierten Trials der Women's Health Initiative (WHI) vor. Hier ging es um den Langzeiteinfluss der Hormonersatztherapie mit kombinierten Östrogen/Gestagen-Präparaten bzw. mit Östrogenmonotherapie auf die Brustkrebsinzidenz. In dieser Studie reduzierte die Östrogenmonotherapie sowohl die Brustkrebsinzidenz als auch das Risiko, am Brustkrebs zu versterben. Die Kombinationstherapie hingegen steigerte sowohl die Brustkrebsinzidenz als auch die brustkrebsassoziierte Mortalität. Diese Effekte persistierten auch noch Jahre nach der Beendigung der HRT. Insgesamt wurden 27.347 postmenopausale Patientinnen im Alter von 50–79 Jahren in die beiden Studien eingeschlossen. Die Daten dieser Studie stehen im Gegensatz zu einer grossen Metaanalyse der *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* aus dem Jahr 2019, in der 58 Observationsstudien ausgewertet wurden. Hier wurde gezeigt, dass beide Hormontherapien (die Kombinationstherapie und auch die Östrogenmonotherapie) mit einer Steigerung der Brustkrebsinzidenz einhergingen [1]. Zudem wurde in der Million Women Study für beide Therapieformen (Kombination und Mono) eine signifikant gesteigerte Brustkrebsmortalität gezeigt.

Auch wenn die Charakteristika der Teilnehmer der verschiedenen Studien (randomisierte-placebokontrollierte WHI-Studien versus der in der Metaanalyse zusammengefassten Observationsstudien) verschieden

waren, lassen sich die beobachteten Unterschiede in Bezug auf die Brustkrebsinzidenz für R. Chlebowski nur schwer vereinbaren.

In den WHI-Studien kamen konjugierte equine Oestrogene (CEE) plus Medroxyprogesteronacetat (MPA) oder CEE-Mono zum Einsatz. Ob sich die Studienresultate auch auf andere Präparate, Dosierungen und Regime übertragen lassen, bleibt letztlich unklar.

Teilbrust- versus Ganzbrustbestrahlung bei low-risk Mammakarzinomen

Im Zuge der Deeskalation der lokalen Therapien wurden von Icro Meattini, Florenz/Italien, die 10-Jahres-Follow-up-Daten einer Phase 3-Studie vorgestellt, die eine Teilbrustbestrahlung (Accelerated partial breast irradiation, APBI) mit der Ganzbrustbestrahlung (whole breast irradiation, WBI) bei ausgewählten Patientinnen mit frühem Brustkrebs untersuchte. Patientinnen über 40 Jahre mit frühem Brustkrebs (max. Tumorgrosse 25 mm) wurden randomisiert und erhielten entweder die WBI (50 Gy in 25 Fraktionen, gefolgt von einem Boost auf das Tumorbett von 10 Gy in fünf Fraktionen) oder die APBI (Gesamtdosis von 30 Gy auf das Tumorbett in fünf Fraktionen).

Nach zehn Jahren war die Rate für das Inbrust-Rezidiv (IBTR) in beiden Armen nicht signifikant verschieden. Das Inbrust-Rezidiv war generell ein seltenes Event (APBI-Gruppe: 10-Jahres IBTR 3.74%, 9 events; 95% CI: 1.5;6.3 und WBI-Gruppe: 10-Jahres IBTR 2.5%, 6 events; 95% CI: 0.7;4.5). Auch das Gesamtüberleben, das brustkrebspezifische Überleben, das fernmetastasenfreie Überleben und die loko-regionäre Rezidivkontrolle waren vergleichbar.

Bezüglich der Nebenwirkungen und der kosmetischen Ergebnisse zeigte der APBI-Arm signifikant bessere Ergebnisse. Damit könnte diese Teilbrustbestrahlung

mit fünf Tagen Bestrahlung bei Patientinnen mit low-risk Mammakarzinom als neuer Standard diskutiert werden.

Vielversprechende neue Substanzen bei metastasiertem, HER2-positiven Mammakarzinom

Von Ian Krop, Dana-Farber Cancer Institute, Boston/USA, wurden die Daten der Phase-II-Studie mit der neuen Substanz Trastuzumab Deruxtecan vorgestellt. Hierbei handelt es sich um ein Antikörper-Drug-Konjugat, wobei ein Topoisomerase I-Inhibitor (DXd)-Payload über einen Tetrpeptid-Linker an einen humanisierten HER2-Antikörper gebunden ist. In dieser Phase-II-Studie wurden 253 Patientinnen mit metastasiertem, HER2-positiven Brustkrebs eingeschlossen, die zuvor im Median bereits sechs Therapien im metastasierten Setting erhalten hatten. Darunter Trastuzumab Emtansine (T-DM1) (100 %), Trastuzumab (100 %), Pertuzumab (65.8 %), andere anti-HER2-Therapien (54.3 %), Hormontherapien (48.9%) und andere Systemtherapien (99.5 %). Die *overall response rate* (ORR) lag bei 60.9%, darunter 6% mit einer Komplettremission und 54.9% mit partieller Remission.

Die mediane Dauer des Ansprechens lag bei 14.8 Monaten, das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) bei 16.4 Monaten. Das mediane overall survival (OS) wurde noch nicht erreicht. Die geschätzte 1-Jahres-Überlebensrate liegt bei 86%.

Die Verträglichkeit der Therapie war insgesamt gut. Jedoch trat bei 13.6% der Patientinnen eine interstitielle Lungenerkrankung (ILD) auf (Grad 1 oder 2 bei 10.9%, Grad 3 bei 0.5%, kein Grad 4, vier Todesfälle (2.2 %). Damit ist die ILD eine sehr ernst zu nehmende Sorge und ein konsequentes Management ist erforderlich.

Insgesamt ist Trastuzumab Deruxtecan eine vielversprechende Substanz bei Patientinnen mit metastasiertem, HER2-positiven Mammakarzinom. Die Substanz wurde im Dezember 2019 von der Food and Drug Administration (FDA) in den USA zugelassen.

Eine weitere vielversprechende Substanz für den Einsatz beim metastasierten, HER2-positiven Brustkrebs wurde von Rashmi Murthy, MD Anderson Cancer Center, Texas/USA, vorgestellt. Im HER2CLIMB-Trial führte die Zugabe des Tyrosinkinase-Inhibitors Tucatinib zu Trastuzumab und Chemotherapie zu einer Verbesserung sowohl des progressionsfreien Überlebens als auch des Gesamtüberlebens. Der Trial war placebokontrolliert, die Patientinnen waren stark vorbehandelt und auch Patientinnen mit Hirnmetastasen waren zugelassen. Tucatinib hat damit das Potential, zu einer neuen Standardtherapie bei Patientinnen zu werden, die bereits drei Anti-HER2-gerichtete Therapien erhalten haben. Die Substanz ist momentan noch nicht zugelassen.

Neoadjuvante Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren

Zwei Studien im neoadjuvanten Setting mit zwei verschiedenen Immuncheckpoint-Inhibitoren wurden beim SABCS 2019 vorgestellt.

Gianni et al. stellten präliminäre Daten des NeoTRI-PaPDL1 trial vor. Sie behandelten Patientinnen mit triple-negativem Brustkrebs (TNBC) neoadjuvant mit Carboplatin/nab-Paclitaxel mit oder ohne den Anti-PD-L1-Inhibitor Atezolizumab. Die Hinzugabe von Atezolizumab führte nicht zu einer signifikanten Verbesserung der pathologischen Komplettremissionsrate (pCR) (43.5% versus 40.8 %). Der primäre Endpunkt der Studie (event-free survival nach fünf Jahren) ist noch nicht erreicht.

In der Keynote-522-Studie wurde bei Patientinnen mit TNBC im neoadjuvanten Setting eine Chemotherapie appliziert, entweder mit dem Anti-PD-1-Inhibitor Pembrolizumab oder mit Placebo. Die Daten waren von Peter Schmid, London/UK, bereits auf dem ESMO 2019 vorgestellt worden und zeigten eine signifikante Verbesserung der pathologischen Komplettremission in der Gruppe, die Pembrolizumab erhielt. Auch ein Trend zugunsten einer Verbesserung des rezidiv-freien Überlebens nach 18 Monaten follow-up wurde berichtet.

Auf dem SABCS nun stellte P. Schmid Daten der Subgruppe mit Lymphknotenbefall vor: Auch in dieser Gruppe wurde durch Hinzugabe von Pembrolizumab eine Verbesserung der pCR-Rate erreicht.

Die Immuncheckpoint-Inhibitoren könnten „practice-changing“ werden bei Patientinnen mit dem aggressivsten Brustkrebs-Subtyp (TNBC), für den die Thera-

pieoptionen zum jetzigen Zeitpunkt begrenzt sind und ein sehr hoher medizinischer Bedarf vorliegt.

Der SABCS 2019 hat mehr als 7000 Teilnehmer aus 90 Ländern zusammengebracht, um sich über die aktuellsten Entwicklungen in der Therapie des frühen und metastasierten Mammakarzinoms zu informieren und mit den Experten direkt ins Gespräch zu kommen. Insbesondere für das HER2-positive, aber auch für das triple-negative Mammakarzinom sind durch den Einsatz neuer Substanzklassen neue Standards auf dem Weg in die Klinik.

Literatur:

1. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 2019;394:1159–68.