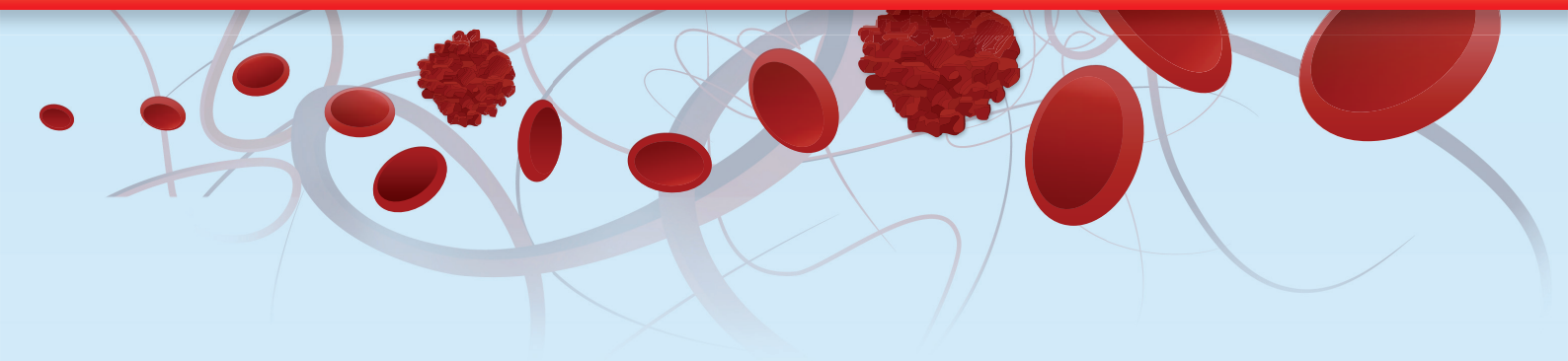
CONGRESS CORE FACTS
hematooncology.com

Kongressnews in die Praxis übersetzt

Dezember | 2014



SABCS 2014

- *Prof. Dr. med. Andreas Schneeweiss, Gynäkologische Onkologie am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Universitätsklinikum, Heidelberg*
  GeparSepto: Signifikant höhere pCR-Rate mit nab-Paclitaxel
- *Prof. Dr. med. Achim Wöckel, Universitätsklinikum Würzburg*
  Entwicklungen und Trends bei der Therapie des Mammakarzinoms

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

einer der größten und wichtigsten Mammakarzinom-Kongresse weltweit ist das San Antonio Breast Cancer Symposium, bei dem vom 09. bis 13. Dezember Mammakarzinom-Experten aus aller Welt in der texanischen Metropole zusammenkamen. Die Präsentation neuer Daten bot ebenso Gelegenheit, sich auf den neuesten Stand zu bringen, wie der persönliche Kontakt zu Kolleginnen und Kollegen aus aller Welt.

Um Ihnen die Einordnung der präsentierten Daten in Ihren eigenen Arbeitsalltag zu erleichtern, haben wir für Sie eine strukturierte Übersicht über die wichtigsten Fakten und Trends erstellt und dabei die neoadjuvante und adjuvante Therapie ebenso berücksichtigt wie die metastasierte Situation. Ein Schwerpunkt sind die neuen Daten der GeparSepto-Studie, in der nab-Paclitaxel mit lösungsmittelbasiertem Paclitaxel in der Neoadjuvanz verglichen wurde.

Wir wünschen Ihnen eine anregende Lektüre und freuen uns, wenn Sie auch zukünftig auf hematooncology.com vorbeischauen.

Übrigens: Nutzen Sie die Möglichkeit, uns mit der Funktion „Ihre Meinung ist wichtig“ (rechte Randspalte unten) eine Rückmeldung zu diesem SABCS-Bericht zu geben.

Wenn Sie informiert werden möchten, sobald neue Berichte online sind, können Sie über "Newsletter bestellen" (rechte Randspalte oben) eine automatische Benachrichtigung abonnieren.

Mit kollegialen Grüßen

Prof. Dr. med. Andreas Schneeweiss, Gynäkologische Onkologie am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Universitätsklinikum, Heidelberg

Prof. Dr. med. Achim Wöckel, Universitätsklinikum Würzburg

GeparSepto: Signifikant höhere pCR-Rate mit nab-Paclitaxel

Prof. Dr. med. Andreas Schneeweiss, Gynäkologische Onkologie am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Universitätsklinikum, Heidelberg

Die aktuellen Ergebnisse der neoadjuvanten randomisierten Phase-III-Studie GeparSepto [1] bestätigen dem an Albumin gebundenen Taxan nab-Paclitaxel auch bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom eine hohe Wirksamkeit: Die Rate pathologisch bestätigter Komplettremissionen (pCR: ypT0 ypN0), die als potentieller Surrogatmarker für eine besonders günstige Prognose gilt, lag im direkten Vergleich mit dem lösungsmittelbasierten (konventionellen) Paclitaxel statistisch signifikant höher (p = 0,001). Der Vorteil bei der pCR-Rate wurde in allen Subgruppen gesehen und war mit einem Unterschied/Delta von über 20 % besonders deutlich bei den chemotherapiesensiblen Subgruppen, wie zum Beispiel dem triple-negativen Mammakarzinom (HER2-/HR-).

❖ Direkter Vergleich: nab-Paclitaxel versus konventionelles Paclitaxel

Die GeparSepto-Studie ist mit 1.200 Patientinnen die bislang größte randomisierte Phase-III-Studie mit nab-Paclitaxel beim Mammakarzinom. Für die Studie wurden Patientinnen mit frühem Mammakarzinom (cT2 bis cT4a–d bzw. cT1c „high risk“) in zwei Studienarme randomisiert und alternativ mit nab-Paclitaxel (150 bzw. 125 mg/m² pro Woche) bzw. Paclitaxel (80 mg/m² pro Woche) über jeweils 12 Wochen behandelt, gefolgt von vier Zyklen Epirubicin/Cyclophosphamid (90/600 mg/m², alle drei Wochen). Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom (n = 395; 32,8 %) erhielten parallel zur neoadjuvanten Chemotherapie eine duale anti-HER2-gerichtete Behandlung mit Pertuzumab und Trastuzumab. Die Dosierung von nab-Paclitaxel war wegen Nebenwirkungen nach den ersten 400 Patientinnen von initial 150 mg/m²/Woche auf 125 mg/m²/Woche reduziert worden. Beim GeparSepto-Kollektiv handelte es sich um Patientinnen mit einem erhöhten Rezidivrisiko: Über 50 % hatten ein G3-Karzinom, 45 % waren nodalpositiv, bei knapp 70 % lag der Ki67-Wert > 20 % und 16 % hatten ein cT3/4-Karzinom.

Rationale für den direkten Vergleich der beiden Taxane war, dass nab-Paclitaxel bereits in der metastasierten Situation Wirksamkeitsvorteile gegenüber dem konventionellen Paclitaxel gezeigt hatte [2]. Die inverse Sequenz mit dem initialen Einsatz des Taxans gefolgt von dem Anthrazyklin-basierten Regime basiert auf den Ergebnissen der Neo-tAnGo-Studie, welche für diese Reihenfolge eine höhere pCR-Rate gezeigt hatte [3].

❖ Signifikant erhöhte pCR-Rate unter nab-Paclitaxel

Primärer Studienendpunkt der GeparSepto-Studie war die pCR-Rate. Obwohl die pCR-Rate sehr streng definiert war – kein residueller Tumorrest, weder invasiv noch nicht-invasiv in Brust oder Axilla (ypT0 ypN0) – zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied von absolut 9 % zugunsten der Patientinnen im nab-Paclitaxel-Arm (pCR: 38 % vs. 29 %; OR 1,53; p = 0,001) (Abb. 1). Damit wurde der primäre Studienendpunkt erreicht.

„Die GeparSepto ist eine positive Studie und für mich deshalb so wichtig, weil sie zum ersten Mal in der kurativen Situation zeigt, dass nab-Paclitaxel effektiver verabreicht werden kann als konventionelles Paclitaxel.“ *Prof. Dr. med. Andreas Schneeweiss*

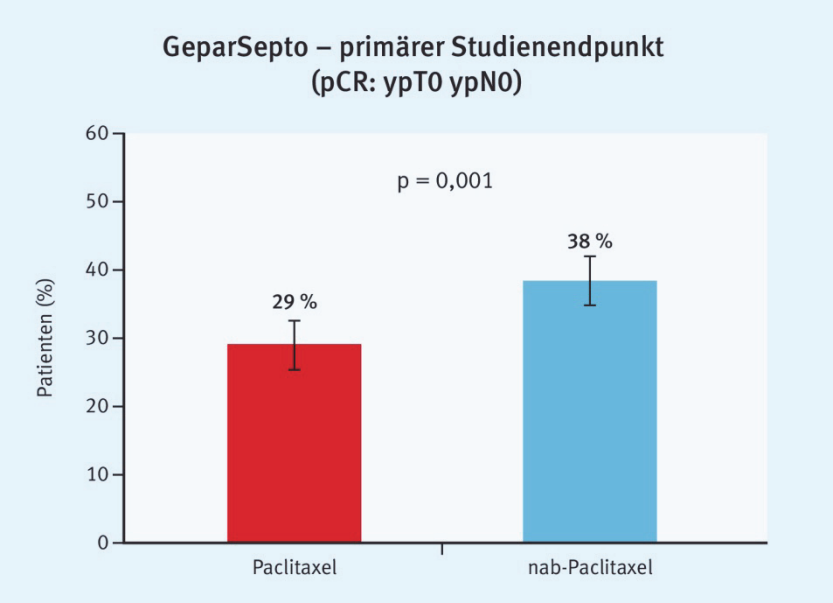


Abb. 1: Die aktuelle Interimsanalyse der GeparSepto-Studie zeigt eine statistisch signifikant höhere pCR-Rate im nab-Paclitaxel-Arm (modifiziert nach [1]).

Der Vorteil bei der pCR-Rate zeigte sich unabhängig vom Hormonrezeptor(HR)- und HER2-Status des Mammakarzinoms (Abb. 2). Besonders deutlich profitierten gleichwohl die Patientinnen mit den besonders chemotherapiesensiblen Karzinomen, zu denen die HR-negativen und insbesondere die triple-negativen Mammakarzinome (TNBC) zählen: Bei den TNBC-Patientinnen lag die pCR-Rate mit 48,2 % fast doppelt so hoch wie im Kontrollarm mit konventionellem Paclitaxel (48,2 % vs. 25,7 %; OR 2,69; p < 0,001). Bei den HER2+/HR-Mammakarzinomen erreichten 74,6 % der Patientinnen eine pCR (vs. 66,7 %; OR 1,47; p = 0,371).

„Fast die Hälfte der Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom erreichte eine pathologische Komplettremission. Die Rate lag fast doppelt so hoch wie unter konventionellem Paclitaxel.“ *Prof. Dr. med. Andreas Schneeweiss*

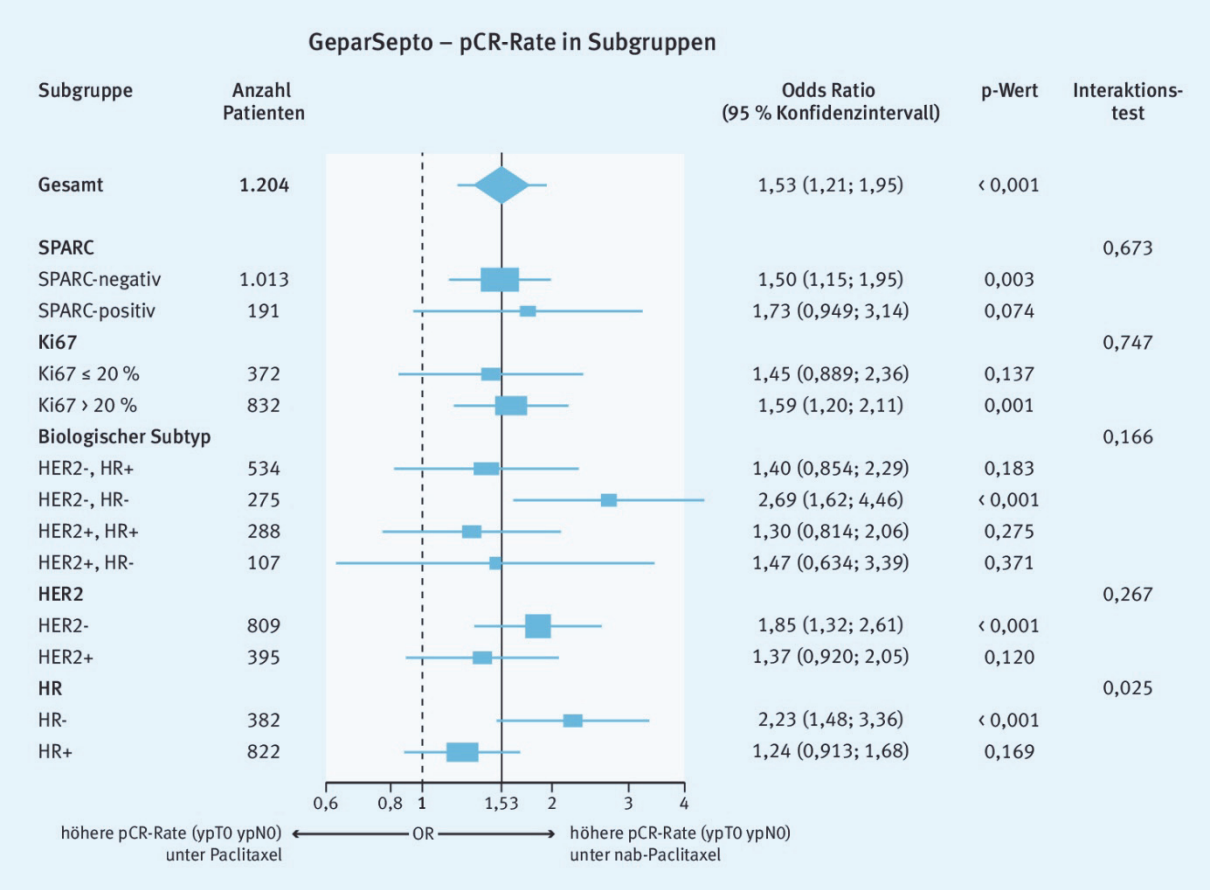


Abb. 2: Die pCR-Auswertung (Forest Plot) in den diversen Subgruppen zeigt konsistente Ergebnisse zugunsten der Behandlung mit nab-Paclitaxel (modifiziert nach [1]).

Die in anderen Studien des Öfteren verwendeten, weniger strengen pCR-Definitionen, die eine in-situ-Komponente in der Brust oder einen positiven Lymphknotenbefall in der Axilla zulassen (ypT0/is ypN0 bzw. ypT0 ypN0/+), waren sekundäre Endpunkte. Auch bei diesen pCR-Definitionen zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von nab-Paclitaxel. Der absolute pCR-Vorteil von 9 % für das Gesamtkollektiv blieb erhalten: ypT0/is ypN0: 43 % vs. 34 %; ypT0/is ypN0/+: 49 % vs. 40 %) (Abb. 3).

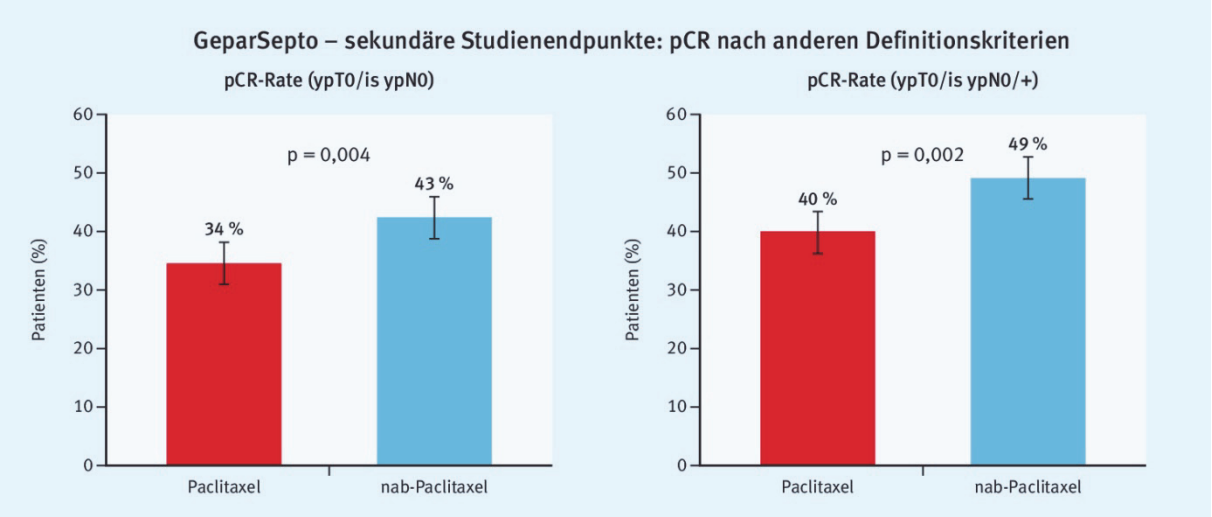


Abb. 3: Auch bei weniger strenger pCR-Definition liegt die pCR-Rate unter nab-Paclitaxel statistisch signifikant höher (modifiziert nach [1]).

❖ Keine erhöhte Toxizität Grad >= 3 nach Dosisreduktion von nab-Paclitaxel

Der deutliche Wirksamkeitsvorteil von nab-Paclitaxel ging nicht zu Lasten einer übermäßig erhöhten Toxizität. Bei den Grad-3/4-Nebenwirkungen lag unter nab-Paclitaxel 150 mg/m² lediglich die Inzidenz peripherer sensorischer Neuropathien signifikant höher (gesamte „Safety"-Population: 10,2 % vs. 2,7 %; p < 0,001). Das kann angesichts des signifikanten pCR-Vorteils und der kurativen Therapiesituation als vertretbar gelten – zumal sich die sensorischen Neuropathien erfahrungsgemäß relativ schnell zurückbilden.

„Wir haben aus Heidelberg 95 Patientinnen in die GeparSepto-Studie eingeschlossen. Bei allen Patientinnen hat sich die sensorische Neuropathie schnell zurückgebildet." *Prof. Dr. med. Andreas Schneeweiss*

Ursache für die höhere Inzidenz sensorischer Neuropathien ist die um mehr als 50 % höhere Dosierung von nab-Paclitaxel. Die Rate peripherer sensorischer Neuropathien Grad 3–4 war nach Reduktion der nab-Paclitaxel-Dosis auf 125 mg/m²/Woche mit 5,7 % versus 5,3 % in beiden Armen gleich. Dies geht aus einem Back-up-Dia der Präsentation vom SABCS mit Auswertung der ersten 110 Patienten hervor.

❖ Diskussion der Ergebnisse

Bei den aktuellen Daten der GeparSepto-Studie handelt es sich um die Auswertung des pathologischen Ansprechens, weshalb noch keine Ergebnisse zum krankheitsfreien und Gesamtüberleben vorliegen. Ob sich die höhere pCR-Rate in einer erhöhten Chance auf Heilung niederschlägt, bleibt abzuwarten. Vermutlich gibt es einen Schwellenwert, ab dem eine pCR-Erhöhung in einen medianen Überlebensvorteil mündet. Dieser liegt eventuell bei einem Delta von 15–20 %, sodass die Hypothese erlaubt ist, dass zumindest die

chemotherapiesensiblen HR-negativen Mammakarzinome unter nab-Paclitaxel einen prognostischen Vorteil haben.

Die pCR-Rate der HER2+/HR- Patientinnen lag mit knapp 75 % im Bereich der neoadjuvanten TRYPHAENA-Studie, die allerdings eine weniger strikte pCR-Definition verwendet und eine in-situ-Komponente zugelassen hat (ypT0/is) [4]. Außerdem wurde dort das Ergebnis durch die Hinzunahme eines zweiten Antikörpers zum bisherigen Therapiestandard erreicht. Das Besondere bei der GeparSepto-Studie ist, dass der signifikante pCR-Vorteil nicht auf einem sog. „add-on“ basiert, sondern auf dem Austausch einer Standardkomponente im Therapieregime: nab-Paclitaxel statt konventionellem Paclitaxel.

Fazit

- Die neoadjuvante Behandlung mit nab-Paclitaxel statt konventionellem Paclitaxel, gefolgt von vier Zyklen Epirubicin/Cyclophosphamid (plus Pertuzumab/Trastuzumab beim HER2-positiven Mammakarzinom) führt zu einer statistisch signifikant höheren pCR-Rate (OR 1,53; p = 0,001).
- Der Effekt zeigt sich in allen Subgruppen, speziell jedoch bei den TNBC (OR 2,69).
- Die pCR-Rate ist ein potentieller Surrogatmarker für das Gesamtüberleben. Die Langzeitergebnisse werden mit Spannung erwartet.
- Die aktuellen Ergebnisse unterstreichen die hohe Wirksamkeit von nab-Paclitaxel und sprechen damit auch für den bevorzugten Einsatz in der metastasierten Situation.

„Im klinischen Alltag sollte nab-Paclitaxel das bevorzugte Taxan darstellen.“ *Prof. Dr. med. Andreas Schneeweiss*

❖ Literatur

1. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A et al. A randomized phase III trial comparing neoadjuvant chemotherapy with weekly nanoparticle-based paclitaxel with solvent-based paclitaxel followed by anthracyline/cyclophosphamide for patients with early breast cancer (GeparSepto); GBG 69. San Antonio Breast Cancer Symposium 2014: PD2-6.
2. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. J Clin.Oncol. 2005; 23: 7794-7803.
3. Earl HM, Vallier AL, Hiller L et al. Effects of the addition of gemcitabine, and paclitaxel-first sequencing, in neoadjuvant sequential epirubicin, cyclophosphamide, and paclitaxel for women with high-risk early breast cancer (Neo-tAnGo): an open-label, 2x2 factorial randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014; 15: 201-212.
4. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Ann Oncol 2013; 24: 2278-2284.

Entwicklungen und Trends bei der Therapie des Mammakarzinoms

Prof. Dr. med. Achim Wöckel, Universitätsklinikum Würzburg

Neue Daten und Erkenntnisse lassen eine stetig differenziertere Sicht auf die Therapie des Mammakarzinoms zu. So zeichnet sich für die neoadjuvante Therapie des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms ein Trend zu antiendokrinen Therapiekonzepten ab, der auf wissenschaftlich zunehmend festen Beinen steht. Bei der adjuvanten Therapie des triple-negativen Mammakarzinoms ist die Suche nach neuen Behandlungstargets im Fokus der Forschung, wenngleich in der Praxis momentan noch konventionelle Zytostatika die Therapien bestimmen. Auch bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom wird nach neuen Behandlungsansätzen gesucht – eine Therapie mit Antikörpern gegen „programmed death-ligand 1" (PD-L-1) ist dabei ein vielversprechender Ansatz. Bestehende Studiendaten zur Verbesserung des Überlebens durch nab-Paclitaxel in der metastasierten Situation wurden in einer aktuellen Registerauswertung bestätigt. Hinsichtlich der Reduktion von Langzeitrisiken gibt es einen Trend zu modifizierten Strahlentherapien nach brusterhaltender Therapie für ausgewählte Patientinnen.

❖ Neoadjuvante Therapie des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms

Bereits in den vergangenen Jahren wurde auf den internationalen Kongressen die zunehmende Bedeutung der neoadjuvanten Systemtherapie beim Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom herausgestellt. So hat sich beispielsweise aufgrund verschiedener Studienkonzepte und Metaanalysen die Rate pathologisch kompletter Remissionen (pCR) vom fraglichen Surrogatparameter zum klinisch relevanten Endpunkt entwickelt, der das Ansprechen der ausgewählten Therapie widerspiegelt. Während hier bislang die zytotoxischen Substanzen im klinischen und wissenschaftlichen Fokus waren, die auch im adjuvanten Setting eingesetzt wurden, standen beim SABCS 2014 die Möglichkeiten einer neoadjuvanten Therapie mit antiendokrin wirkenden Substanzen im Vordergrund.

In einem Übersichtsvortrag von David A. Cameron (Edinburgh Cancer Research Center) wurden dazu die aktuellen wissenschaftlichen Daten und mögliche klinische Konzepte vorgestellt [1]. So lässt sich in der Zusammenschau der Daten erkennen, dass die Tumorbiologie und nicht die Größe des Tumors die Rationale bei der Auswahl der neoadjuvanten Therapie sein kann. Dennoch zeigen die Daten zumindest für eine neoadjuvante Therapie mit Tamoxifen ein langsameres Ansprechen im Vergleich zur primär systemischen Therapie mit zytotoxischen Substanzen. Der Effekt einer Therapie mit Tamoxifen lässt sich zwar bereits nach 3 Monaten signifikant nachweisen, eine Therapiedauer von bis zu einem Jahr ist

aber problemlos möglich, da ein weiterer Regress wahrscheinlich ist und die Patientinnen von der verlängerten Einnahme profitieren können. Ein Tumorregress zeigt sich unter anderem in einer Reduktion der Proliferationsraten in sequenziellen Biopsien, die unter der Therapie durchgeführt werden. Beim klinischen Vergleich zwischen Aromataseinhibitoren (AI) und Tamoxifen zeigt sich beim neoadjuvanten Einsatz von AI eine um ca. 15 % stärkere Absenkung der Proliferationsraten nach drei Monaten gegenüber Tamoxifen, sodass hier ein vorteilhafter Effekt wahrscheinlich ist. Insgesamt liegen die pCR-Raten in allen durchgeführten Studien deutlich unter den hohen zweistelligen pCR-Raten aus den neoadjuvanten (Chemo-)Systemtherapie-Studien (ca. 17 % nach 12 Monaten), sodass dieser Endpunkt weniger für das Therapieansprechen im antiendokrinen Setting genutzt werden sollte. Vielmehr scheint die Veränderung der Proliferationsmuster (Ki67) und die Geschwindigkeit der Abnahme von Ki67 für die Beurteilung des Therapieansprechens geeigneter zu sein. Dies bestätigte auch Mitchell Dowsett (Royal Marsden Hospital), der in diesem Kontext mögliche Biomarker der neoadjuvanten antiendokrinen Therapie nannte [2].

Eine Kombination aus Tamoxifen und AI zeigte im neoadjuvanten Setting eher nachteilige Effekte, wie dies bereits auch aus den ATAC-Daten in der adjuvanten Situation hervorgeht. Während sich das Kollektiv der Patientinnen, die für eine neoadjuvante Therapie mit antiendokrinen Substanzen in Frage kommen, noch nicht eindeutig definieren lässt, scheint die Auswahl der Substanz klarer: „Use what you would use in the adjuvant setting“, so David A. Cameron. Bei der Bestimmung des Kollektivs könnten in Zukunft bestimmte Gensignaturen eine Rolle spielen, um Schwellenwerte für Änderungen des Ki67 unter der Therapie zu definieren. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass ein hoher Abfall von Ki67 unter einer neoadjuvanten AI-Therapie mit einem höheren Verlust an NOTCH3-Mutationen einhergeht und sogenannte AI-Responder in den Tumorbiopsien einen Abfall der Mutationsrate von 35 % auf 0 % nach ca. 3 Monaten AI-Therapie zeigten [3]. Somit zählt NOTCH3 zu den prädiktiven Markern eines Therapieerfolgs.

Fazit

- Die Bedeutung rein antiendokriner neoadjuvanter Therapien wird in Zukunft ansteigen.
- Die Tumorbiologie und nicht die Größe des Tumors kann die Rationale bei der Auswahl einer neoadjuvanten Therapie des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms sein.
- Der Ki67-Abfall ist für die Beurteilung des Therapieansprechens auf antiendokrin wirkende Substanzen besser geeignet als die pCR-Rate.

„Die bereits vielerorts durchgeführte rein antiendokrine neoadjuvante Therapie erlangt in Zukunft aufgrund zunehmender belastbarer Evidenz sicher einen größeren Stellenwert. Bei der Therapieevaluation sollte berücksichtigt werden, dass die Remissionsgeschwindigkeit im Vergleich zu primär systemischen (Chemo-)Therapien deutlich langsamer ist und ggf. eine Rebiopsie indiziert ist, um den sukzessiven Abfall von Ki67 als Therapieerfolg werten zu können.“ *Prof. Dr. Achim Wöckel*

❖ Therapiestrategien beim triple-negativen Mammakarzinom (TNBC)

Adjuvante Therapie des TNBC

Das triple-negative Mammakarzinom steht aufgrund der schlechteren Prognose weiter im Fokus. Die Identifizierung relevanter Targets ist Gegenstand der zukünftigen Forschung, um geeignete adjuvante Therapien finden zu können. DNA-Schäden führen zu genomischer Instabilität, die daraus resultierende Tumorvariabilität führt besonders beim TNBC zu möglichen Zielstrukturen. So berichtete Nicholas Turner (Royal Marsden and Institute of Cancer Research), dass beispielsweise eine BRCA-1-Mutation bei 15 % der Patientinnen mit TNBC nachweisbar ist und damit sowohl auf eine bestimmte Chemosensitivität hinweist als auch „Target“ zukünftiger Studien und neuer Substanzen sein könnte [4]. Andere Zielstrukturen, wie beispielsweise Wachstumsfaktoren ermöglichten bei heterogener Datenlage in der adjuvanten Situation bislang keinen klaren therapeutischen Nutzen: So wurden die finalen Daten der BEATRICE-III-Studie präsentiert [5]. Der Einsatz von Bevacizumab in Kombination mit Chemotherapien führte in dieser Studie bei TNBC in der adjuvanten Situation in keiner Subgruppe zu einer Verbesserung der onkologisch relevanten Endpunkte. Umsetzbare und belastbare Ergebnisse für zielgerichtete Therapien in der Praxis bestehen somit bislang nicht, sodass weiterhin konventionelle Zytostatika die Therapien bestimmen. Eric P. Winer (Dana-Farber Cancer Institute) stellte in einem Übersichtsreferat diese aktuellen therapeutischen Konzepte beim TNBC in der adjuvanten Situation vor [6]. Die Datenlage zeigt deutliche Vorteile adjuvanter Anthrazyklin- und Taxanhaltiger Schemata im Stadium II und III. Mögliche Schemata sind dabei AC-T/TAC oder FEC-D. Optionen im Stadium I sind CMF, AC oder TC.

Der in jüngster Zeit verfolgte Einsatz von Platin wurde beim SABSC 2014 zurückhaltend und sehr kritisch diskutiert. Grund hierfür ist die aktuelle Studienlage: Bislang existieren nur wenige und sehr heterogene Studien für den Einsatz beim TNBC. So wurden platinhaltige Substanzen in der Adjuvanz mit verschiedenen Chemotherapeutika kombiniert, TNBC wurde in den einzelnen Studien unterschiedlich definiert und es wurden häufig Vergleiche über mehrere Studien hinweg durchgeführt, sodass die Effekte und Effektstärken derzeit unklar sind. Weitere Studien werden hier den Stellenwert in der adjuvanten Situation klären. Interessant erscheinen Studienkonzepte der ECOG/ACRIN-Gruppe, bei denen der adjuvante Einsatz von Platin nach neoadjuvanten Therapien geprüft werden wird.

Fazit

- Bei der adjuvanten Therapie des triple-negativen Mammakarzinoms bestimmen weiterhin konventionelle Zytostatika die Therapie.
- Der Einsatz platinhaltiger Substanzen zur adjuvanten Therapie des triple-negativen Mammakarzinoms wird momentan kritisch gesehen.

„Angiogenesehemmer haben bislang zwar beim TNBC in der neoadjuvanten oder metastasierten Situation signifikante Erfolge zeigen können, ein Einsatz in der Adjuvanz bringt hingegen keine Vorteile mit sich. Auch der generelle Einsatz von Platinderivaten ist aufgrund der nicht belastbaren Datenlage noch nicht zu empfehlen, sodass in der Praxis und innerhalb der adjuvanten Situation weiter die Anthrazyklin- und Taxan-haltigen Schemata zum Einsatz kommen sollten.“ *Prof. Dr. Achim Wöckel*

Metastasiertes TNBC

Auch in der Metastasierungssituation steht die Suche nach neuen Targets im wissenschaftlichen Fokus. So ist beispielsweise die Expression des „Programmed death-ligand 1” (PD-L-1) beim TNBC erhöht. PD-L-1 scheint bei Tumorzellen die T-Zell-vermittelte Zytotoxizität zu inhibieren. Entsprechende Phase-I-Studien mit PD-L-1-Antikörpern führten – bei tolerabler Toxizität – zu einem radiographischen Ansprechen nach RECIST, das in Phase-II- und III-Studien jedoch noch bestätigt werden muss [7]. Der Einsatz von Platin scheint in der Metastasierung von TNBC ebenfalls nicht für alle Patientinnen geeignet zu sein [8], sodass weiter der Einsatz von bekannten Substanzen geprüft werden muss.

Für die metastasierte Situation liegen seit einigen Jahren Hinweise für die Wirksamkeit von nab-Paclitaxel aus Phase-II- und Phase-III-Studien vor. Eine aktuelle Registerauswertung US-amerikanischer Versicherungsdaten von 664 Patientinnen konnte nun Überlebensvorteile auch für die Versorgungsrealität bestätigen. Bevacizumab war in dieser Auswertung der dabei am häufigsten eingesetzte Kombinationspartner [9]. Die Effektstärken bzw. Überlebensdaten waren hier ähnlich wie in den bislang publizierten prospektiven Studien: Mediane Zeit bis zur nächsten Therapie oder Tod (TNTD) 6,1 Monate, medianes Gesamtüberleben 17,4 Monate. Speziell für die metastasierte Situation beim TNBC wird momentan die Wirksamkeit von nab-Paclitaxel mit anderen Kombinationspartnern prospektiv geprüft. In der tnAcity-Studie erfolgt die Applikation von nab-Paclitaxel mit Gemcitabin oder Carboplatin versus Gemcitabin/Carboplatin in der Erstlinientherapie. Die Studie wird in Nord- und Südamerika, Europa und Australien durchgeführt. Insgesamt werden 240 Patientinnen zunächst in einem Phase-II-Setting zur Dosisfindung randomisiert, um dann in einem Phase-III-Setting an weiteren 550 Patientinnen die Effektivität zu prüfen [10].

Fazit

- Der "programmed death-ligand 1" (PD-L-1) ist ein potentielles Target für eine Antikörpertherapie des metastasierten Mammakarzinoms.
- Daten zur Versorgungsrealität von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom bestätigen den aus Studien bekannten Überlebensvorteil durch nab-Paclitaxel.

❖ Trends der lokoregionären Strahlentherapie

Bereits in den vergangenen Jahren zeigte sich wie auch bei anderen Tumorentitäten ein zunehmender Trend zu modifizierten Strahlentherapien nach brusterhaltender Therapie mit dem Ziel einer Reduktion der Strahlendosis für ausgewählte Patientinnen. Die Datenlage zu Konzepten wie der Teilbrustbestrahlung war bislang inkonsistent, daher hat dieses Verfahren auch noch keinen Stellenwert in der aktuellen S3-Leitlinie [11]. Aktuell präsentierte Daten zeigen äquivalente Effekte von Ganz- und Teilbrustbestrahlung nach brusterhaltender Operation. In einer prospektiv-kontrollierten italienischen Studie [12] wurden Patientinnen mit frühem Mammakarzinom (maximaler Tumordurchmesser 25 mm) in zwei Gruppen randomisiert: Ganzbrustbestrahlung versus Teilbrustbestrahlung (IMRT: Intensity modulated radiotherapy). Patientinnen mit Teilbrustbestrahlung erhielten insgesamt 30 Gy in 5 Fraktionen, bei der Ganzbrustbestrahlung wurden 50 Gy in 25 Fraktionen appliziert. Primärer Endpunkt der Studie war das Auftreten ipsilateraler Rezidive, sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben und Toxizität. Insgesamt wurden 520 Patientinnen 1:1 randomisiert. Es zeigten sich keine Unterschiede in den Endpunkten, die Rezidivhäufigkeit zeigte keine signifikanten Unterschiede, die Toxizität war bei der Teilbrustbestrahlung erwartungsgemäß geringer. Das Kollektiv wurde von 2005–2013 rekrutiert, ein entsprechendes Langzeit-Follow-Up steht noch aus. Auch weitere Studien zeigen Möglichkeiten der Teilbrustbestrahlung [13], wobei in vielen Studien mit geringerer Fallzahl meist intraoperative Techniken angewendet wurden.

Von großem Interesse ist die Frage der Langzeittoxizität nach Bestrahlung bei brusterhaltender Operation. Hier steht die Frage nach der kardialen Morbidität im Fokus des klinischen Interesses. Bisherige Studien erbrachten keine suffizienten Ergebnisse, da in unterschiedlichen Zentren diverse Bestrahlungstechniken durchgeführt wurden und ein Vergleich bislang schwer möglich war. Bezüglich der kardiovaskulären Komplikationen wurden in den einzelnen Studien auch unterschiedliche Endpunkte gewählt. Interessant erscheinen daher auch retrospektive Registerstudien, die in großen Kollektiven ausreichende Fallzahlen liefern. In einer Kohorte von 1.277 Patienten, die aufgrund eines Mammakarzinoms zwischen 1998 und 2006 eine Bestrahlung erhalten hatten, wurden die Endpunkte Herzinsuffizienz, KHK und Arrhythmie definiert [14]. Nach der Stratifizierung „Bestrahlung rechts“, „Bestrahlung links“ und „keine Bestrahlung“ zeigten sich für diese drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der definierten Endpunkte. Der durchschnittliche Zeitraum bis zum Auftreten der KHK war jedoch bei einer linksseitigen Bestrahlung signifikant kürzer als in den anderen beiden Gruppen (4,5 Jahre versus 6,5 Jahre; $p < 0{,}001$).

Fazit

- Es gibt einen Trend zu modifizierten Strahlentherapien nach brusterhaltender Therapie für ausgewählte Patientinnen zur Reduktion der Strahlendosis.
- Eine Studie zur Langzeittoxizität nach Bestrahlung zeigte keine relevante bzw. quantifizierbare kardiale Morbidität, jedoch war die Zeit bis zum Auftreten einer KHK bei linksseitiger Bestrahlung kürzer als bei rechtsseitiger Bestrahlung.

„Konzepte mit reduzierter Strahlendosis und verlängerten Intervallen zwischen den Bestrahlungen werden zur Vermeidung bislang unklarer Langzeittoxizitäten in Zukunft sicher an Bedeutung gewinnen. Äquivalenzdaten zur Teilbrustbestrahlung lagen bislang vorwiegend aus rein intraoperativen Studien vor (TARGIT) [15]. Neuere Daten zeigen nun auch bei der perkutanen Teilbrustbestrahlung äquieffektive Ergebnisse. Wichtig ist jedoch, die Langzeitdaten abzuwarten.“ *Prof. Dr. Achim Wöckel*

❖ Literatur

1. Cameron DA. Clinical insights on the neoadjuvant therapy of ER+ breast cancer. Educational Session "Neoadjuvant Treatment of ER+ Breast Cancer". San Antonio Breast Cancer Symposium 2014.
2. Dowsett M. Biomarkers for clinical management and research. Educational Session "Neoadjuvant Treatment of ER+ Breast Cancer". San Antonio Breast Cancer Symposium 2014.
3. Gellert P, Segal CV, Gao Q et al. Exome sequencing of post-menopausal ER+ breast cancer (BC) treated pre-surgically with aromatase inhibitors (AIs) in the POETIC trial (CRUK/07/015). San Antonio Breast Cancer Symposium 2014 2014: S1-04.
4. Turner N. The clinical significance of heterogeneity in triple negative breast cancer. Educational Session "Triple Negative Breast Cancer". San Antonio Breast Cancer Symposium 2014.
5. Bell R, Brown J, Parmar M et al. Final efficacy and updated safety results of the randomized phase III BEATRICE trial evaluating adjuvant bevacizumab (BEV)-containing therapy for early triple-negative breast cancer (TNBC). San Antonio Breast Cancer Symposium 2014: PD2-2.
6. Winer EP. Adjuvant and neoadjuvant therapy: Current practice and future approaches. Educational Session "Triple Negative Breast Cancer". San Antonio Breast Cancer Symposium 2014.
7. Emens LA, Braiteh FS, Cassier P et al. Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A leads to clinical activity in patients with metastatic triple-negative breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium 2014: PD1-6.
8. Tutt A, Ellis P, Kilburn L et al. The TNT trial: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer (CRUK/07/012). San Antonio Breast Cancer Symposium 2014: S3-01.
9. Patt DA, Liang C, Li L et al. Real-world efficacy and safety outcomes of nab-paclitaxel (nab-P) in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC): Results from a US health insurance database. San Antonio Breast Cancer Symposium 2014: P3-10-06.
10. Yardley DA, Coleman RE, Conte P et al. tnAcity: A phase II/III trial of nab-paclitaxel (nab-P) plus either gemcitabine (Gem) or carboplatin (Carbo) vs Gem/Carbo as first-line treatment for patients with triple-negative metastatic breast cancer (TNMBC). San Antonio Breast Cancer Symposium 2014: OT2-2-01.
11. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 3.0, Aktualisierung 2012. Verfügbar unter http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_l_S3__Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf; abgerufen am 15.12.2014.
12. Livi L, Meattini I, Marrazzo L et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival results of a phase 3 randomized trial. San Antonio Breast Cancer Symposium 2014: S5-03.

13. Yashar C, Attai D, Butler E et al. Recurrence rates, stratified by age and histology, for accelerated partial breast irradiation using strut-based brachytherapy: A report on 1005 patients. San Antonio Breast Cancer Symposium 2014: P1-15-11.
14. Qin A, Silverman P, Lyons J et al. Impact of radiation on cardiovascular outcomes in breast cancer patients. San Antonio Breast Cancer Symposium 2014: P1-09-10.
15. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. Lancet 2010; 376: 91-102.

Kongressnews in die Praxis übersetzt

hematooncology.com

hematooncology.com ist ein Internetangebot für Ärztinnen und Ärzte und bietet hochwertige Zusammenfassungen der wichtigsten hämatoonkologischen Kongresse. Zahlen und Fakten werden von erfahrenen Experten für den ärztlichen Alltag interpretiert – mit echtem Mehrwert für Arzt und Patient.

www.hematooncology.com

Internationale Kongresse bieten eine Flut an neuen Informationen, die den einzelnen Teilnehmer nicht selten überfordern. Auch kann nicht jeder selbst auf alle Kongresse fahren, man möchte aber dennoch zeitnah über aktuelle Entwicklungen informiert sein.

Ziel von hematooncology.com ist es, dem Leser einen leichten Zugang zu wichtigen Highlights von internationalen hämatoonkologischen Kongressen in deutscher Sprache zu ermöglichen – übersichtlich strukturiert und praxisnah aufbereitet. Die theoretischen Ergebnisse der wissenschaftlichen Veranstaltungen werden Session-übergreifend und praxisnah in den aktuellen ärztlichen Alltag eingeordnet.

Impressum
medizinwelten-services GmbH
Marktstr. 4, 70372 Stuttgart
Telefon: +49 711 217486-0
E-Mail: info@medizinwelten-services.com

hematooncology.com wird von der Celgene GmbH unterstützt. Weder die medizinwelten-services GmbH noch die Autoren unterliegen irgendwelchen Weisungen durch die Celgene GmbH. Insbesondere obliegt die Auswahl der Autoren der medizinwelten-services GmbH. Die Auswahl sowie die Inhalte der Beiträge obliegen den Autoren.