

SGGG-Kongress: Paradigmenwechsel beim Mammakarzinom

# Vom Fortschritt und einer Schulstunde

**Sowohl in der chirurgischen wie auch in der Systemtherapie des Mammakarzinoms scheinen sich für die Zukunft wichtige Paradigmenwechsel zu ergeben. Im Vierten Hauptthema am SGGG Kongress wurde diskutiert, wann bei positivem Sentinel auf ein weiteres chirurgisches Vorgehen verzichtet werden kann und was der medizinische Onkologe bei einem Lokalrezidiv empfiehlt. Schliesslich gab es noch eine „Schulstunde“ von Prof. Walter Jonat aus Kiel über neueste Entwicklungen beim HER2-positiven Mammakarzinom.**

Nach der Z0011-Studie scheint in gewissen Situationen bei positiven Sentinel-Lymphknoten eine axilläre Lymphonodektomie (ALND) nicht mehr obligat (1). **Prof. Dr. med. Monica Morrow**, Chief of Breast Surgery, vom Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York, diskutierte Aspekte zu diesem spannenden Thema. So habe man bei ihnen bereits vor zwei Jahren mit der histochemischen Suche nach Mikrometastasen im Sentinel aufgehört, um Frauen eine Überbehandlung durch eine routinemässige Axilladisektion zu ersparen und da auch keine Relevanz für die Prognose bestehe.

## Messer weg von Axilla

Die Z0011 Studie konnte zeigen, dass bei Patientinnen mit einem pT1-2 Tumor und klinisch nicht befallenen axillären Lymphknoten auf eine komplette Axilladisektion verzichtet werden kann, wenn maximal zwei Sentinel-Lymphknoten mit Makrometastasen befallen sind und eine Brust-erhaltende Therapie mit nachfolgender Bestrahlung der operierten Brust und adäquater Systemtherapie durchgeführt wird. Beim ASCO 2013 wurde von Rutgers et al aufgezeigt, dass Radiotherapie und ALND bei Makrometastasen vergleichbar gute Ergebnisse bringen. Die ALND habe keinen Überlebensvorteil zeigen können und sei für die lokale Kontrolle nicht nötig, kommentierte **Prof. Morrow** diese Ergebnisse. Ganz klar sei heute das Motto, dass die Chirurgie nicht an erster Stelle stehe, um ein nodalpositives Mammakarzinom weiter zu behandeln. Als Indikation für die ALND oder eine Radiotherapie wird lediglich eine Kapselüberschreitung von  $\geq 2$ mm angesehen.

## Lokalrezidiv

Ein Lokalrezidiv eines Mammakarzinoms ist belastend. Die ILRR (Isolated Locoregional Recurrence) hat zwar in der Inzidenz Dank früherer Diagnose und optimierter Therapie abgenommen, ist aber immer noch eine therapeutische Herausforderung und weist auf eine schlechte Prognose hin. **Prof. Stefan Aebi**, Chefarzt Medizinische Onkologie am Kantonsspital Luzern, fasste die Datenlage zusammen.

Beim Lokalrezidiv nach brusterhaltender Therapie (IBTR = invasive in-breast tumor recurrence) gilt es abzuklären: liegt ein echtes Lokal-Rezidiv LR vor oder handelt es sich um ein de novo Karzinom (Histologie, Grading, Hormonrezeptor, Lokalisation). Die bislang unbeantwortete Frage nach dem möglichen Benefit einer „adjuvanten“ Chemotherapie bei Vorliegen isolierter Lokalrezidive untersuchte die CALOR-Studie an 168 Patientinnen (4).

Randomisiert wurden die tumorfrei resezierten (R0) und grösstenteils nachbestrahlten Patientinnen in einen Chemotherapie-Arm (mindestens zwei Substanzen, 3 bis 6 Monate Therapie) vs. einen Beobachtungsarm. Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Rezidiven wurden in beiden Armen antihormonell behandelt. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung im rezidivfreien Überleben nach fünf Jahren (69% vs. 57 %,  $p = 0,0455$ ), wobei nach Subgruppenanalyse vor allem die hormonrezeptornegativen Patientinnen profitierten (67% vs. 35%,  $p = 0,007$ ). Das Überleben war verbessert. Die Unterschiede waren signifikant, die absolute Differenz nach fünf Jahren betrug ebenfalls 12%! „Chemotherapie und endokrine Therapie beim Rezidiv sind genauso wichtig wie beim Primärtumor“, betonte Prof. Aebi.

## Schulstunde HER-2positives MC

Wichtige Neuerungen gibt es auch in der Therapie des HER-2-positiven Mammakarzinoms, rund 20% aller invasiven Mammakarzinome weisen eine HER2-Überexpression auf. **Prof. Walter Jonat**, Direktor der Universitätsfrauenklinik in Kiel und ehemaliger Präsident der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, gab eine „Schulstunde über bereits Gelerntes“ und zukünftige Herausforderungen. „Wir haben zwar viel mehr Targets, aber mussten erkennen, dass nur wenige Sinn machen“, räumte er ein. Diese gelte es nun zu optimieren.

Seit der Zulassung von Trastuzumab, einem humanisierten monoklonalen Antikörper gegen den HER2-Rezeptor, konnte in Studien eine Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) und des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt werden. Die finalen Daten der HERA-Studie (BIG 01-01) zeigten, dass die adjuvante Trastuzumabgabe über ein Jahr der Gabe über zwei Jahre nicht unterlegen war (DFS: 76% vs. 75,8%). PHARE untersuchte nun sechs Monate versus 12 Monate. Erste Analysen zeigten, dass sechs Monate unter den Erwartungen lag. Das könnte daran liegen, dass Estrogen-Rezeptor-negative Tumoren als Subgruppe nicht so gut ansprachen.

Bei bis zu 70% der HER-2-positiven Mammakarzinom-Patientinnen tritt eine primäre oder sekundäre Resistenzentwicklung auf Trastuzumab auf. Diesem Problem will man begegnen indem der HER-2-Weg auch an anderen Stellen geblockt wird.

Der HER2-Dimerisations-Inhibitor Pertuzumab zeigt einen synergistischen Effekt mit Trastuzumab mit einer Responderate von 24% einschliesslich einer Rate von 7,6% an Komplettremissionen und eines medianen progressionsfreien Überlebens (PFS) von 5,5 Monaten. Die Kombination von Trastuzumab/Pertuzumab mit Chemotherapie (Docetaxel) wurde bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom in der 1. Linie untersucht (CLEOPATRA-Studie (6)). Für das OS gab es in der ersten Interimsanalyse einen Trend zu einem Überlebensvorteil mit Pertuzumab.

Trastuzumab in Kombination mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Lapatinib (EGF104900-Studie) zeigte einen Vorteil im OS gegenüber der singulären Blockade des HER2-Rezeptors. Diese Kombination wurde auch in der neoadjuvanten Therapiesituation eingesetzt. Im NeoALLTO-Trial wurden Patientinnen mit Tumo-

ren >2cm für 6 Wochen mit Lapatinib/Trastuzumab oder Lapatinib mono oder Trastuzumab mono behandelt. Anschliessend erhielten die Patientinnen in allen Armen eine 12-wöchige Chemotherapie mit Paclitaxel, bevor sie operiert wurden. Die Kombination aus Trastuzumab und Lapatinib zeigte gegenüber Trastuzumab mono eine signifikant höhere Rate an pathologischen Komplettremissionen (pCR) von 51,3% gegenüber 29,5% ( $p=0,0001$ ).

T-DM1 ist ein Konjugat aus dem Antikörper Trastuzumab und dem Zytostatikum Emtansin. Eine Phase-II-Studie (TDM4374g) zeigte an mehrfach vorbehandelten Patientinnen mit metastasiertem, HER2-positivem Mammakarzinom eine Ansprechrate von 34,5% , das mediane PFS lag bei 6,9 Monaten. In der Phase-III-Studie EMILIA wurde T-DM1 gegenüber Lapatinib/Capecitabin nach Taxan/Trastuzumab-Versagen untersucht. Im Studienarm lag das PFS bei 9,6 Monaten gegenüber 6,4 Monaten im Standardarm. Das mediane OS lag bei 30,9 gegenüber 25,1 Monaten. „T-DM1 wird wohl Standard werden“, wagte Prof. Jonat einen Blick in die Zukunft.

Neueste Daten zum Einsatz der mTOR-Inhibition mit Everolimus auf HER2-targeted Therapien gab es am ASCO. Die Datenbasis lieferte die BOLERO-3-Studie (Breast Cancer Trials of Oral Everolimus) (8). Insbesondere Patientinnen, die zuvor in der Adjuvanz oder Neoadjuvanz Trastuzumab erhalten hatten, zeigten einen grösseren Nutzen durch die Behandlung mit Everolimus, wurde gezeigt. Eine weitere Analyse der Daten ist sinnvoll, um Subgruppen mit einem höheren Nutzen zu identifizieren.

Wichtige Aufgabe für die Zukunft wird also sein, so Prof. Jonat, Biomarker zu finden, die ein Ansprechen auf die Therapieoptionen voraussagen können. Es warten viele Hausaufgaben auf die Brustkrebsforschung.

▼ SMS

Quelle: SGGG Kongress 2013 in Lugano, 3. Hauptthema am 28. Juni 2013

#### Literatur:

1. Giuliano AE, et al: Axillary dissection vs. no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. JAMA 2011 305:569–575
2. Galimberti V et al : Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2013 Apr;14(4):297–305
3. Rutgers EJ, et al "Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer patients: final analysis of the EORTC AMAROS trial" ASCO 2013; Abstract LBA1001
4. Aebi S, Gelber S, Láng I, et al. Chemotherapy prolongs survival for isolated local or regional recurrence of breast cancer: the CALOR trial (Chemotherapy as Adjuvant for Locally Recurrent breast cancer; IBCSG 27-02, NSABP B-37, BIG 1-02). 2012 CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium; Abstract S3-2
5. Dowsett M, et al. Disease-free survival according to degree of HER2 amplification for patients treated with adjuvant chemotherapy with or without 1 year of trastuzumab: the HERA trial. J Clin Oncol 2009 27:2962–2969
6. Swain S, et al. Confirmatory overall survival analysis of CLEOPATRA: A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III study with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in patients with HER2-positive first-line metastatic breast cancer. Poster-Vortrag auf dem CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium 2012. Abstract Nr. P5-18–26
7. Blackwell KL et al: Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. J Clin Oncol. 2012 Jul 20;30(21):2585–92
8. O'Regan R, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of daily everolimus plus weekly trastuzumab and vinorelbine in trastuzumab-resistant, advanced breast cancer (BOLERO-3). J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 505)