

Fortgeschrittener, hormonrezeptorpositiver, HER2-negativer Brustkrebs Zielgerichtete Optionen überzeugen mit signifikant verlängertem PFS

Bei hormonrezeptorpositivem Brustkrebs postmenopausaler Frauen zeigen sich zwei neue Optionen in der Erstlinientherapie: Das bewährte Fulvestrant verzögerte signifikant das Fortschreiten der Krankheit verglichen mit dem Aromatasehemmer Anastrozol. Dies ergab eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie mit knapp 462 Patientinnen. Bei diesem Klientel zeigte sich auch der neue CDK4/6-Inhibitor Palbociclib in ersten Resultaten einer Phase-III-Studie als sehr vielversprechend bei endokriner Resistenz.

Der selektive Östrogenrezeptorantagonist (selective estrogen receptor degrader; SERD) Fulvestrant (Faslodex®) beeinflusst den Hormonrezeptor anders als Aromatasehemmer wie Anastrozol (Arimidex®), indem er nicht mit den Östrogenspiegeln selbst interferiert. Für eine Reihe von – oftmals älteren – Patientinnen scheint Fulvestrant eine neue Standardoption in der Erstlinientherapie zu bedeuten, so die Interpretation der Studienärzte.

FALCON-Studie: randomisiert, doppelblind, multizentrisch

Die multizentrische und doppelblinde Phase-III-Studie FALCON (1) schloss knapp 500 inoperable Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Östrogen- und/oder Progesteronrezeptorpositivem (HER2-negativem) Brustkrebs ein. Zirka die Hälfte (n = 230) wurde randomisiert zu Fulvestrant (500 mg i.m. an den Tagen 0, 14, 28, dann alle 28 Tage) oder Anastrozol (1 mg täglich; n = 232).

Die Frauen hatten zuvor noch keine Antihormontherapie in Bezug auf ihre Brustkrebserkrankung erhalten, erlaubt war aber eine Erstlinien-Chemotherapie.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS), bestimmt via RECIST-Kriterien, Operation/Radiotherapie bei Progression oder Tod. Zu den sekundären Endpunkten gehörten Gesamtüberleben (OS), objektive Ansprechrate (ORR), Dauer des Ansprechens (DoR), klinische Benefitrate und -dauer, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.

Subgruppe: PFS um rund 8 Monate verlängert

Nach medianem Follow-up von 25 Monaten hatten die Patientinnen unter Fulvestrant eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS (gesamthaft von 21%) erreicht gegenüber denjenigen unter Anastrozol: Die Dauer des mittleren PFS betrug 16,6 versus 13,8 Monate. Auch die Ansprechdauer war in der Fulvestrant-Gruppe signifikant höher.

Subgruppenanalysen zeigten einen noch höheren Benefit bei den Frauen, deren Krankheit zu Studienbeginn (noch) nicht in Leber oder Lunge metastasiert war: Hier betrug das PFS 22,3 versus 13,8 Monate (Tabelle). Gemäss dem Studienleiter, Dr. Matthew Ellis, Houston/USA, bedeutet dies, dass für solche Patientinnen – deren fortgeschrittenes Krankheitsstadium nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist und die bisher typischerweise endokrin behandelt werden – die Gabe von Fulvestrant eine neue Standardtherapie sein könnte und früher als bisher eingesetzt werden sollte. Dies beträfe vor allem Frauen, für die eine niedrige Toxizität essenziell ist, das sind vor allem ältere Patientinnen mit kleinvolumigen Tumoren.

Beide Studiengruppen zeigten eine ähnliche Lebensqualität; die häufigsten Therapieebenenwirkungen unter Fulvestrant und Anastrozol waren Gelenkschmerz (16,7% vs. 10,3%) und Hitzewallungen (11,4% vs. 10,3%) – ein vorteilhafteres Profil als unter einer Chemotherapie oder auch unter einem CDK4-Inhibitor.

Da die FALCON-Studie allerdings nur Frauen einschloss, die zuvor noch keine antihormonelle Behandlung hatten (das sind die meisten mit fortgeschrittenem Brustkrebs), ist der Einsatz von Fulvestrant in der Erstlinie weiter zu evaluieren. Auch die neuen, vielversprechenden Ergebnisse mit dem CDK4/6-Inhibitor Palbociclib (in den USA bereits im Markt zugelassen), kombiniert mit einem Aromatasehemmer, sind einzubeziehen, wenn

Tabelle:

FALCON-Studie: Sekundäre Endpunkte unter der Erstlinientherapie mit Fulvestrant und Anastrozol (nach [1]).

Sekundäre Endpunkte	Fulvestrant (n = 230)	Anastrozol (n = 232)	
Gesamtüberleben (Todesfälle in %)	29,1%	32,3%	Hazard Ratio (95%-KI) 0,88 (0,63, 1,22)
Gesamtansprechrate	46,1% [89/193]	44,9% [88/196]	Odds Ratio (95%-KI) 1,07 (0,72, 1,61)
Mediane Ansprechdauer	20,0 Monate	13,2 Monate	-
Klinische Benefitrate (CBR) = CR, PR oder Krankheitsstabilisierung ≥ 24 Wochen	78,3% [180/230]	74,1% [172/232]	Odds Ratio (95%-KI) 1,25 (0,82, 1,93)
Komplettes Ansprechen (CR)	3,0% [7/230]	3,4% [8/232]	-
Partielles Ansprechen (PR)	37,4% [86/230]	35,3% [82/232]	-
Mediane Dauer des klinischen Benefits (DoCB)	22,1 Monate	19,1 Monate	-

die Therapiesequenz neu bestimmt wird, so die Kommentatoren.

Ribociclib, selektiver zyklinabhängiger Kinasehemmer, als neueste Option

Beim gleichen Patientenkollektel mit hormonrezeptor-(HR-)positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs in der Postmenopause zeigt sich jetzt – nach Jahren relativen Stillstands in der Erforschung neuer Therapien – eine neue Option zur Überwindung der Endokrinresistenz: Der selektive, zyklinabhängige Kinase-4/6-Hemmer Ribociclib ergab in ersten Zwischenresultaten der MONALEESA-2-Studie ein signifikantes PFS in Kombination mit Letrozol gegenüber der alleinigen Aromatasehemmertherapie (Letrozol).

Bei Ribociclib (LEE011) handelt es sich um eine neue Substanzklasse, welche durch Hemmung der beiden Proteine, genannt zyklinabhängige Kinase 4 und 6 (CDK4/6), die Krankheitsprogression verlangsamt. Bei Überaktivierung dieser Proteine werden Tumorzellen zum schnellen Wachstum und zur sehr raschen Zellteilung angeregt. Ribociclib wurde in experimentellen Studien geprüft und befindet sich nun im klinischen Studienprogramm MONALEESA (Mammary ONcology Assessment of LEE011's Efficacy and SAfety).

Zulassungsstudie MONALEESA-2

Die randomisierte (1:1), plazebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie MONALEESA-2 prüfte Wirksamkeit und Verträglichkeit der Kombination Ribociclib/Letrozol vs. Letrozol/Plazebo in der Erstlinientherapie bei 668 postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs (2).

Primärer Endpunkt war das PFS, zu den sekundären Endpunkten gehörten OS, ORR und die klinische Benefitrate (CBR) sowie die Verträglichkeit. Eine zu Studienbeginn geplante Interimsanalyse wurde unternommen, als 243 PFS-Ereignisse rechnerisch erreicht waren (cut-off 29. Januar 2016).

Die Studie traf bei ausgeglichenen Patientencharakteristika in beiden Kollektiven den primären Endpunkt mit einem signifikant verbessertem PFS in der Studiengruppe (Hazard Ratio: 0,556; also eine Verbesserung um 44%). Während das mediane PFS hier rechnerisch noch nicht erreicht wurde (19,3 Monate bis nicht bestimmbar), betrug es in der Letrozol-Plazebo-Therapie-Gruppe 14,7 Monate. Das ORR betrug 53% (vs. 37%), die CBR 80% (vs. 72%). Daten zum Cut-off-Termin Gesamtüberleben waren noch nicht ermittelbar.

Die Rate schwerer Nebenwirkungen war in beiden Therapiegruppen insgesamt niedrig (jeweils 5%), in der Studiengrup-

pe war die Therapie wie erwartet toxischer. Die häufigsten Grad-3- und -4-Nebenwirkungen unter Ribociclib/Letrozol vs. Letrozol/Plazebo waren: Neutropenie (59% vs. 1%), Leukopenie (21% vs. 1%), Hypertonie (10% vs. 11%), erhöhte Alanin-Aminotransferase (9% vs. 1%) und Lymphopenie (7% vs. 1%).

Der Studienleiter Prof. Gabriel Hortobagyi, Houston/USA, kommentierte, dass mit dieser Studie die Überlegenheit der Ribociclib/Letrozol-Therapie gegenüber der alleinigen Letrozol-Behandlung klar gezeigt worden sei. Weitere Studien werden – ebenfalls bei HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs – die Kombination Ribociclib mit Fulvestrant (bei Männern und postmenopausalen Frauen) sowie die Kombination Ribociclib mit einer endokrinen Therapie plus Goserelin bei prämenopausalen Frauen prüfen. ▲

Bärbel Hirrle

Quellen:

1. Ellis M et al.: FALCON: a phase III randomised trial of fulvestrant 500 mg vs. anastrozole for hormone receptor-positive advanced breast cancer. ESMO 2016, abstract #LBA14. sowie Medienpräsentation ESMO 2016.
2. Hortobagyi G et al.: Ribociclib + letrozole for postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer who received no prior therapy for advanced disease. ESMO 2016, abstract #LBA1. sowie Medienpräsentation ESMO 2016.