

TUMORBOARD

Onkologie aus multidisziplinärer Sicht

Zeitschrift für Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Erkrankungen

Kongressbericht: San Antonio Breast Cancer Symposium 2011:

Highlights vom größten Brustkrebskongress

Bartsch R

Tumorboard 2012; 1 (2), 22-27

Homepage:

www.kup.at/tumorboard

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

TUMORBOARD e-Abo **kostenlos**

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals Tumorboard und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals Tumorboard. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Tumorboard

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

San Antonio Breast Cancer Symposium 2011: Highlights vom größten Brustkrebskongress

R. Bartsch

Universitätsklinik für Innere Medizin 1, Klinische Abteilung für Onkologie, und Comprehensive Cancer Centre Vienna, Medizinische Universität Wien

■ Einleitung

Jährlich im Dezember findet in San Antonio, Texas, das San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) statt, der größte Brustkrebskongress des Jahres. Traditionell werden hier die Ergebnisse großer klinischer Studien erstmals präsentiert, daneben wird aber auch der translationalen Forschung sowie der Grundlagenforschung Raum geboten.

Auf dem Gebiet der **Bisphosphonate** wurden die Überlebensdaten der österreichischen Studie ABCSG-12 präsentiert. Hier konnte gezeigt werden, dass durch die zusätzliche Verabreichung von Zoledronat bei prämenopausalen Frauen unter anti-hormoneller Behandlung nicht nur das progressionsfreie Überleben verlängert werden kann, sondern auch das Gesamtüberleben signifikant verbessert wird. Weniger klar jedoch ist die Datenlage bezüglich der Rolle der Bisphosphonate im adjuvanten Setting bei postmenopausalen Patientinnen. Zwar scheint auch hier ein Benefit möglich, doch kann ein Routineeinsatz bislang nicht als Therapiestandard angesehen werden.

mTor ist ein zentrales Molekül in zahlreichen intrazellulären Signalübertragungswegen. Durch Blockade von mTor in Kombination mit anti-hormoneller Therapie kann die Zeit bis zur Erkrankungsprogression bei postmenopausalen Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs eindrucksvoll verlängert werden. Es ist anzunehmen, dass eine solche Kombination daher einen neuen Therapiestandard darstellen wird.

Die Therapie **Her2-positiver Mammakarzinome** wurde durch die Einführung von Trastuzumab revolutioniert, bisherige Daten zu neuen Her2-Antikörpern, Tyrosinkinasehemmern und unterschiedlichen Kombinationstherapien erschienen vielversprechend. In San Antonio wurden erstmals Ergebnisse der CLEOPATRA-Studie präsentiert; hier wurden Patientinnen mit fortgeschrittenem Her2-positiven Brustkrebs zur Standardtherapie mit Docetaxel und Trastuzumab mit oder ohne einem weiteren Her2-Antikörper, Pertuzumab, randomisiert. Durch die duale Her2-Blockade konnte eine eindrucksvolle Verbesserung des Behandlungserfolges erzielt werden.

Im Rahmen dieses Artikels soll ein Überblick über diese und weitere aktuelle Ergebnisse geboten werden, die in San Antonio 2011 vorgestellt wurden.

■ Bisphosphonate

Bisphosphonate sind eine Gruppe von Medikamenten, die in der Behandlung von Osteoporose und Knochenmetastasen zum Einsatz kommen. Auf Grund präklinischer Daten wurde wiederholt auch eine Antitumoraktivität suspektiert, was jedoch in klinischen Studien bislang nicht schlüssig bewiesen werden konnte [1]. Lediglich die Studie 12 der österreichischen

Studiengruppe ABCSG (Austrian Breast and Colorectal Cancer Studygroup) zeigte klar einen Vorteil in Hinblick auf das progressionsfreie Überleben, wenn das Bisphosphonat Zoledronat additiv zu einer endokrinen Therapie bei prämenopausalen Frauen mit frühem Brustkrebs verabreicht wurde [2]. Im Rahmen des San Antonio Breast Cancer Symposiums 2011 wurde ein Update von ABCSG-12, aber auch Ergebnisse weiterer Studien zur Rolle von Bisphosphonaten bei Brustkrebs vorgestellt.

ABCSG-12

Die derzeitigen ASCO-Guidelines empfehlen bei prämenopausalen Frauen mit Brustkrebs im Frühstadium eine anti-hormonelle Behandlung mit Tamoxifen über einen Zeitraum von fünf Jahren [3]. Auch wenn bislang klare Evidenz fehlt, wird bei Patientinnen, die keine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten, häufig eine Kombination aus Tamoxifen und ovarieller Funktionshemmung mit einem GnRH-Analogen durchgeführt. Bei postmenopausalen Frauen ist eine adjuvante Therapie mit einem Aromatasehemmer einer Behandlung mit Tamoxifen überlegen. ABCSG-12 ging zwei Fragen nach: einerseits, ob der Aromatasehemmer Anastrozol – in Kombination mit dem GnRH-Analogen Goserelin – einer Kombination von Tamoxifen und Goserelin überlegen ist, andererseits ob durch Addition von Zoledronat das onkologische Outcome weiter verbessert werden kann [2].

1.803 prämenopausale Patientinnen mit HR-positivem Brustkrebs im Frühstadium ohne vorherige adjuvante Chemotherapie wurden in ABCSG-12 eingeschlossen. Nach einem medianen Follow-up von 76 Monaten zeigte sich eine deutliche Reduktion des Progressionsrisikos in der Zoledronat-Gruppe (HR 0,73; $p = 0,022$). Darüber hinaus fand sich auch eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (HR 0,59; $p = 0,027$). Dabei fiel auf, dass dieser Effekt nur bei Patientinnen, die älter als 40 Jahre waren, nachzuweisen war – also bei Frauen, bei denen von einer kompletten ovariellen Blockade unter Goserelin ausgegangen werden kann. Bei Frauen unter 40 Jahren hingegen zeigte sich kein signifikanter Effekt [4].

Dies spricht für die Hypothese, dass der additive Benefit von Zoledronat nur bei postmenopausalen Patientinnen zum Tragen kommt.

ZO-FAST

Eine weitere adjuvante Bisphosphonat-Studie, von der ein Update mit Überlebensdaten präsentiert wurde, war ZO-FAST [5]. In diesem Protokoll wurden 1.065 Frauen, die eine adjuvante endokrine Therapie mit Letrozol erhalten hatten, zu früher (von Beginn an) versus später (also erst bei Abfall der Knochendichte) Therapie mit Zoledronat randomisiert. Als primärer Endpunkt wurde die Knochendichte gewählt, das erkrankungsfreie Überleben war hier im Unterschied zu ABCSG-

12 nur ein sekundärer Endpunkt. Neuerlich zeigt sich ein klarer Vorteil für die frühe Gabe von Zoledronat in Hinblick auf eine Verbesserung des erkrankungsfreien Überlebens, während das Gesamtüberleben nicht signifikant beeinflusst werden konnte. Dabei fiel neuerlich der stärkste Effekt bei klar postmenopausalen Frauen auf. Während diese Studie auf Grund des Endpunktes keinen neuen Therapiestandard definieren konnte, ist es doch gemeinsam mit Azure [6] und ABCSG-12 ein weiterer Hinweis, dass die Addition von Zoledronat gerade bei postmenopausalen Frauen das Rückfallrisiko senken könnte.

■ mTor-Blockade

mTor (mammalian Target of Rapamycin) ist ein entscheidendes Protein in intrazellulären Signalübertragungswegen, die bestimmte Signale von Wachstumsfaktorrezeptoren übertragen. Die Aktivierung solcher Signalübertragungswege kann eine Resistenz gegen eine antihormonelle Behandlung auslösen [7]. So konnte bereits eine Auswertung der TEAM-Studie zeigen, dass die Expression von Wachstumsfaktoren wie EGFR, Her2, Her3 und Her4 mit einem schlechten Ansprechen auf eine endokrine Therapie assoziiert ist [8]. Wiederholte Versuche, durch Kombination von endokriner Therapie mit EGFR-Tyrosinkinasehemmern die Aktivität der antihormonellen Behandlung zu steigern, brachten keine eindeutig positiven Resultate [9]. Dagegen war die Wirkung einer kombinierten Therapie, bestehend aus dem steroidalen Aromatasehemmer Exemestan mit dem mTor-Inhibitor Everolimus einer alleinigen endokrinen Therapie überlegen [10]. Basierend auf dieser neoadjuvanten Phase-II-Studie wurde eine prospektiv randomisierte Phase-III-Studie begonnen, in der die Wirksamkeit einer Kombination aus Everolimus mit Exemestan gegenüber einer alleinigen endokrinen Therapie bei vorbehandelten Patientinnen mit Hormonrezeptor- (HR-) positivem, Her2-negativem, metastasiertem Brustkrebs verglichen wurde.

BOLERO-2

Erste Ergebnisse von BOLERO-2 waren bereits im Rahmen des ECCO-Kongresses vorgestellt worden, in San Antonio wurde ein Update mit 12,5 Monaten medianem Follow-up präsentiert.

In BOLERO-2 erfolgte eine 2:1-Randomisierung zu Exemestan (25 mg) in Kombination mit Everolimus (10 mg) oder Exemestan plus Placebo. Als primärer Endpunkt wurde das progressionsfreie Überleben (PFS) gewählt, sekundäre Endpunkte waren Ansprechrate, Sicherheit, Gesamtüberleben und Lebensqualität. Insgesamt wurden 724 Patientinnen eingeschlossen [11].

Trotz HR-positiver Erkrankung fanden sich bei 56 % der eingeschlossenen Frauen viszerale Metastasen, 100 % waren bereits mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer behandelt worden: 48 % mit Tamoxifen und 16 % mit Fulvestrant. Ein Viertel der Patientinnen hatten darüber hinaus bereits eine Chemotherapie erhalten.

Das PFS wurde durch die Addition von Everolimus von 3,2 Monate auf 7,4 Monate verbessert (HR 0,44; 95 % CI: 0,36–0,53), in der unabhängigen PFS-Analyse war der Unterschied sogar deutlicher (4,1 versus 11 Monate; HR 0,36; 95 %

CI 0,28–0,45). Auch die Ansprechrate war im Kombinationsarm höher, Daten bezüglich des Gesamtüberlebens erscheinen noch unreif mit einem Trend zugunsten des Kombinationsarmes.

In diesem Zusammenhang ist die Toxizität von besonderer Bedeutung. Der große Vorteil einer endokrinen Therapie liegt letztlich in der besseren Verträglichkeit gegenüber einer Chemotherapie. Daher würde ein exzessiver Anstieg der Toxizität durch die Addition von Everolimus den Vorteil der endokrinen Therapie zunichte machen. Diese Befürchtung scheint sich jedoch nicht bewahrheitet zu haben. Die Grad-3- und -4-Nebenwirkungen, die im Kombinationsarm häufiger auftraten, waren Stomatitis (8 % versus 1 %), Anämie (7 % versus 1 %), Hyperglykämie (5 % versus < 1 %), Dyspnoe (4 % versus 1 %), und Fatigue (4 % versus 1 %). Kein Unterschied zeigte sich jedoch in Hinblick auf den Zeitraum bis zur Verschlechterung der Lebensqualität.

Ein weiterer Aspekt erscheint überraschend: Serumspiegel von Knochenstoffwechselmarkern stiegen im Exemestan-Arm erwartungsgemäß an und fielen in der Kombinationsgruppe ab, was für eine osteoprotektive Wirkung des mTor-Inhibitors sprechen würde.

GeparQuinto

GeparQuinto, eine prospektiv randomisierte neoadjuvante Studie der German Breast Group (GBG), stellte in der Her2-negativen Subgruppe die Frage, ob ein mTor-Inhibitor bei Patientinnen ohne Ansprechen auf eine Standardtherapie die Wirkung einer neoadjuvanten Chemotherapie verbessern kann.

Patientinnen wurden zu 4 Zyklen EC (Epirubicin, Cyclophosphamid) mit oder ohne Bevacizumab randomisiert, bei Non-Respondern erfolgte eine zweite Randomisierung zu wöchentlichem Paclitaxel mit oder ohne Everolimus. Insgesamt wurden 402 Frauen in diesen Teil der Studie randomisiert, hier konnte jedoch keine Verbesserung des klinischen Ergebnisses erzielt werden [12].

Die divergenten Ergebnisse erklären sich möglicherweise aus den grundlegend unterschiedlichen Populationen: Während BOLERO-2 eine endokrine Therapie als Grundlage der Behandlung verwendete, könnte eine mTor-Blockade in Addition zur Chemotherapie keine oder nur eine geringe Wirksamkeit aufweisen. Auch erscheint der Einsatz in Kombination mit Exemestan rationaler, da die Signaltransduktion von Wachstumsfaktoren, die letztlich einen Resistenzmechanismus gegenüber endokriner Therapie darstellen, mTor-abhängig ist. Erschwerend kommt hinzu, dass Patientinnen, die in GeparQuinto Everolimus in Ergänzung zu Paclitaxel erhalten hatten, eine gegenüber konventioneller Anthrazyklinbasierter Chemotherapie-refraktäre Erkrankung aufwiesen. Insofern ist es zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich, die zukünftige Rolle einer mTor-Blockade im neoadjuvanten und adjuvanten Setting einzuschätzen.

■ Her2-Blockade

Vor mehr als zwanzig Jahren beschrieben Slamon et al., dass Her2- (Human EGFR related-2-) positive Tumore einen besonders aggressiven Verlauf aufwiesen [13]. Her2 selbst ist

ein ligandenloser Rezeptor, der mit Rezeptoren der EGFR-Familie (EGFR = Her1; Her3, Her4) Homo- und Heterodimere bildet, wodurch es zu einer Aktivierung von intrazellulären Signalübertragungswegen kommt. Etwa 15 % aller Mammakarzinome sind Her2-positiv.

Trastuzumab (rhMab4D5), ein monoklonaler Antikörper, ist gegen die extrazelluläre Domäne von Her2 gerichtet. Über unterschiedliche Mechanismen, zu denen auch Antikörpervermittelte zelluläre Zytotoxizität zählt (ADCC), kommt es zu einer Destruktion der Tumorzellen [14]. Tatsächlich hat die Einführung von Trastuzumab die Prognose von Frauen mit Her2-positivem Brustkrebs massiv verbessert.

Zuletzt wurde eine Reihe weiterer Medikamente, die gegen Her2 gerichtet sind, in klinischen Studien getestet. Dazu gehören T-DM1, ein Konjugat aus Trastuzumab und dem Zytostatikum Maytansine, Tyrosinkinasehemmer wie Lapatinib oder Neratinib, sowie der alternative Her2-Antikörper Pertuzumab. Durch seine spezifische Bindungsstelle an der extrazellulären Domäne bewirkt Pertuzumab eine Blockade der Heterodimerisierung, wodurch die Signalübertragung suffizienter blockiert werden könnte [15].

Tatsächlich zeigte eine rezente randomisierte neoadjuvante Phase-II-Studie (NeoSphere), dass durch Kombination von Docetaxel mit Trastuzumab und Pertuzumab, also durch eine duale Her2-Blockade, höhere pathologisch komplette Remissionsraten als mit jedem Antikörper allein erzielt werden konnten [16]. Nunmehr wurden erste Daten einer randomisierten Phase III bei metastasierten Frauen zur dualen Her2-Blockade präsentiert.

CLEOPATRA

Auch heute gilt die Kombination von Taxanen mit Trastuzumab als Therapiestandard in der Behandlung Her2-positiver metastasierter Mammakarzinome [17, 18]. In der CLEOPATRA-Studie, einer prospektiven, randomisierten Phase-III-Studie, wurde daher die Kombination von Docetaxel mit Trastuzumab mit einer Triple-Therapie bestehend aus Docetaxel (für mindestens sechs Zyklen), Trastuzumab und Pertuzumab verglichen [19]. Insgesamt konnten 808 Patientinnen ohne vorangegangene Chemotherapie für die metastasierte Erkrankung eingeschlossen werden. Das progressionsfreie Überleben (PFS) (laut unabhängiger Begutachtung) wurde als primärer Studienendpunkt gewählt.

In beiden Gruppen wiesen mehr als drei Viertel aller Frauen viszerale Metastasen auf. Die zusätzliche Gabe von Pertuzumab führte zu einer signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des PFS um mehr als sechs Monate (18,5 versus 12,4 Monate; HR = 0,62; 95 % CI 0,51–0,75; $p < 0,0001$). Dieser Effekt konnte auch bei den Frauen, die Trastuzumab bereits im adjuvanten Setting erhalten hatten, in gleicher Weise beobachtet werden (16,9 versus 10,4 Monate; HR = 0,62; 95 % CI 0,35–1,07).

Die Ansprechrate konnte durch die Dreierkombination (80,2 % versus 69,3 %; $p = 0,011$) ebenso gesteigert werden wie auch das Gesamtüberleben, auch wenn dieser Vorteil keine statistische Signifikanz erreichte (HR = 0,64; 95 % CI 0,47–0,88; $p = 0,0053$ [prä-spezifizierte O'Brien-Fleming-Grenze HR \leq

0,603; $p \leq 0,0012$]). Zu den Nebenwirkungen aller Schweregrade, die im Pertuzumab-Arm mit höherer Inzidenz auftraten, gehörten Diarrhoe (66,8 % versus 46,3 %), Ausschlag (33,7 % versus 24,2 %), Schleimhautentzündungen (27,8 % versus 19,9 %), febrile Neutropenie (13,8 % versus 7,6 %) und Hautrockenheit (10,6 % versus 4,3 %).

Damit konnte die CLEOPATRA-Studie zeigen, dass durch Ergänzung von Pertuzumab bei insgesamt akzeptabler Verträglichkeit ein hochgradig relevanter Unterschied in Bezug auf das PFS erreicht werden konnte. Bei noch unreifen Überlebensdaten zeigte sich darüber hinaus ein starker Trend für einen Überlebensvorteil.

TRYPHANEA

Basierend auf der eingangs erwähnten NeoSphere-Studie evaluierte eine weiter randomisierte neoadjuvante Phase II die Kombination von Trastuzumab und Pertuzumab mit einer Standardchemotherapie. TRYPHANEA war ein drei-armiges Protokoll. Zwei Arme verwendeten FEC $\times 3$ gefolgt von Docetaxel $\times 3$, wobei in Arm A Trastuzumab und Pertuzumab über die gesamte Therapiedauer verabreicht wurden, im Arm B lediglich in Kombination mit Docetaxel. Ein dritter Arm verwendete Trastuzumab und Pertuzumab in Kombination mit Docetaxel und Carboplatin, einem Anthrazyklin-freiem Regime, das bereits in BCIRG006 erprobt worden war [20].

Da es sich um eine Phase-II-Studie mit entsprechend kleiner Fallzahl handelte – insgesamt wurden 225 Patientinnen eingeschlossen –, wurde die kardiale Sicherheit als primärer Endpunkt gewählt; die pathologisch komplette Remissionsrate (pCR) war lediglich ein sekundärer Endpunkt. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Kombination von Anthrazyklinen, Trastuzumab und Pertuzumab zu keiner Zunahme der kardialen Toxizität gegenüber den anderen Behandlungsarmen führte. Die pCR-Rate war tendenziell im Docetaxel-Carboplatin-Arm am höchsten, lag jedoch in allen Gruppen jenseits der 50 %, was wiederum die deutliche Wirksamkeit der dualen Her2-Blockade unterstreicht.

Neratinib

Lapatinib, ein reversibler Tyrosinkinasehemmer von EGFR und Her2, ist gegenwärtig der einzige Tyrosinkinasehemmer, der zur Behandlung des Her2-positiven Mammakarzinoms zugelassen ist. Neratinib unterscheidet sich von Lapatinib durch eine irreversible Inhibition von EGFR, Her2 und Her4 und konnte bereits in früheren Studien eine bemerkenswerte Aktivität als Einzelsubstanz aufweisen [21].

In einer prospektiv randomisierten Phase-II-Studie wurde nunmehr Neratinib mit der Standardbehandlung bestehend aus Lapatinib und Capecitabine als Zweit- und Drittlinientherapie Her2-positiver metastasierter Tumore verglichen [22]. Dabei konnten beide Substanzen ihre Wirksamkeit neuerlich unter Beweis stellen, es zeigte sich jedoch ein tendenzieller Vorteil für die Kombination aus Lapatinib und Capecitabine. So betrug das mediane PFS im Neratinib-Arm 4,5 Monate versus 6,8 Monate im Standard Arm (HR 1,3; 95 % CI 1,0–1,8; $p = 0,091$). Auch die Ansprechrate war unter Lapatinib und Capecitabine tendenziell überlegen, während sich kein Unterschied im Gesamtüberleben zeigte. Weitere

Studien müssen also abgewartet werden, bevor der Stellenwert von Neratinib klarer definiert werden kann.

AVAREL

Wie schon beschrieben gelten Taxane in Kombination mit Trastuzumab als Therapiestandard in der Erstlinientherapie des Her2-positiven metastasierten Mammakarzinoms [17, 18]. Es existiert eine gute Rationale, um eine Kombination aus Trastuzumab und Bevacizumab, einem monoklonalen Antikörper, der gegen den Gefäßwachstumsfaktor VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) gerichtet ist, in klinischen Studien zu evaluieren: Durch die Signalübertragung distal des Her2-Rezeptors wird die Produktion von VEGF gesteigert, was das maligne Gefäßwachstum steigert. Daher scheint die VEGF-Expression eine wesentliche Rolle in der biologischen Aggressivität des Her2-positiven Mammakarzinoms zu spielen [23].

In der AVAREL Studie wurden 424 Patientinnen mit Her2-positivem Mammakarzinom zu Docetaxel plus Trastuzumab mit oder ohne Bevacizumab randomisiert [24]. Als primärer Endpunkt wurde das PFS nach Einschätzung der Prüfarzte gewählt.

Nach einem medianen Follow-up von 26 Monaten zeigte sich durch die zusätzliche Gabe von Bevacizumab eine nicht-signifikante Verbesserung des medianen PFS von 13,7 auf 16,5 Monate (HR 0,82; 95 % CI 0,65–1,02; $p = 0,0775$). Somit stellt Bevacizumab im Unterschied zu Pertuzumab trotz guter präklinischer Rationale keine wesentliche Bereicherung in der Therapie Her2-positiver Patientinnen dar.

Biomarker

Basierend auf Tumorproben von Patientinnen, die im Rahmen der NeoSphere-Studie behandelt wurden, versuchten Gianni et al. ein prädiktives Profil zu identifizieren [25]. Dabei zeigte sich, dass aktivierende Mutationen im Exon 9 des Gens, das für das Protein Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase (PI3K) kodiert, mit einer schlechteren Wirkung von Anti-Her2-Antikörpern verbunden sind. Dies erscheint auch aus biologischer Sicht sinnvoll, da ähnlich der kras-Mutation bei Kolorektaltumoren durch eine aktivierende PI3K-Mutation eine Aktivierung der nachgeordneten Signaltransduktion erfolgen kann, die unabhängig von einer Her2-Blockade ist. p95-Her2 hingegen, eine Her2-Isoform ohne extrazelluläre Domäne, war nicht mit einem schlechteren Response verbunden und scheint daher keine prädiktive Bedeutung zu haben. Weiters konnte gezeigt werden, dass in Abhängigkeit vom Östrogenrezeptorstatus deutliche biologische Unterschiede innerhalb der Her2-positiven Tumoren bestehen. Diese Informationen reichen jedoch auch weiterhin nicht aus, um ein zuverlässiges prädiktives Profil zu erstellen.

Die prinzipielle Bedeutung einer aktivierenden PI3K-Mutation konnte in einer weiteren Studie aufgezeigt werden, in der die Wirksamkeit einer Kombination von Lapatinib und Paclitaxel als Erstlinientherapie Her2-positiver Patientinnen evaluiert wurde [26]. Dabei konnte gezeigt werden, dass 24 % der untersuchten Tumoren eine PI3K-Mutation aufwiesen. In dieser Population zeigte sich im Unterschied zur Gesamtbevölkerung kein Vorteil für die Ergänzung von Lapatinib zu

Paclitaxel, sodass eine aktivierende PI3K-Mutation als negativer prädiktiver Marker auch für Lapatinib aufgefasst werden muß (HR für PFS = 0,70; 95 % CI 0,42–1,17; $p = 0,179$). Ein Verlust des Tumorsuppressorgens PTEN war hingegen mit keinem schlechteren Outcome verbunden.

■ Neoadjuvante Therapie – GeparTrio

GeparTrio war eine prospektiv randomisierte Studie der GBG, die die Rolle eines Wechsels der Chemotherapie auf ein alternatives Regime (CV; Capecitabine, Vinorelbine) bei Frauen ohne Ansprechen auf zwei Zyklen TAC (Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamid) evaluierte. Bei Respondern erfolgte eine Randomisierung zu vier gegen sechs weitere Behandlungszyklen TAC, also eine Intensivierung der Chemotherapie. Ergebnisse der primären Endpunktanalyse – pathologisch komplette Remissionsrate – wurden bereits präsentiert: TACx4 und CV waren bei Non-Respondern in Bezug auf die Rate an brusterhaltenden Operationen (57,3 % versus 59,8 %) sowie in Bezug auf die pCR-Rate vergleichbar (5,3 % versus 6,0 %). Gleichzeitig zeigten diese Ergebnisse, dass durch den Wechsel auf ein „nicht-kreuzresistentes“ Regime keine weitere Steigerung der pCR-Rate erzielt werden kann, auch wenn die Toxizität von CV geringer als von TAC ausfiel. Auch zwischen TAC x6 und TAC x8 bei Respondern konnte kein Unterschied in Hinblick auf die pCR-Rate nachgewiesen werden [27].

Im Rahmen des SABCS 2011 wurden nunmehr Überlebensdaten von GeparTrio vorgestellt. Dabei zeigte sich, dass Patientinnen, die in den „adaptierten“ Therapiearmen behandelt worden waren, einen Vorteil in Hinblick auf das onkologische Langzeitergebnis aufwiesen [28].

So zeigte sich in der Gesamtpopulation der experimentell behandelten Patientinnen (TAC x8 oder TAC x2 – CV x4) ein längeres erkrankungsfreies Überleben (DFS: HR 0,71; 95 % CI 0,60–0,86; $p < 0,001$) sowie ein längeres Gesamtüberleben (OS: HR 0,79; 95 % CI 0,63–0,99; $p = 0,048$) im Vergleich zu den Patientinnen, die eine Standardtherapie bestehend aus TAC x6 erhalten hatten. Dieser Effekt wurde jedoch nur bei HR-positiven Patientinnen beobachtet und war sowohl bei Triple-negativen Tumoren als auch bei Her2-positiven / HR-negativen Patientinnen nicht nachweisbar. Darüber hinaus fiel auf, dass bei Triple-negativen und Her2-positiven / HR-negativen Tumoren eine pCR signifikant mit einer Verbesserung des Gesamtüberlebens korrelierte, was wiederum bei luminalen Tumoren nicht der Fall war.

Diese Ergebnisse sind faszinierend und sollten die Basis für weitere Studien darstellen. Eine Übertragung in die klinische Routine erscheint zum jetzigen Zeitpunkt jedoch verfrüht: TAC ist auf Grund der ausgeprägten Toxizität kein verbreitetes Behandlungsregime im neoadjuvanten Setting, auch dürfte eine Überlegenheit sequentieller gegenüber konkomitanter Verabreichung von Anthrazyklinen und Taxanen zu bestehen. Weiters scheint der beschriebene Effekt in GeparTrio vor allem bei den Tumoren, die an Hand des immunhistochemischen Profils als Luminal-A gewertet worden waren, zum Tragen zu kommen. Es muss jedoch hinterfragt werden, inwieweit Luminal-A-Tumore tatsächlich die optimale Gruppe

zur Evaluierung der Wirksamkeit einer neoadjuvanten Chemotherapie sind – letztlich wird zunehmend versucht, solche Patientinnen nur mit endokriner Therapie zu behandeln.

■ Zusammenfassung

Im Rahmen des San Antonio Breast Cancer Symposiums 2011 wurden die Ergebnisse einiger relevanter Studien vorgestellt. Die CLEOPATRA-Studie wird zweifelsohne zu einer Veränderung der klinischen Praxis hin zu einer doppelten Her2-Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab im palliativen Setting führen. TRYPHANA unterstreicht die Wirksamkeit der dualen Blockade auch im neoadjuvanten Setting, doch fehlen hier noch die Ergebnisse von Phase-III-Studien.

Der in ABCSG-12 demonstrierte Überlebensvorteil führt dazu, dass Zoledronat als Standard in der adjuvanten Therapie prämenopausaler Patientinnen mit frühem Brustkrebs angesehen werden kann. Bei postmenopausalen Frauen hingegen ist die Datenlage weiter unklar.

Der Überlebensvorteil durch Response-adaptierte Therapie in GeparTrio ist faszinierend und sollte Anlass zu weiteren Studien sein. Auf Grund einiger Unklarheiten kann ein solches Vorgehen jedoch noch nicht als Standard angesehen werden.

Zusammenfassend haben die Ergebnisse, die im Rahmen von SABCS 2011 präsentiert wurden, weiter zur Verbesserung unseres Verständnisses von Brustkrebs beigetragen, Studien wie CLEOPATRA und BOLERO-2 konnten darüber hinaus neue Therapiestandards definieren.

Literatur

- Holen I, Coleman RE. Anti-tumour activity of bisphosphonates in preclinical models of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010; 12: 214.
- Gnant M, Mlineritsch B, Schippering W, Luschin-Ebengreuth G, Pöslberger S, Menzel C, Jakesz R, Seifert M, Hubalek M, Bjelic-Radicic V, Samonigg H, Tausch C, Eidtmann H, Steger G, Kwasy W, Dubsy P, Fridrik M, Fitzal F, Stierer M, Rücklinger E, Greil R; ABCSG-12 Trial Investigators. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 679–91.
- Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, Giordano SH, Hudis CA, Malin J, Mamounas EP, Rowden D, Solky AJ, Sowers MR, Stearns V, Winer EP, Somerfield MR, Griggs JJ; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3784–96.
- Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, Stoeger H, Dubsy P, Jakesz R, Singer C, Eidtmann H, Fesl C, Eiermann W, Marth C, Greil R. Long-term follow-up in ABCSG-12: Significantly improved overall survival with adjuvant zoledronic acid in premenopausal patients with endocrine-receptor-positive early breast cancer. *Cancer Res* 2011; 71 (Suppl 3): Abstr S1-2.
- de Boer R, Bundred N, Eidtmann H, Neven P, von Minckwitz G, Martin N, Modi A, Coleman R. Long-Term Survival Outcomes among Postmenopausal Women with Hormone Re-

- ceptor-Positive Early Breast Cancer Receiving Adjuvant Letrozole and Zoledronic Acid: 5-Year Follow-Up of ZO-FAST. *Cancer Res* 2011; 71 (Suppl 3): Abstr S1-3.
- Coleman RE, Marshall H, Cameron D, Dodwell D, Burkinshaw R, Keane M, Gil M, Houston SJ, Grieve RJ, Barrett-Lee PJ, Ritchie D, Pugh J, Gaunt C, Rea U, Peterson J, Davies C, Hiley V, Gregory W, Bell R; AZURE Investigators. Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. *N Engl J Med* 2011; 365: 1396–405.
- Riggio M, Polo ML, Blaustein M, Colman-Lerner A, Lüthy I, Lanari C, Novaro V. PI3K/AKT pathway regulates phosphorylation of steroid receptors, hormone independence and tumor differentiation in breast cancer. *Carcinogenesis* 2011; Epub ahead of print.
- Bartlett JMS, Brookes CL, van de Velde CJH, Stocken D, Campbell FM, Hasenburger A, Kay C, Kiebeck D, Markopoulos C, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Mallon EA, Dirix L, Robson T, Seynaeve C, Rea DV. Final Results of a Prospectively Planned Biomarker Analysis: HER1-3 as Predictive Markers of Benefit from Early Treatment with Aromatase Inhibitors Versus Tamoxifen in the TEAM Pathology Sub-Study. Presented at the 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 8th–12th 2010, San Antonio, Texas, USA.
- Osborne et al. 2011.
- Baselga J, Semiglazov V, van Dam P, Manikhas A, Bellet M, Mayordomo J, Campone M, Kubista E, Greil R, Bianchi G, Steinsseifer J, Molloy B, Tokaji E, Gardner H, Phillips P, Stumm M, Lane HA, Dixon JM, Jonat W, Rugo HS. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letro-

zole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2630–7.

- Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, Rugo HS, Sahnoud T, Noguchi S, Gnant M, Pritchard KI, Lebrun F, Beck JT, Ito Y, Yardley D, Deleu I, Perez A, Bachelot T, Vittori L, Xu Z, Mukhopadhyay P, Lebwahl D, Hortobagyi GN. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 320–9.
- Huober J, Hanusch C, Fasching PA, Rezaei M, Eidtmann H, Kittel K, Schwedler K, Tesch H, Höß C, Mau C, Khandan F, Krabisch P, Loibl S, Nekljudova V, Untch M, von Minckwitz G. Neoadjuvant Chemotherapy of Paclitaxel with or without Rad001: Results of the Non-Responder Part of the GEPARQUINTO Study (GBG 44). *Cancer Res* 2011; 71 (Suppl 3): Abstr S3-6.
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177–82.
- Nahta R, Yu D, Hung MC, Hortobagyi GN, Esteva FJ. Mechanisms of disease: understanding resistance to HER2-targeted therapy in human breast cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3: 269–80.
- Gianni L, Lladó A, Bianchi G, Cortes J, Kellokumpu-Lehtinen PL, Cameron DA, Miles D, Salvagni S, Wardley A, Goeminne JC, Hersberger V, Baselga J. Open-label, phase II, multicenter, randomized study of the efficacy and safety of two dose levels of Pertuzumab, a human epidermal growth factor receptor 2 dimerization inhibitor, in patients with human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1131–7.
- Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Roman L, Tseng L-M, Liu M-C, Lluch-Hernandez A, Semiglazov V, Szado T, Ross G. Neoadjuvant Pertuzumab (P) and Trastuzumab (H): Biomarker Analyses of a 4-Arm Randomized Phase II Study (NeoSphere) in Patients (pts) with HER2-Positive Breast Cancer (BC). *Cancer Res* 2011; 71 (Suppl 3): Abstr S5-1.
- Xu B, Guan Z-Z, Shen Z-Z, Tong Z-S, Jiang Z-F, Yang J-I, DeSilvio M, Leigh M, Ellis C. Association of PTEN Loss and PIK3CA Mutations on Outcome in HER2+ Metastatic Breast Cancer Patients Treated with First-Line Lapatinib Plus Paclitaxel or Paclitaxel Alone. *Cancer Res* 2011; 71 (Suppl 3): Abstr S3-3.
- von Minckwitz G, Kümmel S, Vogel P, Hanusch C, Eidtmann H, Hilfrich J, Gerber B, Huober J, Costa SD, Jackisch C, Loibl S, Mehta K, Kaufmann M; German Breast Group. Neoadjuvant vinorelbine-capecitabine versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: phase III randomized GeparTrio trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 542–51.
- von Minckwitz G, Blohmer JU, Costa S, Denkert C, Eidtmann H, Eiermann W, Gerber B, Hanusch C, Hilfrich J, Huober J, Jackisch C, Kaufmann M, Kümmel S, Paepke S, Schneeweiss A, Untch M, Zahm DM, Mehta K, Loibl S. Neoadjuvant Chemotherapy Adapted by Interim Response Improves Overall Survival of Primary Breast Cancer Patients – Results of the GeparTrio Trial. *Cancer Res* 2011; 71 (Suppl 3): Abstr S3-2.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Rupert Bartsch
 Universitätsklinik für Innere Medizin I
 Klin. Abteilung für Onkologie
 A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
 E-mail: rupert.bartsch@meduniwien.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)