

T-DM1 verbessert Überleben bei stark vorbehandelten Patientinnen mit HER2+ Brustkrebs

Mit T-DM1 steht Patientinnen mit HER2-exprimierendem Brustkrebs nach intensiver Vortherapie eine weitere effektive Option zur Verfügung: Im Vergleich zu Kontrolltherapien wurde das Überleben klinisch relevant um fast sieben Monate verlängert. T-DM1 wurde in der Phase-III-Studie TH3RESA bei 602 Patientinnen mit metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs versus eine vom Prüfarzt gewählte Vergleichstherapie geprüft. Alle Teilnehmerinnen waren stark vorbehandelt: Ein Drittel hatte mindestens vier, ein gutes Viertel fünf und mehr Vortherapien erhalten. Im TPC-Arm wurde zu 80 % Trastuzumab eingesetzt – in Kombination mit Lapatinib, einer endokrinen oder Chemotherapie.

Die erste Analyse von TH3RESA hatte bereits eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (primärer Endpunkt) durch T-DM1 um 6,2 Monate ergeben [Kropf IE et al. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):689-99]. Hans Wildiers, Leuven, Belgien, stellte die Daten der zweiten Interimsanalyse zum Gesamtüberleben

nach Eintritt von 338 Ereignissen und einem Follow-up von median 30,5 Monaten vor [Wildiers H et al. *SABCS. 2015;Abstr. S5-05*]. Auch diese Auswertung war positiv: Kontrollpatientinnen lebten median 15,8 Monate, die mit T-DM1 behandelten dagegen 22,7 Monate (Hazard Ratio 0,68; $p = 0,0007$). Von dem Antikörperkonjugat profitierten alle Patientinnen, unabhängig von Alter, Zahl der Vortherapien, Art der Metastasierung und Hormonrezeptorstatus. T-DM1 konnte mit einer Therapiedauer von 7,9 Monaten fast doppelt so lange verabreicht werden wie die Kontrolltherapien (4,1 Monate). Dennoch traten schwere Nebenwirkungen vom Grad 3/4 seltener auf (40 vs. 47 %); auch nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche waren seltener (13 vs 21 %). „Die Tatsache, dass mit T-DM1 behandelte Patientinnen bei weniger Toxizität länger leben, zeigt, dass das Antikörperkonjugat auch nach zwei und mehr Anti-HER2-Therapien eine effektive Option ist“, konstatierte Wildiers. *Katharina Arnheim*

tistische Aussagekraft hat und durch spätere Analysen mit längerem Follow-up bestätigt werden müsse.

Innerhalb von median vier Jahren wurden im Placeboarm 203, im Verumarm 167 DFS-Ereignisse registriert. Dies entspricht einer Reduktion des Ereignisrisikos um 18 % (HR 0,816; $p = 0,0515$). Der absolute Vorteil zugunsten von Denosumab betrug 1,2 % nach drei, 2,1 % nach fünf und 3,1 % nach sieben Jahren. Besonders groß war der Nutzen von Denosumab bei frühem Therapiebeginn, großen, duktalem und Östrogen- plus Progesteronrezeptor-positiven Tumoren. So profitierten Frauen mit > 2 cm großen Tumoren von Denosumab mit einer Risikoreduktion für Rezidive um absolut 10,5 % nach sieben Jahren (HR 0,663; $p = 0,0171$). Aufgrund der neuen Daten solle Denosumab, das neben dem DFS-Nutzen auch zu einer starken Reduktion klinischer Frakturen führe, allen Patientinnen mit HR-positiven Tumoren unter adjuvanter Aromatasehemmung angeboten werden, resümierte Gnant.

Immuncheckpointblockade beim Mammakarzinom

Anders als bei mehreren anderen Tumor-entitäten liefern zwei Studien zu Checkpointinhibitoren bei Brustkrebspatientinnen eher enttäuschende Ergebnisse.

Für die Phase-Ib-Studie JAVELIN mit dem Anti-PD-L1 („programmed death ligand 1“)-Antikörper Avelumab wurden bislang mehr als 1.000 Patientinnen mit verschiedenen soliden Tumoren rekrutiert. Darunter seien 168 unselektierte Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, berichtete Luc Dirix, Antwerpen, Belgien [Dirix L et al. *SABCS. 2015;Abst. S1-04*]. Die größte Gruppe stellten Frauen mit HR-positivem Tumor ($n = 72$); 58 hatten ein TNBC, bei 26 war der Tumor HER2-positiv. Gut die Hälfte der Frauen hatte drei oder mehr Vortherapien erhalten.

Mit einer Gesamtansprechrate von 4,8 %, darunter eine CR, sei die antitumorale Aktivität von Avelumab niedrig gewesen, so Dirix. Die Tumorkontrollrate betrug 28 %. Zum Analysezeitpunkt

hielten die Remissionen bei fünf der acht Responder noch an.

Etwas höher war die Ansprechrate mit 8,6 % beim TNBC; bei zehn der 58 TNBC-Patientinnen (17,2 %) wurde eine $\geq 30\%$ -ige Tumorschrumpfung ermittelt. Mit dem Ansprechen auf Avelumab assoziiert war die PD-L1-Expression durch Immunzellen im Tumor: Vier von zwölf Patientinnen mit PD-L1-positiven Tumoren (33,3 %), aber nur drei von 124 PD-L1-negativen Patientinnen (2,4 %) sprachen auf den Checkpointblocker an. Auch hatten vier der fünf Responder mit TNBC einen PD-L1-positiven Tumor.

Immunbedingte Nebenwirkungen wie z. B. Schilddrüsenunterfunktion oder Pneumonitis traten bei 10 % der Patientinnen auf. Weitere Nebenwirkungen waren Fatigue (19 %), Infusionsreaktionen (14 %), Übelkeit (13 %) und Diarrhö (9 %).

Unterschiede zwischen PD1- und PD-L1-Inhibitoren?

In der Phase-Ib-Studie KEYNOTE-028, die auch mehrere Kohorten mit verschiedenen soliden Tumoren umfasst, wurde der Anti-PD-1 („programmed cell death 1“)-Antikörper Pembrolizumab bei meist vortherapierten Patientinnen mit HR-negativem, HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs geprüft [Rugo HS et al. *SABCS. 2015;Abstr S5-079*]. Alle besaßen einen PD-L1-positiven Tumor. Die Ansprechrate war mit 12 % etwas höher als mit Avelumab; bei weiteren 16 % der Patientinnen gelang eine Stabilisierung. Die mediane Ansprehdauer ist noch nicht erreicht (8,7+ bis 44,3+ Wochen). Die Unterschiede im Ansprechen zwischen beiden Studien erklärte Hope Rugo, San Francisco, CA/USA, einmal mit der Selektion PD-L1-positiver Patientinnen für KEYNOTE-028. Zudem gebe es eventuell Unterschiede zwischen PD-L1- und PD1-Inhibitoren.

Immunbedingte Nebenwirkungen wurden bei sechs Patientinnen (24 %) dokumentiert; in einem Fall war eine Therapieunterbrechung erforderlich. Weitere häufige Nebenwirkungen waren Übelkeit (20 %), Fatigue (12 %) und Gelenkschmerzen (8 %). *Katharina Arnheim*

Bericht vom 38th San Antonio Breast Cancer Symposium vom 8. bis 12. Dezember 2015 in San Antonio, TX/USA