

Adjuvante Therapie des tripelnegativen Mammakarzinoms

Dr. med. Cornelia Liedtke, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Münster



Das tripelnegative Mammakarzinom ist definiert durch eine fehlende Expression des Östrogen- (ER) und Progesteronrezeptors (PR) sowie fehlende Amplifikation/Überexpression des Onkogens HER2/neu. Patientinnen mit tripelnegativem Mammakarzinom leiden unter einer besonders schlechten Prognose mit erhöhten Rezidivraten im Vergleich zu Patientinnen mit anderen Mammakarzinomsubtypen; diese schlechte Prognose steht im Widerspruch zur erhöhten Ansprechwahrscheinlichkeit gegenüber der klassischen Kombinationschemotherapie, die bei diesem Subtyp beobachtet werden kann.

Dieser Umstand, der gerne auch als tripelnegatives Paradoxon bezeichnet wird, scheint zum einen bedingt zu sein durch den hohen Anteil schlecht differenzierter Mammakarzinome. Darüber hinaus können endokrine bzw. gegen HER2-gerichtete Therapieansätze aufgrund der fehlenden (Über-)Expression von ER, PR und HER2 nicht zum Einsatz kommen. Derzeitige adjuvante Therapieansätze außerhalb klinischer Studien sind daher bislang auf herkömmliche Kombinationschemotherapien beschränkt.

In der Entscheidungsfindung bzgl. der adjuvanten Chemotherapie bei Patientinnen mit tripelnegativem Mammakarzinom sind aktuell folgende Fragestellungen von klinischer sowie wissenschaftlicher Relevanz:

- A) Benötigt eine Patientin mit tripelnegativem Mammakarzinom ein spezifisches maßgeschneidertes Chemotherapieregime
- Wie wirksam sind Taxane?
 - Wie wirksam sind Anthrazykline?
 - Gibt es alternative Regime (z.B. durch die Hinzunahme platinhaltiger Substanzen)
 - Sollte eine Dosisanpassung erfolgen?

B) Gibt es Substanzen, die in der näheren Zukunft in adjuvante Therapiekonzepte für Patientinnen mit tripelnegativem Mammakarzinom integriert werden könnten?

- Was versprechen antiangiogenetische Ansätze?
- Wie wirksam sind PARP-Inhibitoren?

Wirksamkeit anthrazyklin-taxanhaltiger Chemotherapieregime in der adjuvanten Chemotherapie des primären tripelnegativen Mammakarzinoms

Taxane

Anthrazyklin-taxanhaltige Chemotherapieregime gehören je nach Stadium der Erkrankung zum Standard in der adjuvanten zytotoxischen Therapie des tripelnegativen Mammakarzinoms.

Auf der Basis epidemiologischer sowie präklinischer Studien ist postuliert worden, dass eine taxanhaltige Chemotherapie bei Patientinnen mit tripelnegativem Mammakarzinom möglicherweise nicht ausreichend wirksam sein könnte. Retrospektive Daten sowie limitierte Daten auf der Basis von Subgruppenanalysen umfangreicher randomisierter Studien wie:

- GEICAM 9906 (adjuvant, FEC→P)
- CALGB 9344 (adjuvant, AC→Doc)
- Italienische Studie (neoadjuvant, ECF→Pac)
- BCIRG 001 (adjuvant, TAC)

haben jedoch gezeigt, dass Patientinnen mit tripelnegativem Mammakarzinom durchaus von einer taxanhaltigen Chemotherapie profitieren können. Zwar suggerieren Daten auf der Basis zweier kleinerer Studien im neoadjuvanten bzw. metastasierten Setting einen möglichen Zusammenhang zwischen dem hereditärem, BRCA-assoziierten Mammakarzinom und einem vermindertem Ansprechen gegenüber Docetaxel; es bleibt jedoch abzuwarten, ob sich dieser Zusammenhang in umfangreicheren Studien bestätigt, ehe Konsequenzen in Bezug auf die klinische Entscheidungsfindung gezogen werden sollten.

Anthrazykline

Die Wirksamkeit der Anthrazykline beim tripelnegativen Mammakarzinom gilt als umstritten. In der MA.5-Studie wurden prämenopausale Patientinnen mit einem nodalpositiven Mammakarzinom randomisiert zu CMF vs. CEF. In der Subgruppe der tripelnegativen Mammakarzinome zeigte sich jedoch kein signifikanter 5-Jahres-Gesamtüberlebensvorteil zugunsten des anthrazyklinhaltigen Regimes. Auf dem diesjährigen Annual Meeting der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2010 stellten Martin et al., Daten zur Wirksamkeit einer Anthrazyklin- bzw. Taxanmonotherapie im neoadjuvanten Setting in Abhängigkeit vom Mammakarzinomsubtyp vor. In dieser Studie erwiesen sich basale Mammakarzinome als resistent gegenüber Anthrazyklinen und sensitiv gegenüber Taxanen.

Es ist jedoch zu betonen, dass auch wenn diese Daten eine fehlende/eingeschränkte Effektivität einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie beim tripelnegativen/basalen Mammakarzinom suggerieren, der Einsatz einer anthrazyklinfreien Chemotherapie bei Patientinnen dieses Subtyps bislang allein der Behandlung im Rahmen von Studien vorenthalten bleiben sollte.

Platinhaltige Chemotherapie

Der bereits genannte Zusammenhang zwischen tripelnegativem Mammakarzinomsubtyp und hereditärem, mit BRCA-Mutationen assoziiertem Mammakarzinom einerseits sowie die konsekutiv eingeschränkte DNA-Repa-

raturfähigkeit andererseits dienen als Grundlage für die Annahme, dass einer platinhaltigen (Kombinations-)Chemotherapie ein besonderer Stellenwert in der Therapie des tripelnegativen Mammakarzinoms zukommen könnte. Mehrere kleinere Studien legen eine Effektivität platinhaltiger Chemotherapie beim tripelnegativen Mammakarzinom nahe. In einer Studie anhand von Frauen mit BRCA-assoziiertem Mammakarzinom zeigten zehn von zwölf Frauen (82%) eine pathologische Komplettremission nach neoadjuvanter Behandlung mit vier Zyklen Cisplatin. Zum aktuellen Zeitpunkt fehlen jedoch Daten zur Effizienz wie auch Verträglichkeit auf der Basis umfangreicher, kontrollierter, randomisierter Studien, um die derzeit standardmäßig angewandten Regime durch platinhaltige Substanzen als festen Bestandteil in der Chemotherapie des tripelnegativen Mammakarzinoms ersetzen zu können.

Dosis-dichte, dosis-intensivierte Chemotherapie

Basierend auf den Daten der CALGB-9741-Studie wissen wir, dass Patientinnen mit nodalpositivem, homonrezeptornegativem Mammakarzinom in Bezug auf das krankheitsfreie sowie Gesamtüberleben von einer dosisdichten Chemotherapie profitieren können. In der WSG-AM-01-Studie wurden Patientinnen mit mehr als 9 tumorbefallenen Lymphknoten randomisiert zu wachstumsfaktorgestützter dosisdichter Chemotherapie oder einer stammzellgestützten sequentiellen Hochdosis-Chemotherapie. Gluz et al. konnten zeigen, dass in dieser Studie insbesondere junge Patientinnen mit tripelnegativem und/oder schlecht-differenziertem Mammakarzinom einen besonderen Vorteil durch die Hochdosistherapie aufwiesen (HR = 0,31, 95% KI 0,15–0,65).

Antiangiogenese beim tripelnegativen Mammakarzinom

Im Rahmen des ASCO 2010 wurden die Ergebnisse einer Metaanalyse der drei größten Erstlinientherapiestudien zum Einsatz von Bevacizumab beim metastasierten Mammakarzinom durch O'Shaughnessy et al. vorgestellt. In der Subgruppenanalyse zeigte sich bei Patientinnen mit tripelnegativem Subtyp ein signifikanter Benefit hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens durch die Hinzunahme von Bevacizumab (HR = 0,63, 95% CI 0,52–0,76; Tabelle 1). Ob sich dieser Effekt auch in der adjuvanten Situation belegen lässt, müssen die Ergebnisse weiterführender Studien zeigen. Beispiele für Studien, die den Einsatz von Bevacizumab bei Patientinnen mit u.a. tripelnegativem Mammakarzinom untersuchen, sind beispielsweise die BEATRICE-Studie sowie die NSABP-B64-I-Studie.

Einsatz von PARP-Inhibitoren beim tripelnegativen Mammakarzinom

Das Enzym Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP) ist involviert in verschiedenen zellulären Prozessen, darunter

Parameter	N	HR	95% KI
Alle Patienten	2447	0,64	0,58–0,71
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	1917	0,62	0,56–0,70
≥ 65 Jahre	530	0,70	0,56–0,88
Tripelnegativ			
Ja	621	0,63	0,52–0,76
Nein	1762	0,64	0,57–0,73
Viszerale Beteiligung			
Ja	1707	0,66	0,59–0,75
Nein	740	0,60	0,49–0,74
Anzahl Metastasen-lokalisierung			
< 3	1463	0,62	0,54–0,71
≥ 3	960	0,64	0,55–0,75
Disease-free interval			
≤ 24 Monate	924	0,65	0,55–0,77
> 24 Monate	1519	0,63	0,56–0,72
Vorangegangene (neo)adjuvante Chemotherapie			
Ja	1525	0,60	0,53–0,68
Nein	922	0,71	0,60–0,84

Tabelle 1: Subgruppenanalyse für den Effekt der Chemotherapie und Bevacizumab im Vergleich zur Chemotherapie alleine auf das progressionsfreie Überleben (PFS)

insbesondere DNA-Reparatur und programmierten Zelltod. Die Hemmung von PARP stellt einen neuen Ansatz in der systemischen zielgerichteten Therapie u. a. des tripelnegativen Mammakarzinomsubtyps dar. Im Rahmen des ASCO 2009 stellten O'Shaughnessy et al. Ergebnisse einer randomisierten Phase-II-Studie vor, in der sie zeigen konnten, dass eine Kombinationschemotherapie mit Gemcitabine und Carboplatin in Kombination mit dem PARP-Inhibitor BSI-201 zu einer signifikanten Verlängerung des Progressionsfreien (HR = 0,34; 95 % KI 0,20–0,58) sowie des Gesamtüberlebens (HR = 0,35; 95 % KI 0,19–0,65) führte. Weiterführende Studien müssen nun zeigen, ob die PARP-Inhibitoren als fester Bestandteil in die systemische Therapie des tripelnegativen (primären) Mammakarzinoms integriert werden können.

Ausblick

Auf der Basis umfangreicher wissenschaftlicher Analysen wissen wir heute, dass das tripelnegative Mammakarzinom mit Hinblick auf sein klinisch-pathologisches Verhalten, aber auch in Bezug auf die zugrundeliegende Molekularpathologie sehr heterogen ist. Vor diesem Hintergrund ist es wichtig, diese einzelnen Untergruppen zu identifizieren und bezüglich ihrer klinischen Bedeutung, aber auch vor dem Hintergrund potentieller therapeutisch nutzbarer Zielstrukturen, auf genomisch-genetischer Ebene näher zu charakterisieren.

Zusammenfassung

In Bezug auf die Entscheidungsfindung bezüglich der adjuvanten Therapie von Patientinnen mit tripelnegativem Mammakarzinom bilden die klassischen Kombinationschemotherapieregime bei fehlender Einsatzmöglichkeit endokriner oder gegen HER2-gerichteter Wirkstoffe

aktuell die Grundlage der systemischen Therapie. Es ist zu hoffen, dass diese nach Vorliegen bislang ausstehender Studienergebnisse möglicherweise um weitere Therapieansätze ergänzt werden können (s. Abbildung 1). Die derzeit verfügbaren Daten konnten die Wirksamkeit einer taxanhaltigen Chemotherapie bei Patientinnen mit sporadischen tripelnegativen Mammakarzinom nicht widerlegen, auch wenn eine geringere Wirkung beim BRCA-assoziierten Mammakarzinom suggeriert wurde. Eine geringere Effizienz anthrazyklinhaltiger Regime scheint auf der Basis der vorliegenden Daten plausibel, sollte jedoch nicht voreilig in eine Änderung der derzeit verwendeten Konzepte umgesetzt werden. Der Einsatz einer anthrazyklinfreien Chemotherapie bei Patientinnen mit tripelnegativem Mammakarzinom sollte bislang allein der Behandlung im Rahmen von Studien vorenthalten bleiben. Inwiefern die derzeit standardmä-

ßig angewandten, anthrazyklin- und/oder taxanhaltigen Regimes durch speziell für das tripelnegative Mammakarzinom maßgeschneiderte (z. B. platinhaltige) Substanzen ersetzt oder durch neuere Wirkstoffe (z. B. Bevacizumab oder PARP-Inhibitoren) ergänzt werden, ist bislang noch unklar. Bis zum Vorliegen stichhaltiger Ergebnisse sollten die genannten Ansätze daher bis dato nur im Rahmen von klinischen Studien umgesetzt werden.

Literatur beim Verfasser

PROGRAMM

Donnerstag, 1. Juli 2010

18.00 – 19.30, Saal: 3

Update Adjuvante Chemotherapie

Adjuvante Therapie des tripelnegativen Mammakarzinoms
C. Liedtke (Münster)

Speziell für empathische Brustkrebszentren

L'ORÉAL

L'ORÉAL ist Experte hoch innovativer Pflegekonzepte. Innerhalb dieses Unternehmens ist

LA ROCHE-POSAY

der Spezialist für dermatologische Onkologie und prägt eine besondere Expertise im Bereich Hautkrebsprävention und Nachsorge. Dies ist wissenschaftlich durch die gezielte Entwicklung hochwirksamer Präparate aus der eigenen Forschungsabteilung begründet.

Der zweite große Schwerpunkt unserer dermatologischen Expertise liegt in der gezielten Behandlung von Hautfunktionsstörungen, insbesondere bei **Barrierschäden**, wie sie unter vielen Chemotherapien massiv auftreten können. Die Folge ist eine starke Austrocknung der Haut. Ihre Patienten empfinden dies als massive Beeinträchtigung Ihrer **Lebensqualität**.

Lunchsymposium

Samstag, 3. Juli 2010

Saal E, 12:30 Uhr

Aktive Maßnahmen dagegen führen zur signifikanten und nachhaltigen Besserung und damit zu einer Erhöhung der **Compliance** während Ihrer gewählten Therapie.

Hintergründe und effektive Lösungsvorschläge stellen Ihnen auf unserem Lunchsymposium führende Meinungsbildner der Bereiche Onkologie und Dermatologie der Charité sowie der Universitätskliniken Halle und Jena vor.

Wir freuen uns auf Ihren Besuch und das Interesse am Einsatz unserer sicheren und hoch wirksamen Produkte durch Ihre Fachgruppe.

– **Kongressstand 15** –


LA ROCHE-POSAY
LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE