

Neue Studien zum Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs

Die Antihormontherapie ist eine wichtige Säule in der Behandlung von Brustkrebs. Jetzt gibt es neue Ansätze, um Resistenzen zu vermeiden.

Beim sogenannten Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs kommt fast immer eine Antihormontherapie in Kombination mit Operation und Bestrahlung zum Einsatz. Medikamente wie Tamoxifen, Aromatasehemmer und Fulvestrant greifen in den Östrogen-Signalweg ein und verhindern Hormon-vermittelte Wachstumsreize. Alle diese Medikamente haben sich als wirksam erwiesen, aber es gibt Fälle, in denen Brustkrebs resistent gegen diese Medikamente ist oder geworden ist, was die Prognose verschlechtert.

Um diese Resistenzmechanismen zu überwinden und die Nachteile der derzeitigen Therapien zu verbessern, wurden neue antihormonelle Wirkstoffe und Therapiekombinationen entwickelt. Eine Art davon sind die sogenannten selektiven Östrogenrezeptor-Degrader (SERDs), die die Signalübertragung an den Östrogenrezeptoren in den Brustkrebszellen blockieren und zusätzlich den Abbau der Rezeptoren fördern. Dadurch kann das Wachstum der Tumorzellen effektiver gehemmt werden. Fulvestrant war lange der einzige zugelassene SERD und wird als intramuskuläre Injektion bei metastasiertem Brustkrebs eingesetzt. Kürzlich wurde Elacestrant, ein SERD der neuen Generation, zugelassen. Elacestrant wird bei Patientinnen und



Fortschritte im Bereich der Tumortherapie bieten neue Chancen für Patientinnen und Patienten, aber auch neue Herausforderungen im medizinischen Alltag für Ärztinnen und Ärzte. Denn es gilt, neue Medikamente und Therapiekonzepte bei Brustkrebs zu etablieren aber auch die optimalen Therapiesequenzen und -kombinationen zu verbessern oder weitere Einsatzmöglichkeiten bei Brustkrebs zu überprüfen. Die für solche Verbesserungen erforderliche systematische Puzzlearbeit kann am besten in Studien geleistet werden

Patienten eingesetzt, deren metastasierte Brustkrebserkrankung auf mindestens eine endokrine Therapie einschließlich eines CDK4/6-Hemmers nicht angesprochen hat oder danach weiter fortgeschritten ist und die bestimmte Veränderungen (Mutationen) in einem Gen namens ESR1 aufweisen. Anders als Fulvestrant kann Elacestrant oral in Tablettenform eingenommen werden, was für Patientinnen und Patienten ein großer Vorteil ist. Weitere neue SERDs, die in Tablettenform eingenommen werden können, sind in der Entwicklung.

Auch bei Hormonrezeptor-positivem und HER2-positivem Brustkrebs können Tumorzellen Resistenzmechanismen sowohl gegen endokrine Therapien als auch gegen zielgerichtete Anti-HER2-Therapien wie Trastuzumab oder Pertuzumab entwickeln. Unter anderem konnte gezeigt werden, dass eine sogenannte PIK3CA-Mutation in den Genen der Tumorzellen dazu führen kann, dass sich die Zellen vermehrt teilen und

Studienablauf



N=4.300
Früher Brustkrebs
Hormonrezeptor-positiv
HER2-negativ

- Männer und Frauen
- Mittleres bis hohes Rückfallrisiko
- Abgeschlossene Operation
- 2-5 Jahre endokrine Standardtherapie abgeschlossen
- Keine Hinweise für erneute Erkrankung

R
1:1

Camizestrant 75 mg 1x1/d
+/- LHRH Agonist

5 Jahre

Tamoxifen oder Aromatasehemmer
+/- LHRH Agonist

schlechter auf Tumorthérapien und auch Chemotherapien ansprechen. Inzwischen wurden innovative Medikamente entwickelt und getestet, die hier zum Einsatz kommen könnten. Diese Medikamente werden PI3K-Hemmer genannt.

Sowohl SERDs als auch PI3K-Hemmer werden derzeit in zahlreichen Studien geprüft. Erste Studienergebnisse zeigen vielversprechende Wirksamkeitsergebnisse beim metastasierten Brustkrebs.

Im Folgenden werden drei derzeit laufende Studien mit den SERDs Giredestrant und Camizestrant bei Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium sowie über eine Studie für Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-positivem und HER2-positivem Brustkrebs mit PI3KCA-Mutation im Frühstadium vorgestellt. Interessierte können mit ihren behandelnden Ärztinnen und Ärzten besprechen, ob eine Studienteilnahme für sie infrage kommt.

CAMBRIA-1 Studie

Die CAMBRIA-1 Studie ist eine Studie der Phase III, die eine verlängerte endokrine Therapie mit dem oralen SERD Camizestrant im Vergleich zu einer endokrinen Standardtherapie untersucht. Die Studie soll klären, ob eine verlängerte endokrine Therapie mit Camizestrant gut verträglich und wirksamer ist als die derzeit verfügbaren, zugelassenen endokrinen Therapieoptionen. Dazu messen und vergleichen die ForscherInnen unter anderem, ob und wann erneut eine Krebserkrankung auftritt, sich der Tumor auf andere Organe ausbreitet, die Patientin oder der Patient verstirbt und welche Nebenwirkungen auftreten. Zudem werden störende Symptome wie Hitzewallungen oder Gelenkschmerzen sowie die Lebensqualität mittels Fragebögen erhoben.

An der Studie werden weltweit insgesamt 4.300 Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium teilnehmen, die die definitive Operation und Bestrahlung sowie mindestens zwei Jahre einer endokrinen Standardtherapie ohne Hinweise auf ein erneutes Wiederauftreten des Tumors abgeschlossen haben. Nach dem Zufallsprinzip (Randomisierung) wird entschieden, ob die endokrine Standardtherapie mit Tamoxifen oder einem Aromatase-

hemmer fortgesetzt wird oder ob auf das Studienmedikament Camizestrant gewechselt wird. Die Dauer der Studientherapie beträgt fünf Jahre.

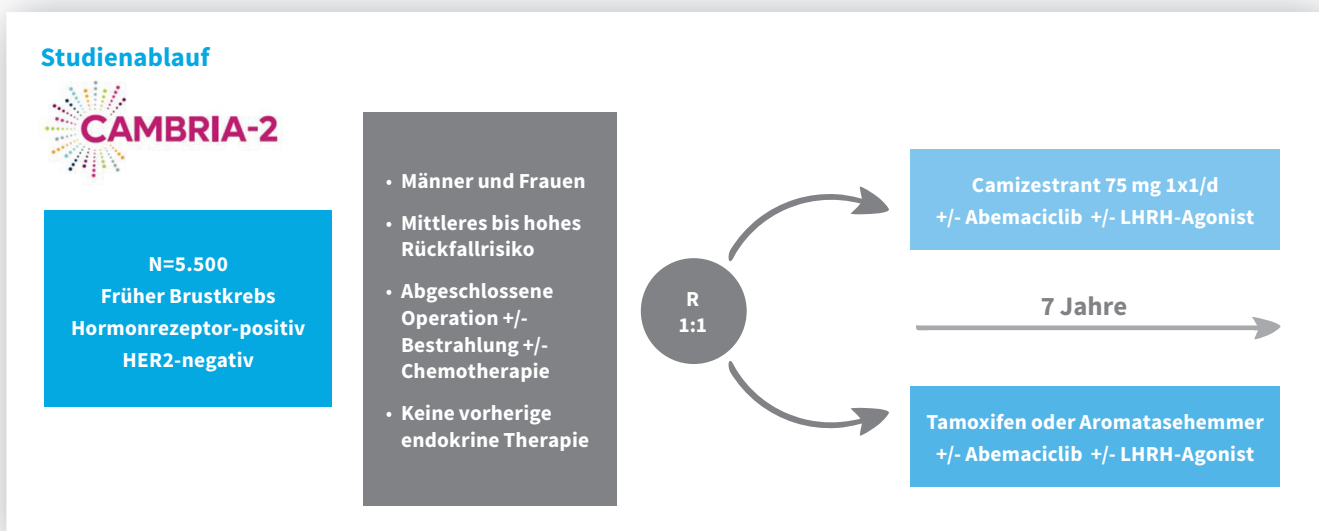
Männliche Teilnehmer sowie jene weiblichen Teilnehmerinnen, die noch nicht die Menopause durchlaufen haben und Camizestrant erhalten, müssen zudem einen LHRH-Agonisten erhalten, der verhindert, dass Östrogen in den Geschlechtsorganen produziert wird. In dem Studienarm mit Standardmedikation erhalten die Teilnehmer und Teilnehmerinnen nur dann einen LHRH-Agonisten, falls dies gemäß lokalen/nationalen Leitlinien nötig ist.

CAMBRIA-2 Studie

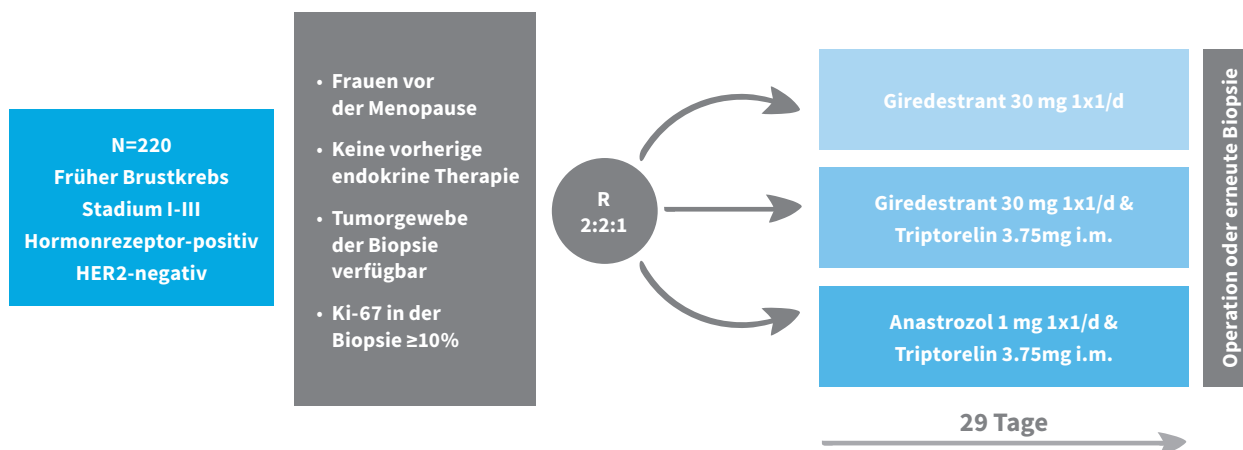
Die CAMBRIA-2 Studie ist ebenfalls eine Studie der Phase III zur Beurteilung der endokrinen Therapie mit dem oralen SERD Camizestrant im Vergleich zu einer endokrinen Standardtherapie. Auch diese Studie möchte herausfinden, ob die endokrine Therapie mit Camizestrant gut verträglich ist und besser wirkt als die derzeit verfügbaren und zugelassenen endokrinen Therapieoptionen. Der Hauptunterschied zum Studiendesign der CAMBRIA-1 Studie besteht darin, dass die Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativen Brustkrebs im Frühstadium bereits bei Beginn der endokrinen Therapie bei Erstdiagnose an der Studie teilnehmen und gleichzeitig auch den CDK4/6-Inhibitor Abemaciclib erhalten können, sofern dieses durch die behandelnde Klinik empfohlen wird.

An der Studie werden weltweit insgesamt 5.500 Patientinnen und Patienten teilnehmen. Nach dem Zufallsprinzip (Randomisierung) wird nach Abschluss der Operation, gegebenenfalls Bestrahlung und Chemotherapie entschieden, ob die endokrine Standardtherapie nach Standard erfolgt oder das Prüfmedikament Camizestrant gegeben wird.

Weibliche Teilnehmerinnen, die noch nicht die Menopause durchlaufen haben, müssen zusätzlich einen LHRH-Agonisten erhalten, der verhindert, dass Östrogen in den Geschlechtsorganen produziert wird. Bei Männern ist ein LHRH-Agonist in Kombination mit einem Aromatasehemmer und Camizestrant erforderlich.



Studienablauf PREcoopERA



PREcoopERA

Die PREcoopERA Studie ist eine sogenannte Window-of-Opportunity-(WOO)-Studie für Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die noch nicht die Menopause durchlaufen haben. Eine WOO-Studie ist eine spezielle Art der klinischen Forschung, die über einen kurzen Zeitraum durchgeführt wird.

PREcoopERA untersucht den oralen SERD Giredestrant, den LHRH-Agonisten Triptorelin und den Aromatasehemmer Anastrozol. Die Forschenden wollen herausfinden, welches Studienmedikament, beziehungsweise welche Kombination die Teilung und das Wachstum von Brustkrebszellen am besten stoppt. Dazu wird die Menge des Biomarkers Ki-67 in Brustkrebsproben vor und nach Therapie untersucht. Ki-67 ist ein Eiweiß, das von Zellen produziert wird, wenn sich diese teilen. Der Ki-67-Wert wird in der Brustkrebsbehandlung als Biomarker herangezogen, um zu messen, wie schnell die Krebserkrankung wächst. Brustkrebserkrankungen mit einem höheren Ki-67-Wert wachsen schneller und können eine schlechtere Prognose haben. In solchen Fällen können zusätzlich zur endokrinen Therapie andere Therapien wie zum Beispiel eine Chemotherapie empfohlen werden. Ein niedrigerer Ki-67-Wert ist mit einer besseren Prognose verbunden. In solchen Fällen kann eine alleinige endokrine Therapie empfohlen werden. Darüber hinaus können im Verlauf absinkende Ki-67-Werte zeigen, dass eine endokrine Therapie wirkt und gegebenenfalls daher auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann.

An der Studie werden weltweit insgesamt 200 Patientinnen vor der Menopause teilnehmen. Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs im Frühstadium mit einem Ki-67 von mehr als 10 Prozent, die noch keine Behandlung für ihren Brustkrebs erhalten haben, sind für PREcoopERA geeignet. Nach dem Zufallsprinzip (Randomisierung) wird entschieden, ob eine endokrine Therapie mit Giredestrant allein, mit Giredestrant plus Triptorelin oder mit Anastrozol plus Triptorelin erfolgt. Die Dauer der Studien-

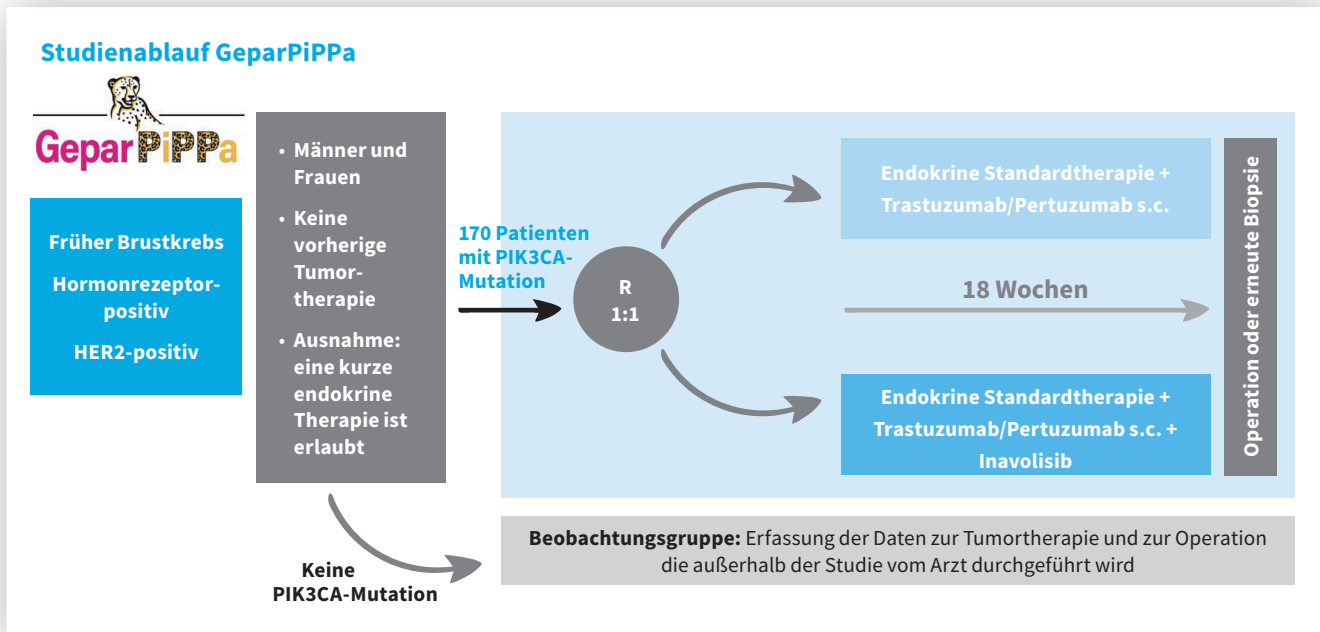
therapie beträgt circa vier Wochen. Nach Abschluss der Therapie erfolgt die Operation des Tumors oder eine erneute Biopsie, bei der die Wirkung der endokrinen Therapie auf das Wachstum durch erneute Bestimmung des Ki-67 untersucht wird. Zudem werden Änderungen von Hormonwerten im Blut und Nebenwirkungen untersucht.

GeparPiPPa Studie

Die GeparPiPPa Studie ist eine Studie der Phase II. Alle Patientinnen und Patienten erhalten eine Chemotherapie-freie neoadjuvante Therapie. Diese besteht aus einer endokrinen Standardtherapie in Kombination mit einer zielgerichteten Anti-HER2-Therapie (Trastuzumab und Pertuzumab), die als subkutane Injektion verabreicht wird. Infusionen sind also nicht vorgesehen. Der gemeinsame Einsatz von Trastuzumab und Pertuzumab gilt aktuell als Goldstandard in der neoadjuvanten Therapie bei HER2-positivem Brustkrebs, die Anwendung ist jedoch in der Standard-Situation außerhalb von Studien auf einen gemeinsamen Einsatz mit einer verpflichtenden Chemotherapie beschränkt.

Die Studie soll klären, ob die Zugabe des PI3K-Hemmers Inavolisib zu dieser Chemotherapie-freien Therapie das Tumoransprechen verbessert. Dazu wird erhoben und verglichen, bei wie vielen Patientinnen und Patienten sich der Tumor unter der Studientherapie vollständig zurückbildet.

An der Studie werden in Deutschland, Italien und Belgien insgesamt 170 Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor- und HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium und einer PIK3CA-Mutation im Tumor teilnehmen, die bisher noch keine Behandlung erhalten haben. Nach dem Zufallsprinzip (Randomisierung) wird entschieden, ob zu der endokrinen Standardtherapie in Kombination mit der Anti-HER2 Therapie zusätzlich Inavolisib eingenommen wird oder nicht. Die Dauer der Studientherapie beträgt circa 18 Wochen. Im Anschluss wird anhand der Operation oder einer erneuten Biopsie des Tumors das Tumoransprechen erhoben.



Patientinnen und Patienten, die für die Studie geeignet wären, aber keine Mutation im Tumorgewebe haben, können an einer Beobachtungsgruppe teilnehmen. Hier werden Daten zu der Brustkrebstherapie nach dem lokalen Behandlungsstandard, zu Details der Operation und zum therapiebedingten Tumoransprechen erhoben und ausgewertet.

Welche Vor- und Nachteile habe ich bei einer Teilnahme an einer klinischen Studie?

Eine Teilnahme an einer klinischen Studie kann sowohl Vor- als auch Nachteile haben. Einer der größten Vorteile ist die Chance für Teilnehmerinnen und Teilnehmer, frühzeitig Zugang zu innovativen und möglicherweise wirksameren oder verträglicheren Behandlungen zu erhalten. Dadurch besteht die Möglichkeit, von neuen Tumortherapien zu profitieren, die durch Studien in Zukunft möglicherweise zur Standardbehandlung werden könnten. Zudem profitieren Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer von einer intensiven medizinischen Betreuung. Sie werden im Rahmen von Studien nach einem festen Ablaufschema behandelt und regelmäßig von Ärztinnen und Ärzten untersucht und überwacht.

Allerdings ist es nicht garantiert, dass man das neue Medikament erhält, da in klinischen Studien zumeist verschiedene Gruppen gebildet werden, wobei einige Teilnehmende das neue Medikament erhalten und andere eine Standardbehandlung. Die zu prüfende Studientherapie kann sowohl besser, aber auch entgegen den Erwartungen weniger wirksam beziehungsweise schlechter verträglich sein als die Standardbehandlung.

Insgesamt leisten die Studienteilnehmenden einen wertvollen Beitrag zum medizinischen Fortschritt. Durch ihre Teilnahme tragen sie dazu bei, dass neue Therapien entwickelt und Standardtherapien verbessert werden können, was letztendlich vielen anderen Patientinnen und Patienten zugutekommt. •



Autorin

Sabine Seiler

GBG Forschungs GmbH

E-Mail: sabine.seiler@gbg.de



Kontakt

bei Fragen oder Interesse an einer der genannten Studien:

Korrespondenzadresse

GBG Forschungs GmbH

Dornhofstraße 10

63263 Neu-Isenburg

Tel.: +49 (0)6102-7480-0

E-Mail:

CAMBRIA-1 Studie: Camria@gbg.de

CAMBRIA-2 Studie: Azcambria-2@gbg.de

PREcoopERA Studie: PREcoopERA@gbg.de

GeparPiPPa: geparpippa@gbg.de