



IMpassion 130: Kombinationstherapie von nab-Paclitaxel und Atezolizumab beim metastasierten triple-negativen Mammakarzinom

Achim Wöckel

Frauenklinik, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland

Zusammenfassung zu Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al.: Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. N Engl J Med 2018;379:2108–2121.

Zusammenfassung

Patientinnen mit einem nicht kurativ behandelbaren, lokal fortgeschrittenen und metastasierten, triple-negativen (Hormon-Rezeptor-negativen und humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2 (HER2-) negativen) Mammakarzinom (TNBC) weisen eine schlechte Prognose auf. Eine Therapie mit Taxan- oder Anthrazyklin-Chemotherapie gilt bei fortgeschrittener Erkrankung als Standardtherapie. Bislang konnte keine zielgerichtete Therapie einen Vorteil beim Gesamtüberleben zeigen. Atezolizumab ist ein humanisierter Antikörper gegen PD-L1, der zu den Checkpoint-Inhibitoren zählt. Bisher ist Atezolizumab in der EU zur Behandlung des fortgeschrittenen Bronchialkarzinoms und des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms zugelassen. Nanopartikel-Albumin-gebundenes (nab-) Paclitaxel kann die antineoplas-

tische Aktivität von Atezolizumab optimieren, eine klinische Studie im Sinne eines prospektiv-randomisierten Vergleiches stand bislang aus.

In der IMpassion 130-Phase-III-Studie (ClinicalTrials.gov NCT02425891) erhielten 902 Patienten mit unbehandeltem, metastasiertem TNBC randomisiert (Verhältnis 1:1) entweder Atezolizumab plus nab-Paclitaxel oder Placebo plus nab-Paclitaxel. Die beiden primären Endpunkte waren progressionsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben.

Atezolizumab plus nab-Paclitaxel verlängerte das progressionsfreie Überleben von Patienten mit metastasiertem triple-negativem Brustkrebs in der Intention-to-treat-Population und insbesondere in der PD-L1-positiven Subgruppe.

© 2019 S. Karger GmbH, Freiburg

Transfer in die Praxis

Herausforderungen beim metastasierten triple-negativen Mammakarzinom

Triple negative Mammakarzinome (TNBC) weisen im Rahmen einer fortgeschrittenen Erkrankung die schlechteste Prognose unter allen tumorbiologischen Subtypen des Mammakarzinoms auf [1]. Eine alleinige Therapie mit Taxan- oder Anthrazyklin-Chemotherapie gilt bei fortgeschrittener Erkrankung als Standard [2, 3]. Das mediane Gesamtüberleben (OS) liegt bei bis zu 18 Monaten [4, 5]. Bislang konnte keine zielgerichtete Therapie einen Vorteil beim OS zeigen. Der Antikörper Bevacizumab ist außerhalb der USA in vielen Ländern zugelassen, auch für die Behandlung von metastasiertem TNBC (mTNBC) [6]. Neuere Ansätze untersuchen PARP-Inhibitoren bei Breast Cancer (BRCA) 1/2-mutiertem und humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2 (HER2-) negativem mTNBC [7].

Erste Phase-III-Studie mit Checkpoint-Inhibition beim metastasierten TNBC

In der IMpassion 130-Studie (902 Patientinnen mit metastasiertem oder inoperablem lokal fortgeschrittenem TNBC) wurde die Therapie mit dem Programmed-Death-Ligand-1 (PD-L1)-Inhibitor Atezolizumab plus Nanopartikel-Albumin-gebundenes (nab-) Paclitaxel gegenüber Placebo plus nab-Paclitaxel verglichen [8]. IMpassion 130 war dabei die erste Phase-III-Studie zum Nachweis eines möglichen Benefits einer Checkpoint-Inhibition bei mTNBC [9]. Die Applikation von Atezolizumab + nab-Paclitaxel (vs. Placebo + nab-Paclitaxel) führte dabei zu einem statistisch signifikanten Vorteil im progressionsfreien Überleben (PFS) in der Intention-to-treat (ITT)-Population und darunter insbesondere in der PD-L1-positiven (PD-L1+) Subgruppe (ITT: Hazard Ratio (HR) 0,80; 95%-Konfidenzintervall (KI) 0,69; 0,92 bzw. PD-L1+: HR 0,62; 95%-KI 0,49; 0,78). Bei einer ersten Interim-Analyse zum OS konnte eine klinisch relevante Verbesserung des OS unter Atezolizumab + nab-Paclitaxel in der PD-L1+-Population nachgewiesen werden (HR 0,62; 95%-KI 0,45; 0,86; mediane OS-Verbesserung von 15,5 auf 25,0 Monate). Die Anzahl der Ereignisse reichte dabei noch nicht für eine statistische Signifikanz aus. Zukünftige Analysen werden hier entsprechende Vorteile zeigen müssen, dennoch wecken diese ersten Analysen größere Erwartungen. Diese klinischen Daten wurden bereits zum Kongress der European Society for Medical Oncology (ESMO) 2018 in München präsentiert. Das Nebenwirkungsprofil war in beiden Gruppen vergleichbar und entsprach überwiegend dem der Chemotherapie mit nab-Paclitaxel. Periphere Neuropathien waren in der Interventionsgruppe geringfügig häufiger (Grad 3/4: 6% vs. 3%).

Prädiktive Biomarker für eine Effektivität von Atezolizumab

Ein weiterer Schwerpunkt der Datenanalyse lag ergänzend auf den zugehörigen prädiktiven Biomarkern der Studie, die nun aktuell auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS 2018) präsentiert wurden: Die vor der Therapie entnommenen Biopsien wurden zentral analysiert. PD-L1-Positivität galt bei einer PD-L1-Expression auf $\geq 1\%$ der Immunzellen (IC). PD-L1 wurde neben den IC auch auf den Tumorzellen bestimmt (VENTANA SP142 IHC Assay, Roche Diagnostics International AG, Rotkreuz, Schweiz). Zusätzlich wurden in der Interventions- und Kontrollgruppe intratumorale CD8+ T-Zellen (IHC Dako clone C8/144B, Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, CA, USA), tumorinfiltrierende Lymphozyten (TIL) im Stroma (Haematoxylin and eosin stain, H&E) und der BRCA1/2-Mutationsstatus (FoundationOne Assay, Foundation Medicine, Cambridge, MA, USA) bestimmt. In der Studie war die

PD-L1-Expression auf IC ein prädiktiver Biomarker zur Selektion von Patientinnen mit klinischem Benefit von Atezolizumab + nab-Paclitaxel bei First-line mTNBC. Vorteile für ein verlängertes PFS und OS zeigte sich nur bei Patientinnen mit PD-L1 $\geq 1\%$ der ICs (VENTANA SP142 IHC Assay). Keine Wirksamkeit zeigte sich bei Zugabe von Atezolizumab zur Chemotherapie in der PD-L1-negativen Subgruppe. Die PD-L1-Expression auf Tumorzellen lieferte zudem keine zusätzlichen Informationen. Es lag zudem nur eine geringe Prävalenz von PD-L1-Expression auf Tumorzellen vor, der Großteil dieser Tumoren exprimierte PD-L1 auch auf den IC, sodass zukünftig die Bestimmung auf den IC zielführend bei dieser Therapieauswahl sein dürfte. Zusätzlich waren CD8+ T-Zellen und Stroma-TILs in den Analysen mit einem klinischen Benefit der Anti-PD-L1/PD-1-Therapie assoziiert. Die PD-L1-IC-Expression war insgesamt jedoch der stärkste Prädiktor für ein klinisches Benefit, d.h. die Subgruppe mit Tumor-infiltrierenden IC (Stroma-TILs+) oder zytotoxischen T-Zellen (CD8+) hatte nur dann einen klinischen Benefit von Atezolizumab + nab-Paclitaxel, wenn im Tumorbereich auch die IC parallel PD-L1 exprimierten. Die PFS- und OS-Ergebnisse waren unabhängig vom BRCA1/2-Status konsistent.

Empfehlung

Bei Patientinnen mit neu diagnostiziertem, metastasiertem und inoperablem, lokal fortgeschrittenem TNBC sollte aufgrund dieser Daten zukünftig routinemäßig der PD-L1-Status auf den IC bestimmt werden, um zu ermitteln, ob sie von einer Therapie mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel profitieren könnten. Andere Biomarker spielen nur eine untergeordnete Rolle und zeigten bislang keinen alleinigen Stellenwert bei der Prädiktion.

Disclosure Statement

Hiermit erkläre ich, dass keine Interessenskonflikte in Bezug auf den vorliegenden Kommentar bestehen.

Literatur

- 1 Pegram MD, Zong Y, Yam C, et al.: Innovative strategies: targeting subtypes in metastatic breast cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2018; 38: 65–77.
- 2 Fehm T, Müller V: Systemic treatment of early and metastatic breast cancer. *Dtsch Med Wochenschr* 2018; 143: 1751–1754.
- 3 Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al.: 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4). *Ann Oncol* 2018; 29: 1634–1657.
- 4 Gobbi E, Ezzalfani M, Dieras V, et al.: Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *Eur J Cancer* 2018; 96: 17–24.
- 5 Yardley DA, Coleman R, Conte P, et al.: nab-Paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine versus gemcitabine plus carboplatin as first-line treatment of patients with triple-negative metastatic breast cancer: results from the tnAcity trial. *Ann Oncol* 2018; 29: 1763–1770.
- 6 Miles DW, Diéras V, Cortés J, et al.: First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients. *Ann Oncol* 2013; 24: 2773–2780.
- 7 Robert M, Patsouris A, Frenel JS, et al.: Emerging PARP inhibitors for treating breast cancer. *Expert Opin Emerg Drugs* 2018; 23: 211–221.
- 8 Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al.: IMpassion130 trial investigators. atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2108–2121.

Kontaktadresse: Univ.-Prof. Dr. Achim Wöckel, Frauenklinik, Universitätsklinikum Würzburg, Josef-Schneider-Straße 4, 97080 Würzburg, Woeckel_a@ukw.de