höheren Rate an Diarrhöen vergesellschaftet. Zu diesen Ergebnissen passen auch die Überlebensdaten der GeparQuinto-Studie. Das Überleben von Patientinnen, die Lapatinib neoadjuvant und dann Trastuzumab adjuvant für 12 Monate bekommen hatten, war dem Standardarm mit 12 Monaten Trastuzumab überlegen – jedoch bei kleinen Fallzahlen [Untch et al. ECC. 2015; Abstr 1801]. Möglicherweise hätte man aus translationalen Projekten, die im Rahmen neoadjuvanter Studien durchgeführt wurden, Informationen in die ALTTO-Studie übernehmen können, um die Patientinnen besser zu selektionieren, die von einer Kombination aus Trastuzumab plus Lapatinib profitieren. So hat z.B. Lisa Carey auf der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2013 von einer Analyse der CALGB-Studie 40601 berichtet [Carey L et al. ASCO. 2013; Abstr 500; Carey LA et al. J Clin Oncol. 2016; 34(6):542-9]. Es zeigte sich, dass die Rate pathologischer Komplettremissionen (pCR) in der mittels Multigenuntersuchung (hier das Research-Based PAM 50) identifizierten sogenannten „HER2-enriched“-Gruppe nach Lapatinib/Trastuzumab 89% versus 80% nach Trastuzumab betrug. Die „HER2-enriched“-Gruppe macht etwa gut die Hälfte der Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-

negativen Karzinom und etwa knapp 20% der Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven Karzinom aus.

Fazit

Der Standard für die Adjuvant bei Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs ist im Jahr 2016 eine Anthrazyklin/Taxan-haltige Chemotherapie mit paralleler Gabe von Trastuzumab – und einer Gesamtdauer der Trastuzumab-Behandlung von 1 Jahr. „Megastudien“ in der adjuvanten Situation mit über 8.000 Patientinnen dürften in Zukunft vor dem Hintergrund der ALTTO-Studie nur noch schwer realisierbar sein. Viel besser ist es, neoadjuvante Studienkonzepte mit intelligentem Design aufzulegen. So zeigte sich in der Neosphere-Studie mit relativ wenigen Patientinnen ein deutlicher Vorteil durch die Addition von Trastuzumab plus Pertuzumab zu Docetaxel bei Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs, die neoadjuvant behandelt wurden [Gianni L et al. Lancet Oncol. 2012; 13(1):25-32]. Dies hat zur Zulassung dieser doppelten HER2-Blockade in der neoadjuvanten Therapie der Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom geführt und wird auch in der Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) mit einem + empfohlen. Ähnli-

ches könnten die Daten der GeparSepto Studie bewirken [Untch M et al. Lancet Oncol. 2016; 17(3):345-56]. In der randomisierten Phase-III-Studie war nabPaclitaxel gegenüber wöchentlichem Paclitaxel in der neoadjuvanten Therapie bei Mammakarzinompatientinnen deutlich überlegen. Die pCR-Rate war signifikant höher unter nabPaclitaxel (38 vs. 29%; $p = 0,00065$). Bei Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom war die pCR-Rate unter nabPaclitaxel sogar um 20% absolut höher als unter dem klassischen Paclitaxel. Aufgrund dieser Daten wurde die neoadjuvante Therapie mit nabPaclitaxel in der AGO-Leitlinie 2016 bei Patientinnen mit einem triple-negativen Mammakarzinom mit einem + versehen. Auf Basis solcher Daten werden zunehmend auch Zulassungen bei den Arzneimittelbehörden durchgeführt.

Prof. Dr. med. Michael Untch

Chefarzt der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe und Leiter des Interdisziplinären Brustzentrums, HELIOS Klinikum Berlin-Buch
michael.untch@helios-kliniken.de

© Thomas Oberländer/HELIOS Kliniken

Brustkrebs: EPO-Skepsis bestätigt

In Studien fanden sich Hinweise auf ein schlechteres Therapieergebnis und ein kürzeres Überleben unter der Anämie-Therapie mit Epoetin alfa (EPO) bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen, die Daten waren aber nicht konsistent.

In einer offenen Nichtunterlegenheitsstudie wurde der Einfluss von EPO zur Anämie-Therapie auf klinische Endpunkte bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs untersucht. Alle 2.098 Frauen hatten unter einer Erst- oder Zweitlinientherapie einen Hämoglobin-Abfall auf $\leq 11,0$ g/dl entwickelt. Randomisiert erhielten sie EPO oder die beste verfügbare Standardtherapie. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) nach Progressfeststellung durch den betreuenden Arzt. Es ergab sich ein medianes PFS von 7,4 Monaten in beiden Gruppen (Hazard Ratio [HR] 1,089, 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,988–

1,200). Damit wurde die obere 95%-Grenze von 1,15 überschritten, die für eine Nichtunterlegenheit definiert worden war. Die Begutachtung durch ein unabhängiges Gremium ergab in beiden Gruppen ein PFS von 7,6 Monaten. Hier wurde die obere Grenze der Nichtunterlegenheit knapp nicht überschritten (HR 1,028, 95%-KI 0,922–1,146). Das mediane Gesamtüberleben nach 1.337 eingetretenen Todesfällen lag in der EPO-Gruppe bei 17,2 und in der Vergleichsgruppe bei 17,4 Monaten (HR 1,057, 95%-KI 0,949–1,177). Bis zum Tumorprogress vergingen in beiden Gruppen median 7,5 Monate (HR 1,094, 95%-KI 0,991–1,209). Die Ge-

samtansprechrate war vergleichbar (50 vs. 51% in der Kontrollgruppe; Odds Ratio 0,950, 95%-KI 0,799–1,130). Eine Erythrozytenkonzentrat-Transfusion erfolgte in der EPO-Gruppe seltener als in der Kontrollgruppe (5,8 vs. 11,4%; $p < 0,001$), thrombotische Gefäßverschlüsse entwickelten 2,8 versus 1,4% ($p = 0,038$).

Fazit: Das von Studienärzten dokumentierte PFS entsprach nicht dem definierten Kriterium der Nichtunterlegenheit. Auch wenn dieses bei der unabhängigen Prüfung knapp erreicht wurde, empfehlen die Forscher für Brustkrebspatientinnen mit chemotherapiebedingter Anämie bevorzugt die Erythrozytenkonzentrat-Transfusion. *Friederike Klein*

Leyland-Jones B et al. A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase III Study of Epoetin Alfa Versus Best Standard of Care in Anemic Patients With Metastatic Breast Cancer Receiving Standard Chemotherapy. J Clin Oncol. 2016; 34(11):1197-207.

© autobus/fotolia.com