

## Ernüchternde Langzeitdaten zu Taxanen beim Mammakarzinom

Taxane gehören zum Standard in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms, doch Langzeitdaten gibt es nur wenige. Nun liegt das 10-Jahres-Follow-up für eine Phase-III-Studie vor, das einige Überraschungen liefert.

In der randomisierten Phase-III-Studie BIG-2-98 der Breast International Group wurde untersucht, inwieweit die Zugabe von Docetaxel die Ergebnisse einer Anthrazyklin-basierten adjuvanten Chemotherapie bei Frauen mit nodal positivem Brustkrebs verbessern kann. Von 1998 bis 2001 wurden insgesamt 2.887 Patientinnen in einem 2×2-Design vier Behandlungsarmen zugeordnet:

- Arm 1: sequenzielle Kontrolle: Doxorubicin → klassisches CMF-Regime (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil),
- Arm 2: zeitgleiche Kontrolle: Doxorubicin plus Cyclophosphamid → CMF,
- Arm 3: sequenzielles Docetaxel: Doxorubicin → Docetaxel → CMF,
- Arm 4: zeitgleiches Docetaxel: Doxorubicin plus Docetaxel → CMF.

Primärer Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben, das sich nach 5 Jahren durch sequenzielles (nicht durch zeitgleiches) Docetaxel verbessert hatte. Nach medianen 10,1 Jahren nun hatte die Zugabe von Docetaxel krankheitsfreies und Gesamtüberleben nicht signifikant verbessert (Hazard Ratio [HR] 0,91;  $p = 0,16$  bzw. 0,88;  $p = 0,11$ ). Auch sequenzielles Docetaxel brachte im Vergleich zum sequenziellen Kontrollarm keinen Vorteil (HR 0,86;  $p = 0,10$ ).

Bei Östrogenrezeptor(ER)-positiven Tumoren mit hoher Ki67-Expression ( $\geq 14\%$ ) verlängerte Docetaxel das 10-Jahres-Gesamtüberleben um 5,4 Prozentpunkte ( $p = 0,03$ ). In einer multivariaten Analyse zeigte sich ein Trend zu verbessertem krankheitsfreiem und Gesamtüberleben bei ER-positiven Patientinnen mit hohem Ki67, die Docetaxel erhalten hatten (HR 0,79;  $p = 0,05$  sowie HR 0,76;  $p = 0,06$ ).

Der prognostische Wert von Ki67 wird durch eine gepoolte Analyse gestützt, in die drei weitere randomisierte Studien eingingen und wo sich ein Benefit von Taxanen bei hoch proliferativen, aber nicht bei niedrig proliferativen ER-positiven Tumoren zeigte ( $p = 0,01$ ).

Fazit: Die Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens mit sequenziellem Docetaxel ist nach zehn Jahren nicht mehr zu beobachten. Eine exploratorische Analyse lässt allerdings einen Nutzen bei Patientinnen mit hochproliferativen, ER-positiven Tumoren vermuten.

Christina Berndt

Sonnenblick A et al. Final 10-year results of the Breast International Group 2–98 phase III trial and the role of Ki67 in predicting benefit of adjuvant docetaxel in patients with oestrogen receptor positive breast cancer. *Eur J Cancer*. 2015;51(12):1481-9.

## Östrogenrezeptor-Analyse bei Brustkrebs

Der Wechsel von Tamoxifen zum Aromataseinhibitor Exemestan kann Patientinnen mit Brustkrebs, der Östrogenrezeptor (ER)  $\alpha$  exprimiert, einen Überlebensvorteil bieten. Aber welchen Einfluss hat ein positiver ER $\beta$ 1- oder ER $\beta$ 2-Status? Die Frage war Gegenstand einer retrospektiven Analyse.

Die Intergroup Exemestane Study (IES) aus dem Jahr 2004 belegte, dass der Wechsel von adjuvanten Tamoxifen zu Exemestan nach zwei bis drei Jahren einen Überlebensvorteil bieten kann. Unklar ist, ob alle Patientinnen gleichermaßen profitieren. Ein guter Prädiktor für das Ansprechen auf eine adjuvante endokrine Therapie ist der Subtyp  $\alpha$  des Östrogenrezeptors (ER $\alpha$ ), die Rolle der ER $\beta$ 1- und ER $\beta$ 2-Subtypen hingegen ist völlig unklar – vor allem bei ER $\alpha$ -positiven Tumoren. Mit der PathIES-Studie wollte man das prognostische und prädiktive Potential der ER $\beta$ 1- und ER $\beta$ 2-Expression beim primären Mammakarzinom prüfen. Für 1.256 Patientinnen (27% der IES-Population)

war die ER $\beta$ 1- und ER $\beta$ 2-Expression verfügbar. Diese wurden bei einem medianen IHC (immunohistochemischen) Score dichotomisiert: Demnach galten ein ER $\beta$ 1-Status von  $\geq 191$  und ein ER $\beta$ 2-Status von  $\geq 164$  als hoch. Weder ER $\beta$ 1 noch ER $\beta$ 2 waren in der gesamten Kohorte mit dem krankheitsfreien (DFS) oder dem Gesamtüberleben (OS) assoziiert. Bei Patientinnen, die kontinuierlich Tamoxifen erhielten, war eine hohe ER $\beta$ 1-Expression im Vergleich mit einer niedrigen allerdings mit einem besseren DFS verbunden (Hazard Ratio [HR] 0,38;  $p = 0,001$ ). In der Niedrig-ER $\beta$ 1-Subgruppe war dagegen das krankheitsfreie Überleben unter Exemestan länger (HR 0,40;  $p = 0,01$ ). Für

die ER $\beta$ 2-Expression wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gefunden.

Fazit: Patientinnen, deren primäre Mammakarzinome ER $\alpha$  exprimieren, profitieren offenbar nur dann von einem Switch von Tamoxifen zu Exemestan, wenn zugleich die ER $\beta$ 1-Expression niedrig ist. Bei hoher ER $\beta$ 1-Expression scheint dagegen nach zwei- bis dreijähriger Tamoxifen-Therapie ein Wechsel zu Exemestan günstig zu sein. Offenbar sensitiviert ER $\beta$ 1 Zellen für Tamoxifen; doch die mechanistischen Gründe sind unklar. ER $\beta$ 2 hatte in dieser Studie keinerlei Einfluss auf das Überleben. Bevor die Ergebnisse eine bessere Selektion postmenopausaler Patientinnen für eine adjuvante endokrine Therapie ermöglichen, ist allerdings noch eine unabhängige Validierung nötig.

Christina Berndt

Speirs V et al. Prognostic and predictive value of ER $\beta$ 1 and ER $\beta$ 2 in the Intergroup Exemestane Study (IES)—first results from PathIES. *Ann Oncol*. 2015;26(9):1890-7.