

Frühes Mammakarzinom

Adjuvante Chemotherapie oft entbehrlich

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Wird mit Hilfe eines 21-Gen-Expressionstests bei Frauen mit frühem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom ohne axilläre Lymphknoten ein mittlerer Recurrence-Score (RS) von 11–25 gefunden, kann auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden. Dies ergab die Phase-III-Studie TAILORx, die bei der Plenarsitzung während des 2018 ASCO Annual Meeting am 3. Juni 2018 in Chicago vorgestellt und parallel im New England Journal of Medicine publiziert wurde.

Vor knapp 30 Jahren wurde erstmals gezeigt, dass eine adjuvante Chemotherapie das Rezidivrisiko bei Hormonrezeptor-positivem (HR+), Lymphknoten-negativen (LK-) Mammakarzinom senkt. Aufgrund der vorliegenden Daten schlussfolgerte im Jahr 2001 ein Consensus-Panel der National Institutes of Health (NIH), dass für die Mehrzahl der Frauen mit lokalem Mammakarzinom unabhängig vom Lymphknoten-, Menopausen- und Rezeptorstatus eine

adjuvante Chemotherapie empfohlen werden kann. Allerdings wird damit die Mehrzahl der Patienten unnötig mit Chemotherapeutika behandelt. Mit dem 21-Gen-Expressionstest (Oncotype DX) steht seit mehr als zehn Jahren ein Tool zur Verfügung, mit dem bei Frauen mit Mammakarzinom, das HR+, HER2-negativ und Lymphknoten(LK)-negativ ist, der wahrscheinliche Nutzen einer Chemotherapie und das Risiko eines Fernrezidivs in den ersten zehn Jah-

ren nach Diagnose erfasst werden kann. Der 21-Gen-Expressionstest liefert einen Recurrence-Score (RS), der zwischen 0 und 100 liegt. Als die TAILORx-Studie (Trial assigning individualized options for treatment) geplant wurde, gab es zwei prospektive Studien zum Test, sein prognostischer Wert wurde in der B14-Studie mit Tamoxifen nachgewiesen. Frauen mit niedrigem RS unter 18, die adjuvant Tamoxifen über fünf Jahre erhielten, hatten ein sehr niedriges Rezidivrisiko, nach zehn Jahren waren bei 93,2 % keine Fernmetastasen aufgetreten. In der B20-Studie konnte gezeigt werden, dass der Test prädiktiv ist. Bei hohem RS ≥ 31 war der Nutzen der Chemotherapie hoch.

TAILORx – Nutzen bei mittlerem RS

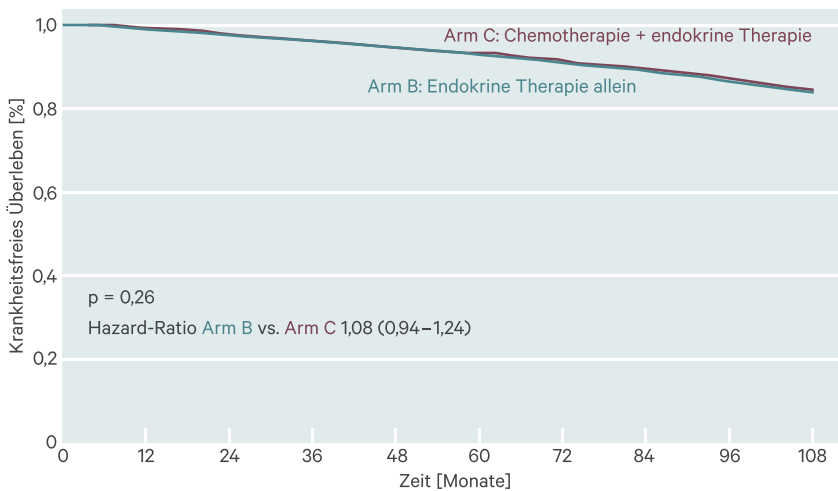
Für die Mehrzahl der Frauen mit einem RS im mittleren Bereich war jedoch bislang der Nutzen der Chemotherapie unklar. Dies wurde nun in der prospektiven TAILORx-Studie untersucht, in die zwischen April 2006 und Oktober 2010 über 10 253 Frauen mit HR+, HER2- und LK-negativem Mammakarzinom im Alter zwischen 18 und 75 Jahren aufgenommen wurden. Die Verteilung des RS bei den 9 719 auswertbaren Patientinnen war wie folgt:

- 6 711 (69 %) mittlerer RS von 11–25
- 1 619 (17 %) RS ≤ 10
- 1 389 (14 %) RS ≥ 26

Patienten mit RS 11–25 erhielten randomisiert adjuvant eine

- endokrine Therapie allein (n = 3 399, Arm B) oder
- endokrine Therapie plus Chemotherapie (n = 3 312, Arm C).

Geprüft wurde auf Nichtunterlegenheit der beiden Therapieregime in der Wirkung auf das invasive krankheitsfreie Überleben (IDFS). Frauen mit RS 0–10 (n = 1 629) erhielten eine endokrine Therapie (Arm A), Patientinnen mit RS 26–100 (n = 1 389) eine



Patienten unter Risiko							
Arm C: Chemotherapie + endokrine Therapie							
3312	3204	3104	2993	2849	2645	2335	1781
Arm B: Endokrine Therapie allein							
3399	3293	3194	3081	2953	2741	2431	1859

Abb. 1. TAILORx-Studie: Primärer Endpunkt invasives krankheitsfreies Überleben (IDFS) bei Patienten mit einem RS zwischen 11 und 25 bei Behandlung mit endokriner Therapie allein oder mit endokriner Therapie plus Chemotherapie [nach Sparano et al. 2018]

endokrine Therapie plus Chemotherapie (Arm D).

Die Patientinnen im randomisierten Teil der Studie (RS 11–25) waren im Median 55 Jahre alt, 33 % waren nicht älter als 50 Jahre. 74 % waren nach klinischen Kriterien der Niedrigrisiko- und 26 % der Hochrisiko-Gruppe zuzuordnen. Häufigste Chemotherapie waren Docetaxel/Cyclophosphamid (56 %) und Anthracyclin-haltige Regime (36 %). Postmenopausale Frauen erhielten meist einen Aromatasehemmer (91 %), prämenopausale Frauen wurden mit Tamoxifen oder Tamoxifen gefolgt von Aromatasehemmer behandelt, 13 % wurden ovariell supprimiert.

Endokrine Therapie allein war nicht unterlegen

Der primäre Endpunkt wurde nach 836 IDFS-Ereignissen nach 7,5 Jahren im Median in der ITT-Population analysiert. Die endokrine Therapie war in der Wirkung auf das IDFS der Kombinationsbehandlung nicht unterlegen (Hazard-Ratio [HR] 1,08; $p=0,26$), damit war der primäre Endpunkt erreicht (Abb. 1). Beide Therapien waren auch in der Wirkung auf ein Fernrezidiv (HR 1,10; $p=0,48$), auf das rezidivfreie Intervall (HR 1,11; $p=0,33$) und auf das Gesamtüberleben (HR 0,99; $p=0,89$) ähnlich

wirksam. Die Neun-Jahres-Ereignisraten in den randomisierten Armen B versus C waren ähnlich

- für das krankheitsfreie Überleben (83,3 % vs. 84,3 %),
- die Freiheit von Fernmetastasen (94,5 % vs. 95,0 %) und das
- Gesamtüberleben (93,9 % vs. 93,8 %).

In Arm A (RS bis 10) waren 97 % nach neun Jahren ohne Fernmetastasen, in Arm D (RS ab 26) war es bei 13 % zu einem Rezidiv gekommen. Nicht vorgeplante explorative Analysen in den randomisierten Gruppen ergaben eine Interaktion zwischen Alter und RS. Jüngere Frauen bis zu einem Alter von 50 Jahren und einem RS von 16–25 hatten einen gewissen Nutzen von der Chemotherapie. Aufgrund der Studienergebnisse empfahlen die Autoren einen Verzicht auf Chemotherapie bei Frauen

- älter als 50 Jahre mit HR+, HER2-, LK-negativem Mammakarzinom und einem RS zwischen 0 und 25,
- bis zu einem Alter von 50 Jahren mit HR+, HER2-, LK-negativem Mammakarzinom und einem RS zwischen 0 und 15.

TAILORx in der Diskussion

„Das Hormonrezeptor-positive, HER2-negative und LK-negative Mammakarzinom ist reif für Deeska-

lationsstrategien, um den Einsatz der Chemotherapie rational zu reduzieren“, betonte Prof. Dr. Lisa A. Carey, University of North Carolina Lineberger Comprehensive Cancer Center, Chapel Hill, als Diskutantin der Studie in der Plenarsitzung. „TAILORx bestätigt das exzellente Ergebnis ohne Chemotherapie bei sehr niedrigem RS und unterstützt nun das Weglassen der Chemotherapie bei Erkrankungen ohne Lymphknotenbefall mit einem RS bis zu 25.“ TAILORx habe Patienten mit klinisch niedrigem Risiko eingeschlossen. Unklar sei, was mit Patienten im Stadium II und III sei. Carey bedauerte auch, dass es für Frauen mit HER2-positiven oder mit dreifach negativen Tumoren bislang keine entsprechenden Tests gibt.

Quellen

- Sparano JA, et al. TAILORx: Phase-III-trial of chemotherapeutic therapy versus endocrine therapy alone in hormone receptor-positive, HER2-negative, node-negative breast cancer and an intermediate prognosis 21-gene recurrence score. 2018 ASCO Annual Meeting, Chicago, 1. bis 5. Juni 2018, Abstract LBA1. <https://meetinglibrary.asco.org/record/161490/abstract>.
- Sparano JA, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:111–21.



Unser Newsblog: Pharmakotherapie



Unsere Redakteurin Dr. Tanja SauBele bloggt für Sie: Auf <https://pharmakotherapie.blog> stellen wir Ihnen aktuelle Informationen aus den Bereichen Medizin & Pharmazie zusammen – kostenlos, unabhängig und ohne Registrierung nutzbar.

