

werden sollten (L+T vs. T und T→L vs. T), musste $p \leq 0,025$ erreicht werden, um einen signifikanten Unterschied postulieren zu können. Nach einem medianen Follow-up von 4,5 Jahren waren die Raten an krankheitsfreiem Überleben in den drei Armen so gut wie gleich, nämlich 86% unter T, 88% unter L+T und 87% unter T→L ($p=0,048$ für L+T vs. T; $p=0,044$ für T→L vs. T). Im Vergleich zum T-Arm kam es aber in den beiden Kombinationsarmen zu deutlich mehr Nebenwirkungen, unter anderem zu Diarrhö (75% vs. 20%), Hautausschlag (55% vs. 20%) und Leberproblemen (23% vs. 16%).

Eine weitere bemerkenswerte Erkenntnis dieser Studie war, dass die Raten an schwerer Kardiotoxizität sehr gering waren. In den vergangenen Jahren sind viele Ärzte aus Angst vor der Kardiotoxizität der Anthracycline dazu übergegangen, entsprechende Patientinnen anstatt mit Anthracyclinen wie Doxorubin mit der Kombination aus Docetaxel, Carboplatin und Trastuzumab zu

behandeln, obwohl Anthracyclin-Chemotherapien viel umfangreicher erforscht waren. In der ALTTO-Studie betrug nun die Rate an kongestiver Herzinsuffizienz weniger als 1%, obwohl 95% der Frauen Anthracyclin-haltige Chemotherapien bekommen hatten. Somit haben die Daten dieser Studie auch zeigen können, dass eine Anthracyclin-haltige Chemotherapie gefolgt von Trastuzumab bei Frauen mit frühem HER2-positivem Brustkrebs sicher ist.

Mehr Fragen als Antworten

Die Ergebnisse dieser Studie waren insofern überraschend und durchaus auch enttäuschend für die Studienleiter, als die Ergebnisse der neoadjuvanten Schwesterstudie NeoALTO gezeigt hatten, dass die Kombination aus Lapatinib und Trastuzumab die Rate an Patienten mit komplettem pathologischem Ansprechen verdoppeln konnte. Das heißt, die duale Therapie, die zu einer erhöhten Ansprechrate an den Tumoren führt, erzielt – in der adjuvanten Therapie

gegeben – keine besseren Langzeitergebnisse. Die ALTTO-Studie wird somit, so waren sich die Autoren und Diskutant Dr. Sledge einig, die Studiendesigns aller künftiger Studien zum frühen Brustkrebs beeinflussen, da das komplette Ansprechen (CR) offensichtlich nicht uneingeschränkt als Surrogatparameter für eine gute Prognose dienen kann, wie bisher oft postuliert wurde.

Auch können die Ergebnisse von Studien aus verschiedenen Settings (neoadjuvant/adjuvant) offensichtlich nicht automatisch vom einen zum anderen übernommen werden.

Literatur

1. Piccart-Gebhart MJ, et al. First results from the phase III ALTTO trial (BIG 2-06; NCCTG [Alliance] N063D) comparing one year of anti-HER2 therapy with lapatinib alone (L), trastuzumab alone (T), their sequence (T→L), or their combination (T+L) in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl 5):Abstr. LBA4.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

HER2-positiver Brustkrebs

Höhere Ansprechraten in der Neoadjuvanz mit Bevacizumab

Ein histopathologisch komplettes Ansprechen (pCR) auf eine neoadjuvante Behandlung deutet bei Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs auf eine bessere Prognose hin. Offensichtlich können diese Ansprechraten durch ein Hinzufügen von Bevacizumab noch gesteigert werden. Entsprechende Daten wurden während des amerikanischen Krebskongresses im Mai 2014 vorgestellt.

Neoadjuvante Trastuzumab-haltige Chemotherapie-Protokolle führen bei HER2-positivem Brustkrebs im neoadjuvanten Setting zu Ansprechraten von etwa 50%. Sowohl präklinische als auch klinische Daten haben schon belegt, dass die Kombination aus dem Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab und dem Angiogeneseinhibitor Bevacizumab synergistisch wirkt. In der AVATAXHER-Stu-

die sollte nun überprüft werden, inwieweit die Ansprechraten gesteigert werden können, wenn Bevacizumab einer neoadjuvanten Chemotherapie aus Trastuzumab und Docetaxel hinzugefügt wird [1]. Hierfür wurden Patientinnen ausgewählt, bei denen eine bildgebende Untersuchung nach dem ersten Docetaxel-Trastuzumab-Zyklus ein geringes Ansprechen erwarten ließ.

Das Studiendesign

Patientinnen in einem frühen Stadium von HER2-positivem Brustkrebs (T2/T3), bei denen eine konservative Operation geplant war, bekamen zunächst zwei dreiwöchentliche Zyklen aus zuerst 8 mg/kg Trastuzumab, dann 6 mg/kg Trastuzumab plus 100 mg/m² Docetaxel. Diejenigen, die bereits beim PET (Positronen-Emissions-Tomographie)-Vergleich nach dem ersten Zyklus eine mehr als 70%ige Abweichung im SUV (Kasten) aufwiesen, erhielten vier weitere Zyklen Trastuzumab/Docetaxel. Dieser Studienarm wurde als Standardarm definiert. Die übrigen Patientinnen, bei denen die erste Chemotherapie zu weniger als einer 70%igen Änderung des SUV geführt hatte, wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten im Weiteren entweder vier Zyklen Trastuzumab/Docetaxel plus 15 mg/kg Bevacizumab (Arm A) oder

Standardized Uptake Value (SUV)

SUV = Aktivitätskonzentration [kBq/g] * Patientengewicht [g] / applizierte Aktivität [kBq]

Der SUV wird in der Positronen-Emissions-Tomographie verwendet, um die relative Aufnahme eines Markers, beispielsweise Fluorodesoxyglucose, in das Gewebe darzustellen.

Er beschreibt das Verhältnis der in der Region of Interest gemessenen Aktivitätskonzentration zur applizierten Menge des Markers unter Berücksichtigung des Zerfalls des Markers, des Patientengewichts und verschiedener Geräteparameter. So erhält man vergleichbare normierte Werte zur Aktivitätsverteilung.

Der SUV ermöglicht die Quantifizierung von Bereichen mit gesteigerter Aufnahme des Markers und dient so dazu, das Ansprechen auf eine Krebstherapie abzuschätzen. In gesundem Gewebe, was einer homogenen Verteilung des Markers entspricht, beträgt der SUV 1, in Tumoren, die den Markers anreichern, treten Werte von bis zu 20 auf.

Da der SUV vielen Einflussfaktoren unterliegt und somit stark schwankt, wird er in der Regel nicht zur Diagnose, sondern zur Überwachung der Therapie und zur Kontrolle des Krankheitsverlaufs genutzt [1].

nur Trastuzumab/Docetaxel (Arm B). Alle drei Gruppen erhielten vor der Operation noch einen Zyklus mit Trastuzumab allein. Als primärer Endpunkt der Studie galt die Rate an histopathologischer Komplettremission (pCR) nach den Chevallier-Kriterien, bestimmt von einem zentralen Komitee.

PET-Daten zur Optimierung der neoadjuvanten Therapie nutzen

Von insgesamt 142 Patientinnen wurden 69 im Standardarm behandelt,

48 im Arm A und 25 im Arm B. Bei den Patientinnen, die auf die erste Chemotherapie nur mit einer geringen Abnahme des SUV reagiert hatten und dann in der Neoadjuvanz unter Zusatz von Bevacizumab weiter behandelt worden waren, kam es zu einer Verbesserung des Ansprechens: So erreichten in Arm A 21 Patientinnen (43,8%) eine histopathologische Komplett-Remission, in Arm B dagegen nur sechs Patientinnen (24,0%). Im Standardarm waren es 37 Patientinnen (53,6%) (Abb. 1).

Eine konservative Operation erfolgte bei 84,8% im Standardarm, im Vergleich zu 67,4% in Arm A und 62,5% in Arm B. Alle geplanten Zyklen konnten im Standardarm bei 88,4% der Patientinnen durchgeführt werden, aber nur bei 70,8% in Arm A und in Arm B bei 88,0% der Patientinnen. Bezüglich der Nebenwirkungen gab es die größten Unterschiede in den drei Armen bei Neutropenien: So traten Neutropenien der Grade 3/4 bei 4,5% der Patientinnen im Standardarm, bei 12,8% in Arm A und bei 8,0% in Arm B auf. Zu kardialen Vorfällen kam es nicht.

Somit resümierte der Studienleiter Bruno Coudert, Paris, dass ein Hinzufügen von Bevacizumab zur Trastuzumab/Docetaxel-Therapie mit akzeptabler Toxizität möglich ist. Eine frühzeitige Kontrolle mittels PET könne sehr hilfreich dafür sein, die neoadjuvante Therapie bei Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs in dem Sinne zu optimieren, dass bei wenig Veränderung im PET der neoadjuvanten Therapie Bevacizumab hinzugefügt werde. Diskutant Robert Mackey, Alberta, würdigte zwar einerseits die interes-

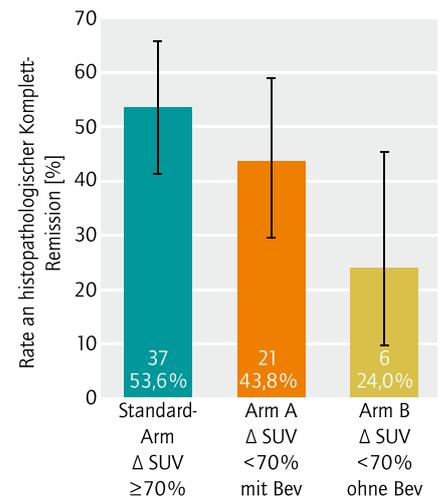


Abb. 1. Histopathologische Komplett-Remission

santen Ergebnisse dieser Studie, wies aber darauf hin, dass mit diesen noch keine Aussage zum krankheitsfreien und Gesamtüberleben gemacht werden könne.

Quelle

Coudert BP, et al. AVATAXHER: An open-label, randomized, multicenter study investigating the addition of bevacizumab (B) to neoadjuvant trastuzumab (T) plus docetaxel (D) in patients with early stage HER2-positive breast cancer (HER2+ BC) stratified according to PET change after one therapy cycle. J Clin Oncol 2014;32(Suppl 5):Abstr. 507.

Literatur

1. Kinahan PE, Fletcher JW. PET/CT Standardized Uptake Values (SUVs) in Clinical Practice and Assessing Response to Therapy. Semin Ultrasound CT MR. 2010 December;31:496-505. doi:10.1053/j.sult.2010.10.001.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen