

## Welcher Frau mit Brustkrebs kann man eine Chemotherapie ersparen?

# Oncotype DX hilft bei der Entscheidung

**CHICAGO – Die Ergebnisse der TAILORx-Studie wurden am ASCO mit Spannung erwartet. Die gute Nachricht für Frauen mit Brustkrebs: Mit dem Oncotype-Genexpressionstest können Ärzte jetzt noch klarer sagen, wem sie die Chemotherapie ersparen können. Einige Fragen bleiben aber noch offen.**

Die TAILORx-Studie ist eine der grössten Brustkrebsstudien, 10 253 Patientinnen schloss die Forschergruppe um den Onkologen **Joseph Sparano** vom Monte Fiore Medical Center in New York ein.<sup>1,2</sup> Alle hatten HR-positive und HER2-negative Tumoren, die sich noch nicht in die axillären Lymphknoten ausgebreitet hatten. Bei allen Frauen wurde am Tumormaterial ein Test durchgeführt, Oncotype DX Breast Recurrence Score, der die Aktivität von 21 Genen misst. Das Ergebnis liegt zwischen 0 und 100 Punkten: Je höher der Wert ist, desto grösser die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs.

Bisher war klar: Bei einem Wert unter 18 braucht die Frau in der Regel keine Chemotherapie, und bei einem Wert über 30 ist dringend dazu zu raten. Unsicher waren sich Gynäkologen und Onkologen aber im Zwischenbereich. «Weil die bisherigen Marker – etwa die Tumorgrosse oder wie schnell der Tumor wächst – den zusätzlichen Nutzen einer Chemotherapie nicht genau abschätzen konnten, gingen manche Kollegen lieber auf Nummer sicher und empfahlen dann meist doch eine Chemotherapie», sagte **Professor Dr. Daniel Fink**, Direktor der Gynäkologischen Klinik am UniversitätsSpital Zürich, gegenüber *Medical Tribune Onkologie & Hämatologie*. Diese Lücke schliesst jetzt TAILORx.

Die 6711 Patientinnen mit einem für die Studie neu definierten Wert zwischen 11 und 25 bekamen entweder nur die standardmässige Hor-



Mit dem Genexpressionstest liessen sich in der TAILORx-Studie Chemotherapien bei HR-positiven und HER2-negativen Brustkrebs ohne Lymphknotenbefall vermeiden.

Foto: istock

montherapie oder eine Kombination aus Hormon- und Chemotherapie. Die Behandlung hatte den gleichen Effekt: Nach neun Jahren war in beiden Gruppen bei mehr als 80 % der Krebs nicht wiedergekommen und ähnlich viele Frauen lebten noch, nämlich mehr als 93%. Auch das Risiko für Fernmetastasen unterschied sich nicht. «Jetzt können wir zahlreiche Frauen mit einem Oncotype-Test im Graubereich beruhigen, dass sie keine Chemo brauchen», sagte Prof. Fink. «Bisher mussten wir das immer anhand von herkömmlichen Markern sagen, was mit einer gewissen Unsicherheit verbunden war.»

### Triple-negative und HER2-positive brauchen Chemo

«Bei den Triple-negativen und den HER2-positiven Tumoren wissen wir, dass die eher aggressiver wachsen und auf jeden Fall eine Chemotherapie und die HER2-positiven zusätzlich den Antikörper Trastuzumab benötigen», sagt Prof. Fink. «Wir hatten aber oft Schwierigkeiten, die Prognose der hormonabhängigen Tumore einzuschätzen.» Denn einige von ihnen wachsen auch aggressiv und benötigen eine Chemotherapie zusätzlich zur Hor-

monbehandlung, die anderen verhielten sich so gutartig, dass die Hormontherapie reichte. Als Hilfe zogen die Ärzte den Proliferationsmarker Ki-67 heran. Ein Ki-67 < 10 % steht für eine bessere Prognose (Luminal A); allerdings gibt es auch fließende Grenzen, die eine genaue Einteilung bei manchen Patientinnen schwierig machen.

«Die Unterscheidung ist schön und gut, aber auf Ki-67 kann man sich oft nicht verlassen», sagte **Professor Dr. Michael Lux**, stellvertretender Direktor der Frauenklinik an der Universität Erlangen, gegenüber dieser Zeitung. «In jedem dritten Fall bekommen verschiedene Untersucher ein anderes Ergebnis.» Dies Problem umgeht man mit dem Genexpressionstest, denn mit dem wird die Aktivität der Gene gemessen, die dann letztendlich bestimmen, ob die Marker in oder auf den Krebszellen gebildet werden.

Die TAILORx-Studie helfe einen grossen Schritt weiter, habe aber ein grosses Manko, sagt **Professor Dr. Christoph Rochlitz**, Chefarzt Onkologie am UniversitätsSpital Basel gegenüber dieser Zeitung. «Die Studie wurde so aufgebaut, dass wir jetzt zwar sagen können, wer eine Chemotherapie braucht

und wer nicht. Wir wissen aber auch jetzt kaum mehr darüber, bei welchen Frauen der Oncotype-Test überhaupt nötig ist. Ich fürchte, die grosse Popularität der Studie führt zu einer Überbenutzung des Tests.» Er hätte es besser gefunden, wenn man in der Studie die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie auf der Basis der klassischen Marker mit der Entscheidung aufgrund des Ergebnisses beim Genest verglichen hätte. Auch dass die Firma andere Grenzwerte gewählt habe, führe zu Verwirrung, da alle früheren Studien den «Graubereich» zwischen 18 und 30 definiert hatten und nicht zwischen 11 und 25. «Der Bereich zwischen 26 und 30 ist damit schwierig einzuschätzen, aber nach jetzigem Stand würde ich in diesen Fällen nach wie vor eher zu einer Chemo raten», so Prof. Rochlitz. Unklar bleibe aber, welche Frauen mit hormonsensiblen nodal-positiven Mammakarzinom eine Chemo brauchen, sagt Prof. Fink, «denn die TAILORx-Studie hat ja nur Patientinnen mit nodal-negativer Erkrankung eingeschlossen.»

### Besseres Gewissen für den Onkologen

«Man kann das nicht pauschal sagen, aber der Test hat zumindest immer dann Sinn, wenn uns irgendetwas biologisch merkwürdig vorkommt», sagt Prof. Rochlitz. So zum Beispiel bei einem Tumor mit Hormonrezeptoren – was prinzipiell eigentlich für einen geringeren Zusatznutzen einer Chemotherapie spricht – aber mit einem hohen Ki-67 von 30% und G3-Zellen, was auf ein schnelleres Wachstum und aggressive Tumorzellen deutet. Während man früher in so einem Fall eher zu einer Chemotherapie riet, könne man jetzt bei einem Oncotype-Wert unter 25 eher darauf verzichten, denn dann sei der Tumor wohl offenbar doch nicht so aggressiv, wie die herkömmlichen Marker suggerieren, sagt Prof.

Rochlitz. «Ich habe jetzt ein viel besseres Gewissen, einer solchen Frau dann nicht zu einer Chemo zu raten.»

Man dürfe den Test aber nicht als «heiligen Gral» sehen. Er ist nur ein Teilchen in unserem Entscheidungs-Puzzle. Abgesehen davon darf und muss die Frau natürlich immer mitentscheiden. «Ich bespreche vorher mit der Patientin, wie sie sich entscheiden würde. Will sie partout keine Chemo, braucht man natürlich auch keinen Oncotype.» Kein Test kann ausserdem hundertprozentig genau vorhersagen, ob die Frau durch die Chemotherapie eine bessere Prognose haben oder gar geheilt werden wird.

Prof. Lux kritisierte, dass oftmals nur auf den Nutzen einer Chemotherapie geschaut und die Nebenwirkungen viel zu wenig berücksichtigt würden, die viele Frauen sehr belasten. Verzichtet man auf die Chemotherapie vermeidet man nicht nur unnötige Nebenwirkungen, sondern auch unnötige Kosten, wie er kürzlich ausgerechnet hat.<sup>3</sup> Bei 20 000 Frauen, bei denen eine Therapieentscheidung aufgrund von Oncotype getroffen und gegebenenfalls eine Chemotherapie vermieden wurde, sparte das 5,9 Millionen Euro pro Jahr und 253 Millionen Euro, wenn man indirekte Kosten wie den Arbeitsausfall wegen Nebenwirkungen durch die Chemotherapie mit einberechnet. «Wir dürfen keine Überbehandlung mit Chemotherapie akzeptieren, nur damit man ja keine Patientin verpasst, die vielleicht doch von der Behandlung profitieren würde», sagt Prof. Lux. «Damit schaden wir nicht nur den Frauen, sondern auch dem Gesundheitssystem.»

Dr. Felicitas Witte

1. <https://meetinglibrary.asco.org/record/161490/abstract>
2. Sparano JA et al. N Engl J Med, online 3.6.2018
3. Lux MP et al. The Breast 2018; 37: 89–98.

## IMPACT-Studie

### Zielgerichtete Therapie bei refraktären soliden Tumoren

**CHICAGO – Die IMPACT-Studie untersuchte den Einfluss von zielgerichteten Therapien sowie das Langzeit-Follow-up von Patienten mit refraktären Krebserkrankungen auf Grundlage von Phase-I-Studien. Hierbei wurden Patienten unter einer auf ihr molekulares Profil abgestimmten zielgerichteten Therapie (MTT) und Patienten mit nicht-abgestimmter zielgerichteter Therapie (NMT) verglichen.**

Mit einer abgestimmten zielgerichteten Therapie mit RET- und MEK/RAF-Inhibitoren war das Outcome überlegen: 10,4% der Patienten der MTT-Gruppe waren nach 38 Monaten noch am Leben vs. 4% in der NMT-Gruppe. Das Gesamtüberleben (OS) erreichte in der MTT-Gruppe nach 38 Monaten ein Plateau. Molekulare Alterationen im PI3K-Signalweg waren im Vergleich zu anderen Alterationen prädiktiv für ein kürzeres OS.

Von 3.743 Patienten, die getestet wurden, hatten 1.307  $\geq$  1 Alteration und erhielten eine Therapie (MTT: 711, NMT: 596): Das mediane Alter lag bei 57 Jahren, etwa 39% waren Männer. Die mediane Anzahl von vorangegangenen Therapien lag bei 4. Die häufigsten Tumoren in der Studie waren gastrointestinale (24,2%), gynäkologische (19,4%), Brust (13,5%), Melanom (11,9%) und Lunge (8,7%). Zielgerichtete Therapien gegen

MEK/RAF- und RET-Signalwege korrelierten mit höheren Raten kompletter Remission/partieller Remission/stabiler Erkrankung  $\geq$  6 Monate, progressionsfreiem Überleben und OS im Vergleich zu anderen zielgerichteten Signalwegen, wie z.B. PI3K-Signalweg, Tyrosinkinase-Signalwege, Hormongesteuerte-Signalwege u.v.m. (alle p-Werte < 0,001). Ein Plateau im OS wurde nach 38 Monaten erreicht: 74 von 711 Patienten (10,4%) bei MTT (max. 10,7 Jahre) vs. 24 von 596 Patienten (4%) in der NMT-Gruppe (max. 6 Jahre) waren am Leben (p < 0,0001).

In der MTT-Gruppe waren folgende Faktoren ausschlaggebend für ein längeres PFS: Keine Altera-

tion im PI3K-Signalweg (p<0,001), keine Lebermetastasen (p<0,001), ECOG-Performance-Status (PS) < 2 (p=0,006), normale LDH (p<0,001) und Albumin-Werte (p=0,01) sowie keine Monotherapie (p=0,02). Faktoren, die ein längeres OS vorhersagten, waren: Keine Alteration im PI3K-Signalweg (p<0,001), keine Lebermetastasen (p<0,001), PS < 2 (p<0,001), normales LDH (p<0,001) und Albumin (p=0,001) sowie normale PLT-Werte (p=0,03). red

Tsimberidou AM et al. Precision medicine: Clinical outcomes including long-term survival according to the pathway targeted and treatment period—The IMPACT study. 2018 ASCO Annual Meeting; June 4, 2018; LBA2553

