

## Früher Brustkrebs bei Hochrisikopatientinnen

### Signifikante Verzögerung der Krankheitsprogression unter neoadjuvanten nab-Paclitaxel

**Neue Daten zum Langzeitüberleben bei Risikopatientinnen mit Brustkrebs in der Frühphase zeigen, dass die wöchentliche Gabe von nab-Paclitaxel (Abraxane®), gefolgt von Epirubicin/Cyclophosphamid, die Krankheitsprogression signifikant verzögert - verglichen mit der Gabe des herkömmlichen lösungsmittelbasierten Paclitaxel. Dies ergab jetzt die Analyse der Überlebensdaten der GeparSepto-Studie, welche die Therapie mit beiden Paclitaxelformulierungen in der neoadjuvanten Chemotherapie miteinander verglich.**

Durch die Formulierung als nab-Paclitaxel (= Paclitaxel in Albumin-Nanopartikel gebunden; nanoparticle albumin bound paclitaxel) entsteht eine verbesserte Pharmakokinetik gegenüber dem herkömmlichen lösungsmittelgebundenen (solvent-based) Paclitaxel. Durch die Anwendung des nab-Paclitaxel wird gleichzeitig eine bessere Wirkung bei verringertem Nebenwirkungspotenzial erwartet.

Die GeparSepto-Studie hatte in ersten Ergebnissen bereits gezeigt, dass die neoadjuvante Substitution des Paclitaxel (P) durch nab-Paclitaxel (nP) (jeweils gefolgt von Epirubicin/Cyclophosphamid; EC) die Rate des pathologischen kompletten Ansprechens (pCR) erhöht – von 29% (unter P) auf 38% (unter nP) ( $p < 0,001$ ) (1). Dabei wurde ein ausgeprägtes pCR bei Patientinnen mit triple-negativen Tumoren erreicht (26% vs. 48% = P vs. nP; OR:  $p < 0,001$ ).

Allerdings blieb ungeklärt, ob sich das bessere Ansprechen auch in einem Überlebensvorteil niederschlägt. Die Analyse zum Langzeitüberleben der 1206 Hochrisikopatientinnen wurde nun auf dem SABCS vorgestellt (2).

#### Phase-III-Studie mit über 1200 Patientinnen

In der randomisierten Phase-III-Studie GeparSepto wurden die Daten von 1206 unbehandelten Patientinnen mit frühem Brustkrebs, aber hohem Rezidivrisiko ausgewertet. Eingeschlossen wurden solche mit histologisch bestätigten uni- oder bilateralen cT2- und cT4d-Tumoren, aber ohne klinisch relevanten kardiovaskulären oder weiteren Komorbiditäten.

Sie erhielten entweder

- nab-Paclitaxel (150 mg/m<sup>2</sup>) oder
- Paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>)

wöchentlich während 12 Wochen, gefolgt von Epirubicin (alle 3 Wochen während 12 Wochen). HER2-positive Frauen erhielten zudem Trastuzumab und Pertuzumab alle drei Wochen während der neoadjuvanten Therapie. Die nP-Dosis wurde nach Ergebnissen einer Zwischenanalyse zur Sicherheit auf 125 mg/m<sup>2</sup> reduziert, nachdem 464 Patientinnen rekrutiert worden waren.

Neben dem primären Endpunkt, dem kompletten pathologischen Ansprechen (pCR), gehörten zu den sekundären Endpunkten das invasive krankheitsfreie Überleben (IDFS), das metastasenfremde Überleben (DDFS), das Gesamtüberleben (OS) und Lebensqualität vor allem bezüglich Neurotoxizität. Die Analyse zum IDFS wurde nach 248 Ereignissen begonnen.

#### Resultate: im sekundären Endpunkt ein signifikanter Vorteil

Die Studie fand nun ein signifikant höheres krankheitsfreies Überleben (IDFS) unter dem nP-Regime verglichen mit der Kontrollgruppe (unter P) (Hazard Ratio = 0,69, 95%-KI: 0,54–0,89;  $p = 0,0044$ ). Nach 3 Jahren lebten 87,1% der Frauen unter dem nP-Regime (vs. 80,7% in der Kontrollgruppe), nach 4 Jahren waren es 83,5% (vs. 76,2%). Der Therapieeffekt wurde in allen vorbestimmten Subgruppen (triple-negativen, Hormonezeptorpositiven und HER2-negativen Tumoren) gefunden. Bei den triple-negativen Tumoren ( $n = 276$ ) waren die DFS-Raten

83,1% (vs. 73,4%) nach 3 Jahren und 78,7% (vs. 68,6%) nach 4 Jahren.

Bezüglich des Gesamtüberlebens wurde bisher noch kein Unterschied gefunden, allerdings sind die Daten auch noch nicht «reif» (da eine grosse Zahl der Frauen zum Analysezeitpunkt lebten). Erwartungsgemäss hatten Patienten mit hohem Ansprechen (pCR) ein besseres DFS; Patienten ohne ein pCR profitierten signifikant besser vom nP-Regime.

Eine Neutropenie von Grad 3 und 4 wurde unter nP bei 23% gefunden, dagegen bei 38% unter dem P-Regime. Eine periphere sensorische Neuropathie war häufiger unter nP, trat aber deutlich weniger unter der niedrigeren nP-Dosis auf (8% vs. 15%) auf.

Insgesamt klagten 23% der Patientinnen über mindestens eine schwere Nebenwirkung, 26% unter dem nP- und 21% unter dem P-Regime (3). ■

Bärbel Hirrlé

#### Referenzen:

1. Untch M et al.: Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto-GBG 69): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(3): 345–356.
2. Schneeweiss A et al.: Survival analysis of the prospectively randomized phase III GeparSepto trial comparing neoadjuvant chemotherapy with weekly nab-paclitaxel with solvent-based paclitaxel followed by anthracycline/cyclophosphamide for patients with early breast cancer – GBG69. SABCS 2017; abstract #GBG69.
3. Medienmitteilung: <http://www.gbg.de/wAssets/docs/press/2017-GeparSepto-Press-Release-SABCS.pdf> sowie <http://www.gbg.de/wAssets/docs/press/2017-GeparSepto-Presentation-SABCS.pdf>.