

## Everolimus-Kombination verlängert das PFS

**Stark vorbehandelte Frauen mit fortgeschrittenem, HER2-positivem Brustkrebs profitieren nach Trastuzumab-Resistenz von der Zugabe des mTOR-Hemmers Everolimus zur Kombination Trastuzumab/Vinorelbine. Die finalen Resultate der nun publizierten BOLERO-3-Studie zeigten ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS).**

*Review aus Lancet Oncology*

Die Krankheitsprogression bei Frauen mit HER2-positivem Brustkrebs unter Trastuzumabtherapie könnte mit der Aktivierung des PI3K/Akt/mTOR-intrazellulären Signalwegs zusammenhängen. In der BOLERO-3-Studie prüften die Studienärzte, ob die Zugabe des mTOR-Hemmers Everolimus (Afinitor®) zu Trastuzumab die Sensitivität auf Trastuzumab wiederherzustellen vermag.

Die randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Phase-III-Studie hatte zwischen 2009 und 2012 569 Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs eingeschlossen, die Taxan-vorbehandelt und Trastuzumab-resistent waren. An 159 Zentren weltweit wurden die Patientinnen 1:1 randomisiert, entweder für Everolimus

5 mg/Tag (n = 284) oder Plazebo (n = 285) plus jeweils wöchentlich Vinorelbine 25 mg/m<sup>2</sup> i.v. und Trastuzumab 2 mg/kg i.v. nach einer Dosis von 4 mg/kg in 3-Wochen-Zyklen. Primärer Endpunkt war das PFS; zu den sekundären Endpunkten gehörten Gesamtüberleben, objektive Ansprechrates, Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes und Sicherheit.

### **22% Risikoverminderung für Krankheitsprogression**

Beim medianen Follow-up zum Analysezeitpunkt von 20,2 Monaten (15,0–27,1) betrug das mittlere PFS 7 Monate (95%-KI: 6,74–8,18) in der Everolimusgruppe (versus 5,78 Monate in der Plazebogruppe) (Hazard Ratio 0,78 [95%-KI:

0,65–0,95]; p = 0,0067). Die Daten für das Gesamtüberleben liegen noch nicht vor, da viele Patientinnen zum Publikationszeitpunkt noch lebten.

Die häufigsten Grad-3- bis -4-Nebenwirkungen waren Neutropenie (73% vs. 62%), Leukopenie (38% vs. 29%), Anämie (19% vs. 6%), febrile Neutropenie (16% vs. 4%), Stomatitis (13% vs. 1%) und Fatigue (12% vs. 4%). Schwere Nebenwirkungen bestanden bei 42% der Patientinnen in der Everolimus- und bei 20% in der Plazebogruppe.

Nach Interpretation der Studienärzte zeigt die Studie, dass der mTOR-Hemmer einen deutlichen Effekt bei stark vorbehandeltem HER2-positivem, fortgeschrittenem Brustkrebs hat. Für die Einschätzung dieser Therapieoption sei allerdings das Nebenwirkungsprofil zu beachten. ■

hir

Quelle:

André F et al.: Everolimus for women with trastuzumab-resistant, HER2-positive, advanced breast cancer (BOLERO-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2014; 5 (6): 592–600.