

Fortgeschrittener Brustkrebs/Postmenopause

HER2-Blockade in der Erst- und Zweitlinientherapie

In der zielgerichteten Therapie bei HER2-positivem, fortgeschrittenem Mammakarzinom hat die Gabe von Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) auch in der Erstlinientherapie sich als sinnvoll erwiesen. Auch die doppelte HER2-Blockade mit Lapatinib, Trastuzumab plus Aromatasehemmer ist effektiv für eine Subgruppe mit weniger aggressiven Tumoren.

Reicht T-DM1 als Monotherapie?

Die Phase-III-Studie MARIANNE (1), konzipiert, um drei gegen HER2 gerichtete Therapieschemen bei nicht vorbehandelten Patientinnen mit fortgeschrittenem, HER2-positivem Brustkrebs zu beurteilen, wurde in diesem Jahr mit finalen Daten zum Gesamtüberleben (OS) präsentiert: Die Studie untersuchte randomisiert in drei Studienarmen in der Erstlinientherapie:

- Trastuzumab (Herceptin®) + Docetaxel (oder Paclitaxel) («HT»; n = 365)
- T-DM1 (Kadcyla®) + Plazebo («T-DM1»; n = 367),
- T-DM1 + Pertuzumab («T-DM1 + P»; n = 363).

Die primäre Analyse hatte ein ähnliches PFS und OS in allen drei Studiengruppen gezeigt; damit wurde der von einem unabhängigen Überprüfungsgremium beurteilte Endpunkt der «Nichtunterlegenheit» erreicht. Nach einem mittleren Follow-up von 54 Monaten (512 Todesfälle) wurde ein medianes OS von 50,9 respektive 53,7 respektive 51,8 Monaten (unter «HT», «T-DM1» und «T-DM1 + P») erreicht. Eine Subanalyse von HT-behandelten Frauen, die T-DM1 und/oder Pertuzumab nach Krankheitsprogression erhalten hatten (n = 85), fand ähnliche Ergebnisse. Es bestanden aber deutlich weniger Nebenwirkungen von Grad 3 und höher unter dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat T-DM1. Studienleiterin Edith Perez, San Francisco, und ihre Kollegen sehen in T-DM1 eine effektive und verträgliche Alternative in der Erstlinientherapie bei HER2-positivem, fortgeschrittenem Brustkrebs.

T-DM1 nach Pertuzumab-Vorbehandlung

Pertuzumab in der Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel wurde für die Erstlinientherapie in dieser Situation zu-

gelassen – aber bisher ist wenig bekannt, wie T-DM1 bei Patientinnen wirkt, die mit Pertuzumab vorbehandelt wurden.

Dr. med. Ander Urruticoechea, San Sebastian/Spanien, erläuterte die exploratorischen Wirksamkeitsergebnisse aus zwei Phase-III-Studien (CLEOPATRA und PHEREXA) unter Therapie mit T-DM1 nach Vorbehandlung mit der Pertuzumabkombination.

CLEOPATRA (n = 408) untersuchte die Gabe von Trastuzumab/Docetaxel/Pertuzumab versus Trastuzumab/Docetaxel/Plazebo bei Frauen, die zuvor keine anti-HER2- oder Chemotherapie erhalten hatten. PHEREXA prüfte Trastuzumab/Capecitabine mit und ohne Pertuzumab bei Patientinnen, deren Krankheit fortschritt unter/nach vorheriger Trastuzumabtherapie. 32 respektive 43 Frauen in den Studien erhielten nach Krankheitsprogression T-DM1.

Die mittlere Therapiedauer betrug 7,1 und 4,2 Monate. Bezüglich OS zeigt sich ein klarer klinischer Nutzen der T-DM1-Gabe nach der Pertuzumabvorbehandlung (HR = 0,62 bzw. HR = 0,53).

Doppelte HER2-Blockade mit Lapatinib/Trastuzumab

Bei HER2-positiven, hormonrezeptorpositiven (HR+), fortgeschrittenen Brusttumoren postmenopausaler Frauen hat sich die Kombination aus zielgerichteter HER2-Blockade und Aromatasehemmer als sehr wirksam erwiesen: Zwei Studien zeigten ein mindestens verdoppeltes medianes PFS von 4,8 (vs. 2,4) Monaten (Studie TAnDEM) respektive 8,2 (vs. 3,0) Monaten (Studie EGF30008). Die Studienärzte wollten prüfen, ob sich die doppelte HER2-Blockade lohnt.

Die beim ASCO 2017 präsentierte Studie ALTERNATIVE prüfte Wirksamkeit und Sicherheit der dualen gegenüber der

einfachen HER2-Blockade – Lapatinib (L) + Trastuzumab (T+L) versus Trastuzumab (T) versus Lapatinib (L), begleitet jeweils mit Aromatasehemmer-(AI-)Therapie. 369 Frauen mit progredienter Erkrankung wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert für die Behandlung mit Trastuzumab/Lapatinib plus AI, Trastuzumab plus AI oder Lapatinib plus AI. Primärer Endpunkt war die Überlegenheit des PFS unter L plus T gegenüber T allein.

Die finalen PFS wurden analysiert nach 137 Ereignissen. William John Gradishar, Chicago, stellte die Ergebnisse vor: Der primäre Endpunkt wurde erreicht.

Das mediane PFS unter L+T (vs. T) betrug 11 (vs. 5,7) Monate mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,62 (95%-KI: 0,45–0,88). Der Nutzen der dualen HER2-Blockade wurde in allen Subgruppen gefunden. Das mediane PFS unter L (vs. T) betrug 8,3 (vs. 5,7) Monate (HR = 0,71). Die objektive Ansprechrate betrug unter L+T, T und L war 32%, 14% und 19%.

Die Daten zum Gesamtüberleben sind noch nicht «reif» aufgrund der langen Überlebensdauer der Patientinnen. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören unter L+T, T und L Diarrhö (69%, 9%, 51%), Hautreaktionen (Rash: 36%, 2%, 28%) und Nausea (22%, 9%, 22%).

Die Studienärzte bewerten bei HER2- und HR-positivem, fortgeschrittenem Brustkrebs die doppelte HER2-Blockade mit der Lapatinib/Trastuzumab/Aromatasehemmer-Kombination als deutlich effektiver als die einfache HER2-Blockade; vor allem bei wenig aggressiver Krankheit, bei der auf eine weitere Chemotherapie verzichtet werden kann. ■

hir

Referenzen:

1. Perez EA et al.: Phase III, randomized study of first-line trastuzumab emtansine (T-DM1) ± pertuzumab (P) vs. trastuzumab + taxane (HT) treatment of HER2-positive MBC: Final overall survival (OS) and safety from MARIANNE. ASCO Annual Meeting 2017; #1003.
2. Urruticoechea A et al.: Efficacy of trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (pts) with HER2+ metastatic breast cancer (MBC) previously treated with pertuzumab (P). ASCO Annual Meeting 2017; #1023.
3. Gradishar WJ et al.: Phase III study of lapatinib (L) plus trastuzumab (T) and aromatase inhibitor (AI) vs T+AI vs L+AI in postmenopausal women (PMW) with HER2+, HR+ metastatic breast cancer (MBC): ALTERNATIVE. ASCO Annual Meeting 2017; #1004.