

Fortgeschrittener Brustkrebs/Postmenopause

HER2-Blockade in der Erst- und Zweitlinientherapie

In der zielgerichteten Therapie bei HER2-positivem, fortgeschrittenem Mammakarzinom hat sich die Gabe von Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) auch in der Erstlinientherapie 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 Therapieschemata 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 Armen in der Erstlinientherapie:

- ▲ Trastuzumab (Herceptin®) + Docetaxel (oder Paclitaxel) («HT»; n = 365)
- ▲ T-DM1 (Kadcyla®) + Plazebo («T-DM1»; n = 367)
- ▲ T-DM1 + Pertuzumab (Perjeta®) («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 erhielten (n = 85), fand ähnliche Ergebnisse. Es bestanden aber deutlich weniger Nebenwirkungen von Grad 3 und höher unter dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat T-DM1. Die 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 bei HER2-positivem Brustkrebs zugelassen – aber bis jetzt ist wenig bekannt, wie T-DM1 bei Patientinnen wirkt, die mit Pertuzumab vorbehandelt wurden.

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

CLEOPATRA (n = 408) untersuchte die Gabe von Trastuzumab/Docetaxel/Per-

tuzumab versus Trastuzumab/Docetaxel/Plazebo bei Frauen, die zuvor keine Anti-HER2- oder Chemotherapie erhalten hatten. PHEREXA (n = 228) prüfte Trastuzumab/Capecitabin mit und ohne Pertuzumab bei Patientinnen, deren Krankheit unter/nach vorheriger Trastuzumab-Therapie fortschritt. 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 Pertuzumab-Vorbehandlung (HRn = 0,62 bzw. HRn = 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)

Tabelle:

Überlebensdaten zweier Phase-III-Studien mit und ohne Trastuzumab-Emtansin (T-DM1; Kadcyla®) - jeweils nach Vorbehandlung ohne oder mit Pertuzumab/Trastuzumab/Docetaxel (adaptiert nach [2])

	ohne T-DM1	mit T-DM1
CLEOPATRA-Studie		
Trastuzumab/Docetaxel + Plazebo; n =	362	34
medianes OS; (Monate) (95%-KI)	39,6 (35-47)	46,2 (34-57)
Hazard Ratio (95%-KI)		0,93 (0,58-1,49)
Trastuzumab/Docetaxel + Pertuzumab, n =	376	32
Medianes OS; (Monate) (95%-KI)	61,4 (49-NR; nicht erreicht)	nicht erreicht (49-NR)
Hazard Ratio (95%-KI)		0,62 (0,33-1,14)
PHEREXA-Studie		
Trastuzumab/Capecitabin, n =	179	39
medianes OS; (Monate) (95%-KI)	23,7 (20-29)	40,1 (31-57)
Hazard Ratio (95%-KI)		0,45 (0,26-0,81)
Trastuzumab/Capecitabin/Pertuzumab, n =	185	43
medianes OS; (Monate) (95%-KI)	32,8 (28-39)	38,3 (43-NR)
Hazard Ratio (95%-KI)		0,53 (0,30-0,94)

NR = nicht erreicht; da ein Teil der Patienten überlebt hat.

Monaten (Studie EGF30008). Die Studienärzte wollten prüfen, ob sich die doppelte HER2-Blockade lohnt.

Die beim «ASCO 2017» präsentierte Studie ALTERNATIVE prüfte die Wirksamkeit und Sicherheit der dualen gegenüber der einfachen HER2-Blockade – Lapatinib (L) + Trastuzumab (T+L) versus Trastuzumab (T) versus Lapatinib (L), begleitet jeweils von 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+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 (HRn = 0,71). Die objektive Ansprechrate unter L+T, T und L betrug 32%, 14%, and 19%.

Die Daten zum Gesamtüberleben sind aufgrund der langen Überlebensdauer der Patientinnen noch nicht «reif». 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 die doppelte HER2-Blockade als deutlich effektiver als die einfache HER2-Blockade; vor allem bei wenig aggressiver Krankheit. ■

Bärbel Hirrle

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.