

HER2-positives Mammakarzinom im Frühstadium**Adjuvante HER2-Blockade: Standardstrategien erscheinen sinnvoll**

Beim HER2-positiven, frühen Brustkrebs werden Optimierungsversuche mit Kombinationstherapien für Hochrisikopatientinnen unternommen; allerdings zeigen die aktuellen Studien zur Intensivierung nicht den gewünschten Nutzen. Die adjuvante Gabe von T-DM1 anstelle von Trastuzumab bei neoadjuvanter Vortherapie erweist sich dagegen als vorteilhaft.

KATHERINE-Studie mit adjuvantischem T-DM1

Die adjuvante Gabe von T-DM1 wurde in der KATHERINE-Studie bei Patientinnen mit residualem, invasivem, HER2-positivem Mammakarzinom nach neoadjuvanter Therapie (Trastuzumab + Taxan ± Anthrazyklin) versus Trastuzumab geprüft und eine Halbierung des Risikos für einen invasiven Krankheitsrückfall gezeigt. Explorative Analysen zur Assoziation zwischen Biomarkerexpressionen und dem invasiv krankheitsfreien Überleben (IDFS) wurden am ASCO-Kongress präsentiert (1).

Eine PIK3CA-Mutation beeinflusste den Therapieerfolg mit T-DM1 oder Trastuzumab nicht, T-DM1 war Trastuzumab, unabhängig vom PIK3CA-Status, überlegen. Eine hohe HER2-Expression ging mit einem schlechteren Therapieerfolg einher, was darauf hindeutet, dass Resistenzmechanismen bei diesen mit Trastuzumab neoadjuvant vorbehandelten Patientinnen vorlagen. Der Nutzen der T-DM1-Therapie blieb in dieser Patientinnensubgruppe erhalten, möglicherweise weil die Resistenzmechanismen überwunden werden konnten. Eine hohe

PD-L1-Expression ging ebenfalls mit einem weniger effektiven Erfolg von Trastuzumab einher, hatte aber keinen Einfluss auf die T-DM1-Therapie.

Therapieintensivierung mit unklarer Wirkung

Eine Optimierung der Therapie beim frühen Brustkrebs durch eine Intensivierung der (neo-)adjuvanten Therapie ist weder in der KAITLIN- (2) noch in der TRAIN-2-Studie (3) gelungen.

KAITLIN-Studie mit adjuvantischem T-DM1 plus Pertuzumab

Ziel der Phase-III-Studie KAITLIN waren die Verbesserung der Wirksamkeit und die Reduktion der Toxizität durch die Gabe von T-DM1 anstelle von Trastuzumab und Taxan als Kombinationspartner von Pertuzumab in der adjuvanten Therapie bei Patientinnen mit HER2-positivem, frühem Mammakarzinom und hohem Risiko für einen Krankheitsrückfall.

Beim ASCO-Kongress 2020 wurden die Daten der primären Analyse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 57 Monaten vorgestellt: 1846 Patientinnen erhielten randomisiert 3 bis 4 Zyklen Anthrazyklin, danach folgten entweder bis zu 1 Jahr T-DM1 plus Pertuzumab (AC-KP) oder 12 Wochen Taxan plus bis zu 1 Jahr Trastuzumab und Pertuzumab (AC-THP). Mit dem experimentellen Regime wurde weder in der Population mit lymphknotenpositiver Erkrankung (HR: 0,97; 95%-KI: 0,71–1,32) noch in der ITT-Population (HR: 0,98; 95%-KI: 0,72–1,32) ein Unterschied bezüglich des Auftretens einer invasiven Erkrankung zwischen den Studienarmen festgestellt. Nach 3 Jahren waren noch 93% versus 94% der Patientinnen ohne invasive Erkrankung. In einer Subgruppenanalyse konnte keine Patientinnengruppe identifiziert werden, die besser von der einen oder der anderen Therapie profitiert hätte.

Bezüglich der Lebensqualität wurde ab dem Start der HER2-gerichteten Therapie ein geringeres Risiko für eine Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitsstatus und der Lebensqualität unter AC-KP versus AC-THP von den Patientinnen angegeben (HR: 0,71; 95%-KI: 0,62–0,80). Das Sicherheitsprofil war insgesamt konsistent mit den bekannten Nebenwirkungen, allerdings wurde die T-DM1-Therapie im AC-KP-Arm häufiger aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen als die Trastuzumab-Therapie im AC-THP-Arm (27% vs. 4%).

TRAIN-2-Studie mit neoadjuvanter dualer HER2-Blockade

Die Phase-III-Studie TRAIN-2 untersuchte bei HER2-positivem Brustkrebs, ob die Intensivierung der neoadjuvanten, dualen HER2-Blockade mit einem Anthrazyklin den Therapieerfolg verbessert. Beim ASCO-Kongress 2020 wurden die 3-Jahres-Daten der Studie präsentiert: Insgesamt 438 Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs im Stadium II bis III erhielten randomisiert 3 Zyklen PTC (Pacilitaxel, Trastuzumab, Carboplatin) oder FEC-T (5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid, Trastuzumab) jeweils in Kombination mit Pertuzumab, danach folgten 6 Zyklen PTC/Pertuzumab in beiden Studienarmen. Primärer Endpunkt war das pathologische komplette Ansprechen (pCR) bei Operation.

Im Ergebnis wurden vergleichbar hohe Ansprechraten mit und ohne Anthrazykline erreicht (68% vs. 67%; $p = 0,75$). Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 49 Monaten zeigte sich kein Unterschied im ereignisfreien Überleben (EFS: HR: 0,90; 95%-KI: 0,50–1,63) oder Gesamtüberleben (OS: HR: 0,91; 95%-KI: 0,35–2,36). Stattdessen wurde das Risiko für febrile Neutropenien und kardiale Toxizitäten mit der Zugabe von Anthrazyklinen erhöht. ■

Ine Schmale

Quelle: ASCO20 Virtual Scientific Program, 29. bis 31. Mai 2020.

Auf einen Blick

- Die adjuvante Gabe von Trastuzumab, Pertuzumab und Chemotherapie bleibt laut Ergebnissen der KAITLIN-Studie eine Standardbehandlung für Hochrisikopatientinnen mit HER2-positivem, frühem Brustkrebs. In der TRAIN2-Studie führte die neoadjuvante Gabe von Anthrazyklin nicht zu einer Optimierung des Therapieerfolgs.
- Gemäss Biomarkeranalysen im Rahmen der KATHERINE-Studie ist T-DM1 in der Adjuvanz nach neoadjuvanter Therapie mit Trastuzumab/Taxan ± Anthrazyklin der adjuvanten Trastuzumab-Gabe konsistent überlegen. Für Trastuzumab wurde ein schlechterer Therapieerfolg bei hoher HER2-Expression und hoher PD-L1-Expression beobachtet.

Referenzen:

1. Denkert C et al.: Biomarker data from KATHERINE: A phase 3 study of adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) vs trastuzumab in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer. ASCO 2020, Abstr. #502.
2. Harbeck N et al.: Primary analysis of KAITLIN: A phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) + pertuzumab versus trastuzumab + pertuzumab + Taxane, after anthracyclines as adjuvant therapy for high-risk HER2-positive early breast cancer. ASCO 2020, Abstr. #500.
3. Van der Voort A et al.: Three-year follow-up of neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2-blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): A randomized phase 3 trial. ASCO 2020, Abstr. #501.