

## Brustkrebs in der Frühphase

# Doppelte HER2-Blockade in der Adjuvanz für Hochrisikopatientinnen

In der adjuvanten Therapie bei HER2-positivem frühem Brustkrebs erweist sich die doppelte HER2-Blockade bei Hochrisikopatientinnen für invasive Karzinome als sehr sinnvoll: Eine randomisierte Phase-III-Studie mit fast 5000 betroffenen Frauen zeigte nun, dass die Zugabe von Pertuzumab zu Trastuzumab/Chemotherapie das krankheitsfreie Intervall signifikant verlängert.

### APHINITY: Pertuzumab als zweiter HER2-Blocker

Die APHINITY-Studie wurde beim diesjährigen ASCO-Jahreskongress als eine Highlight-Studie vorgestellt. Zeitgleich wurde sie online im «New England Journal of Medicine» publiziert (1). «Frauen mit HER2-positivem Brustkrebs haben normalerweise eine schlechtere Prognose als diejenigen mit HER2-negativen Tumoren; aber mit der zielgerichteten Anti-HER2-Therapie lässt sich die Prognose verbessern», sagte der Studienleiter Prof. Gunter von Minckwitz, Präsident der German Breast Group, Neu-Isenburg/Deutschland. «Die frühen Ergebnisse unserer Studie lassen vermuten, dass wir bei Hochrisikopatientinnen die Lebenserwartung durch Zugabe eines zweiten HER2-Blockers noch verlängern können – ohne steigendes Risiko für schwere Nebenwirkungen.»

Invasiver Brustkrebs beginnt in den Milchgängen und -drüsen und breitet sich von hier in das umgebende Gewebe und von dort in die Lymphknoten aus.

### Vergleichsstudie mit 4805 Patientinnen

4805 Patientinnen mit adäquat diagnostiziertem HER2-positivem, frühem Mammakarzinom (Charakteristika: pT1–3) wurden nach Mastektomie oder Lumpektomie zu einer adjuvanten Standardchemotherapie plus ein Jahr entweder Trastuzumab (Herceptin®) plus Pertuzumab (Perjeta®) oder Trastuzumab plus Placebo randomisiert. Die eingeschlossenen Frauen hatten entweder eine nodal-positive oder eine nodal-negative Erkrankung (pN0) und eine Tumorgrosse von > 1 cm. Es handelte sich um Hochrisikopatientinnen mit pN0-

und T1b-Tumoren. Frauen mit sehr kleinen Tumoren waren ausgeschlossen. Primärer Endpunkt war das invasive krankheitsfreie Überleben (IDFS).

**Resultate:** Die Basischarakteristika in beiden Gruppen (n = 2400 bzw. 2005) waren gleich (63% nodal-positiv; 36% hormonrezeptor-[HR]-negativ), die Therapien wurden in 84,5% respektive in 87,4% der Fälle beendet. Das 3-Jahres-IDFS betrug 94,1% in der Pertuzumab-Gruppe (vs. 93,2% in der Placebogruppe). «Dies war deutlich höher als erwartet», sagte von Minckwitz. «Der Therapieeffekt war in allen Subgruppen homogen, aber die Kohorten mit nodal-positiven und HR-negativen Tumoren profitierten am meisten.» Das 3-Jahres-IDFS betrug in der nodal-positiven Gruppe 92,0% unter der Pertuzumab-Kombination (vs. 90,2% unter der Placebokombination) mit einer Hazard Ratio für invasiven Tumor von 0,77. Das 3-Jahres-IDFS betrug in der nodal-negativen Gruppe 97,5% unter der Pertuzumab-Kombination (vs. 98,4%; HR: 1,13). Das Nebenwirkungsprofil in den beiden Gruppen entsprach demjenigen früherer Studien. Die kardiale Toxizität war niedrig und in beiden Gruppen vergleichbar; nur Diarrhö Grad  $\geq 3$  war häufiger unter der Pertuzumab-Kombination.

### ALTO: Lapatinib- und Trastuzumab-Sequenz

Eine weitere interessante Phase-III-Studie mit neuen Ergebnissen zur adjuvanten Therapie bei HER2-positiven Tumoren präsentierte Prof. Alvaro Moreno-Aspitia, Florida/USA (2). In der ALTO-Studie wurden die Wirksamkeit und die Verträglichkeit der Anti-HER2-Therapie während eines Jahres untersucht mit:

- ▲ Lapatinib (L; Tyverb®) allein
- ▲ Trastuzumab (T; Herceptin®) allein
- ▲ ihrer Sequenz (T→L)
- ▲ ihrer Kombination (T+L).

In die aktuelle Analyse flossen neue Daten mit einem Follow-up von inzwischen 6,9 Jahren ein. Der L-Arm war aufgrund ungenügender Wirksamkeit frühzeitig (2011) geschlossen worden, und den krankheitsfreien Patientinnen hatte man die Weiterbehandlung mit Trastuzumab angeboten. Die Randomisierung von 8381 Patientinnen erfolgte weltweit zwischen Juni 2007 und Juli 2011 an 946 Zentren in 44 Ländern.

### Auch hier: Doppelte HER2-Blockade wirkt am besten

In den drei Therapiegruppen beendeten alle Patientinnen das Follow-up. Am meisten profitierte die Gruppe mit der Kombination T+L: Gegenüber der Trastuzumab-Monotherapie waren 85% der Frauen unter T+L nach 6 Jahren krankheitsfrei (vs. 82% unter T) (HR für DFS: 0,86). Unter der Sequenztherapie (T→L) waren 84% (vs. 82% unter T-Monotherapie) krankheitsfrei (HR für DFS: 0,93). Das 6-Jahres-Gesamtüberleben betrug 93%, 92% und 91% (L+T, T→L und T). Die Unterschiede waren also am deutlichsten unter der doppelten HER2-Blockade (v.a. bei den hormonrezeptor-negativen Tumoren). Es bestand hier eine Hazard Ratio von 0,80 respektive ein 6-Jahres-DFS bei 84% der Frauen unter der T+L-Therapie. Allerdings waren mehr Nebenwirkungen unter der Kombination zu beklagen.

■  
Bärbel Hirrlé

#### Referenzen:

1. Von Minckwitz G et al.: APHINITY trial (BIG 4-11): A randomized comparison of chemotherapy (C) plus trastuzumab (T) plus placebo (Pla) versus chemotherapy plus trastuzumab (T) plus pertuzumab (P) as adjuvant therapy in patients (pts) with HER2-positive early breast cancer (EBC). ASCO 2017 – Abstract LBA500 sowie ASCO-Medienpräsentation.
2. Moreno-Aspitia A et al.: Updated results from the phase III ALTO trial (BIG 2-06; NCCTG [Alliance] N063D) comparing one year of anti-HER2 therapy with lapatinib alone (L), trastuzumab alone (T), their sequence (T→L) or their combination (L+T) in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer. ASCO 2017 – Abstract 502.