

Früher HER2⁺-Brustkrebs

Kürzere Trastuzumab-Behandlung reicht aus

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

Die Entwicklung von Trastuzumab war ein großer Fortschritt für Frauen mit HER2-positivem Brustkrebs, der die Heilungsraten deutlich erhöht hat. Aber die Behandlung ist nicht frei von Nebenwirkungen. Die kardiale Toxizität muss bei dieser Therapie immer im Auge behalten werden. Während des 54. Amerikanischen Krebskongresses (ASCO) wurde die Ergebnisse einer Studie vorgestellt, die darauf hindeuten, dass eine sechsmonatige Trastuzumab-Therapie ausreicht.

Rund 15 % aller Frauen mit früh diagnostiziertem Brustkrebs haben eine HER2-positiv Erkrankung. Nach der Operation wird dann standardmäßig adjuvant mit dem HER2-Rezeptorenblocker Trastuzumab behandelt. Der Hintergrund dafür waren große Studien, in denen gezeigt werden konnte, dass es durch die adjuvante Therapie mit Trastuzumab zu 40 % weniger Rückfällen kam, und die 10-Jahres-Überlebensrate sich von 75,2 % auf 84 % erhöhte. Trastuzumab wurde daraufhin im Jahr 2005 für die adjuvante Therapie von Frauen mit frühem HER2⁺-Brustkrebs als zwölfmonatige Therapie mit Injektionen alle drei Wochen

zugelassen, da dies die Therapiedauer der oben genannten Studien war. In der dreiarmigen HERA-Studie zur Therapieoptimierung von Trastuzumab wurde ein Arm zwei Jahre lang adjuvant mit Trastuzumab behandelt. 5,2 % der Patienten mit Behandlung über 12 Monate und 9,4 % der Patientinnen im 24-Monats-Arm brachen die Therapie aufgrund von kardialer Toxizität ab. In der randomisierten Phase-III-Studie PERSEPHONE wurde nun überprüft, ob eine kürzere Trastuzumab-Behandlung ebenbürtig ist, zumal sie den Patienten Nebenwirkungen erspart und kostengünstiger ist (*Non-Inferiority-Design*).

Die PERSEPHONE-Studie

In die randomisierte Phase-III-Non-Inferiority-Studie PERSEPHONE wurden von Oktober 2007 bis Juli 2015 an 152 Zentren in Großbritannien insgesamt 4089 Frauen mit frühem HER2⁺-Brustkrebs aufgenommen. Sie wurden randomisiert und erhielten dann sechs Zyklen einer adjuvanten Chemotherapie (CT), gleichzeitig mit dem 4. CT-Zyklus begann für sie entweder eine 6-monatige (6m) oder eine 12-monatige (12m) adjuvante Trastuzumab-Behandlung. Erster Studienendpunkt war das krankheitsfreie Überleben (DFS). Eine Stratifizierung im Hinblick auf

den ER-Status und die Art und die Dauer der zusätzlichen adjuvanten Chemotherapie wurde vorgenommen. Um eine *Non-Inferiority* feststellen zu können, mussten mindestens 4000 Patientinnen untersucht werden, das Hazard-Ratio für die *Non-Inferiority* war bei der Studienplanung auf 1,29 gesetzt worden. Die vorab im Studiendesign geplante erste DFS-Analyse benötigte 500 Vorfälle (definiert als Rückfall oder Tod aus irgendeinem Grund).

Weniger Therapien ohne Nachteil

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 4,9 Jahren traten 512 Vorfälle auf, und somit wurde die geplante Zwischenanalyse durchgeführt. Es ergaben sich eine DFS-Rate von 89,4 % für den 6-Monatsarm versus 89,8 % für den 12-Monatsarm. Das HR betrug 1,05 (95%-Konfidenzintervall [KI] 0,88–1,25), womit die *Non-Inferiority* nachgewiesen wurde ($p = 0,01$) (Abb. 1). Die Ergebnisse für das Gesamtüberleben waren ebenfalls gleich in den beiden Armen. Im 12-Monatsarm war es zu mehr kardialen Nebenwirkungen gekommen, und er war bedeutend teurer. Zu Therapieabbrüchen aufgrund der Kardiotoxizität war es bei 8 % vs. 4 % (12m vs. 6m) gekommen ($p < 0,0001$). Nach Absetzen des Trastuzumabs verschwanden die kardialen Nebenwirkungen, das ging im 6-Monatsarm schneller ($p = 0,02$). Im nächsten Schritt sollen in dieser Studie noch die Lebensqualität der Patienten ausgewertet und die einzelnen zuvor stratifizierten Subgruppen analysiert werden, um eventuell definieren zu können, ob doch einige Frauen mehr von der 12- als der 6-monatigen Trastuzumab-Therapie profitieren. Zusätzlich sollen auch Biomarker untersucht werden, die eventuell weitere Hinweise für eine längere oder kürzere Therapie liefern können. Einem Großteil der Patienten

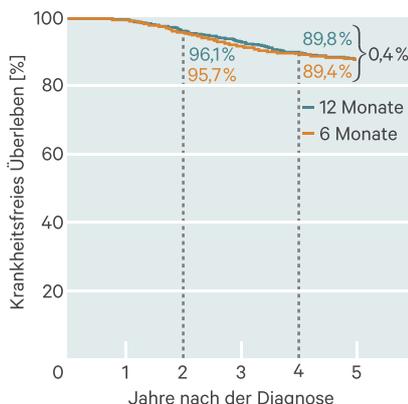


Abb. 1. Nach 512 Vorfällen erreichten die Ergebnisse die zuvor festgelegten Non-Inferiority-Kriterien: Die sechsmonatige Trastuzumab-Therapie war nicht schlechter als die zwölfmonatige. (Quelle: Professor Helena Earl, ASCO 2018, Chicago)

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.arzneimitteltherapie.de

tinnen wird in Zukunft sicher eine 12-monatige Trastuzumab-Therapie erspart bleiben können, lautete das Resümee der Experten während des ASCO.

Quelle

Earl HM, et al. PERSEPHONE: 6 versus 12 months (m) of adjuvant trastuzumab in patients (pts) with HER2 positive (+) early breast cancer (EBC): Randomised phase 3 non-inferiority trial with definitive

4-year (yr) disease-free survival (DFS) results. J Clin Oncol 2018;36(Suppl): Abstr. 506.

Fortgeschrittenes Nierenkarzinom

Nephrektomie teilweise entbehrlich

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Eine Behandlung mit Sunitinib alleine war einer Nephrektomie gefolgt von Sunitinib bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und intermediärem bis hohem Risiko in der Wirkung auf das Gesamtüberleben nicht unterlegen. Dies ergab die randomisierte Phase-III-Studie CARMENA, die bei der Plenarsitzung während des 2018 ASCO Annual Meeting am 3. Juni 2018 in Chicago vorgestellt und parallel im New England Journal of Medicine publiziert wurde.

Das Nierenzellkarzinom (RCC) macht 5 % aller Krebserkrankungen bei Männern und 3 % bei Frauen aus. Bei etwa 20 % der Patienten hat die Erkrankung bei Diagnosestellung bereits metastasiert. In den letzten 20 Jahren war in diesen Fällen eine Nephrektomie gefolgt von einer systemischen Therapie Standard. In den letzten 10 Jahren konnte nun mit gezielt wirkenden Therapeutika eine gute Wirkung bei Patienten mit metastasiertem RCC erzielt werden. Bislang gab es jedoch noch keinen direkten Vergleich einer gezielten Therapie mit einer Nephrektomie.

CARMENA: Sunitinib versus Nephrektomie plus Sunitinib

Beim mRCC gibt es je nach Progre-
dienz des Tumors drei Situationen:
Bei Patienten mit gutem Perfor-
mance-Status (PS 0) und geringer
metastatischer Tumorlast ist eine
Nephrektomie sinnvoll. Nicht sinn-

voll ist sie bei Patienten mit PS 2 und hoher Tumorlast. Unklar ist bislang die Situation bei Patienten mit PS 0–1 und begrenzter metastatischer Tumorlast. Daher wurde in der Phase-III-Studie CARMENA (Cancer renal metastatique nephrectomie antiangiogéniques) mit 450 Patienten in 79 Zentren in Frankreich, Norwegen und Großbritannien die Wirksamkeit einer Therapie mit Sunitinib allein und einer Nephrektomie gefolgt von einer Sunitinib-Gabe verglichen. Die unbehandelten Patienten wurden in Arm A nephrektomiert, drei bis sechs Wochen später wurde eine Behandlung mit Sunitinib (50 mg/täglich über vier Wochen, dann zwei Wochen Pause) begonnen. Patienten in Arm B erhielten nur Sunitinib. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben, zu den sekundären Endpunkten gehörten das progressionsfreie Überleben (PFS), die Ansprechrage, der klinische Nutzen und die Verträglichkeit.

Die Studie war auf den Nachweis der Nichtunterlegenheit angelegt. Die nun vorgestellten Daten basierten auf den Ergebnissen der vordefinierten zweiten Interimsanalyse mit einem medianen Follow-up von 50,9 Monaten. Aufgrund der Ergebnisse empfahl das Steering Committee den Abbruch der Studie, die Zwischenanalyse gilt daher als finale Analyse der Studie. Das mediane Alter der Patienten lag bei 62 bis 63 Jahren, 75 % waren Männer. Arm A mit Nephrektomie und Sunitinib umfasste 226 Patienten, von denen 40 jedoch nicht mit Sunitinib behandelt und 16 Patienten nicht operiert wurden, im Sunitinib-Arm B (n = 224) erhielten 11 Patienten kein Sunitinib. In Arm A wiesen 56 % ein intermediäres und 44 % ein hohes Risiko auf, in Arm B waren es 59 % und 41 %.

Nichtunterlegenheit nachgewiesen

Zum Zeitpunkt der Datenanalyse waren 326 Todesfälle aufgetreten, von denen 91 % durch die Krebserkrankung bedingt waren. Patienten der Sunitinib-Gruppe überlebten im Median 18,4 Monate, die der Nephrektomie-Gruppe 13,9 Monate (Hazard-Ratio [HR] 0,89). Sunitinib erwies sich der Vergleichsstrategie als nicht unterlegen, der primäre Endpunkt war damit erreicht (Abb. 1). Sowohl in der Gruppe mit intermediärem als auch mit hohem Risiko war das mediane Überleben mit alleiniger Sunitinib-Behandlung