Wer profitiert von ovarieller Suppression?

Welchen Nutzen hat die zusätzlich zu Tamoxifen oder Exemestan durchgeführte Suppression der ovariellen Funktion (OFS) beim Hormonrezeptor-positiven frühen Mammakarzinom? Dieser Frage wurde in zwei Studien nachgegangen, die nun kombiniert ausgewertet wurden.

Die aktuelle Analyse der Daten aus den Studien TEXT (Tamoxifen and Exemestane Trial) und SOFT (Suppression of Ovarian Function Trial) bezieht 4.891 Patientinnen mit HER2-negativen Tumoren ein. Die Gruppe um Meredith M. Regan, untersuchte den absoluten Behandlungseffekt von Exemestan plus OFS, Tamoxifen plus OFS und Tamoxifen alleine über ein Spektrum unterschiedlicher Rezidivrisiken hinweg. Diese wurden anhand eines Modells abgeschätzt, das Alter, Nodalstatus, Tumorgöße und -grad, Östrogen- und Progesteronrezeptor-Status sowie Ki-67-Expression berücksichtigte.

Endpunkt der Studie war das brustkreisfreie Intervall (BCFI) definiert als Zeitraum zwischen Randomisierung

und erstem Auftreten eines invasiven lokoregionär, fern- oder kontralateral metastasierten Mammakarzinoms.

In der SOFT-Studie profitierten Patientinnen, die nach Chemotherapie noch prämenopausal waren, von Exemestan/OFS mit einer um 5 % oder mehr verbesserten 5-Jahres-BCFI-Rate gegenüber Tamoxifen mit oder ohne OFS. Bei intermediärem bis hohem Rezidivrisiko erreichte diese Verbesserung eine Größenordnung von 10–15 %. Von Tamoxifen/OFS profitierte im Vergleich zu Tamoxifen alleine nur die Gruppe mit dem höchsten Rezidivrisiko. Frauen mit niedrigem Risiko, die keine Chemotherapie erhalten hatten, zeigten in allen Therapiearmen ein günstiges Behandlungsergebnis und profitierten entsprechend nicht besonders von Ex-

emestan/OFS. Ähnliches fand sich auch in der TEXT-Studie, wo der Vorteil von Exemestan/OFS gegenüber Tamoxifen/OFS je nach Rezidivrisiko bei 5–15 % lag, bei niedrigem Risiko und ohne Chemotherapie aber vernachlässigbar war.

Fazit: Am stärksten profitieren prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko von einer Therapie mit Exemestan plus OFS nach der Chemotherapie. Die Kombination führte zu einer um 10–15 % besseren Rate des 5-Jahres-BCFI gegenüber Tamoxifen mit oder ohne OFS. Bei mittlerem Rezidivrisiko war diese Rate noch um etwa 5 % verbessert, bei niedrigem Risiko profitierten Patientinnen nicht von der teureren Therapie mit Exemestan plus OFS. *Friederike Klein*

Regan MM et al. Absolute Benefit of Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Early Breast Cancer: TEXT and SOFT Trials. *J Clin Oncol.* 2016;34(19):2221–31.

HER-2-positives Mammakarzinom: Wie lange sollte HER2 inhibiert werden?

Etwa jede vierte Patientin mit HER2-überexprimierendem frühem Mammakarzinom entwickelt im Verlauf doch noch ein Rezidiv, trotz der gegen HER2 gerichteten Therapie. Nutzt eine längere HER2-Blockade mit Neratinib?

In einer randomisierten Studie untersuchten Arlene Chan und Kollegen die Wirksamkeit und Sicherheit von Neratinib, einem irreversiblen Pan-HER-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI). Behandelt wurden erwachsene Patientinnen mit HER2-überexprimierendem Mammakarzinom des Stadiums 1–3 nach neoadjuvanter und adjuvanter Trastuzumab-Therapie, wobei der Abschluss der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie nicht länger als ein Jahr zurückliegen durfte. 1:1 randomisiert erhielten die 2.840 Patientinnen entweder Neratinib (240 mg/Tag über 12 Monate) oder Placebo.

In der Randomisierungssequenz wurden Hormonrezeptor- und Nodal-Status und die Art des Trastuzumab-Regimes

(sequenziell oder gleichzeitig mit Chemotherapie) berücksichtigt. Primärer Endpunkt der Studie war das Überleben ohne invasive Erkrankung nach 2 Jahren. Zu diesem Zeitpunkt waren in der Neratinib-Gruppe 70 und in der Placebogruppe 109 invasive Ereignisse aufgetreten. Die stratifizierte Hazard Ratio (HR) lag bei 0,67 zugunsten der Behandlung mit Neratinib ($p = 0,0091$). Die Rate des von invasiver Krankheit freien 2-Jahres-Überlebens lag im Neratinib-Arm bei 93,9 % und im Placeboarm bei 91,6 %.

Der Effekt der HER2-Blockade mit Neratinib gegenüber Placebo wurde vor allem mit einer höheren Zahl an Grad-3-Nebenwirkungen erkaufte, insbesondere Diarrhoen (40 vs. 1 %). Eine QT-Zeitverlängerung war bei unter Neratinib

nicht häufiger als unter Placebo (3 vs. 7 %). Das galt auch für die Abnahme der linksventrikulären Auswurfraction vom Grad ≥ 2 (jeweils 1 %). Insgesamt war die Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen (7 vs. 6 %) und von Todesfällen (4 vs. 3 Fälle, keiner wurde als Folge der Medikation eingeschätzt) in beiden Gruppen vergleichbar.

Fazit: Eine Neratinib-Therapie über 12 Monate nach abgeschlossener adjuvanter Chemo- und Trastuzumab-Therapie konnte das von invasiver Erkrankung freie 2-Jahres-Überleben von Frauen mit HER2-positivem frühem Mammakarzinom signifikant verbessern. Langzeitauswertungen müssen zeigen, ob dieser Effekt Bestand hat. *Friederike Klein*

Chan A et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(3):367–77.