Brustkrebs: pathologische Kontrolle nach HER2-gerichteter neoadjuvanter Therapie

In der Phase-III-Studie HannaH wurde die Nichtunterlegenheit von subkutan gegenüber intravenös verabreichtem Trastuzumab im Rahmen der neoadjuvanten und adjuvanten Therapie des frühen HER2-positiven Brustkrebs belegt. Nun liegen Daten zu den Jahren nach Therapieende vor.

In einer aktuellen Auswertung wurde das Ergebnis über einen Beobachtungszeitraum von nunmehr 2 Jahren nach Therapieende überprüft und die Assoziation von totaler pathologischer Komplettremission (tpCR) und ereignisfreiem Überleben (EFS) analysiert.

Die Patientinnen hatten im Rahmen der Studie insgesamt 8 Zyklen einer neoadjuvanten Chemotherapie erhalten: 4 Zyklen Docetaxel und 4 Zyklen FEC (Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid). Alle 3 Wochen erfolgte zusätzlich die Trastuzumab-Gabe, entweder als intravenöse (i. v.) Applikation (8 mg/kg zur Aufdosierung, 6 mg/kg als Erhaltungsdosis) oder subkutan (s. c.) in fixer Dosierung (600 mg). Nach der chirurgischen Therapie wurde die Trastuzumab-Behandlung wie randomisiert bis zu einer Gesamtbehandlungsdauer von einem Jahr fortgeführt. Die 3-Jahres-Rate für das EFS lag bei 76 % in der s. c.- und bei 73 % in der i. v.-Trastuzumab-Gruppe. In der Intention-to-Treat-Population lag damit die nicht stratifizierte Hazard Ratio (HR) bei 0,95 (95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 0,69–1,30). Die Raten für das Gesamtüberleben zu diesem Zeitpunkt unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant (92 vs. 90 % i. v.; nichtstratifizierte HR 0,76, 95 %-KI 0,44–1,32). Diese Daten bestätigten die Nichtunterlegenheit der s. c.-Galenik.

In der aktuellen explorativen Analyse war eine tpCR mit einem reduzierten Ereignisrisiko assoziiert: Die HR für ein Ereignis lag im s. c.-Arm bei 0,38 (95 %-KI 0,22–0,65) und im i. v.-Arm bei 0,32 (95 %-KI 0,18–0,60). Die Analyse in unterschiedlichen Subgruppen ergab vergleichbare Ergebnisse, auch bei unterschiedlichem Östrogenrezeptorstatus. In der behandlungsfreien Zeit nach dem ersten Jahr wurden kaum und in beiden Studienarmen vergleichbare zusätzliche unerwünschte Effekte beobachtet.

Fazit: Die Wirksamkeitsdaten nach 2 behandlungsfreien Jahren bestätigen die Nichtunterlegenheit der s. c.- gegenüber der i. v.-Anwendung von Trastuzumab bei HER2-positivem Brustkrebs. Auch das Sicherheitsprofil der s. c.-Galenik ist konsistent mit dem des i. v. verabreichten Trastuzumab. In jedem der Studienarme ließ sich gleichermaßen zeigen, dass eine tpCR nach neoadjuvanter Therapie des frühen HER2-positiven Mammakarzinoms mit einem verbesserten EFS assoziiert ist.

Friederike Klein

Jackisch C et al. HannaH phase III randomised study: Association of total pathological complete response with event-free survival in HER2-positive early breast cancer treated with neoadjuvant-adjuvant trastuzumab after 2 years of treatment-free follow-up. *Eur J Cancer*. 2016;62:62-75.

Kommentar von Dr. Ataseven:

Durch den Einsatz von Trastuzumab und seine Zulassung um die Jahrtausendwende wurden die Behandlungserfolge bei Patientinnen mit metastasiertem HER-2-positivem Mammakarzinom maßgeblich und nachweislich verbessert. Konsequenterweise folgte dieser Erkenntnis der Einsatz von Trastuzumab in der adjuvanten und später neoadjuvanten Therapiesituation. Hierdurch ließ sich ebenfalls eine signifikante Verbesserung des Überlebens der Patientinnen bzw. eine Steigerung der pCR-Rate nach neoadjuvanter Chemo-/Trastuzumab-Therapie erreichen. In einer Metaanalyse mit Auswertung von mehr als 13.000 neoadjuvant therapierten Mammakarzinompatientinnen aus 12 internationalen Studien konnten Patricia Cortazar und Kollegen zeigen, dass die pCR als ein Surrogatmarker für die individuelle Patientin im Hinblick auf EFS und OS gewertet werden kann [Cortazar P et al. *Lancet*. 2014;384(9938):164-72]. Obwohl in dieser Analyse die Bedeutung der pCR in Bezug auf das EFS/OS auf studienerbasierter Ebene nicht vollständig er-

bracht werden konnte, betrachtet die amerikanische Zulassungsbehörde FDA dennoch die pCR-Rate als einen wichtigen und akzeptablen Endpunkt zur frühzeitigen und eingeschränkten Zulassung von neuen/innovativen Medikamenten, die die pCR-Rate steigern können. Zusammengefasst kann somit die pCR als Endpunkt einer neoadjuvanten Studie, insbesondere bei aggressiven Karzinomen wie dem triple-negativen (TNBC) und HER-2-positiven Mammakarzinom, als akzeptierter Parameter für das EFS/OS betrachtet werden. Unter diesem Aspekt können auch die Daten der HannaH-Studie interpretiert werden. Bereits in der Primärauswertung konnte die Nichtunterlegenheit der s. c.-Applikation von Trastuzumab im direkten Vergleich mit i. v. Trastuzumab in Bezug auf die pCR-Rate gezeigt werden. Die aktuelle Analyse bestätigt nun den Stellenwert der pCR und die Nichtunterlegenheit von Trastuzumab s. c. hinsichtlich des Langzeitüberlebens.

Diese Daten sind für unseren klinischen Alltag wertvoll. Sie zeigen, dass mit Trastuzumab s. c. nicht nur im kurzfristigen Ergebnis (pCR-Rate), sondern auch langfristig der uns wohlvertraute Heilungsbefit durch den Antikörpereinsatz erhalten bleibt. Somit kann die 1-jährige Therapie mit Trastuzumab s. c. ohne Sorge vor Einbußen der Effizienz bei Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom erfolgen. Die Vorteile der s. c.-Anwendung (insbesondere Zeitersparnis, weniger Schmerzen) und die daraus resultierende hohe Patientenpräferenz (> 90 %) wurden eindrücklich in der PrefHER-Studie gezeigt [Pivot X et al. *Lancet Oncol*. 2013;14(10):962-70]. Primäranalysen der SafeHER-Studie (adjuvanter Einsatz von Trastuzumab s. c. bei > 2.300 Patientinnen; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01566721) zeigen keine Sicherheitsbedenken für die s. c.-Formulierung auf. Trastuzumab s. c. kann also als gleichwertig effektive Alternative zur i. v.-Applikation gesehen werden. Bedingt durch die hohe Zufriedenheit der Patientinnen ist die s. c.-Formulierung eine wertvolle Erweiterung unserer Anwendungsmöglichkeiten.

PD Dr. med. Beyhan Ataseven
Gynäkologie und gynäkologische Onkologie,
Kliniken Essen-Mitte
b.ataseven@kliniken-essen-mitte.de