



Neratinib bei HER2-positivem Brustkrebs: Auch nach 5 Jahren weniger Rezidive

Eine Therapie mit Neratinib nach Trastuzumab-basierter adjuvanter Behandlung reduziert bei Frauen mit frühem HER2-positivem Brustkrebs das Rezidivrisiko gegenüber Placebo signifikant – auch nach 5 Jahren noch.

In der randomisierten doppelblinden Studie ExteNET erhielten 2.840 Frauen mit einem frühen HER2-positivem Brustkrebs nach lokoregionaler Operation zusätzlich zur Standardbehandlung mit Chemotherapie und Trastuzumab eine erweiterte adjuvante 1-jährige Behandlung mit dem irreversiblen HER1-HER2-HER4-Tyrosinkinasehemmer (TKI) Neratinib. In der ersten Analyse nach 2 Jahren ergaben sich mit einer

stratifizierten Hazard Ratio (HR) von 0,67 signifikante Vorteile zugunsten von Neratinib im Vergleich zu Placebo im primären Endpunkt „invasives krankheitsfreies Überleben“ (DFS). In der präspezifizierten zweiten Studienphase mit einer Nachbeobachtungszeit von im Median 5,2 Jahren blieb dieser Therapieeffekt weiter bestehen.

Patientinnen der Neratinib-Gruppe hatten signifikant weniger invasive Re-

zidive im Vergleich zu Patientinnen der Placebo-Gruppe (116 vs. 163; stratifizierte HR 0,73; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,57–0,92, $p = 0,0083$; **Tab. 1**). Das 5-Jahres-DFS betrug in der Interventionsgruppe 90,2 (95%-KI 88,3–91,8) und in der Placebo-Gruppe 87,7 % (85,7–89,4), wobei die Effekte bei positivem Hormonstatus besser als bei negativem ausfielen.

Bei den akuttoxischen Reaktionen wurden unter dem TKI vor allem mehr gastrointestinale Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 im Vergleich zu Placebo registriert. Hinweise auf eine Erhöhung der Langzeittoxizität im Vergleich zum Standardregime fanden sich nicht.

Fazit: Bei Frauen mit frühem HER2-positivem Brustkrebs reduziert eine 1-jährige Therapie mit Neratinib zusätzlich zu adjuvanter Trastuzumab nach Chemotherapie auch im 5-Jahreszeitraum die Rate von invasiven Rezidiven im Vergleich zu Placebo. Hinweise auf eine Langzeittoxizität ergaben sich in der 2. Phase der ExeNET-Studie nicht. Die Analyse des Gesamtüberlebens erfolgt nach 248 Ereignissen. *Barbara Kreutzkamp*

Martin M et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1688-700.

	Neratinib (n = 1.420)	Placebo (n = 1.420)
Jedes invasive Rezidiv	116 (8 %)	163 (11 %)
Lokal oder regional invasives Rezidiv	12 (1 %)	35 (2 %)
Invasives ipsilaterales Brustkrebsrezidiv	5 (< 1 %)	7 (1 %)
Invasives kontralaterales Brustkrebsrezidiv	4 (< 1 %)	11 (1 %)
Fernmetastasen	91 (6 %)	111 (8 %)
Tod ohne vorheriges Rezidiv	4 (< 1 %)	5 (< 1 %)

Brustkrebs: Häufig Spätrezidive nach antihormoneller Therapie

Nach einer 5-jährigen antihormonellen Therapie hatten in einer Studie selbst Niedrigrisiko-Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs ein hohes Risiko für Spätrezidive. Fraglich ist, ob die Daten als Argument für eine Therapieverlängerung dienen können.

Die adjuvante antihormonelle Therapie über 5 Jahre gilt bei Patientinnen mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem Brustkrebs bislang als Standard; es konnte gezeigt werden, dass sich damit das Rezidivrisiko substanziell senken lässt.

Ob die Patientinnen von einer fortgesetzten endokrinen Therapie profitieren, ist noch nicht hinlänglich analysiert.

Ein Team der Universität Oxford hat nun in einer Metaanalyse mit 88 Studien untersucht, welche Faktoren zum langfristigen Rezidiv- und Sterberisiko beitragen. Dazu haben sie Daten von 62.923 Frauen mit ER-positivem Brustkrebs im Frühstadium nach Beendigung der 5-jährigen endokrinen Therapie über weitere 15 Jahre ausgewertet. Die Patientinnen hatten ihre Brustkrebsdiagnose vor dem 75. Lebensjahr erhalten und waren zum Zeitpunkt des Therapiestopps krankheitsfrei.

Wie Hongchao Pan und Kollegen berichten, war das Rezidivrisiko über den gesamten Studienzeitraum hinweg beträchtlich, und zwar selbst bei Frauen in der geringsten Risikokategorie. Für diese Gruppe mit einem Tumordurchmesser von höchstens 2 cm ohne Lymphknoten(LK)-Beteiligung (T1N0) betrug das Risiko 10 %, von Jahr 5 bis 20 nach der Diagnose Fernmetastasen zu entwickeln. Das Risiko für irgendein brustkrebsbezogenes Ereignis (dazu zählten auch lokale Rezidive oder Brustkrebs an der kontralateralen Mamma) lag bei 17 %. Die jährliche Rezidivrate betrug 1 %, das entspricht einem kumu-