

Metastasierter, HER2-positiver Brustkrebs/  
finale Resultate der Studie CLEOPATRA

## Die duale HER2-Blockade verlängert das Überleben um 15,7 Monate

Die Zugabe von Pertuzumab zu Trastuzumab plus Chemotherapie mit Docetaxel verlängert das Gesamtüberleben (OS) signifikant um 15,7 Monate gegenüber Trastuzumab/Docetaxel allein. Die finale Auswertung der CLEOPATRA-Studie mit einem mittleren Follow-up von 50 Monaten zeigte ein medianes OS von 56,5 Monaten. Gemäss Expertenbewertung gilt diese duale HER2-Blockade als neuer Standard in der Erstlinientherapie bei metastasiertem, HER2-positivem Brustkrebs.

An der diesjährigen ESMO-Jahrestagung wurden die Studienresultate nach durchschnittlich mehr als 4 Jahren vorgestellt: Dabei betrug das OS unter der doppelten HER2-Blockade mit Pertuzumab (Perjeta®) und Trastuzumab (Herceptin®) plus Chemotherapie (CT) 56,6 Monate, unter der Blockade mit Trastuzumab/CT allein dagegen nur 40,8 Monate (HR = 0,68; 95%-KI: 0,56–0,84; p = 0,0002).

Der Überlebensvorteil bestätigte sich in allen prädefinierten Subgruppen entsprechend den früheren Auswertungen, auch das Sicherheitsprofil war wie erwartet. Aufgrund des früher bestätigten Therapiebenefits war den Patienten der Kontrollgruppe gestattet, auf die Pertuzumab/Trastuzumab/CT-Therapie zu wechseln.

### Internationale, doppelblinde Vergleichsstudie

CLEOPATRA ist eine internationale, randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil von Pertuzumab, kombiniert mit Trastuzumab plus CT (Docetaxel), mit derjenigen von Plazebo plus Trastuzumab/CT beurteilte. In die Studie wurden 808 Patientinnen aufgenommen mit nicht vorbehandeltem HER2-positivem, metastasierendem Brustkrebs (mBC) oder HER2-positivem mBC, der nach adjuvanter oder neoadjuvanter Vorbehandlung rezidiert war.

Primärer Endpunkt war das von einem unabhängigen Gremium beurteilte progressionsfreie Überleben (PFS). Zu den sekundären Endpunkten gehörten das

OS, das von den Prüfarzten beurteilte PFS, das Verträglichkeitsprofil, die Gesamtansprechrate (ORR), die Ansprechdauer und die Zeit bis zur Symptomprogression.

Bereits bei der ersten Analyse zeigte die doppelte HER2-Blockade mit der Studienkombination ein signifikant verlängertes PFS mit starkem Trend zum verlängerten OS. Bei der zweiten Analyse im Mai 2012 war das OS in der Studiengruppe sowohl statistisch signifikant als auch klinisch relevant verbessert, aber die medianen OS-Daten konnten noch nicht ermittelt werden.

### Komplementäre Wirkung beider anti-HER2-Antikörper

Frühere Studien mit dem humanisierten monoklonalen anti-HER2-Antikörper Trastuzumab bei Patientinnen mit HER2-positivem metastasierendem Brustkrebs hatten gezeigt, dass es bei zirka der Hälfte der Fälle zu einer Progression innerhalb von 12 Monaten kommt. Der humanisierte monoklonale Antikörper Pertuzumab, der an die extrazelluläre Domäne von HER2 bindet, wirkt komplementär zu Trastuzumab. Er hemmt die ligandenabhängige Dimerisierung von HER2-HER3 und reduziert die Übertragung über intrazelluläre Signalwege wie die Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K/Akt).

Dr. med. Giuseppe Curigliano, Mailand/Italien, kommentierte auf der ESMO-Jahrestagung: «Die CLEOPATRA-Studie verändert die klinische Praxis in der Erstlinie bei HER2-positivem mBC.» ■

Bärbel Hirrle

Quelle: Swain S et al.: Final overall survival (OS) analysis from the CLEOPATRA study of first-line (1L) pertuzumab (Ptz), trastuzumab (T), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC). ESMO Jahrestagung 2014; Abstract: 3500\_PR.

### PIK3CA-Mutationen dämpfen den Nutzen der anti-HER2-Antikörper

Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs profitieren weniger von anti-HER2-Medikamenten, wenn ihr Tumor PIK3CA-Mutationen aufweist.

Diese Erkenntnis resultierte aus einer Studie im neoadjuvanen Setting (1) bei Brustkrebs im Frühstadium und ist nach Expertenmeinung konsistent mit anderen neoadjuvanen Studien: Wahrscheinlich besteht eine Resistenz auf anti-HER2-Antikörper, wenn PIK3CA mutiert ist. Die NeoALTTO-Studie beispielsweise fand ähnliche Verteilungen von PIK3CA-Mutationen im Gesamtkollektiv wie in der Studie von Guarneri. Beide Studien wiesen ein verringertes pathologisches komplettes Ansprechen (pCR) bei Frauen mit PIK3CA-Mutationen nach, und zwar in allen Therapiearmen mit Lapatinib, Trastuzumab sowie deren Kombination. Am ausgeprägtesten war das verringerte pCR in der Kombinationsgruppe.

Die klinische Bedeutung dieser Resultate wird in weiteren Studien untersucht.

hir

Quelle:

1. Guarneri V et al.: Activity of neoadjuvant lapatinib (L) plus trastuzumab (T) for early breast cancer (EBC) according to PIK3CA mutations: Pathological complete response (pCR) rate in the CherLOB study and pooled analysis of randomized trials. ESMO-Jahresmeeting 2014. Abstract 2540.