

Früher HER2-positiver Brustkrebs / Rezidivhochrisiko

Signifikant: Nach 7 Jahren leben 89% unter T-DM1

Patientinnen mit frühem HER2-positivem Mammakarzinom und Resterkrankung profitieren wesentlich von der adjuvanten Behandlung mit Trastuzumab Emtansine (T-DM1; Kadcyla®) verglichen mit Trastuzumab (Herceptin® bzw. Biosimilars) allein. Die neue Analyse der offenen KATHERINE-Studie ergab (u.a.), dass nach 7 Jahren noch 80,8% der Patientinnen unter T-DM1 invasiv krankheitsfrei waren (versus 76,1% und 89,1% (vs. 84,4%) gesamthaft leben.

Patientinnen mit früher HER2-positiver Erkrankung, die neoadjuvant Chemotherapie plus anti-HER2-Therapie erhalten, haben beim Operationszeitpunkt zu 45–66% (je nach Östrogenrezeptorstatus) eine Resterkrankung in Brust oder Axilla, welche mit einem erhöhten Rezidivrisiko einhergeht.

Die KATHERINE-Studie, eine offene Phase-III-Studie an insgesamt rund 1500 eingeschlossenen Patientinnen mit diesen Tumorcharakteristika untersuchte die adjuvanten Anti-HER2-Therapien mit T-DM1 versus Trastuzumab allein: Die Erstanalyse zeigte bereits, dass das Risiko für invasiven Brustkrebs oder Tod nach drei Jahren um die Hälfte niedriger mit T-DM1 war (Hazard Ratio, HR: 0,50) bzw. 88% der Patientinnen invasiv krankheitsfrei lebten (vs. 77,%) (1). Die Daten zum Gesamtüberleben waren damals noch nicht reif und wurden in der neuen Publikation aktualisiert.

In der geplanten Analyse wurden finale Daten zum invasiv krankheitsfreien Überleben und neue Zwischenergebnisse zum Gesamtüberleben (OS) ermittelt (2). Die Patientinnen mit Resterkrankung nach neoadjuvanter Anti-HER2- und taxanbasierter Chemotherapie hatten im Verhältnis 1:1 entweder T-DM1 oder Trastuzumab für 14 Zyklen erhalten.

Im Langzeitverlauf noch mehr Überlebensvorteile

Nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 8,4 Jahren blieb der Vorteil beim invasiv krankheitsfreien Überleben unter T-DM1 mindestens erhalten (HR 0,54; 95%-KI: 0,44–0,66).

80,8% der Patientinnen leben invasiv krankheitsfrei unter T-DM1 im Vergleich zu 67,1% unter Trastuzumab nach 7 Jahren. Dabei bewirkte T-DM1 ein signifikant niedrigeres Sterberisiko (HR 0,66; 95%-KI: 0,51–0,87; $p=0,003$). Das 7-Jahres-OS war 89,1% unter T-DM1 versus 84,4%. Fernmetastasenfrei lebten nach 7 Jahren 22,7% der Patientinnen ($n=169$ von 743) unter T-DM1 gegenüber 14,9% ($n=111$ von 743); das 7-Jahre-ereignisfreie-Überleben betrug 76,2% versus 84,5% (HR: 0,60; 0,47–0,76)

Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher traten bei 26,1% der Frauen in der T-DM1-Gruppe auf und bei 15,7% in der Kontrollgruppe.

Diskussion: neue Therapien für Subgruppen

Die Studienärzte betonen, dass der Vorteil der T-DM1-Therapie denen weiterer Studien an Patientinnen mit hoher oder homogener HER2-Expression entspricht. Bei diesen Patientinnen mit Resterkrankung sollte im Verlauf der HER2-Status nicht erneut getestet werden, da dies für die Therapie nicht relevant ist.

Sie weisen ferner darauf hin, dass Subgruppen mit weiter erhöhtem Rezidivrisiko trotz T-DM1-Behandlung identifiziert wurden (u.a. solche mit inoperabler Erkrankung bzw. positiven Lymphknoten nach neoadjuvanter Therapie). Hier seien zusätzliche und alternative Therapien in klinischer Erprobung, darunter mit dem HER2-spezifischem TKI Tucatinib (adjuvant T-DM1 plus Tucatinib versus T-DM1 plus Placebo in der laufenden CompassHER2 RD-Studie). Bei stark vorbehandelter, metastasierter Erkrankung habe die Behandlung mit Tucatinib (Tukysa®) kombiniert mit Trastuzumab und Capecitabine ein verbessertes Überleben gezeigt. Ferner sei das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu®) eine Option in der Zweitlinientherapie bei Patientinnen mit ZNS-Metastasen. Schliesslich werde die Behandlung mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Atezolizumab (Tecentriq®) in Kombination mit T-DM1 aktuell bei einer ähnlichen Hochrisikogruppe untersucht. □

Bärbel Hirrlé

Quellen:

1. von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, et al.: Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380:617-628.
2. Geyer Ch E et al.: Survival with trastuzumab emtansine in residual HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2025;392:249-257.