

Konsensusempfehlungen 2006 zur adjuvanten Trastuzumabtherapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom

Raimund Jakesz, Michael Gnant, Günther Steger, Michael Fridrik, Richard Greil,
Ernst Kubista, Alois Lang, Christian Marth, Hellmut Samonigg und Christoph Zielinski

für die Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG)
und die Central European Cooperative Oncology Group (CECOG)

Im Rahmen der letzten Jahresmeetings der American Society of Clinical Oncology (ASCO) sowie beim San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2005 wurde eine Reihe von Studienergebnissen vorgestellt, die sich mit der adjuvanten Trastuzumabtherapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom beschäftigen.¹⁻³ Da aufgrund dieses Datums die adjuvante Trastuzumabtherapie nicht in den Erkenntnissen des St. Gallener Expertenkonsensus 2005 berücksichtigt werden konnte,⁴ erscheint es notwendig, Therapieempfehlungen über die adjuvante Verabreichung von Trastuzumab darzulegen.

Die Überexpression des **Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER-2/neu)** - 3+ positiv nach immunohistochemischer (IHC) Analyse und/oder bei positivem Befund nach fluoreszenter in situ Hybridisierung (FISH) - stellt einen ungünstigen prognostischen Faktor dar. In diesem Zusammenhang sprechen neuere Analysen von einer besseren Wirksamkeit anthrazyklinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Cyclophosphamid-Methotrexat-Fluorouracil- (CMF-) basierter Therapie im adjuvanten Setting.⁵

Das internationale Konsensuspanel in St. Gallen hat in seiner letzten Risikoklassifikation eine Überexpression bzw. Amplifikation des HER-2/neu Genes als Qualifikation für intermediäres Risiko festgelegt.⁴ Überexpression oder Amplifikation von HER-2/neu stellt in der neuen Klassifikation eine Situation mit fraglicher Hormonabhängigkeit dar. Die St. Gallener Behandlungsempfehlungen 2005, in die die im folgenden zu besprechenden, neueren Ergebnisse noch nicht eingeflossen sind, lautet Chemotherapie gefolgt von endokriner Therapie.

Im Rahmen des internationalen **Herceptin Adjuvant (HERA) Trials** erfolgte nach nur 12-monatigem medianem Follow-Up eine geplante Interimsanalyse an 3387 Patientinnen mit HER-2/neu-positivem Mammakarzinom.⁶ Studienteilnehmerinnen, die sequentiell nach ihrer Chemotherapie Trastuzumab für 1 Jahr erhielten, zeigten gegenüber einer Kontrollgruppe eine hochsignifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) mit einer Rezidivreduktion von 46% ($p < 0.0001$). Diese Verringerung ergab sich sowohl bei Patientinnen mit lymphknotenpositiver als auch -negativer Erkrankung, sowie nach initialer Anthrazyklin- und Taxantherapie. Eine auf 23 Monaten medianer Nachbeobachtung aufbauende rezente Analyse demonstrierte DFS-Raten von 74% für die Kontrollgruppe vs. 81% bei den mit Trastuzumab behandelten Patientinnen (HR 0.64); die entsprechenden Raten des Gesamtüberlebens (OS) betragen jeweils 89.7% und 92.4% (HR 0.66, $p = 0.01$).⁷ Eine Gegenüberstellung von Daten nach 12- vs. 24-monatiger Therapie ist noch ausständig und wird in der Folge weiter zur Klärung der Frage nach der optimalen Behandlungsdauer mit Trastuzumab beitragen.

Eine nordamerikanische, kombinierte Analyse der **B31** und **N9831 Studien** des National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) und der North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) mit insgesamt 3351 Patientinnen zeigte nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren eine hochsignifikante 52-prozentige Rezidivreduktion zugunsten einer Trastuzumabgabe mit Doxorubicin, Cyclophosphamid und Paclitaxel ($p < 0.0001$).⁸ Bemerkenswert war, daß das Risiko zum Auftreten von Fernmetastasen unter Trastuzumab gegenüber dem alleinigen Chemotherapiearm um 53% verringert wurde ($p < 0.0001$). Auch im OS zeigte sich trotz der kurzen Beobachtungsdauer eine signifikante Überlegenheit von Trastuzumab. Insgesamt ergab diese Analyse einen Vorteil für die simultane gegenüber der sequenziellen Chemoimmuntherapie.

In diesen drei Untersuchungen wurde auf die **kardiale Sicherheit** besonderen Wert gelegt. Die Patientinnen hatten ein dahingehend intensives Monitoring und bzgl. kardialer Nebenwirkungen wurden mehrere Sicherheitsanalysen durchgeführt. Im HERA Trial zeigte sich eine symptomatische Herzinsuffizienz bei 0.6% unter Trastuzumab und bei keiner Patientin unter alleiniger Chemotherapie. In der Trastuzumabgruppe fand sich kein kardialer Todesfall, unter Chemotherapie lag die Rate bei 0.1%. Die kumulative 3-Jahres-Inzidenz kongestiver Herzinsuffizienz bzw. kardialer Todesfälle bei mit Trastuzumab behandelten Patientinnen betrug 4.1% im B-31⁹ und 2.9% im N9831 Trial. Diese Daten unterstreichen den Umstand, daß innerhalb wie auch außerhalb klinischer Studien ein intensives kardiologisches Monitoring vor und während einer Trastuzumabtherapie dringend erforderlich ist.

Die internationale, dreiarmige **Studie 006** der Breast Cancer International Research Group (BCIRG) randomisierte 3222 Patientinnen zu einer simultan oder sequentiell verabreichten anthrazyklin-/taxanhaltigen Chemotherapie mit/ohne Trastuzumab. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 23 Monaten ergaben sich im Vergleich der beiden Trastuzumabarme mit der trastuzumabfreien Gruppe hochsignifikante Vorteile im DFS ($p < 0.0001$).³ Zwischen den trastuzumabhältigen Armen selbst wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet. Diese Ergebnisse bestätigen den Benefit von Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel, mit/ohne Carboplatin, potentiell ohne Inklusion eines Anthrazyklins. Kardiale Ereignisse waren weniger häufig bei Trastuzumabgabe ohne vorhergehende Anthrazyklintherapie.

Die finnische Studiengruppe veröffentlichte jüngst Daten aus einem Vergleich einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie mit Docetaxel oder Vinorelbin und kurzzeitig verabreichtem Trastuzumab bei Vorliegen einer Amplifikation.¹⁰ In der **Finland Herceptin (FinHER) Studie** verbesserte diese Kurzgabe von Trastuzumab das rezidivfreie Überleben signifikant um 58% ($p = 0.01$). Trastuzumab war weder mit einer verschlechterten links-ventrikulären Auswurfraction (LVEF) noch mit Herzinsuffizienz vergesellschaftet. Nach Publikation dieser Daten stellt sich die Frage, ob mit einer auch nur mehrere Monate umfassenden Trastuzumabtherapie die optimale Behandlungsdauer definiert werden könnte.

Darüber hinausgehend wurden ermutigende Daten zur **präoperativen Trastuzumabtherapie**, mit oder ohne anthrazyklin-/taxanhältiger Chemotherapie, von Buzdar und Mitarbeitern publiziert.¹¹ Bei dieser kleinen Studie mit 42 randomisierten HER-2/neu-positiven Patientinnen kam es, nachdem 34 Studienteilnehmerinnen die Therapie beendet hatten, aufgrund der Überlegenheit von Trastuzumab zu einem frühzeitigen Studienabbruch. Bei der Gesamtkohorte bewirkte die Kombination von Trastuzumab und Chemotherapie einen hochsignifikanten Anstieg der kompletten pathologischen Remissionen von 26.3% auf 65.2% ($p=0.016$). Es wurde kein Fall klinischer kongestiver Herzinsuffizienz beobachtet. Diese Ergebnisse bedürfen noch einer Untermauerung durch breiter angelegte, prospektiv randomisierte klinische Studien in der Adjuvanz.

Zu den weiteren Aspekten, die zu diesem Zeitpunkt Gegenstand laufender Untersuchungen sind - etwa eines neuen Subprotokolls zur neoadjuvanten ABCSG Studie 24 - und die noch nicht in die vorliegenden Therapieempfehlungen aufgenommen werden können, zählen die Optimierung des Therapieschemas, die definitive Wertigkeit der simultanen gegenüber der sequenziellen Behandlung, die Effektivität der Kombination Hormontherapie mit Trastuzumab, sowie mögliche, einhergehende kardiale Langzeitfolgen.¹² Etwa 10% aller Patientinnen mit hormonabhängigem Tumor sind HER-2/neu-positiv. Dringend nötig sind daher adjuvante Studien, die die Effektivität einer Kombinationstherapie mit Aromatasehemmer verglichen mit Aromatasehemmer alleine untersuchen. Bei postmenopausalen Patientinnen mit hormonabhängigen, stark HER-2/neu-positiven Tumoren kann, zumindest im Frühstadium der Erkrankung, auf Grund der insuffizienten Datenlage derzeit außer Aromatasehemmer die Verwendung von Trastuzumab nicht empfohlen werden.

Zusammenfassend besteht eine Level I Evidenz für eine signifikante Verbesserung der Prognose von HER-2/neu-positiven Mammakarzinompatientinnen durch eine zusätzliche Gabe von Trastuzumab zu einer anthrazyklin- und/oder taxanhaltigen Chemotherapie. Patientinnen, die mit einer Kombination von Chemotherapie und Trastuzumab behandelt werden, benötigen ein intensives kardiologisches Monitoring, vergleichbar mit den in den besprochenen klinischen Studien eingesetzten Kontrollen. Insbesondere um die Fragestellung einer kombinierten Aromatasehemmer-Trastuzumab Therapie zu beleuchten, sind weitere prospektiv randomisierte Studien nötig.

**Konsensusempfehlungen 2006
zur adjuvanten Trastuzumabtherapie
bei Patientinnen mit Mammakarzinom**

- > Bei Patientinnen nach chirurgischer Resektion eines HER-2/neu-positiven Mammakarzinoms im Frühstadium - IHC 3+ und/oder FISH + - stellt bei fehlenden Kontraindikationen die einjährige adjuvante Behandlung mit Trastuzumab gegenwärtige Standardtherapie dar.
- > Trastuzumab ist bei allen nodalpositiven Patientinnen sowie bei nodalnegativen Patientinnen ab Tumorgröße pT1c indiziert.
- > Eine Kontrolle der LVEF ist unmittelbar vor der Trastuzumabtherapie, in ca. 3-monatigen Abständen während der Behandlung, sowie nach Abschluß der Therapie erforderlich.
- > Die Behandlungsoption Trastuzumab muß allen betroffenen Patientinnen nach interdisziplinärer Diskussion bekannt und zugänglich gemacht werden.

Diese Empfehlungen werden in der Folge in regelmäßigen Abständen einer Aktualisierung unterzogen.

**Konsensusempfehlungen zur adjuvanten Trastuzumabtherapie
bei Patientinnen mit Mammakarzinom / November 2006**

Im Namen der ABCSG und CECOG

Dr. P. Dubsy, Medizinische Universität Wien
Prim. Univ.Doz. Dr. M. Fridrik, Allgemeines Krankenhaus Linz
Univ.Prof. Dr. R. Greil, Paracelsus Medizinische Universität Salzburg
em. Prim. Dr. H. Hausmaninger, Beirat ABCSG Salzburg
Univ.Prof. Dr. E. Kubista, Medizinische Universität Wien
OA Dr. W. Kwasny, Krankenhaus Wr. Neustadt
OA Dr. A. Lang, Landeskrankenhaus Feldkirch
Univ.Prof. Dr. C. Marth, Medizinische Universität Innsbruck
Prim. Univ.Prof. Dr. C. Menzel, Landeskrankenhaus Salzburg
OA Dr. B. Mlineritsch, Paracelsus Medizinische Universität Salzburg
Univ.Prof. Dr. R. Pötter, Medizinische Universität Wien
Univ.Prof. Dr. H. Samonigg, Medizinische Universität Graz
OA Dr. W. Schippinger, Medizinische Universität Graz
Univ.Prof. Dr. M. Seifert, Medizinische Universität Wien
Univ.Prof. Dr. M. Stierer, Hanusch Krankenhaus Wien
Univ.Prof. Dr. S. Taucher, Medizinische Universität Innsbruck
OA Dr. C. Tausch, Linz
Univ.Prof. Dr. J. Thaler, Klinikum der Kreuzschwestern Wels
Univ.Prof. Dr. J. Tschmelitsch, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder St. Veit
Univ.Prof. Dr. C. Zielinski, Medizinische Universität Wien

Univ.Prof. Dr. Raimund Jakesz

Leiter, Writing Committee

Univ.Prof. Dr. Michael Gnant

Writing Committee

Univ.Prof. Dr. Günther Steger

Writing Committee

Literatur

- 1 Piccart-Gebhart MJ. First results of the HERA Trial. Oral presentation, ASCO Annual Meeting 2005.
- 2 Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab as adjuvant therapy for patients with HER-2 positive operable breast cancer: Combined analysis of NSABP-B31/NCCTG-N9831. Oral presentation, ASCO Annual Meeting 2005.
- 3 Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94 (suppl 1): S5 (abstr 1).
- 4 Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005. *Ann Oncol* 2005, 16: 1569-1583.
- 5 Pritchard KI, Shepherd LE, O'Malley FP, et al. HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006, 354: 2103-2111.
- 6 Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005, 353: 1659-1672.
- 7 Smith IE, on behalf of the HERA Study Team. Trastuzumab following adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (HERA trial): Disease-free and overall survival after 2 years median follow-up. Oral presentation, ASCO Annual Meeting 2006.
- 8 Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005, 353: 1673-1684.
- 9 Geyer CE, Bryant JL, Romond EH, et al. Update of cardiac dysfunction on NSABP B-31, a randomized trial of sequential doxorubicin/cyclophosphamide (AC) paclitaxel (T) vs. AC T with trastuzumab (H). Oral presentation, ASCO Annual Meeting 2006.
- 10 Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006, 354: 809-820.
- 11 Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: Results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005, 23: 3676-3685.
- 12 Greil R (Gesprächsleitung). Adjuvanter Einsatz von Trastuzumab in der klinischen Praxis außerhalb von Studien. *Breast Care* 2006, 1: 96-101.