

Brustkrebs im Frühstadium (HR+/HER2-)

CDK4/6-Hemmer in der Adjuvanz für Hochrisikopatientinnen

Für den häufigsten Brustkrebstyp (HR+; HER2-) in einem frühen Stadium kann es bald grünes Licht für eine neue Therapieoption geben: Die Zugabe des CDK4/6-Inhibitors Ribociclib zum Aromatasehemmer in der adjuvanten Therapie hat ein signifikant verbessertes invasiv krankheitsfreies Überleben bei Patienten im Stadium II und III gezeigt, so erste Zwischenresultate der Phase-III-Studie NATALEE. Eine ähnlich konzipierte Studie (monarchE) mit Abemaciclib hatte schon früher Resultate gezeigt, welche zur Zulassung für die adjuvante Therapie führten.

Hormonrezeptor-positiver (HR+), HER2-negativer (HER2-) Brustkrebs betrifft zirka 70 bis 75% aller Mammakarzinome und wird meist in einem Stadium I bis III diagnostiziert. Diese Erkrankung wird in kurativer Absicht mittels Chirurgie, ggf. Radio- oder Chemotherapie, gefolgt von adjuvanter Hormontherapie für 5 bis 10 Jahre behandelt. Trotz dieser Optionen kommt es im Stadium II bei etwa 30% und im Stadium III bei bis zu 57% der Patientinnen zum Rezidiv, auch noch 20 Jahren nach der Diagnose.

Die zyklinabhängigen Kinasehemmer (CDK4/6-Hemmer) werden standardmässig bei Brustkrebs (HR+; HER2-) im fortgeschrittenen Stadium eingesetzt, seitdem Studienresultate ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben nachgewiesen haben und die entsprechende Zulassung erfolgte. In der adjuvanten Situation wurde kürzlich der CDK4/6-Hemmer Abemaciclib (Verzenios®) in Kombination mit endokriner Therapie für Hochrisikopatientinnen zugelassen (s. Compendium Schweiz).

NATALEE: offene, randomisierte Vergleichsstudie mit über 5000 Teilnehmern

Aufgrund des etablierten Nutzens des CDK4/6-Hemmers Ribociclib (Kisqali®) beim fortgeschrittenen Karzinom wurde jetzt an über 5000 Patientinnen/Patienten mit frühem (HR+, HER2-) Brustkrebs Ribociclib als Zugabe zur Aromatasehemmertherapie untersucht. Erste Resultate der geplanten Zwischenanalyse der Studie liegen jetzt vor (1): In die internationale Phase-III-Studie wurden Frauen und auch Männer im Brustkrebsstadium II und III randomisiert im Verhältnis 1:1 für

die Behandlung mit Ribociclib (3 Jahre) plus einem nichtsteroidalem Aromatasehemmer (NSAI; Letrozol oder Anastrozol) für mindestens 5 Jahre versus einem NSAI allein. Prämenopausale Frauen

sowie Männer mit dieser Krankheit erhielten zusätzlich Goserelin alle 28 Tage. Eingeschlossen wurden Patienten unabhängig von ihrem Nodalstatus bei Stadium IIB und III, diejenigen im Stadium IIa mit mindestens einem positiven Lymphknoten oder einem Ki-67-Proliferationsindex von mindestens 20% oder auch Patienten in einer genetischen Hochrisikogruppe (z. B. Oncotype DX Breast Recurrence Score von mindestens 26). Primärer Endpunkt war das invasive krankheitsfreie Überleben (IDFS); zu den sekundären Endpunkten gehörten das fernmetastasenfreie Überleben, Ge-

Adjuvantes Abemaciclib erreicht kontinuierlich Überlebensvorteile

Eine neue, kürzlich publizierte Zwischenanalyse der monarchE-Studie mit Abemaciclib plus endokriner Therapie (ET) versus alleiniger ET in der Adjuvanz bei Brustkrebspatientinnen (mit HR+, HER2- sowie nodalpositiven Tumoren) ergab, dass sich der klinische Nutzen über die Jahre fortschreitend vergrösserte und das Gesamtüberleben verlängerte.

Zuvor war nachgewiesen worden, dass die adjuvante Therapie mit Abemaciclib (Verzenios®) plus ET über 2 Jahre zu einem signifikant verbessertem invasiv krankheitsfreiem Überleben (IDFS; Hazard Ratio: 0,680) und fernmetastasenfreiem Überleben (DRFS; HR: 0,675) führte. Die neue, terminlich geplante Analyse bezog sich nun auf 5-Jahres-Resultate zu beiden Parametern und zum Gesamtüberleben; das mediane Follow-up betrug 54 Monate.

monarchE: im Langzeitverlauf immer mehr Nutzen

Die internationale Phase-III-Studie zog gesamthaft 5637 Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko für ein Rezidiv ein. Dabei wurde stratifiziert in Kohorte 1 (91% der Pat.: 4 positive pathologische Lymphknoten (pALN) oder 1 bis 3 Hochrisikofaktoren bzw. Tumorgrosse ≥ 5 cm) und in Kohorte 2 (9%: 1 bis 3 pALN und Ki-67 $\geq 20\%$).

Die gesamte Intention-to-treat-Population zeigte im Follow-up nach der Therapiephase über 2 Jahre eine weitere Verbesserung beim IDFS (7,6%) und beim DRFS (6,7%) gegenüber den 6% bzw. 5,3% nach 4 Jahren und den 4,8% bzw. 4,1% nach 3 Jahren gegenüber der Kontrollgruppe. Dies entspricht einer Risikoverringerung um 32%, und zwar in allen Subgruppen.

Besseres Gesamtüberleben, wesentlich weniger Metastasen

Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse nach 5 Jahren waren 208 (7,4%) versus 234 (8,3%) gestorben. 8,6% respektive 10,3% der Patienten hatten die Studie abgebrochen.

Trotz der verringerten Sterberate im Studienarm erreichte der Unterschied beim Gesamtüberleben keine statistische Signifikanz, die Hazard Ratio betrug 0,903 (95%-KI: 0,749–1,088). *Bemerkenswert ist auch, dass von den Überlebenden im ET-Arm 269 Patienten Metastasen entwickelten und im Abemaciclib-/ET-Arm nur 138.*

Bezüglich Toxizität gab es keine neuen Signale im Beobachtungszeitraum.

Die Studienleiter sehen den Nutzen der Abemaciclib-Zugabe zur ET in der adjuvanten Therapie für Hochrisikopatientinnen und -patienten deutlich bestätigt.

hir

Quelle:

Rastogi P et al.: Adjuvant abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative, High-Risk Early Breast Cancer: Results From a Preplanned monarchE Overall Survival Interim Analysis, Including 5-Year Efficacy outcomes. *J Clin Oncol* 2024; Mar 20;42(9):987-993.
doi: 10.1200/JCO.23.01994.

samtüberleben, die Sicherheit und Lebensqualität.

Nach 3 Jahren: Risikoreduktion für Rezidiv um 25,2%

Die Randomisierung erfolgte zwischen Januar 2019 und April 2021 und umfasste insgesamt 5101 Patientinnen und Patienten mit ähnlichen demografischen und klinischen Charakteristika. Zum vordefinierten Daten-Cutoff-Termin (11. Januar 2023) zeigte die Zwischenanalyse einen signifikanten Nutzen beim IDFS unter der Kombination gegenüber der alleinigen NSAI-Gabe. Nach dreijähriger Behandlung überlebten 90,4% der Patienten invasiv krankheitsfrei versus 87,1% in der Kontrollgruppe. Dies entspricht einer Hazard Ratio (HR) für eine invasive Erkrankung bzw. Rezidiv oder Tod von rund 0,75

(95%-KI: 0,62–0,91; $p = 0,003$). Die mediane Therapiedauer betrug 30 Monate in beiden Gruppen. 426 Patienten hatten bis 11. Januar 2023 eine invasive Erkrankung bzw. ein Rezidiv erlitten oder waren gestorben: 189 (7,4%) in der Ribociclib/NSAI-Gruppe und 237 Patienten (9,3%) in der Kontrollgruppe.

Die Daten zum metastasen- und rezidivfreien Überleben als sekundäre Endpunkte lagen ebenfalls zugunsten der Ribociclib-Kombination. Fernmetastasen traten zum Analysezeitraum unter dieser Therapie bei 120 (4,7%) versus 170 Patienten (6,7%) auf, meist waren Knochen und Leber betroffen. Nach 3 Jahren betrug das fernmetastasenfreie Überleben 90,8% unter Ribociclib/NSAI versus 88,6% (HR: 0,74; 95%-KI: 0,60–0,91). Daten zum Gesamtüberleben konnten noch nicht evaluiert werden.

Neue Toxizitäten wurden in dem 3-Jahres-Zeitraum nicht beobachtet. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Neutropenie (62,1% vs. 4,5%), Arthralgie (36,5% vs. 42,5%) und hepatisch (25,4% vs. 10,6%); die Abbruchrate betrug in beiden Gruppen zirka 3%.

Die Studienleiter sprechen sich bei Hochrisikopatienten (Stadium II bis III bei Brustkrebs, HR+, HER2-) für die Zugabe von Ribociclib über 3 Jahre zuzüglich zur Langzeittherapie mit einem NSAI aus. Langzeitdaten werden mit Spannung erwartet. ■

Bärbel Hirrle

Quelle:

1. Slamon D et al.: Ribociclib plus endocrine therapy in early breast cancer. *N Engl J Med.* 2024; 390 (12): 1080-1092.