

Mammakarzinom

Studienergebnisse aus San Antonio tragen zur Optimierung der Behandlung bei

Grosse praxisverändernde Studien werden beim San Antonio Breast Cancer Symposium nicht erwartet. Nichtsdestotrotz wurden auch dieses Mal Studienergebnisse präsentiert, die zur Optimierung der Behandlung führen. Daten aus Phase-II- und Phase-III-Studien bestätigten Therapiestrategien insbesondere mit CDK4/6-Inhibitoren bei diversen Krankheitsausprägungen und weisen auf Konzepte zur frühen Behandlung von Brustkrebs hin.

MRT-geführte neoadjuvante Therapieoptimierung ist machbar

Eine mit Bildgebung geführte Optimierung der neoadjuvanten Chemotherapie bei HER2-positivem Brustkrebs im Stadium II und III war im Fokus der multizentrischen Phase-II-Studie TRAIN-3 (1). Hintergrund der Studie war die Frage, ob die neo-

adjuvante Chemotherapie nach 3 Zyklen bei kompletter Remission laut MRT sicher gestoppt werden kann. Dazu wurden 467 Patientinnen nach jeweils 3 Zyklen Paclitaxel, Carboplatin, Trastuzumab und Pertuzumab (PTC-Ptz) entsprechend ihres Ansprechens weiterhin neoadjuvant behandelt oder bei radiologischer Komplettremission (rCR) der Operation zugeführt. Es wurden maximal 9 Zyklen der neoadjuvanten Chemotherapie appliziert. Wurde nach der Operation eine pathologische Komplettremission (pCR) festgestellt, erhielten die Patientinnen bis zur Komplettierung eines Jahres Trastuzumab plus Pertuzumab, lag keine pCR vor, wurden die 9 Zyklen PTC-Ptz komplettiert und anschliessend 14 Zyklen T-DM1 gegeben. Primärer Studienendpunkt war die 3-Jahres-Rate für das ereignisfreie Überleben (EFS).

Eingeschlossen wurden 235 Patientinnen mit HR-negativem und 232 Patientinnen mit HR-positivem Brustkrebs. Der Lymphknoten-Status war für beide Populationen in ungefähr 40% der Fälle negativ und in 60% positiv. Nach 3 Zyklen waren 34% der HR-negativen und 16% der HR-positiven Patientinnen in pCR, nach 6 Zyklen 60 bzw. 31% und nach 9 Zyklen 80 bzw. 43% der Patientinnen. Die 3-Jahres-EFS-Rate war mit 96,0 bzw. 97,1% nach 1–3 Zyklen neoadjuvanter Therapie, 90,8 bzw. 92,8% nach 4–6 Zyklen und 87,6 bzw. 87,1% nach 7–9 Zyklen für HR-negative und HR-positive Patientinnen vergleichbar. Die Inzidenz von Nebenwirkungen Grad 3–4 stieg mit der höheren Anzahl neoadjuvanter Chemotherapiezyklen an.

CDK4/6-Inhibition bei tripelpositivem frühen Brustkrebs

Ebenfalls in einer Phase-II-Studie wurde untersucht, ob Palbociclib plus Letrozol oder wöchentlich appliziertes Paclitaxel, jeweils in Kombination mit Trastuzumab plus Pertuzumab die wirksamere neoadjuvante Therapie für Patientinnen mit HR-positivem, HER2-positivem frühem Brustkrebs ist. Die TOUCH-Studie randomisierte 145 postmenopausale Patientinnen. Erste Ergebnisse wurden beim SABCS gezeigt (2). Die Patientinnen waren median 69 Jahre alt. Bei 75% war der Lymphknotenstatus N0 und bei 25% N1. 79,5% der Patientin-

MERKPUNKTE

- Die MRT-geführte neoadjuvante Chemotherapie bei Brustkrebs im Stadium II und III ist machbar. Bei Patientinnen mit pathologischer Komplettremission können weniger Chemotherapiezyklen ausreichend sein.
- Palbociclib plus Letrozol oder Paclitaxel zeigt in Kombination mit Trastuzumab und Pertuzumab im neoadjuvanten Setting beim tripelnegativen Brustkrebs vergleichbare Wirksamkeit. Eine chemotherapiefreie neoadjuvante Behandlung wird greifbar.
- Die 6-Jahres-Daten der OlympiA-Studie bestätigen den Einsatz der adjuvanten Olaparib-Gabe nach einer (neo) adjuvanten Chemotherapie für BRCA1 oder BRCA2 mutierte, HER2-negative Tumoren bei Patientinnen mit hohem Progressionsrisiko.
- Patientinnen mit HR-positivem, HER2-positivem Brustkrebs können von der zusätzlichen Gabe von Palbociclib zu einer endokrinen plus HER2-gerichteten Therapie in der metastasierten Situation profitieren.
- Imlunestrant zeigt bei HR-positivem, HER2-negativem frühem Brustkrebs in Kombination mit Abemaciclib vielversprechende Ergebnisse, insbesondere bei Tumoren mit ESR1-Mutation.
- Für die Therapie des metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms bestätigen die Ergebnisse der PADMA-Studie den Einsatz von Palbociclib in der ersten Therapielinie.
- Trastuzumab deruxtecan ist laut einer Subgruppenauswertung der DESTINY-Breast06-Studie auch bei Patientinnen mit Progress unter einem CDK4/6-Inhibitor wirksam.

nen im Paclitaxel-haltigen Studienarm vervollständigten 4 Paclitaxel-Zyklen, 16,4% brachen Paclitaxel aufgrund von Nebenwirkungen frühzeitig ab. Im Palbociclib-plus-Letrozol-haltigen Arm komplettierten 94,4% der Patientinnen 4 Zyklen Palbociclib und 2,8% brachen die Therapie frühzeitig aufgrund von Nebenwirkungen ab. 5 Dosen der Therapie mit Trastuzumab plus Pertuzumab konnten bei 93,2% der Patientinnen im Paclitaxel-haltigen und bei 97,2% der Patientinnen im Palbociclib-plus-Letrozol-haltigen Studienarm vervollständigt werden. Es brachen 6,8 bzw. 2,8% die HER2-gerichtete Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Ein komplettes Ansprechen wurde bei 32,9 versus 33,3% der Patientinnen beobachtet. TOUCH ist somit die erste Studie, die einen CDK4/6-Inhibitor bei tripelpositiven Patientinnen im neoadjuvanten Setting untersucht und dieses Konzept bestätigt hat.

Langzeitergebnisse mit Olaparib nach (neo)adjuvanter Chemotherapie

Mit den Ergebnissen der randomisierten, plazebokontrollierten Phase-III-Studie OlympiA wurde für die einjährige adjuvante Gabe des PARP-Inhibitors Olaparib nach einer (neo) adjuvanten Chemotherapie bei Patientinnen mit BRCA1- oder BRCA2-Alterationen und Hochrisiko HER2-negativem Brustkrebs eine signifikante Verlängerung des invasiv-krankheitsfreien Überlebens (IDFS), des fernmetastasenfreien Überlebens (DDFS) und des Gesamtüberlebens (OS) nachgewiesen. Beim SABCS wurden Langzeitdaten mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,1 Jahren präsentiert (3). Der Nutzen durch die Olaparib-Erhaltungstherapie wurde mit den 6-Jahresdaten bestätigt. Für das IDFS wurde eine Hazard Ratio (HR) von 0,65 (95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,53–0,78) mit IDFS-Raten von 79,6 versus 70,3% ermittelt. Die Hazard Ratio für das DDFS betrug ebenfalls 0,65 (95%-KI: 0,53–0,81) mit 6-Jahres-Raten von 83,5 versus 75,7%. Das Risiko zu Versterben wurde um 28% reduziert (HR: 0,72; 95%-KI: 0,56–0,93), nach 6 Jahren lebten 87,5 versus 83,2% der Patientinnen mit bzw. ohne Olaparib. Der Nutzen der Erhaltungstherapie wurde über alle Subgruppen inklusive der Patientinnen mit Hochrisiko HR-positiver Erkrankung beobachtet. Nebenwirkungen von speziellem Interesse wurden weniger häufig unter Olaparib verglichen mit Plazebo berichtet (6,3 vs. 9,3%), darunter myelodysplastisches Syndrom (MDS) oder akute myeloische Leukämien (AML) bei 4 versus 6 Patientinnen, Pneumonitis bei 9 versus 13 Patientinnen und neue primäre Karzinome bei 45 versus 68 Patientinnen. Insgesamt nahmen 1836 Patientinnen an der Studie teil. Mit diesen Ergebnissen würde die Wichtigkeit einer Testung auf pathologische Keimbahn-BRCA-Varianten beim Hochrisiko HER2-negativen primären Brustkrebs unterstrichen, so die Autoren der Studie.

CDK4/6-Inhibitor bei HER2-positivem Brustkrebs

Die Effektivität der zusätzlichen Gabe von Palbociclib zu einer endokrinen plus HER2-gerichteten Therapie bei Patientinnen mit HR-positivem, HER2-positivem metastasierten Mammakarzinom untersuchte die offene, randomisierte Phase-III-Studie AFT-38 PATINA (4). Zwischen Juni 2017 und Juli 2021

wurden insgesamt 518 Patientinnen eingeschlossen. Nahezu alle Patientinnen (97,3%) erhielten eine duale anti-HER2-Therapie und 90,9% einen Aromataseinhibitor (AI). Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) laut Prüfartzbericht. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 53 Monaten wurde die finale PFS-Analyse durchgeführt. Durch die zusätzliche Palbociclib-Gabe konnte das Risiko für einen Progress oder Tod um 26% signifikant reduziert werden (HR: 0,74; 95%-KI: 0,58–0,94; $p = 0,0074$). Im Median betrug das PFS 44,3 versus 29,1 Monate mit bzw. ohne Palbociclib. 29,2 versus 22,2% der Patientinnen sprachen auf die Therapie an, mit einer Krankheitskontrollrate von 89,3 versus 81,3%. Die Daten für das OS waren mit 119 Ereignissen noch unreif. Der Median war im Palbociclib-Arm noch nicht erreicht und betrug 77,0 Monate im Kontrollarm. Die 5-Jahres-OS-Rate lag bei 74,3 versus 69,8%. Als häufigste Nebenwirkung unter Palbociclib traten Neutropenien auf, ausserdem wurden Fatigue, Stomatitis und Diarrhoen häufiger berichtet. Die Inzidenz von Nebenwirkungen Grad ≥ 4 war mit 12,3 versus 8,9% vergleichbar. Es wurden keine therapiebedingten Todesfälle beobachtet. Die Kombinationstherapie sei möglicherweise ein neuer Standard in der Behandlung des fortgeschrittenen HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms, resümierten die Autoren.

PFS-Verlängerung mit Imlunestrant plus Abemaciclib

Imlunestrant ist ein hirnpentrierender oraler selektiver Östrogenrezeptor-Degrader (SERD) und reiner Östrogenrezeptor (ER)-Antagonist, der ER kontinuierlich, auch bei ESR1-mutierten Tumoren, inhibiert. In der dreiarmligen Phase-III-Studie EMBER-3 erhielten 874 Patientinnen mit ER-positivem, HER2-negativem frühen Brustkrebs und Rezidiv oder Tumourprogress unter oder nach einem AI mit oder ohne CDK4/6-Inhibitor randomisiert Imlunestrant als Monotherapie oder in Kombination mit Abemaciclib oder eine endokrine Standardtherapie nach Wahl des Behandlers (5).

Der primäre Endpunkt war das PFS laut Prüfartzbericht im Vergleich von Imlunestrant versus Standardtherapie bei Patientinnen mit ESR1-Mutation bzw. allen Patientinnen sowie im Vergleich von Imlunestrant plus Abemaciclib versus Imlunestrant-Monotherapie bei allen Patientinnen. 60% der Patientinnen hatten bereits einen CDK4/6-Inhibitor erhalten und ungefähr ein Drittel der Tumoren war ESR1-mutiert. Das PFS konnte mit Imlunestrant versus Standardtherapie bei Patientinnen mit ESR1-Mutation signifikant verlängert werden (HR: 0,62; 95%-KI: 0,46–0,82; $p < 0,001$). Die Auswertung bei allen Patientinnen erreichte die Signifikanzgrenze nicht (HR: 0,87; 95%-KI: 0,72–1,04; $p = 0,12$). Die Hinzunahme von Abemaciclib zu Imlunestrant führte zu einer signifikanten PFS-Verlängerung von median 5,5 auf 9,4 Monate. Das Risiko für einen Progress oder Tod wurde um 43% reduziert (HR: 0,57; 95%-KI: 0,44–0,73; $p < 0,001$). Dieser Vorteil unter der Kombinationstherapie wurde unabhängig vom ESR1-Mutationsstatus beobachtet. Das Toxizitätsprofil von Imlunestrant war günstig. Nur 4 bzw. 6% der Patientinnen brachen

die Therapie mit Imlunestrant bzw. Imlunestrant plus Abemaciclib aufgrund von Nebenwirkungen ab.

CDK4/6-Inhibition in erster Therapielinie bestätigt

Primäre Ergebnisse der randomisierten Phase-IV-Studie PADMA zeigten für Patientinnen mit metastasiertem HER2-negativen, HR-positiven Brustkrebs und hohem Progressionsrisiko eine signifikante Verlängerung des PFS, wenn mit Palbociclib plus endokriner Therapie im Vergleich zu einer Chemotherapie behandelt wurde (6). Damit konnte der aktuelle Standard einer CDK4/6-Hemmung als Erstlinientherapie bestätigt werden. Insgesamt erhielten in der PADMA-Studie 120 Patientinnen mit Indikation für eine Mono-Chemotherapie in der ersten Therapielinie eine endokrine Therapie mit einem AI oder Fulvestrant mit oder ohne Gonadotropin-Releasing-Hormone-Agonisten (GnRHa) plus Palbociclib oder eine Chemotherapie nach Wahl des Behandlers (Paclitaxel, Capecitabin, Epirubicin oder Vinorelbin) mit oder ohne endokriner Erhaltungstherapie mit Tamoxifen, einem AI oder Fulvestrant mit/ohne GnRHa. Die eingeschlossenen Patientinnen waren median 62 Jahre alt, wiesen in 42% der Fälle Lebermetastasen auf, waren zu 32% endokrin-resistent und bei 37% wurde eine Metastasierung bei initialer Diagnosestellung identifiziert. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 36,8 Monaten lag die Zeit bis zum Versagen der Therapie (TTF, primärer Studienendpunkt) bei 17,2 versus 6,1 Monaten (HR: 0,46; 95%-KI: 0,31–0,69; $p < 0,001$). Das mediane PFS betrug 18,7 versus 7,8 Monate (HR: 0,45; 95%-KI: 0,29–0,79; $p < 0,001$), das mediane OS lag bei 46,1 versus 36,8 Monaten.

ADC unabhängig von CDK4/6-Vortherapie wirksam

Dass das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC) Trastuzumab deruxtecán (T-DXd) nach Progress unter einem CDK4/6-Inhibitor wirksam ist, zeigte eine beim SABCS präsentierte Subgruppenanalyse der DESTINY-Breast06-Studie (7). In dieser Studie erhielten chemotherapienaive Patientinnen mit HR-positivem Brustkrebs und niedriger (HER2-low: IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) oder sehr niedriger HER2-Expression (HER2-ultralow: IHC 0) randomisiert T-DXd oder eine Chemotherapie nach Wahl des Behandlers. Eingeschlossen wurden Patientinnen mit ≥ 2 vorangegangenen Therapielinien (endokrine The-

rapie mit oder ohne zielgerichtete Therapie für die metastasierte Erkrankung) oder mit einer Therapielinie für das metastasierte Mammakarzinom sowie einem Progress nach ≤ 6 Monaten der Erstlinientherapie mit endokriner Substanz plus CDK4/6-Inhibitor oder einem Rückfall ≤ 24 Monate nach Beginn der adjuvanten endokrinen Therapie. Die Auswertung der Subgruppe mit Progress nach Erstlinien-endokriner Therapie plus CDK4/6-Inhibitor und endokriner Resistenz bestätigte ein signifikant verlängertes PFS mit einer Hazard Ratio von 0,38 (TTP < 6 Monate), 0,69 (TTP 6–12 Monate) und 0,67 (TTP > 12 Monate) unter T-DXd. Die Ansprechraten für das ADC lagen bei 67,7, 60,0 bzw. 59,5%. □

Ine Schmale

Quelle: San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS), 10.-13. Dezember 2024, San Antonio (Texas)

Referenzen

- Louis F et al.: Three-year event-free survival of the multicenter phase II TRAIN-3 study evaluating image-guided optimization of neoadjuvant chemotherapy duration in stage II and III HER2-positive breast cancer (BOOG 2018-01). SABCS 2024, Abstr. #RF1-03
- Malorni L et al.: Palbociclib plus letrozole versus weekly paclitaxel, both in combination with trastuzumab plus pertuzumab, as neoadjuvant treatment for patients with HR+/HER2+ early breast cancer. Primary results from the randomized phase II TOUCH trial (IBCSG 55-17). SABCS 2024, Abstr. #RF1-02
- Garber J et al.: OlympiA: a phase 3, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (neo)adjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA1 & BRCA2 pathogenic variants & high-risk HER2-negative primary breast cancer: long-term follow-up. SABCS 2024, Abstr. #GS1-09
- Metzger O et al.: AFT-38 PATINA: a randomized, open label phase III trial to evaluate the efficacy and safety of palbociclib + anti-HER2 therapy + endocrine therapy vs. anti-HER2 therapy + endocrine therapy after induction treatment for hormone receptor-positive/HER2-positive metastatic breast cancer. SABCS 2024, Abstr. #GS2-12
- Jhaveri K et al.: Imlunestrant, an oral selective estrogen receptor degrader (SERD), as monotherapy and combined with abemaciclib, for patients with ER+, HER2- advanced breast cancer, pretreated with endocrine therapy: results of the phase 3 EMBER-3 trial. SABCS 2024, Abstr. #GS1-01
- Loibl S et al.: Primary results of the randomised phase IV trial comparing first-line ET plus palbociclib vs standard mono-chemotherapy in women with high risk HER2-/HR+ metastatic breast cancer and indication for chemotherapy – PADMA study. SABCS 2024, Abstr. #LB1-03
- Bardia A et al.: Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecán (T-DXd) vs physician's choice of chemotherapy by pace of disease progression on prior endocrine-based therapy: additional analysis from DESTINY-Breast06. SABCS 2024, Abstr. #LB1-04