

## Mammakarzinom

### Fortschritte in der personalisierten Therapie bei diversen Kollektiven

**In der Behandlung des Mammakarzinoms sind Strategien zur personalisierten Therapie schon weit fortgeschritten. Mit der Zugabe von zielgerichteten Therapien, wie CKD4/6- und PARP-Inhibitoren, sowie mit immuntherapeutischen Substanzen zu endokrinen oder Chemotherapieregimen kann der Therapieerfolg bei hormonrezeptor-(HR-)positiver und/oder HER2-negativer sowie tripelnegativer Erkrankung verbessert werden.**

#### CDK4/6-Inhibitor Abemaciclib verlängert PFS und OS

In der MONARCH-2-Studie erhielten 669 Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs 2:1 randomisiert entweder den selektiven CDK4/6-Inhibitor Abemaciclib (Verzenio®) plus Fulvestrant (Faslodex®; Generikum) oder Placebo plus Fulvestrant (1).

Eingeschlossen waren Patientinnen mit Resistenz gegen eine endokrine Therapie. Als primärer Studienendpunkt wurde das progressionsfreie Überleben (PFS) laut Prüfartzbericht, als einer der sekundären Endpunkte das Gesamtüberleben (OS) untersucht. Die Ergebnisse wurden beim ESMO-Kongress präsentiert. Mit einer Nachbeobachtungszeit von 47,7 Monaten betrug das mediane PFS 16,9 versus 9,3 Monate (HR = 0,54; 95%-KI: 0,45–0,65;  $p < 0,0001$ ) und das mediane OS 46,7 versus 37,3 Monate (HR = 0,76; 95%-KI: 0,61–0,96;  $p = 0,0137$ ).

In Subgruppenanalysen wurden Hinweise gesehen, dass sowohl Patientinnen mit primärer endokriner Resistenz (medianes OS: 38,7 vs. 31,5 Monate; HR = 0,67) als auch Patientinnen mit sekundärer endokriner Resistenz (medianes OS: 48,8 vs. 40,7 Monate; HR = 0,79) von der zusätzlichen Abemaciclib-Therapie profitieren. Für die Lebensqualität der Patientinnen ist auch das Ergebnis einer explorativen Analyse der MONARCH-2-Daten von Bedeutung: Demnach erhielten Patientinnen eine Chemotherapie im Abemaciclib-Arm mit einer Verzögerung von mehr als 2 Jahren, verglichen mit der alleinigen endokrinen Therapie. Im Median wurde die erste Chemotherapie 50,2 Monate nach Abemaciclib-haltiger Therapie

versus 22,1 Monaten nach Fulvestrant plus Placebo gegeben (HR = 0,625; 95%-KI: 0,50–0,78;  $p < 0,0001$ ).

#### Ribociclib-Behandlung verbessert PFS der Nachfolgetherapie

Auch in der MONALEESA-3-Studie wurde Fulvestrant mit einem CDK4/6-Inhibitor kombiniert, in diesem Fall mit Ribociclib (Kisqali®). Die Phase-III-Studie schloss 726 postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs ein, die 2:1 randomisiert Ribociclib plus Fulvestrant versus Placebo plus Fulvestrant erhielten.

Beim ESMO-Kongress wurden mit einer Nachbeobachtungszeit von 39,4 Monaten die Ergebnisse zum OS, einem sekundären Studienendpunkt, sowie aktualisierte Auswertungen zum primären Endpunkt PFS und zu weiteren sekundären Endpunkten präsentiert (2).

Zum Zeitpunkt des Cut-off waren noch 25,0% der Patientinnen im Ribociclib-Arm und 13,2% der Patientinnen im Kontrollarm unter Studienmedikation. Das Risiko zu versterben, konnte durch den CDK4/6-Inhibitor um 28% gesenkt werden (HR = 0,72; 95%-KI: 0,57–0,92;  $p = 0,00455$ ). Nach 36 Monaten lebten 67,0% der Patientinnen im Ribociclib-Arm versus 58,2% im Placebo-Arm, nach 42 Monaten waren es 57,8% versus 45,9%. Der Median war im Ribociclib-Arm noch nicht erreicht und betrug 40,0 Monate unter Placebo plus Fulvestrant. Die Ergebnisse zum PFS waren konsistent mit den bereits berichteten Daten. Mit einem Median von 20,6 versus 12,8 Monaten wurde das Risiko für einen Progress um 41% durch die Gabe von

Ribociclib gesenkt (HR = 0,59; 95%-KI: 0,49–0,71).

Wie unter Abemaciclib beobachtet, konnte auch unter Ribociclib plus Fulvestrant die Zeit bis zur nächsten Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen endokrinen Therapie hinausgezögert werden: Nach 36 Monaten hatten 57,4% versus 45,2% und nach 42 Monaten 56,4% versus 43,7% der Patientinnen noch keine Chemotherapie erhalten (HR = 0,70; 95%-KI: 0,55–0,88). Zudem wurde eine Verlängerung des PFS der nachfolgenden Therapie um 10 Monate (39,8 vs. 29,4 Monate; HR = 0,67; 95%-KI: 0,54–0,83) beobachtet.

#### Erste Phase-III-Daten für PARP-Inhibitor plus Chemotherapie

Beim fortgeschrittenen oder metastasierten HER2-negativen Keimbahn-BRCA-assoziierten Brustkrebs wurde in der Phase-III-Studie BROCADE3 mit dem PARP-Inhibitor Veliparib in Kombination mit Carboplatin/Paclitaxel eine signifikante Verlängerung des PFS gegenüber der alleinigen Chemotherapie erreicht (3).

513 Patientinnen mit fortgeschrittenem HER2-negativem Mammakarzinom und Keimbahn-BRCA1- oder -BRCA2-Mutation und  $\leq 2$  vorangegangenen zytotoxischen Therapielinien für die metastasierte Erkrankung und  $\leq 1$  vorangegangenen platinhaltigen Therapie wurden in die Studie eingeschlossen und bis zum Tumorprogress behandelt. Die Patientinnen waren im Median 45 bis 47 Jahre alt und zeigten in etwa der Hälfte der Fälle einen hormonrezeptorpositiven Status. Jeweils die Hälfte der Patientinnen wiesen eine BRCA1- respektive BRCA2-Mutation auf. 8 bis 9% der Patientinnen hatten im Vorfeld der Studie ein Platinderivat erhalten, etwa ein Drittel war (neo-)adjuvant mit einer Chemotherapie behandelt worden, und jeweils 19% der Patientinnen beider Studienarme hatten eine Chemotherapie für die metastasierte Erkrankung erhalten.

Das PFS erreichte, mit einer Trennung

der Kaplan-Maier-Kurven nach etwa einem Jahr, statistische Signifikanz. Im Median betrug das PFS 14,5 Monate im Veliparib-haltigen versus 12,6 Monate im Kontrollarm (HR = 0,705; 95%-KI: 0,57–0,88;  $p = 0,002$ ). Nach 24 Monaten lebten 34% versus 20% der Patientinnen progressionsfrei, nach 36 Monaten 26% versus 11%. Das Gesamtüberleben zeigte sich in der Zwischenanalyse als nicht signifikant verschieden, mit einem Median von 33,5 versus 28,2 Monaten und einer Hazard Ratio von 0,95 (95%-KI: 0,73–1,23;  $p = 0,67$ ). Es ist in diesem Zusammenhang zu bemerken, dass 44% der Patientinnen, die in den Kontrollarm randomisiert wurden, nach Entblindung der Studie Veliparib als erste nachfolgende Therapie erhielten.

Die Ansprechraten waren in beiden Studienarmen mit 75,8% versus 74,1% vergleichbar, allerdings war die Dauer des Ansprechens im Veliparib-haltigen Arm mit median 14,7 (95%-KI: 12,1–18,7) versus 11,0 (95%-KI: 10,2–12,3) Monaten klinisch relevant verlängert. Ein Trend zu einem Vorteil der Veliparib-Therapie wurde auch bezüglich des PFS unter der nachfolgenden Behandlung (PFS2) gesehen: 21,3 versus 17,4 Monate lebten die Patientinnen der beiden Therapiearme unter der der Studienmedikation folgenden Therapie progressionsfrei (HR = 0,76; 95%-KI: 0,60–0,96;  $p = 0,020$ ). Das Sicherheitsprofil wurde durch die Gabe von Veliparib nicht bedeutsam von der Carboplatin/Paclitaxel-Therapie beeinflusst. Weniger als 10% der Patientinnen brachen Veliparib aufgrund von Nebenwirkungen ab.

### Immuntherapie im (neo-)adjuvanten Setting wirksam

Die Behandlung des tripelnegativen Mammakarzinoms (TNBC) im metastasierten Setting hat sich in einer Phase-II-Studie, insbesondere für die erste Therapielinie, bereits als effektiv gezeigt (4). Beim ESMO-Kongress 2019 wurden nun Ergebnisse der 2:1-randomisierten Phase-III-Studie KEYNOTE-522 präsentiert, die plazebokontrolliert die Zugabe von Pembrolizumab (Keytruda®) zu einer Chemotherapie in der neoadjuvanten, gefolgt von Pembrolizumab in der adjuvanten Situation beim frühen TNBC untersuchte (5).

Die neoadjuvante Chemotherapie bestand aus 4 Zyklen Carboplatin plus Paclitaxel, danach folgten 4 Zyklen Doxorubicin oder Epirubicin plus Cyclophosphamid. Primärer Endpunkt der Studie war das pathologische komplette Ansprechen (pCR), für das beim TNBC unter neoadjuvanter Therapie ein starker Zusammenhang mit einem verbesserten ereignisfreien Überleben (EFS) und dem Gesamtüberleben gezeigt werden konnte, sowie das EFS der ITT-Population.

Eingeschlossen wurden 1174 Patientinnen, von denen 97% einer dokumentierten Resektion unterzogen wurden und die in 70% (bzw. 80%) der Fälle adjuvant Pembrolizumab (bzw. Plazebo) plus Chemotherapie erhielten. Ein pCR erreichten 64,8% der Patientinnen im Pembrolizumab- versus 51,2% der Patientinnen im Kontrollarm ( $p = 0,00055$ ). Nach 18 Monaten lebten 91,3% der Patientinnen im Pembrolizumab-haltigen Arm versus 85,3% im Plazebo-Arm ereignisfrei (HR = 0,63; 95%-KI: 0,43–0,93).

Die präspezifizierte Grenze für den p-Wert von 0,000051 war in dieser Zwischenanalyse noch nicht erreicht. Das Si-

cherheitsprofil entsprach den bekannten Daten der einzelnen Regime. ■

Ine Schmale

Quelle: Jahrestagung der European Society of Medical Oncology (ESMO), 27. Sept. bis 1. Okt. 2019, Barcelona

#### Referenzen:

1. Sledge G et al.: MONARCH 2: Overall survival of abemaciclib plus fulvestrant in patients with HR+, HER2-advanced breast cancer. ESMO 2019, Abstr. #LBA6\_PR.
2. Slamon D et al.: Overall survival results of the phase III MONALEESA 3 trial of postmenopausal patients with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer treated with fulvestrant ± ribociclib. ESMO 2019, Abstr. #LBA7\_PR.
3. Diéras V et al.: Phase III study of veliparib with carboplatin and paclitaxel in HER2-negative advanced/metastatic gBRCA-associated breast cancer. ESMO 2019, Abstr. #LBA9.
4. Adams S et al.: Pembrolizumab monotherapy for previously untreated, PD-L1-positive, metastatic triple negative breast cancer: Cohort B of the phase II KEYNOTE086 study. *Ann Oncol* 2019; 30: 405–411.
5. Schmid P et al.: KEYNOTE-522: Phase III study of pembrolizumab + chemotherapy (chemo) vs placebo (pbo) + chemo as neoadjuvant treatment followed by pembro vs pbo as adjuvant treatment for early triple-negative breast cancer. ESMO 2019, Abstr. #LBA8\_PR.

### Auf einen Blick

- **CDK4/6-Inhibitoren plus endokrine Therapie** wurden als Standard für Patientinnen mit HR-positiven, HER2-negativen fortgeschrittenen Mammakarzinomen bestätigt.
- **Der PARP-Inhibitor Veliparib** bewirkt zusätzlich zu Carboplatin/Paclitaxel eine Verlängerung des PFS bei tripelnegativen Patienten.
- **Mit zusätzlichem Pembrolizumab** wurden beim frühen tripelnegativen Mammakarzinom höhere Ansprechraten als unter alleiniger Chemotherapie erreicht, die sich im Trend in ein verbessertes ereignisfreies Überleben übersetzen.