

HER2-negativer, HR-(Hormonrezeptor-)positiver Brustkrebs**Neue Studienresultate mit CDK4/6-Inhibitoren**

Die Behandlung mit einer endokrinen Therapie plus CDK4/6-Inhibitoren hat sich gegenüber einer alleinigen endokrinen Therapie im metastasierten Setting bei Patientinnen mit HER2-negativem, HR-positivem Brustkrebs etabliert. Beim SABCS 2020 zeigten Studienauswertungen, dass die verfügbaren CDK4/6-Inhibitoren in Abhängigkeit von molekularbiologischen und intrinsischen Subtypen in der fortgeschrittenen und adjuvanten Situation diskutiert werden müssen.

Wirksame adjuvante Therapie mit Abemaciclib plus endokrine Therapie

In der offenen Phase-III-Studie *monarchE* wurde die adjuvante Gabe von Abemaciclib plus einer endokrinen Therapie gegenüber der alleinigen endokrinen Therapie über eine Dauer von 2 Jahren untersucht (1). Eingeschlossen wurden 5637 Patientinnen mit HER2-negativem, HR-negativem Mammakarzinom nach Resektion und gegebenenfalls Radiatio und/oder Chemotherapie. Die Patientinnen wiesen laut Einschlusskriterien mit ≥ 4 positiven Lymphknoten oder 1 bis 3 positiven Lymphknoten plus Grad-3-Erkrankung, Tumorgröße ≥ 5 cm oder Ki-67 $\geq 20\%$ ein

hohes Risiko für einen Tumorprogress auf. Primärer Endpunkt der Studie war das invasive erkrankungsfreie Überleben (IDFS). Mit einer Nachbeobachtungszeit von 19 Monaten betrug die 2-Jahres-IDFS-Rate 92,3% im Kombinationsarm (vs. 89,3% im Kontrollarm). Das Risiko für eine invasive Erkrankung wurde um 29% reduziert (HR: 0,71; 95%-KI: 0,58–0,87; $p = 0,0009$). Auch das fernmetastasenfreie Überleben (DRFS) konnte durch die zusätzliche Abemaciclib-Gabe verlängert werden (HR: 0,69; 95%-KI: 0,55–0,86; $p = 0,0009$).

2498 der eingeschlossenen Patientinnen wiesen eine hohe Ki-67-Expression auf. In dieser Population wurde durch Abemaciclib eine 31%ige Reduktion des IDFS-Risikos erreicht (HR: 0,69; 95%-KI: 0,51–0,92). Nach 2 Jahren lebten 91,6% versus 87,1% der Patientinnen mit hoher Ki-67-Expression ohne invasive Erkrankung. Auch bezüglich des DRFS profitierte diese Patientinnenpopulation von Abemaciclib (HR: 0,61; 95%-KI: 0,44–0,83). Die 2-Jahres-DRFS-Rate betrug 93,6% versus 88,5%.

Palbociclib plus endokrine Therapie nach neoadjuvanter Chemotherapie nicht vorteilhaft

Erste Ergebnisse der doppelblinden, plazebokontrollierten Phase-III-Studie PENELOPE-B zeigen dagegen keine verbesserte Prognose durch die zusätzliche Gabe von adjuvanten Palbociclib zur endokrinen Therapie bei Patientinnen mit HER2-negativem, HR-positivem Mammakarzinom und hohem Rückfallrisiko nach neoadjuvanter Chemotherapie (2). 1250 Patientinnen mit unvollständigem pathologischem Ansprechen nach taxan-

haltiger neoadjuvanter Therapie und hohem Rückfallrisiko – definiert als CPS-EG-Score ≥ 3 oder CPS-EG-Score 2 plus positive Lymphknoten – wurden in die Studie eingeschlossen und erhielten 13 Zyklen Palbociclib oder Plazebo sowie eine endokrine Standardtherapie über die Dauer von 1 Jahr.

Die Studie erreichte nicht ihren primären Endpunkt, eine Verlängerung des IDFS. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 43 Monaten wurde kein Unterschied bezüglich des IDFS zwischen dem Palbociclib- und dem Kontrollarm gesehen (HR: 0,93; 95%-KI: 0,74–1,17; $p = 0,525$). Nach 2 Jahren wurde eine absolute Differenz von 4,3% beobachtet, mit einer IDFS-Rate von 88,3% versus 84,0%, die aber nach 4 Jahren auf 0,6% zurückging (4-Jahres-IDFS-Rate: 73% vs. 72,4%). Auch bezüglich des Gesamtüberlebens (OS) wurde kein Unterschied gesehen (HR: 0,87; 95%-KI: 0,61–1,22; $p = 0,420$). Es traten im Palbociclib-Arm allerdings signifikant häufiger Nebenwirkungen Grad ≥ 3 auf (80% vs. 20%; $p < 0,001$), insbesondere hämatologische Ereignisse (73% vs. 1%; $p < 0,001$). Es wurden 8 fatale Nebenwirkungen berichtet.

Intrinsischer Subtyp möglicherweise prognostischer Marker für Ribociclib-Therapie

Um den prognostischen und prädiktiven Wert der intrinsischen Subtypen Luminal A, Luminal B, «HER2-enriched» und «-basal-like» für eine endokrine Therapie und Ribociclib bei Patientinnen mit HER2-negativem, HR-positivem fortgeschrittenem Brustkrebs zu untersuchen, wurden Daten der klinischen Studien MONALEESA-2, -3 und -7 herangezogen (3). In allen drei Studien wurde ein signifikanter Vorteil beim progressionsfreien Überleben (PFS) von Ribociclib gegenüber Plazebo gezeigt. Insgesamt wurden 1160 Tumorproben, davon 672 von Patientinnen aus dem Ribociclib- und 488 aus dem Plazebo-Arm, verwertet. Der Zusammenhang zwischen intrinsischem Subtyp und PFS war in beiden

Auf einen Blick

- **Patientinnen mit HER2-negativem, HR-positivem Mammakarzinom** nach Resektion und gegebenenfalls Radiatio und/oder Chemotherapie profitieren von einer adjuvanten Therapie mit Abemaciclib plus einer endokrinen Therapie. Das wurde auch für Patientinnen mit hoher Ki-67-Expression bestätigt.
- **Keine verbesserte Prognose** konnte durch die **zusätzliche Gabe von adjuvanten Palbociclib** zur endokrinen Therapie bei Patientinnen mit HER2-negativem, HR-positivem Mammakarzinom und hohem Rückfallrisiko nach neoadjuvanter Chemotherapie beobachtet werden.
- **Der grösste Nutzen von Ribociclib** konnte bei Patientinnen vom Subtyp «HER2-enriched» mit HER2-negativer, HR-positiver fortgeschrittener Erkrankung nachgewiesen werden. Patientinnen mit dem Subtyp «basal-like» zeigten keinen Nutzen.

Therapiearmen statistisch signifikant. Im Vergleich zum Luminal-A-Subtyp war das Risiko für einen Progress für Patientinnen mit dem Luminal-B-Subtyp um das 1,41-Fache, mit «HER2-enriched»-Erkrankung um das 2,30-Fache und mit dem Subtyp «basal-like» um das 3,97-Fache erhöht.

Ausser den Patientinnen mit Tumoren vom Subtyp «basal-like» profitierten alle mit einem signifikant verlängerten PFS von der Ribociclib-Therapie (Tabelle). Den grössten Nutzen von Ribociclib wiesen Patientinnen vom Subtyp «HER2-enriched» auf (HR = 0,389; $p < 0,0001$). Patientinnen mit dem Subtyp «basal-like» zeigten keinen Nutzen (HR: 1,15; $p = 0,767$), allerdings war die Stichprobe sehr klein, und das Ergebnis sollte deshalb mit Vorsicht interpretiert werden. ■

Ine Schmale

Tabelle:

Progressionsfreies Überleben (PFS) unter Ribociclib versus Plazebo in Abhängigkeit von den intrinsischen Subtypen (mod. nach [3])

Subtyp	Therapiearm	Verteilung, n (%)	Medianes PFS, Monate (95%-KI)	HR	p-Wert
Luminal A	Ribociclib	320 (48)	29,60 (23,03–nicht erreicht)	0,63	0,0007
	Plazebo	222 (45)	19,48 (15,61–24,80)		
Luminal B	Ribociclib	154 (23)	22,21 (18,79–nicht erreicht)	0,52	< 0,0001
	Plazebo	124 (25)	12,85 (10,98–14,82)		
HER2-enriched	Ribociclib	95 (14)	16,39 (12,71–24,60)	0,39	< 0,0001
	Plazebo	52 (11)	5,52 (3,12–9,17)		
Basal	Ribociclib	16 (2)	3,71 (1,91–13,00)	1,15	0,77
	Plazebo	14 (3)	3,58 (1,87–nicht erreicht)		
Normal	Ribociclib	87 (13)	22,34 (16,56–nicht erreicht)	0,47	0,0005
	Plazebo	76 (16)	11,10 (7,39–16,56)		

Quelle: San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS), Virtual Symposium, 8. bis 11. Dezember 2020.

Referenzen:

1. Rastogi P et al.: Primary outcome analysis of invasive disease-free survival for monarchE: abemaciclib combined with adjuvant endocrine therapy for high risk early breast cancer. SABCS 2020 virtual, Abstr. #GS1-01.

2. Loibl S et al.: Phase III study of palbociclib combined with endocrine therapy in patients with hormone-receptor-positive, HER2-negative primary breast cancer and with high relapse risk after neoadjuvant chemotherapy: First results from PENELOPE-B. SABCS 2020 virtual, Abstr. #GS1-02.

3. Prat A et al.: Correlative biomarker analysis of intrinsic subtypes and efficacy across the MONALEESA Phase III studies. SABCS 2020 virtual, Abstr. #GS1-04.