

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 molekulargenetischen 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, Tumorgrosse ≥ 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 taxanhaltiger 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 Placebo 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 wurde über 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 Placebo gezeigt. Insgesamt wurden 1160 Tumorproben, davon 672 von Patientinnen aus dem Ribociclib- und 488 aus dem Placebo-Arm, verwertet. Der Zusammenhang zwischen intrinsischem Subtyp und PFS war in beiden Therapiearmen statistisch signifikant. Im Vergleich zum Luminal-A-Subtyp war das Risiko für einen Progress für Patientinnen

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-negativem, HR-positivem fortgeschrittenem Brustkrebs nachgewiesen werden. Patientinnen mit dem Subtyp «basal-like» zeigten keinen Nutzen.

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; $p < 0,0001$). Patienten 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.