

**Mammakarzinom**

**Langzeitdaten bestätigen etablierte Therapien**

**Bei der diesjährigen ESMO-Jahrestagung wurden finale Daten aus Studien bei frühem und fortgeschrittenem Brustkrebs mit knapp 6, 10 und 15 Jahren Nachbeobachtungszeit präsentiert, deren Ergebnisse heute sehr relevant sind. Die zielgerichtete CDK4/6-Hemmung zeigte bei 5 Jahren Nachbeobachtung überragende Resultate. Eine indische Studie zeigte, dass auch einfach durchführbare Interventionen, die die Mikroumgebung des Tumors einbeziehen, grosse Wirkung entfalten können.**

Die Therapie des Mammakarzinoms ist Vorreiter für viele innovative Strategien in der Onkologie und kann auf teilweise sehr lange Studienlaufzeiten zurückschauen.

**Früher ER/PR-positiver Brustkrebs: Langzeitdaten unter AI-Therapie**

Rekrutierung und Design der Phase-III-Studie DATA mit adjuvanter Aromatasehemmer (AI)-Therapie geht auf das Jahr 2006 zurück, jetzt liegen finale Daten der Nachbeobachtung vor. Untersucht wurde die 6- versus 3-jährige Gabe von Anastrozol nach 2 bis 3 Jahren adjuvanter Tamoxifen-Therapie (1). Primärer Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben (DFS); einer der sekundären Endpunkte war das Gesamtüberleben (OS), beide bestimmt nach dreijähriger Therapie mit Anastrozol.

Es wurden 931 respektive 929 Patientinnen in die beiden Therapiearme randomisiert und 827 respektive 833 in die ITT-Analyse eingeschlossen. Innerhalb von 10 Jahren Nachbeobachtungszeit zeigte sich im DFS ein Unterschied von

3,1% zugunsten der 6-jährigen Anastrozol-Behandlung (69,1 vs. 66,0%). Die Risikoreduktion laut Kaplan-Maier-Auswertung betrug 14% (Hazard Ratio [HR]: 0,86; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,72–1,01; p = 0,073). Bei der Subgruppe der Patientinnen, die sowohl einen positiven Östrogenrezeptor (ER)- als auch Progesteronrezeptor (PR)-Status aufwies, war die 6-jährige Gabe mit einem absoluten Unterschied in der DFS-Rate von 6,4% der 3-jährigen Gabe überlegen. Nach 10 Jahren lebten 70,8 versus 64,4% dieser Subgruppe (76% der ITT-Population) krankheitsfrei, mit einer Risikoreduktion für einen Krankheitsrückfall von 23% (HR: 0,77; 95%-KI: 0,63–0,93; p = 0,008). Einen absoluten Unterschied von 8,0% erreichten Patientinnen mit ER-, PR- und Lymphknoten (pN)-positiver Erkrankung (51% der ITT-Population) und einen Unterschied von 13,6%, wenn der Tumor zudem eine Grösse ≥ 2 cm aufwies (siehe Tabelle). Auch bezüglich des OS wurde bei den genannten Subgruppen ein steigender absoluter Überlebensgewinn mit stärkerer Selektion der behandelten Ko-

horte von 1,7% (ITT) auf 4,0% (ER+, PR+), 4,7% (ER+, PR+, pN+) und 8,1% (ER+, PR+, pN+, ≥ 2 cm) beobachtet.

**Prädiktive Faktoren für den Nutzen einer verlängerten Therapie**

Die Verlängerung der Aromataseinhibition über 5 Jahre in der sequenziellen Therapie könne somit nicht für alle postmenopausalen Frauen mit hormonrezeptorpositivem Brustkrebs empfohlen werden, folgern die Studienleiter. Aber über das Vorliegen eines ER- und PR-positiven Hormonrezeptorstatus und diverse prognostische Faktoren könnten Patientinnen identifiziert werden, die einen höheren absoluten Nutzen der erweiterten adjuvanten Behandlung zu erwarten haben, so die Schlussfolgerung der Autoren.

**Nodalpositiv: Nutzen der dosisdichten adjuvanten Chemotherapie**

Eine Studie bei frühem Brustkrebs mit einer ebenfalls sehr langen Nachbeobachtungszeit untersuchte den Stellenwert von 5-FU innerhalb anthrazyklinhaltiger Regime. Zu Zeiten des Beginns der italienischen GIM2-Studie, 2003, wurde dieser kontrovers diskutiert und wird es zum Teil auch heute noch. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 15,2 Jahren wurden nun die letzten finalen Ergebnisse der 2x2-faktoriellen Studie präsentiert (2).

Die Ergebnisse bestätigen, dass Patientinnen mit lymphknotenpositivem frühem Brustkrebs von der zusätzlichen 5-FU-Gabe zu EC-P (Epirubicin + Cyclophosphamid, gefolgt von Paclitaxel) bezüglich des DFS und des OS nicht profitieren. Bestätigt wurde aber ein grosser, lang anhaltender Nutzen der dosisdichten Chemotherapie (q2w) im Vergleich zu einem Standardintervall (q3w). Der absolute Unterschied der DFS- bzw. OS-Rate betrug nach 15 Jahren 9 bzw. 7%. Dieser Nutzen wurde sowohl bei HR-positiven als auch bei HR-negativen Tumoren gesehen. Der absolute Unterschied zwischen den 15-Jahres-Raten der 2- versus

Tabelle  
**DATA-Studie mit verlängerter Aromatasehemmer-Therapie bei frühem Brustkrebs**

Subgruppen	n = 1660 % von ITT	10 Jahres-DFS		Δ	HR (95%-KI)	p-Wert
		6 Jahre	3 Jahre			
		Anastrozol				
alle Patientinnen	100%	69,1%	66,0%	3,1%	0,86 (0,72–1,01)	0,073
ER+ und PR+	76%	70,8%	64,4%	6,4%	0,77 (0,63–0,93)	0,008
ER+, PR+, pN+	51%	68,7%	60,7%	8,0%	0,74 (0,59–0,93)	0,011
ER+, PR+, pN+, ≥2 cm	26%	70,0%	56,4%	13,6%	0,64 (0,47–0,88)	0,005

Krankheitsfreies Überleben (DFS) bei Subgruppen (mod. nach (1))

3-wöchigen Applikation betrug 7% (DFS) und 9% (OS) bei HR-positiver und jeweils 13% bei HR-negativer Erkrankung. Die dosisdichte Chemotherapie sollte daher das bevorzugte Regime für lymphknotenpositive Brustkrebspatientinnen sein, die Kandidatinnen für eine adjuvante Chemotherapie sind – unabhängig vom Hormonrezeptorstatus.

### Fortgeschrittener Brustkrebs: Abemaciclib mit deutlich längerem OS

Langzeitergebnisse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5,8 Jahren wurden auch für die MONARCH-3-Studie präsentiert (3). Insgesamt 493 Brustkrebspatientinnen mit fortgeschrittener HR-positiver, HER2-negativer Erkrankung erhielten in der MONARCH-3-Studie 2:1-randomisiert den CDK4/6-Hemmer Abemaciclib oder Placebo, jeweils in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol. Primärer Studienendpunkt war das Prüfartzt-ermittelte progressionsfreie Überleben (PFS).

#### Aktualisiertes PFS: noch weitere Verbesserung im Follow-up

Die Studie erreichte, mit einer Nachbeobachtungszeit von 26,7 Monaten für die finale PFS-Analyse, eine signifikante Verlängerung um median 13,4 Monate (medianes PFS: 29,0 vs. 14,8 Monate). Das OS war zu diesem Zeitpunkt mit 29,5% Ereignissen noch unreif.

Auch mit der längeren Nachbeobachtungszeit war, mit einer Hazard Ratio von 0,754 (95%-KI: 0,584–0,974) und einem p-Wert von 0,0301, die vordefinierte Signifikanzgrenze für das OS immer noch nicht erreicht. Das mediane OS wurde im Abemaciclib-Arm um 12,6 Monate – von 54,5 auf 67,1 Monate – verlängert. Zu bemerken ist, dass 31,5% der Patientinnen im Kontrollarm, aber nur 10,1% im Abemaciclib-Arm nach Progress einen CDK4/6-Inhibitor als Nachfolgetherapie erhielten. Auch die Patientinnen aus der Subgruppe mit Viszeralmetastasen lebten median 16,3 Monate länger unter Abemaciclib versus Placebo (medianes OS: 65,1 vs. 48,8 Monate), ebenfalls ohne die vordefinierte statistische Signifikanzgrenze zu erreichen (HR: 0,708; 95%-KI: 0,508–0,985; p = 0,0392). Die finalen OS-Daten werden im nächsten Jahr erwartet.

Die Aktualisierung des PFS bestätigte die Überlegenheit der Abemaciclib-haltigen Therapie (HR: 0,518; 95%-KI: 0,415–0,648; p < 0,0001). Nach 5 Jahren lebten 26,7 versus 9,6% der Patientinnen ohne Progress. Das Chemotherapie-freie Überleben wurde durch Abemaciclib von median 30,6 auf 46,7 Monate verlängert (HR: 0,636; 95%-KI: 0,505–0,801). Es wurden keine neuen Sicherheitssignale für Abemaciclib beobachtet.

### Einfaches Verfahren reduziert Sterberisiko bei frühem Brustkrebs um 29%

Ein einfaches Vorgehen, um das Überleben von Brustkrebspatientinnen zu verlängern, ist die peritumorale Injektion von Lokalanästhetika vor der Operation (OP), wie eine spannende indische Studie zeigte (4). Hintergrund ist die Förderung der Metastasenentwicklung durch eine OP-induzierte Hypoxie. Eine Hypoxie beeinflusst prometastatische Signalwege durch eine Depolarisierung der Zellmembran und einer damit verbundenen Öffnung der Natriumkanäle. Durch die lokalanästhetische Injektion von Lidocain kann diese Aktivierung gehemmt werden. Ein Cochrane-Review konnte bisher keine ausreichende Evidenz für die metastasenhemmende Wirksamkeit von Lidocain zeigen. Eine multizentrische, randomisierte Studie mit 1583 Patientinnen mit operablem Brustkrebs konnte aber nun Klarheit verschaffen.

Die Patientinnen erhielten randomisiert entweder das Lokalanästhetikum, rund um den Tumor injiziert, oder kein Lokalanästhetikum vor der brusterhaltenden Operation oder einer modifizierten radikalen Mastektomie – sowie eine adjuvante Radiotherapie und systemische Therapie entsprechend dem Therapiestandard abhängig vom Eingriff. Die Patientinnen waren durchschnittlich 51 Jahre alt und zu etwa 60% in der Postmenopause. Drei Viertel der Tumoren waren zwischen 2 und 5 cm gross, zwei Drittel HR-positiv, in 77% der Fälle HER2-negativ und zu einem Viertel tripelnegativ. Die Lymphknoten waren bei 45% der Patientinnen involviert.

#### Sterberisiko um 26% verringert

Durch die Injektion des Lokalanästhetikums wurde das Risiko für einen Krank-

## Auf einen Blick

- Postmenopausale Patientinnen mit Östrogen- und Progesteron-positivem frühem Brustkrebs sowie involvierten Lymphknoten und grösseren Tumoren profitieren vermutlich von verlängerter sequenzieller Aromatasehemmertherapie über mehr als 5 Jahre.
- Für Lymphknoten-positivem Brustkrebspatientinnen, die Kandidatinnen für eine adjuvante Chemotherapie sind, sollte die dosisdichte EC-P-Chemotherapie (q2w) bevorzugt werden – unabhängig vom Hormonrezeptorstatus. Zusätzliches 5-FU brachte keinen zusätzlichen Nutzen.
- Aktualisierte Daten der MONARCH-3-Studie bestätigen plazebokontrolliert die Überlegenheit der Abemaciclib-haltigen Therapie beim fortgeschrittenen HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs. Trotz einer medianen OS-Verlängerung um mehr als ein Jahr war die Signifikanzgrenze bezüglich des Gesamtüberlebens noch nicht erreicht.
- Peritumorales Lidocain vor der Exstirpation des primären Mammakarzinoms verlängert das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben signifikant.

heitsrückfall um 26% reduziert (HR: 0,74; 95%-KI: 0,58–0,95; p = 0,017). Nach 6 Jahren lebten 86,1% der Patientinnen mit versus 81,7% ohne Lidocain-Injektion frei von der Krebserkrankung. Das Risiko zu Versterben konnte durch das einfache Verfahren um 29% gesenkt werden (HR: 0,71; 95%-KI: 0,53–0,94; p = 0,019). Die 6-Jahres-OS-Rate betrug 89,9 versus 86,2%. Es gab keine Patientinnensubgruppe, die nicht von der Lidocain-Injektion profitiert hätte. Es wurden keine durch Lidocain bedingte Nebenwirkungen beobachtet. ■

Ine Schmale

#### Referenzen:

1. Tjan-Heijnen VCG et al.: Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy: Final results of the phase 3 DATA trial. ESMO Congress 2022, Abstr. #1330.
2. Del Mastro L et al.: Dose-dense adjuvant chemotherapy in early-stage breast cancer patients: End-of-study results from a randomized, phase III trial of the Gruppo Italiano Mammella. ESMO Congress 2022, Abstr. #1340.
3. Goetz MP et al.: MONARCH 3: Interim overall survival results of abemaciclib plus nonsteroidal aromatase inhibitor as initial therapy in patients with HR+, HER2- advanced breast cancer. ESMO Congress 2022, Abstr. #LBA15.
4. Badwe RA et al.: Effect of peri-tumoral infiltration of local anaesthetic prior to surgery on survival in early breast cancer. ESMO Congress 2022, Abstr. #137MO.