

Frühes Mammakarzinom

Therapien mit Langzeitdaten neu beurteilt und bestätigt

Beim San Antonio Breast Cancer Symposium wurden Studien präsentiert, die bei frühem Brustkrebs zu neuen Therapieoptimierungen im klinischen Alltag führen dürften. Dabei ging es sowohl um die Deeskalierung der Therapie zur Vermeidung von Nebenwirkungen als auch um die Intensivierung der Wirksamkeit durch neue Substanzen.

10-Jahres-Daten: Tamoxifen-Gabe in niedriger Dosierung

In der TAM 01-Studie erhielten 500 Frauen im Alter < 75 Jahren mit nicht invasivem Mammakarzinom randomisiert über den Zeitraum von 3 Jahren täglich 5 mg Tamoxifen oder Placebo. Beim SABCS 2022 konnten nun 10-Jahres-Daten präsentiert werden, die die Studienergebnisse von vor 4 Jahren, ebenfalls beim SABCS vorgestellt, bestätigen (1):

Die in die TAM 01-Studie eingeschlossenen Patientinnen waren durchschnittlich 54 Jahre alt, zu 40 bis 43% prämenopausal und hatten einen durchschnittlichen Body-Mass-Index (BMI) von 25,3 bis 25,7.

Auf einen Blick

- Eine niedrige Mortalität von 0,6% innerhalb von 10 Jahren stützt die Deeskalierung der Tamoxifen-Dosis bei Patientinnen mit DCIS. Der Effekt auf die kontralaterale Brust bahnt möglicherweise den Weg für die Prävention mit niedrig dosiertem Tamoxifen.
- Bei Patientinnen mit BRCA-Mutation könnte Carboplatin durch Olaparib ersetzt werden, bei Patientinnen ohne BRCA-Mutation bringt die platinhaltige neoadjuvante Therapie möglicherweise einen überlegeneren Nutzen (Phase-II-Studie GeparOLA).
- Neue Resultate RxPONDER-Studie zeigen, dass Patientinnen mit einem Oncotype DX Breast Recurrence Score 0–25 nicht von einer Chemotherapie profitieren. Eine Substudie unterstreicht die Verwendung des Scores aufgrund des Risikos einer anhaltenden kognitiven Verschlechterung unter und nach Chemotherapie.
- Aktualisierte Ergebnisse der monarchE-Studie bestätigen den Vorteil der 2-jährigen Abemaciclib-Gabe zur adjuvanten endokrinen Therapie mit einer Nachbeobachtungszeit von 42 Monaten.

Bei den meisten Patientinnen (69–70%) lag ein duktales Karzinom in situ (DCIS) vor, bei 10 bis 11% ein lobuläres Karzinom in situ (LCIS) und bei 20% eine atypische duktales Hyperplasie (ADH). Bei 61% der Patientinnen war bereits eine Bestrahlung erfolgt.

Mit den 5-Jahres-Daten wurden im Tamoxifen-Arm signifikant weniger Ereignisse an der ipsilateralen wie auch an der kontralateralen Brust verglichen zum Placebo-Arm berichtet (Hazard Ratio [HR]: 0,48 bzw. 0,24). Das Auftreten von Hitzeattacken war allerdings unter der endokrinen Therapie häufiger und intensiver als im Placebo-Arm. In den USA wurde das niedrig dosierte Tamoxifen («Babytam» genannt) zur bevorzugten Therapiewahl bei Patientinnen mit Hochrisikoläsionen und führte zu einer geringeren Therapieabbruchrate nach einem Jahr im Vergleich zur 20 mg-Dosierung.

Rezidivrisiko um fast die Hälfte verringert

Mit nunmehr median 9,7 Jahren Nachbeobachtungszeit waren insgesamt 66 Ereignisse eingetreten, 25 im Tamoxifen- und 41 im Placebo-Arm. Mit der «Babytam»-Dosierung wurde das Risiko für ein Ereignis, definiert als Brustkrebs oder DCIS, um 42% reduziert (HR: 0,58; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,35–0,95; $p = 0,28$). Ein Vorteil wurde numerisch für ipsilaterale (HR: 0,68; 95%-KI: 0,36–1,28; $p = 0,227$) und signifikant für kontralaterale Ereignisse (HR: 0,36; 95%-KI: 0,14–0,92; $p = 0,025$) beobachtet. Insbesondere profitierten Patientinnen in der Postmenopause, mit Östrogenspiegeln $\leq 15,8$ pg/ml, mit einem BMI > 30, mit Mastektomie, Nie-Raucherinnen sowie Patientinnen mit DCIS besser von Tamoxifen als von Placebo.

Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen bezüglich der Nebenwirkungen beobachtet. Am Mammakarzinom verstarben 1 versus 2 Patientinnen, klinisch relevante Nebenwirkungen traten bei 3 versus 6 Patientinnen auf.

Neoadjuvant: Olaparib plus Paclitaxel bei BRCA-Mutation möglich

Bei Patientinnen mit HER2-negativem, frühem Brustkrebs wurde in der Phase-II-Studie GeparOLA Olaparib versus Carboplatin, jeweils in Kombination mit Paclitaxel und gefolgt von Epirubicin plus Cyclophosphamid (EC), untersucht. Es wurde bereits eine vergleichbare Rate an pathologisch komplettem Ansprechen (pCR: 55,1 vs. 48,6%) sowie eine bessere Verträglichkeit des Olaparibhaltigen Regimes berichtet. Beim SABCS 2022 wurden nun die Überlebensdaten mit einer medianen Nachbeobachtungszeit > 4 Jahre präsentiert (2).

Insgesamt 106 Patientinnen mit Brustkrebs im Stadium cT2-cT4a-d oder cT1c und Hochrisiko (BRCA1/2-Mutation oder hoher HRD-Score), die zuvor nicht mit einem PARP-Inhibitor behandelt wurden, erhielten neoadjuvant 12 Zyklen Paclitaxel sowie 2:1-randomisiert Olaparib (100 mg bid) oder Carboplatin (AUC 2, q1w), in beiden Studienarmen gefolgt von Epirubicin plus Cyclophosphamid und Operation. Einen hohen HRD-Score wiesen 96 und einen niedrigen HRD-Score 3 Patientinnen auf, bei weiteren 7 Patientinnen war der HRD-Score nicht bestimmbar. Bei etwa der Hälfte aller Patientinnen wurde eine BRCA-Mutation nachgewiesen.

Mit der längeren Nachbeobachtungszeit wurde ein Vorteil durch die neoadjuvante Therapie mit Olaparib/Paclitaxel (PO) gegenüber der Therapie mit Carboplatin/Paclitaxel (PCb) nicht bestätigt. Die pCR-Raten lagen für BRCA-mutierte Patientinnen in beiden Studienarmen bei 60% und bei BRCA-Wildtyp-Patientinnen bei 50% (PO) versus 37,5% (PCb).

Ereignisse bezüglich des invasiverkrankungsfreiem Überleben (iDFS) wurden bei 15 versus 3 Patientinnen beobachtet, Ereignisse zum fernmetastasenfreien Überleben (dDFS) und Gesamtüberleben (OS) bei 11 versus 2 bzw. 6 versus 1 Patientinnen.

Mit der längeren Nachbeobachtungszeit von median 49,8 Monaten betrug die 4-Jahres-iDFS-Rate im PCb-Arm 88,5% versus 76,0% im PO-Arm (HR: 2,86; 95%-KI: 0,83–9,90). Der Therapieerfolg für Patientinnen mit BRCA-mutiertem Tumor war im Vergleich der zwei Studienarme nicht verschieden. Wiesen Patientinnen einen BRCA-Wildtyp (d. h. gemäss Einschlusskriterien einen hohen HRD-Score) auf, so war ein Vorteil mit 0 versus 7 Ereignissen im PCb-Arm zu sehen ($p = 0,0369$). Die 4-Jahres-DDFS- und -OS-Rate waren mit 93,4 versus 81,2% (HR: 3,03; $p = 0,1290$) bzw. 96,9 versus 89,2% (HR: 3,27; $p = 0,2444$) vorteilhafter für Patientinnen im Carboplatin-Arm. Für eine klinische Umsetzung müssten die Ergebnisse in einer grösseren klinischen Studie bestätigt werden, erklärten die Autoren.

Chemotherapie geht mit kognitiven Verlusten einher

Bekannt ist, dass die Brustkrebstherapie mit einer tumorbezogenen kognitiven Störung («cancer-related cognitive impairment»; CRCI) einhergeht. Der Einfluss der endokrinen im Vergleich zur Chemotherapie mit nachfolgender endokriner Therapie auf die CRCI ist bisher aber nicht gut untersucht worden. Auch die Abhängigkeit des Menopausenstatus ist nicht bekannt. Um mehr Informationen zu dieser Thematik zu erhalten, wurden die Daten der RxPONDER-Studie bezüglich kognitiver Störungen unter Studienmedikation ausgewertet (3).

In die RxPONDER-Studie wurden 5083 Brustkrebspatientinnen mit hormonrezeptorpositivem, HER2-negativem, nicht fernmetastasierten Tumoren und 1 bis 3 befallenen Lymphknoten eingeschlossen. Die Patientinnen wurden randomisiert mit alleiniger endokriner Therapie versus Chemotherapie gefolgt von endokriner Therapie behandelt. In die Substudie zur kognitiven Funktion wurden

konsekutiv englischsprachige US-Amerikanerinnen eingeladen und die Fragebögen von 139 prämenopausalen sowie 429 postmenopausalen Patientinnen ausgewertet. Es wurden nur Patientinnen mit einem Oncotype DX Breast Recurrence Score zwischen 0 und 25 ausgewertet.

Statistische Signifikanz

Innerhalb der prämenopausalen Subgruppe wurde für Patientinnen unter alleiniger endokriner Therapie ein leichtes Absinken der kognitiven Funktion nach 6 Monaten beobachtet, das bis zu 12 Monate anhielt, aber nach 36 Monaten wieder auf den Stand bei Randomisierung anstieg. Bei Gabe von Chemotherapie plus endokriner Therapie war die kognitive Funktion nach 6 Monaten niedriger, nach 12 Monaten weiter gesunken und erholte sich kaum bis nach 36 Monaten. Die postmenopausalen Patientinnen zeigten keinen Verlust der kognitiven Funktion unter endokriner Therapie, aber das gleiche Bild der kognitiven Schädigung unter Chemotherapie mit leichter, aber nicht vollständiger Erholung nach 36 Monaten. Der Unterschied zwischen den Therapiearmen erreichte für beide Patientinnensubgruppen die statistische Signifikanz.

Eine klinisch relevante Verschlechterung der kognitiven Funktion nach 36 Monaten gaben 28 versus 42% der prämenopausalen und 36 versus 41% der postmenopausalen Frauen unter alleiniger endokriner Therapie versus Chemo- und nachfolgender endokriner Therapie an. Eine klinisch relevante Verbesserung wurde von 28 versus 19% bzw. 32 versus 24% der Patientinnen berichtet.

4-Jahres-Daten bestätigen adjuvantes Abemaciclib

In der monarchE-Studie wurde für die Hinzunahme von Abemaciclib zur adjuvanten Behandlung mit einer endokrinen Therapie ein signifikanter Vorteil beim iDFS und dem fernrezidivfreien Überleben (DRFS) bei Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem, HER2-negativem, lymphknotenpositivem frühen Brustkrebs beobachtet. Beim SABCS wurde nun eine vorgeplante Zwischenanalyse zum Gesamtüberleben mit einer

medianen Nachbeobachtungszeit von 42 Monaten präsentiert (4).

In die monarchE-Studie wurden insgesamt 5637 Patientinnen eingeschlossen. Eine vorangegangene (neo)adjuvante Chemotherapie war mit einem maximalen Intervall von 16 Monaten zwischen Operation und Studieneinschluss erlaubt. Die Dauer der Abemaciclib-Gabe innerhalb der Studie betrug 2 Jahre.

Risiko für Progression reduziert

Die aktualisierte Auswertung bestätigte den Vorteil durch Abemaciclib bezüglich des iDFS und des DRFS. Das Risiko für eine invasive Erkrankung wurde um 34% reduziert (HR: 0,664; 95%-KI: 0,578–0,762; $p < 0,0001$). Nach 48 Monaten waren 85,8% der Patientinnen im Abemaciclib-Arm ohne invasive Erkrankung versus 79,4% im Kontrollarm. Ein verbesserter Therapieerfolg wurde für alle untersuchten Subgruppen gesehen. Auch bezüglich des DRFS wurde eine Risikoreduktion durch Abemaciclib um 34% bestätigt (HR: 0,659; 95%-KI: 0,567–0,767; $p < 0,0001$). Nach 48 Monaten waren 88,4 versus 82,5% der Patientinnen ohne Fernrezidiv. Für beide Wirksamkeitsparameter, iDFS und DRFS, zeigte sich eine Vertiefung des Vorteils durch Abemaciclib über die Zeit.

Das Gesamtüberleben war in beiden Studien vergleichbar. Mit 157 Ereignissen im Abemaciclib-Arm versus 173 Ereignissen im Kontrollarm betrug die Hazard Ratio 0,929 (95%-KI: 0,748–1,153; $p = 0,5027$). 118 versus 139 Patientinnen und Patienten waren an ihrer Krebserkrankung verstorben, 39 versus 34 aufgrund anderer Ursachen. Am Leben mit metastasierter Erkrankung waren 125 versus 249 Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung aufgrund des Ki-67-Status als Hochrisiko eingestuft wurde, zeigten einen prognostischen Unterschied, aber keinen prädiktiven Einfluss des Ki-67-Status auf den Nutzen der Abemaciclib-Behandlung. ■

Ine Schmale

Referenzen:

1. De Censi A et al.: 10 year results of a phase 3 trial of low-dose tamoxifen in noninvasive breast cancer. SABCS 2022, Abstr. #GS4-08.
2. Fasching PA et al.: Neoadjuvant paclitaxel/olaparib in comparison to paclitaxel/carboplatinum in patients with HER2-negative early breast cancer and homologous recombination deficiency – long-term survival of the GeparOLA study. SABCS 2022, Abstr. #GS5-02.
3. Kang I et al.: Patient-reported cognitive impairment in women participating in the RxPONDER trial (SWOG S1007) by menopausal status. SABCS 2022, Abstr. #GS1-04.
4. Johnston SRD et al.: Abemaciclib plus endocrine therapy for HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer: Results from a pre-planned monarchE overall survival interim analysis, including 4-year efficacy outcomes. SABCS 2022, Abstr. #GS1-09.

MINJUVI (tafasitamab), 200 mg powder for concentrate for solution for infusion.

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. For further information, see professional information MINJUVI on www.swissmedicinfo.ch.

I: MINJUVI is indicated in combination with lenalidomide followed by MINJUVI monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after at least one line of systemic CD20-targeted antibody therapy who are not eligible for autologous stem cell transplantation (ASCT). **P:** MINJUVI must be administered by a healthcare professional experienced in treatment of cancer patients. The recommended dose is 12 mg of MINJUVI per kg body weight administered as an intravenous infusion. On cycles 1-3: Administer on days 1, 8, 15 and 22 with an additional dose on day 4 of cycle 1. From cycle 4 onwards: Administer on day 1 and 15 of each cycle. In addition, patients should self-administer lenalidomide capsules at the recommended starting dose of 25 mg daily on days 1 to 21 of each 28-day cycle for a maximum of 12 cycles. Dose adjustments due to adverse reactions are needed. **CI:** Hypersensitivity to tafasitamab or any of the excipients. **WP:** Infusion-related reactions may occur. Patients should be monitored closely throughout infusion. Treatment can cause serious and/or severe myelosuppression. Monitor complete blood counts throughout treatment and prior to administration of each treatment cycle. Withhold MINJUVI based on the severity of the adverse reaction. Fatal and serious infections occurred. Administer MINJUVI to patients with an active infection only if the infection is treated appropriately and well controlled. Monitor patients closely for tumor lysis syndrome. QTc prolongation and syncope have been observed during treatment with MINJUVI. MINJUVI can cause fetal harm. Women of childbearing potential should be advised not to become pregnant during treatment. **IA:** No interaction studies have been performed for tafasitamab. **UE:** The most common adverse reactions ($\geq 20\%$) were infections, neutropenia, anaemia and diarrhea. The most common serious adverse reactions ($\geq 3\%$) were febrile neutropenia and pneumonia. For further information on UE, see www.swissmedicinfo.ch. **Dispensing cat.:** A. **Revision date:** March 2022. **Marketing authorisation holder:** Incyte Biosciences International Sàrl, CH-1110 Morges. MINJUVI is under license from MorphoSys AG. Refer to www.swissmedicinfo.ch for detailed information.

Relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in combination with lenalidomide

Prior to the start of treatment, cost approval by the health insurance must be obtained after consultation with the trusted physician. MINJUVI® is reimbursed in combination with lenalidomide and then as monotherapy in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after at least one line of systemic CD20-targeted antibody therapy who are not eligible for stem cell transplantation (ASCT). Treatment with MINJUVI® is reimbursed until disease progression or unacceptable toxicity occurs.

Abbreviations: PI: Professional Information; R/R DLBCL: relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma; NTE: non-transplant eligible

© 2023 Incyte Biosciences International Sàrl, 1110 Morges. All rights reserved.