

SABCS 2023

San Antonio

5.–9. Dezember 2023

Kongressausgabe der **info@gynäkologie**



Schweizer Expertinnen und Experten diskutieren wichtige Daten vom SABCS 2023

Das SABCS 2023 bot auch dieses Jahr den teilnehmenden Fachleuten aus Medizin und Pflege die einzigartige Möglichkeit, persönlich in San Antonio oder virtuell teilzunehmen. Davon machten gegen 11'000 Interessierte aus 102 Ländern Gebrauch. Diskutiert wurde rund 400 Präsentationen und knapp 2'000 Abstracts zur aktuellen Brustkrebsforschung. Unsere Expertinnen und Experten vor Ort **Dr. med. Denise Vorburger, Dr. med. Ursula Hasler Strub, PD. Dr. med. Marcus Vetter und Dr. med. Andreas Müller** sichteten die Beiträge und diskutierten für «info@gynäkologie» die wichtigsten Ergebnisse des Symposiums im Rahmen einer Video-Aufzeichnung, die Sie sich hier anschauen können: www.medinfo-verlag.ch/schweizer-expertinnen-und-experten-diskutieren-wichtige-daten-vom-sabcs-2023.

Viele der in am SABCS 2023 vorgestellten Studien sind praxisverändernd, während andere die bestehenden Behandlungsstandards untermauern. Die Diskussionen konzentrierten sich auf verschiedene klinische Kontexte, einschliesslich unterschiedlicher Brustkrebs-Subtypen, Stadien und Behandlungslinien. Nachfolgend kursorisch eine kleine Auswahl von wichtigen Studien.

Bei den gezielten Therapien für HR-positiven Brustkrebs ist die finale Analyse des Gesamtüberlebens (OS) aus der **MONARCH-3-Studie** zu erwähnen, in der der CDK4/6-Inhibitor Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer in der Erstlinienbehandlung von postmenopausalen Patientinnen mit metastasiertem oder rezidiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs untersucht wurde. Die klinisch signifikante Verbesserung des medianen OS (>13 Monate) in Kombination mit der anhaltenden signifikanten Verbesserung des medianen PFS (>14 Monate) und die signifikante Verlängerung des medianen CFS (>16 Monate) sprechen weiterhin für den Einsatz von Abemaciclib in Kombination mit einem NSAI als Erstlinientherapie beim ABC.

Derzeit ist das triple-negative Mammakarzinom (TNBC) der einzige Brustkrebsubtyp, für den eine Immuntherapie bei Brustkrebs im Frühstadium zugelassen ist. Vorläufige Daten, die auf dem SABCS vorgestellt wurden, deuten jedoch darauf hin, dass eine Immuntherapie auch bei einigen HR-positiven Brustkrebsarten wirksam sein könnte.

Die **Studie KEYNOTE-756** untersuchte die neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab oder Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie, gefolgt von einer adjuvanten

Behandlung mit Pembrolizumab oder Placebo in Kombination mit einer endokrinen Therapie in der Erstlinienbehandlung von lokal invasivem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs. Im Vergleich zu Patientinnen in der Placebo-Gruppe hatten Patientinnen in der Pembrolizumab-Gruppe eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein pathologisches komplettes Ansprechen (pCR), ein Ergebnis, das auch bei Patientinnen beobachtet wurde, deren Tumoren eine niedrige HR-Expression aufwiesen.

Eine wichtige Beobachtung wurde in der Studie **KEYNOTE-522** gemacht: Längere Verzögerungen sind mit einem quantifizierbaren Anstieg des Upstaging und der Wahrscheinlichkeit, bei der Operation einen positiven Tumorbefund zu erhalten, assoziiert.

In der Studie **TROPION-Breast01** wurde in allen Subgruppen eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des PFS mit Dato-DXd im Vergleich zu ICC beschrieben. Diese Daten unterstützen Dato-DXd als eine mögliche neue Therapieoption für Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR+/HER2- BC, die zuvor 1-2 Linien CT erhalten haben.

Schliesslich noch ein Wort zur klinischen Behandlung von HER2-positivem Brustkrebs. Am SABCS wurden die endgültigen Daten zum invasiven krankheitsfreien Überleben (iDFS) und aktualisierte Daten zum Gesamtüberleben (OS) aus der **KATHERINE-Studie** vorgestellt. Hierin wurde Trastuzumab Emtansin (T-DM1) mit Trastuzumab bei Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs verglichen, die nach neoadjuvanter Therapie und Operation noch eine Resterkrankung aufwiesen. Patientinnen in der T-DM1-Gruppe zeigten ein um fast 14 Monate längeres iDFS und ein um 34 % geringeres Sterberisiko als Patientinnen in der Trastuzumab-Gruppe.

Eine weitere Studie, **HER2CLIMB-02**, untersuchte den Effekt der Zugabe des HER2-Inhibitors Tucatinib zu T-DM1 bei Patientinnen mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, der nach einer Vorbehandlung mit Trastuzumab und einer Taxan-Chemotherapie fortgeschritten war. Die Kombination von Tucatinib und T-DM1 im Vergleich zu T-DM1 allein führte hierbei zu einer signifikant höheren 3-Jahres-PFS-Rate.

Nun überlassen wir es gerne Ihnen, zur Vertiefung Ihres Wissens die Diskussion der Expertinnen und Expertinnen in der Videoaufzeichnung zu verfolgen sowie die Auswahl von am SABCS vorgestellten und für «info@gynäkologie» zusammengefassten Abstracts zu konsultieren.

Eleonore E. Droux

Dr. med. Thomas Ferber

Subpopulation, für die ein 12-wöchiges anthrazyklinfreies Chemotherapieschema mit Nivolumab geeignet sein könnte

Eine frühere klinische Studie deutet laut den Studienautoren darauf hin, dass eine Initialdosis eines PD-L1-Inhibitors zwei Wochen vor Beginn der Chemotherapie wirksamer sein könnte als die gleichzeitige Gabe aller Wirkstoffe. Ausserdem könnte die zusätzliche Checkpoint-Therapie bei ausgewählten Patienten eine kürzere Chemotherapie ermöglichen. Ziel dieser Studie war es, die Strategien einer initialen Nivolumab (N)-Monotherapie und einer simultanen N-Therapie mit 12 Wochen Carboplatin und Paclitaxel beim TNBC zu untersuchen.

Studiendesign

- ▶ In dieser multizentrischen Phase II Studie wurden geeignete Patienten mit TNBC im Stadium I (cT1c) - II randomisiert und erhielten entweder Arm A (Lead-in): N 240 mg Monotherapie, 2 Wochen später gefolgt von N 360 mg + Carboplatin (AUC 5) alle 21 Tage x 4 Zyklen + wöchentlich Paclitaxel (80 mg/m²) für 12 Wochen; oder Arm B (concurrent):
- ▶ dieselben Substanzen wurden gleichzeitig für 12 Wochen verabreicht, 2 Wochen später gefolgt von N 240 mg Monotherapie, vor der Operation.

Behandlungsergebnisse

- ▶ 108 Patienten, die eine Behandlung begonnen hatten, wurden analysiert.
- ▶ Ausgangs-Charakteristika: Das mediane Alter betrug 49 Jahre (IQR 43-60 Jahre), 16,7% hatten eine nodal-positive Erkrankung, 34,3/64,8% waren im Stadium I/II, 33,3% hatten einen hohen sTIL-Wert und 47,2% waren PD-L1-positiv.
- ▶ Für die Arme A und B lagen die pCR-Raten bei 50,9% (90% KI: 39,0-63,2) bzw. 54,5% (90% KI: 42,7-66,2) mit einer Gesamt-pCR-Rate von 52,8% (90% KI: 44,4-61,0).
- ▶ Die RCB 0+1-Raten betragen insgesamt 68,5 % (90 % KI: 60,4-75,9), mit 64,2 % (90 % KI: 52,0-75,1) und 72,7 % (90 % KI: 61,2-82,4) für die Arme A und B.
- ▶ Insgesamt betrug die pCR 66,7% (KI: 51,7-79,5) bzw. 45,7% (KI: 35,5-56,2) in den Untergruppen mit hohem bzw. niedrigem sTIL-Gehalt und 70,6% (KI: 58,4-80,9) bzw. 33,3% (KI: 21,8-46,6) in den Untergruppen mit positivem bzw. negativem PD-L1-Gehalt.
- ▶ Die pCR betrug 48,6% im Stadium I und 54,9% im Stadium II.

Fazit: Die pCR-Raten von über 50% sprechen laut den Studienautoren für die Wirksamkeit einer 12-wöchigen neoadjuvanten nicht-anthrazyklinischen Chemotherapie mit Nivolumab bei TNBC im Stadium I/II mit begleitender oder einleitender N-Therapie. Die Hypothese, dass die initiale N-Therapie mit einem pCR-Vorteil assoziiert ist, konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden. Das Regime wurde gut vertragen und es gab keine neuen Sicherheitssignale. Patienten mit immunangereicherten Tumoren, die durch hohe sTILs oder PD-L1-Positivität identifiziert wurden, wiesen sehr hohe pCR-Raten auf, was auf eine Subpopulation hindeutet, für die ein 12-wöchiges anthrazyklinfreies Chemotherapieschema mit N geeignet sein könnte. Die EFS-Ergebnisse sind noch nicht ausgereift.

TF

LBO1-03 Randomized Phase II Study of Neoadjuvant Nivolumab (N) 2 week lead-in followed by 12 weeks of concurrent N+carboplatin plus paclitaxel (CbP) vs concurrent N+CbP in Triple Negative Breast Cancer (TNBC): (BCT1902/IBCSG 61-20 Neo-N). Presenting Author: Nicholas Zdenkowski. Präsentiert auf dem 2023 San Antonio Breast Cancer Symposium; 5.-9. Dezember; San Antonio, Texas.

Ergebnisse unterstützen die weitere Entwicklung eines neuartigen chemotherapiefreien Behandlungsschemas für stark vorbehandelte Patientinnen mit HER2+/HR+ mBC

HER2+ mBC ist nach wie vor nicht heilbar, so dass laut den Studienautoren neue HER2-gerichtete Therapien, einschliesslich chemotherapiefreier Optionen, erforderlich sind. Etwa 50% der HER2+ mBC sind auch HR+, so dass der Östrogenweg ein zusätzliches therapeutisches Ziel darstellt. Der CDK4/6-Inhibitor Palbociclib (Palbo) und die endokrine Therapie Fulvestrant (Fulv) sind für HER2-/HR+ mBC zugelassen. Eine gezielte Behandlung aller 3 Signalwege könnte gemäss den Autoren die Ergebnisse bei Patienten mit HER2+/HR+ mBC weiter verbessern. Zanidatamab (zani) ist ein bispezifischer HER2-Antikörper, der in einer einzigartigen trans-Konfiguration an HER2 bindet und mehrere Wirkmechanismen auslöst. Eine vorläufige Analyse der laufenden einarmigen Phase-2a-Studie (NCT04224272) hat gezeigt, dass Zani + Palbo + Fulv bei stark vorbehandelten Patientinnen mit HER2+/HR+ mBC antitumorale Aktivität und ein tolerierbares Sicherheitsprofil aufweist. Die Patientenrekrutierung ist abgeschlossen und die Autoren berichten über den primären Endpunkt PFS nach 6 Monaten (PFS6) und weitere Endpunkte.

Studiendesign

- ▶ In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen mit HER2+ (mittels lokalem HER2-Test) und HR+, inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder mBC; ECOG PS \leq 1; Vorbehandlung mit mindestens Trastuzumab, Pertuzumab und T-DM1; und keine Vorbehandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor.
- ▶ Die Patienten (N=51) erhielten Zani (20 mg/kg Q2W) + Palbo + Fulv (Standarddosierungen) - empfohlene Dosierungen, die in der Auswertung von Teil 1 festgelegt wurden.

Baseline

- ▶ Von den 51 Patienten waren 32 (63%) ccHER2+. Neun Patienten (18%) blieben in Behandlung; mediane Nachbeobachtungszeit 16,1 Monate.
- ▶ die mediane Dauer der Behandlung mit Zani betrug 8,4 (1,0-29,5) Monate (Spanne).
- ▶ Im metastasierten Setting hatten die Patienten im Median (Spanne) 4 (1-12) systemische Therapien, 3 (1-10) verschiedene HER2-gerichtete Therapien und 1 (0-5) endokrine Therapie erhalten; 12 (24%) der Patienten hatten zuvor T-DXd und 11 (22%) hatten zuvor Fulv erhalten.

Behandlungsergebnisse

- ▶ Der primäre Endpunkt des PFS6 betrug 67% (69% in der ccHER2+ Untergruppe).
- ▶ Das mPFS betrug 11,7 Monate (14,9 Monate in der ccHER2+ Gruppe).
- ▶ Im Vergleich zu HER2-angereicherten Patientinnen war luminal B mit einem numerisch, aber nicht statistisch signifikant längeren mPFS (11,7 vs. 9,3 Monate; P=0,74) und einem ähnlichen PFS6 (66,7% vs. 62,5%) assoziiert.

Fazit: Zani + Palbo + Fulv zeigte laut den Studienautoren ein vielversprechendes PFS6 und mPFS mit anhaltendem Ansprechen. Das Sicherheitsprofil war kontrollierbar. Diese Ergebnisse unterstützen die weitere Entwicklung eines neuartigen chemotherapiefreien Behandlungsschemas für stark vorbehandelte Patientinnen mit HER2+/HR+ mBC.

TF

LBO1-04 Primary results from a phase 2a study of zanidatamab (zani) + palbociclib (palbo) + fulvestrant (fulv) in HER2+/HR+ metastatic breast cancer (mBC). Presenting Author: Santiago Escrivá-de-Romani. Präsentiert auf dem 2023 San Antonio Breast Cancer Symposium; 5.-9. Dezember; San Antonio, Texas.

Schwangerschaft nach einer BC-Diagnose bei BRCA-Trägerinnen scheint keinen negativen Einfluss auf die mütterliche Prognose oder die fetalen Ergebnisse zu haben

Die Onkofertilitätsberatung bei BRCA-Trägerinnen stellt aufgrund der möglichen negativen Auswirkungen pathogener/wahrscheinlicher Keimbahnvarianten (PVs) auf das Reproduktionspotential und der Indikationsstellung zur risikoreduzierenden bilateralen Salpingo-Oophorektomie laut den Studienautoren eine besondere Herausforderung dar. Während frühere Studien die Sicherheit einer Schwangerschaft bei Frauen mit Brustkrebs in der Anamnese gezeigt haben, gibt es nur wenig Evidenz speziell für BRCA-Trägerinnen. Die Autoren berichten über die Ergebnisse der bisher grössten Studie, in der die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft nach Mammakarzinom sowie die reproduktiven und krankheitsbezogenen Folgen speziell bei BRCA-Trägerinnen untersucht wurden.

Studiendesign

- ▶ Es handelte sich um eine internationale, multizentrische, krankenhausbasierte, retrospektive Kohortenstudie, die junge BRCA-Trägerinnen mit einer BC-Anamnese einschloss (NCT03673306).
- ▶ Teilnahmeberechtigt waren Frauen mit Keimbahn-PVs in BRCA1 und/oder BRCA2, bei denen zwischen Januar 2000 und Dezember 2020 im Alter von \leq 40 Jahren ein invasives Mammakarzinom im Stadium I-III diagnostiziert wurde.

Baseline

- ▶ Aus 78 Zentren weltweit wurden 4.732 Patientinnen eingeschlossen, von denen 659 mindestens eine Schwangerschaft nach BC hatten (Schwangerschaftskohorte) und 4.073 nicht (Nicht-Schwangerschaftskohorte).

Studienergebnisse

- ▶ Die Schwangerschaftsrate nach 10 Jahren betrug 22% (95% CI 21%-24%) insgesamt, 18% (95% CI 16%-21%) und 26% (95% CI 24%-26%) bei Patientinnen mit HR+ und HR- BC ($p < 0,01$).
- ▶ Die mittlere Zeit von der Diagnose des Mammakarzinoms bis zur Konzeption betrug 3,5 Jahre (IQR 2,2-5,3 Jahre) und war bei Patientinnen mit HR+ Mammakarzinom signifikant länger als bei Patientinnen mit HR- Mammakarzinom (4,3 vs. 3,2 Jahre, $p < 0,01$).
- ▶ Von den 659 Patientinnen mit einer Schwangerschaft nach BC erlitten 45 (6,8%) bzw. 63 (9,6%) einen induzierten Abort bzw. eine Fehlgeburt.
- ▶ Von den 571 Neugeborenen wiesen 5 (0,9%) angeborene Fehlbildungen auf.
- ▶ Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im DFS zwischen der Schwangerschafts- und der Nichtschwangerschafts-Kohorte (unbereinigte HR 0,97, 95% CI 0,82-1,15, $p=0,74$; bereinigte HR [aHR] 0,99, 95% CI 0,81-1,20, $p=0,90$).

Fazit: In dieser globalen Studie wurde 1 von 5 jungen BRCA-Trägerinnen innerhalb von 10 Jahren nach der BC-Diagnose schwanger, was höher ist als die zuvor berichteten Raten in unselektierten jungen BC-Populationen. Eine Schwangerschaft nach einer BC-Diagnose bei BRCA-Trägerinnen scheint laut den Studienautoren keinen negativen Einfluss auf die mütterliche Prognose oder die fetalen Ergebnisse zu haben. Diese Ergebnisse sollten nach Ansicht der Autoren bei der Onkofertilitätsberatung von jungen BRCA-Trägerinnen mit BC berücksichtigt werden.

TF

GS02-13 Pregnancy after breast cancer in young women with germline BRCA pathogenic variants: results from an international cohort study. Presenting Author: Matteo Lambertini. Präsentiert auf dem 2023 San Antonio Breast Cancer Symposium; 5.-9. Dezember; San Antonio, Texas.

Zugabe von Atezolizumab zu einer neoadjuvanten AC mit anschliessender HPCT mit einer höheren pCR-Rate im Vergleich zu HPCT und Atezolizumab

Die neoadjuvante duale HER2-Therapie mit Trastuzumab (H) und Pertuzumab (P) in Kombination mit Chemotherapie ist laut den Studienautoren die Standardtherapie für HER2-positiven (HER2+) Hochrisiko-Brustkrebs. Beeindruckende Daten zeigen den Beitrag des Immunsystems zur Prognose und zum Ansprechen bzw. zur Resistenz auf HER2-gerichtete Therapien, was die Kombination von Immun-Checkpoint-Inhibitoren mit HER2-Antikörpern unterstützt. Die Autoren haben die APTneo-Studie konzipiert, um die Rolle von Atezolizumab in der neoadjuvanten dualen HER2-Therapie mit Chemotherapie zu untersuchen und ob es sinnvoll ist, in dieser Situation auch Anthrazykline einzusetzen.

Studiendesign

- ▶ In dieser multizentrischen Open-Label Phase-III-Studie (NCT03595592) wurden 661 Patientinnen mit frühem und lokal fortgeschrittenem Hochrisiko-BC mit zentraler HER2+-Bestätigung randomisiert zu einer neoadjuvanten HPCT (H und P d1, Carboplatin und Paclitaxel iv d1 und 8) alle 3 Wochen über 6 Zyklen ohne (n=223, ARM A) oder mit Atezolizumab 1200 mg iv d1 (n=438, ARM B) randomisiert.
- ▶ In Arm B wurden die Patienten randomisiert in Arm B1 (n=218), um Anthrazyklin und Cyclophosphamid (AC) + Atezolizumab iv d1 alle 3 Wochen für 3 Zyklen zu erhalten, gefolgt von HPCT + Atezolizumab für 3 Zyklen, oder in Arm B2 (n=220), um HPCT + Atezolizumab für 6 Zyklen zu erhalten.

- ▶ Nach der Operation setzten die Patienten die adjuvante HER2-Therapie mit Atezolizumab bis zu einem Jahr fort. Von den Intent-to-treat-Patienten (ITT) waren 44,8% LABC, 35% Hormonrezeptor (HR)-negativ und 30,4% PD-L1-positiv.

Behandlungsergebnisse

- ▶ Die pCR-Rate war in Arm B (57,8%) im Vergleich zu Arm A (52,0%) nicht signifikant erhöht (adjHR 1,33, 95% CI 0,95-1,86; p=0,091).
- ▶ Auch der Unterschied in der pCR-Rate in Arm B1 (61,9%) gegenüber Arm B2 (53,6%) war nicht signifikant (adjHR 1,402, 95% CI 0,95-2,07; p=0,089).
- ▶ Im Vergleich zu Arm A zeigte Arm B1 eine signifikant höhere pCR-Rate von 9,9% (multivariate Analyse in Tabelle).

Fazit: Die Hinzunahme von Atezolizumab zu Chemotherapie und HP erhöhte laut den Studienautoren die pCR-Rate bei Frauen mit HER2+ BC nicht signifikant. Eine explorative Analyse zeigte, dass die Zugabe von Atezolizumab zu einer neoadjuvanten AC mit anschliessender HPCT zu einer höheren pCR-Rate im Vergleich zu HPCT und Atezolizumab führte. Dies könnte auf die Anthrazykline selbst oder auf die medikamentöse Verstärkung der Anthrazykline und der Immunmodulation zurückzuführen

TF

LBO1-02 Pathologic complete response (pCR) of neoadjuvant therapy with or without atezolizumab in HER2-positive, early high-risk and locally advanced breast cancer: APTneo Michelangelo randomized trial. Presenting Author: Luca Gianni. Präsentiert auf dem 2023 San Antonio Breast Cancer Symposium; 5.-9. Dezember; San Antonio, Texas.

Signifikante positive Effekte einer überwachten Bewegungsintervention während der Palliativbehandlung auf Fatigue, Lebensqualität und andere klinisch relevante Outcomes

Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs (mBC) leiden laut den Studienautoren häufig unter krebs- und therapiebedingten Nebenwirkungen, die die Aktivitäten des täglichen Lebens und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) beeinträchtigen können. Es besteht ein Bedarf an Interventionen, die die HRQoL verbessern, indem sie Fatigue und andere Nebenwirkungen während der palliativen Behandlung von Brustkrebs lindern. Die neuesten evidenzbasierten internationalen Leitlinien (ASCO, ACSM) empfehlen körperliche Aktivität für BC-Patienten während der adjuvanten Behandlung, um Nebenwirkungen zu reduzieren. Es gibt gemäss den Autoren jedoch wenig Evidenz für die Wirksamkeit von körperlicher Aktivität bei Patienten mit mBC. Die PREFERABLE-EFFECT-Studie (NCT04120298) wurde entwickelt, um die Auswirkungen eines 9-monatigen überwachten Trainingsprogramms bei Patientinnen mit mBC auf Fatigue, HRQoL und andere krebs- und therapiebedingte Nebenwirkungen zu untersuchen.

Studienergebnisse

- ▶ Zwischen 2019 und 2022 wurden 357 Patientinnen mit mBC eingeschlossen, von denen 178 in die Übungsintervention und 179 in die Standardversorgung randomisiert wurden.
- ▶ Die Patientinnen waren im Durchschnitt 55,4 Jahre alt (SD=11,1), die meisten erhielten bei Studieneinschluss eine Erst- oder Zweitlinientherapie (74,8%) und hatten Knochenmetastasen (73,9%).
- ▶ Nach 6 Monaten (primärer Endpunkt) führte die Teilnahme an der Bewegungsintervention zu statistisch signifikanten positiven Effekten auf beide primären Endpunkte im Vergleich zur Standardtherapie:
- ▶ Die körperliche Fatigue war geringer (mittlerer Unterschied: -5,3, 95 % CI -10,0; -0,6, p=0,027, Effektstärke (ES)=0,22) und die HRQoL war besser (+4,8, 95 % CI 2,2; 7,4, p=0,0003, ES=0,33).
- ▶ Positive Effekte zeigten sich auch nach 3 Monaten (körperliche Erschöpfung: -3,4, -7,8; 1,0, ES=0,14 und Lebensqualität: 3,9, 1,5; 6,3, ES=0,27) und nach 9 Monaten (körperliche Erschöpfung: -5,6, -10,9; -0,4, ES=0,24 und Lebensqualität: +4,3, 1,4; 7,3, ES=0,31).

Fazit: Diese grosse multinationale Studie zeigte laut den Studienautoren signifikante positive Effekte einer überwachten Bewegungsintervention während der Palliativbehandlung auf Fatigue, Lebensqualität und andere klinisch relevante Outcomes bei MBC-Patienten. Basierend auf diesen Ergebnissen empfehlen wir ein überwachtes Kraft- und Ausdauertraining als Teil der unterstützenden Pflege während der palliativen Behandlung von MBC.

TF

GS02-10 Effects of a structured and individualized exercise program on fatigue and health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer: the multinational randomized controlled PREFERABLE-EFFECT study. Presenting Author: Anne May. Präsentiert auf dem 2023 San Antonio Breast Cancer Symposium; 5.-9. Dezember; San Antonio, Texas.

Längere Verzögerungen mit einem quantifizierbaren Anstieg des Upstagings und der Wahrscheinlichkeit, bei der Operation einen positiven Tumorbefund zu erhalten, assoziiert

Für jedes Zeitintervall zwischen Brustkrebsdiagnose und Operation haben die Autoren bereits eine relative Abnahme des krankheitsspezifischen Überlebens um 26% (60 Tage) und des Gesamtüberlebens um 9-10% (30 Tage) festgestellt. Allerdings gibt es dafür kaum eine Erklärung. Ihrer Erfahrung nach konzentrieren sich die Patienten auf die Wahrscheinlichkeit eines Krebswachstums zwischen Diagnose und Operation und auf die Frage, ob eine präoperative Verzögerung zu einem Upstaging führen könnte. Da es nur wenige publizierte Daten zum verzögerungsbedingten Upstaging und keine gross angelegten nationalen Daten zur Bestimmung der Tumorwachstumsraten gibt, wurde diese Studie durchgeführt, um diese Raten zu bestimmen.

Fazit

Auch unter Berücksichtigung der Ungenauigkeit der klinischen Stadieneinteilung sind laut den Studienautoren längere Verzögerungen mit einem quantifizierbaren Anstieg des Upstagings und der Wahrscheinlichkeit, bei der Operation einen positiven Tumorbefund zu erhalten, assoziiert. Dies könnte eine Erklärung für die in früheren Studien beobachtete höhere krankheitsspezifische und allgemeine Mortalität im Zusammenhang mit präoperativen Verzögerungen sein. Da grössere Tumoren eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein Upstaging und schnellere Wachstumsraten aufweisen, werden Verzögerungen mit zunehmender Tumogrösse immer problematischer. Diese Informationen unterstreichen die Notwendigkeit, präoperative Verzögerungen zu minimieren, indem ihre Konsequenzen aufgezeigt werden. Sie liefern auch Daten, die einige der dringendsten präoperativen Bedenken von Brustkrebspatientinnen in Bezug auf die Wachstumsrate von Brusttumoren und ihr Potenzial für ein Upstaging während der Wartezeit auf die Behandlung berücksichtigen.

TF

LBO1-01 Neoadjuvant pembrolizumab or placebo plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab or placebo for early-stage triple-negative breast cancer: Updated event-free survival results from the phase 3 KEYNOTE-522 study. Presenting/Contact Author: Richard J. Bleicher. Präsentiert auf dem 2023 San Antonio Breast Cancer Symposium; 5.-9. Dezember; San Antonio, Texas.



Messung des ET-Ansprechens ist wertvoll für Therapieentscheidungen

Bei HR+/HER2-Brustkrebs im Frühstadium ist laut den Studienautoren eine kurze präoperative endokrine Therapie (ET) ein vielversprechendes Instrument zur Beurteilung der Wirksamkeit der ET, basierend auf der Abnahme von Ki67 nach 2-4 Wochen ET. Ein niedriger post-endokriner Ki67-Spiegel (Ki67post) ist in grossen prospektiven Studien mit einer guten Prognose assoziiert. Die WSG-ADAPT hat gemäss den Autoren gezeigt, dass das Ansprechen auf ET ein valides Entscheidungskriterium bei unsicheren Indikationen für eine adjuvante Chemotherapie ist, z.B. bei prämenopausalen Patientinnen mit NO und Recurrence Score (RS, Oncotype DX®) RS 16-25 oder mit N1 und RS ≤ 25 . Vorläufige Ergebnisse der Phase-III-Studie ADAPTcycle weisen auf eine höhere Wirksamkeit der präoperativen ET bei prämenopausalen Patientinnen hin, wenn die Unterdrückung der Ovarialfunktion (OFS) zusammen mit Tamoxifen (TAM) oder Aromatasehemmern (AI) eingesetzt wird. In der endgültigen Screeningpopulation können die Autoren diese Ergebnisse nun bestätigen und den Einfluss von Altersuntergruppen, RS, individuellen biologischen Markern und OFS auf das Ansprechen auf die ET untersuchen.

Studiendesign

- ▶ In ADAPTcycle (n=5.290 gescreent, 1.670 randomisiert bis 06/23; 84 Standorte in Deutschland) wurden N0-1 Patientinnen mit RS >25 oder N2-3 Patientinnen mit RS ≤ 25 und ET-Ansprechen auf (neo)adjuvante Chemotherapie (CT) gefolgt von ET vs. Ribociclib + AI (prämenopausal: +GnRH) randomisiert.
- ▶ Bei prämenopausalen Patientinnen war die Teilnahme mit N1-Erkrankung und RS ≤ 25 oder N0 und RS 16-25 unabhängig vom ET-Ansprechen erlaubt, die Randomisierung wurde jedoch nur für ET-Ansprechende empfohlen; in der präoperativen Phase wurde OFS+TAM oder AI zur Beurteilung des ET-Ansprechens gemäss Protokoll empfohlen.

Baseline

- ▶ Diese Analyse umfasst alle Patientinnen mit vollständigen Ausgangscharakteristika (einschliesslich RS) und ET-Ansprechdaten (n=4.334); das ET-Ansprechen war definiert als Ki67post $\leq 10\%$ (zentrale Pathologie) nach 2-4 Wochen (bei OFS: 4 Wochen) Therapie. ER, PR und HER2 wurden mittels IHC und mRNA analysiert.
- ▶ Das mediane Alter lag bei 56 Jahren (22-87 Jahre). 55% hatten cT2-4 Tumoren; 28% hatten cN+ Erkrankung; 42% waren G3 (Zentrallabor). Der mediane RS betrug 20, der mediane Ausgangswert für Ki67 betrug 25%.
- ▶ n=1.368 waren ≤ 50 y und prämenopausal (" ≤ 50 y"): n=314 (23,0%) und 255 (18,6%) wurden mit AI+OFS bzw. TAM+OFS behandelt.
- ▶ 966 waren >50 Jahre oder postmenopausal (>50 Jahre"), davon erhielten 2.565 eine AI (86,5%).

Behandlungsergebnisse

- ▶ Ein Ansprechen auf ET wurde bei 48,2% der Patientinnen " ≤ 50 Jahre" im Vergleich zu 72,7% der Patientinnen ">50 Jahre" beobachtet ($p < 0,001$).
- ▶ Die Autoren beobachteten signifikante Unterschiede in den ET-Ansprechraten zwischen " ≤ 50 y" und ">50y" mit TAM allein (34,7% vs. 46,4%);
- ▶ bei " ≤ 50 y"-Patienten traten 55,7% ET-Ansprechen mit TAM+OFS vs. 76,4% mit AI+OFS auf, vergleichbar mit 76,8% bei ">50y"-Patienten mit AI.
- ▶ Darüber hinaus führte OFS zu höheren ET-Ansprechraten (nach uni- und multivariater Analyse), selbst in der kleinen Gruppe (n=78) prämenopausaler Patientinnen >50 Jahre.
- ▶ Bemerkenswert für die Autoren ist, dass selbst bei Patientinnen mit RS >25 signifikante ET-Ansprechraten mit AI beobachtet wurden: 66,7% (" ≤ 50 y", AI+OFS), 55,6% (>50y", AI) gegenüber niedrigeren Raten mit TAM allein (>50y: 18,2%; <50y: 15,8%).
- ▶ Die ET-Ansprechraten bei " ≤ 50 y"-Patienten war sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse mit dem ET-Typ, dem RS und dem Ki67-Grundwert assoziiert, jedoch nicht mit der Altersuntergruppe (≤ 40 vs. 41-50y).
- ▶ Die ER-, PR- und HER2-Expression mittels IHC oder RT-PCR war in der univariaten (aber nicht in der multivariaten) Analyse mit dem ET-Ansprechen assoziiert.
- ▶ Bei Patienten mit einem Alter von mehr als 50 Jahren waren der ET-Typ, der RS und der Ki67-Baseline-Wert sowie die ER-Expression (mittels IHC) und die ESR1-, PR- und HER2-Expression (mittels RT-PCR) sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse mit einer höheren ET-Ansprechraten assoziiert.

Fazit

ADAPT und ADAPTcycle stellen mit ca. 10.000 prä- und postmenopausalen Patientinnen die laut den Studienautoren grösste internationale Datenbank zum ET-Ansprechen dar. ADAPTcycle bestätigt die ET-Ansprechraten von ADAPT bei Patientinnen, die mit TAM oder AI behandelt werden; die Hinzunahme von OFS zu einer der beiden Therapien verbessert die ET-Ansprechraten, unabhängig von der RS. Die Messung des ET-Ansprechens ist wertvoll für Therapieentscheidungen, insbesondere bei ≤ 50 y N0-1 Patienten. Das ET-Ansprechen kann auch bei Patienten mit hohem RS wichtige Informationen liefern; die Ergebnisdaten des ADAPT-Zyklus werden mögliche klinische Konsequenzen aufzeigen. Eine optimale präoperative ET, insbesondere bei prämenopausalen Patientinnen, könnte sogar eine sparsamere Chemotherapie bei weiteren Patientinnen ermöglichen.

TF

LBO1-05 Impact of age and ovarian function suppression (OFS) on endocrine response to short preoperative endocrine therapy (ET): Results from the multicenter ADAPTcycle trial (n=4,334). Presenting Author: Oleg Gluz. Präsentiert auf dem 2023 San Antonio Breast Cancer Symposium; 5.-9. Dezember; San Antonio, Texas.

Ergebnisse sprechen nicht für eine routinemässige ALND bei Patienten mit residualen ITCs

Bei Patientinnen mit Mikro- und Makrometastasen im Sentinel-Lymphknoten (SLN) nach neoadjuvanter Chemotherapie (NAC) werden in >60% der Fälle laut den Studienautoren zusätzliche positive Knoten gefunden, und die axilläre Lymphknotendisektion (ALND) gilt derzeit als Standardbehandlung. Die Wahrscheinlichkeit, dass bei Patientinnen mit isolierten Resttumorzellen (ITC) zusätzliche positive Lymphknoten gefunden werden, ist unbekannt, und der Nutzen der ALND ist unklar. Daher ist die chirurgische Behandlung der Axilla bei diesen Patientinnen nicht standardisiert. Das Ziel der Autoren war es, die Häufigkeit zusätzlicher positiver Lymphknoten zu bestimmen, Faktoren zu identifizieren, die mit einer ALND assoziiert sind, und die onkologischen Ergebnisse von Patienten mit und ohne ALND zu vergleichen.

Studiendesign

- ▶ Es wurden Daten aus 42 Zentren gesammelt: 20 aus dem Oncoplastic Breast Consortium (OPBC) und dem EUBREAST Netzwerk und 22 aus Nord- und Südamerika.
- ▶ Eingeschlossen wurden Patientinnen mit diagnostiziertem cT1-4 N0-3 Mammakarzinom, die sich einer NAC mit anschliessendem axillärem Staging entweder mit SLN-Biopsie (SLNB) oder gezielter axillärer Dissektion (TAD) unterzogen und bei denen residuale ITCs festgestellt wurden [ypN0(i+)].
- ▶ Bei cN0-Patienten war ein Single-Tracer-Mapping zulässig, während bei cN+-Patienten ein Dual-Mapping oder eine TAD erforderlich war.
- ▶ Die axilläre Behandlung umfasste eine komplette ALND und/oder eine nodale Strahlentherapie (RT).

Studienergebnisse

- ▶ Es wurden 412 Patienten eingeschlossen, die zwischen 01/2009 und 05/2022 mit einer ALND und anschliessender Operation behandelt wurden.
- ▶ 146 (35,4%) hatten eine vollständige ALND und 266 (64,6%) hatten keine ALND.
- ▶ Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 48 Jahre. Die Mehrheit (57%) der Patientinnen hatte einen klinischen T2-Tumor und 68% einen bioptisch nachgewiesenen N1-Tumor.

- ▶ Die meisten waren HR+/HER2- (41 %) oder HER2+ (39 %).
- ▶ Die meisten Patientinnen (80%) erhielten eine Chemotherapie mit Anthrazyklinen und Taxanen.
- ▶ Eine nodale RT wurde bei 83% der Patientinnen durchgeführt.
- ▶ Die mediane Anzahl der SLNs mit ITCs betrug 1.
- ▶ Bei den mit ALND behandelten Patientinnen wurden häufiger ITCs im Schnellschnitt nachgewiesen (61 % vs. 6,7 %, $p < 0,001$), sie hatten bei der Vorstellung eine N2/3-Erkrankung (15,1 % vs. 5,6 %, $p = 0,001$) und sie hatten LVI (40 % vs. 26 %, $p = 0,004$).
- ▶ Der Anteil der Patienten, die während des Studienzeitraums eine vollständige ALND erhielten, zeigte keinen signifikanten Trend über die Zeit ($p = 0,5$).
- ▶ In der ALND-Gruppe wurden in 43/146 (29,5%) der Fälle zusätzliche positive Knoten gefunden, von denen 11/146 (7,5%) Makrometastasen, 9/146 (6,2%) Mikrometastasen und 23/146 (15,8%) ITCs waren.
- ▶ Die 5-Jahres-Raten für AR, LRR und invasives Rezidiv in der gesamten Kohorte betragen 2,7% (95% CI 1,2-5,4), 2,8% (95% CI 1,2-5,4) bzw. 16% (95% CI 11-21).
- ▶ Für keinen der drei Endpunkte gab es einen statistischen Unterschied zwischen Patienten mit und ohne ALND (2,2% vs. 3,1%, $p = 0,6$), (2,6% vs. 3,0%, $p = 0,4$) bzw. (14% vs. 18%, $p = 0,12$).

Fazit

Patienten mit ITCs haben nach NAC eine geringere Wahrscheinlichkeit, weitere positive Lymphknoten zu finden als Patienten mit residualen Mikro- und Makrometastasen, die in den meisten Fällen ITCs enthalten. Ein Wiederauftreten von Lymphknoten nach NAC ist in dieser Population selten. Insgesamt sprechen diese Ergebnisse laut den Studienautoren nicht für eine routinemässige ALND bei Patienten mit residualen ITCs.

TF

GS02-02 Are nodal ITCs after neoadjuvant chemotherapy an indication for axillary dissection? The OPBC05/EUBREAST-14R/ICARO study. Presenting Author: Giacomo Montagna. Präsentiert auf dem 2023 San Antonio Breast Cancer Symposium; 5.-9. Dezember; San Antonio, Texas.

Zugabe von Pembrolizumab zur Chemotherapie erhöhte signifikant die pCR-Rate

KEYNOTE-756 (NCT03725059) ist laut den Studienautoren eine globale Phase-3-Studie zur neoadjuvanten Behandlung mit Pembrolizumab oder Placebo + Chemotherapie, gefolgt von einer adjuvanten Behandlung mit Pembrolizumab oder Placebo + endokriner Therapie (ET) bei Patientinnen mit ER+/HER2-Brustkrebs im Frühstadium und hohem Risiko. Sie berichten über die Ergebnisse der primären pCR und der Restkrebslast (RCB).

Studiendesign

- ▶ In Frage kommende Patientinnen mit T1c-2 (≥ 2 cm) cN1-2 oder T3-4 cN0-2, zentral bestätigtem invasivem duktalem ER+/HER2- Brustkrebs Grad 3 wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten neoadjuvant Pembrolizumab 200 mg Q3W oder Placebo, jeweils in Kombination mit Paclitaxel Q3W für 12 Wochen, gefolgt von 4 Zyklen Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid (neoadjuvante Therapie).
- ▶ Nach definitiver Operation (\pm Bestrahlung) erhielten die Patienten Pembrolizumab oder Placebo für 9 Zyklen + Standard-ET.

Studienergebnisse

- ▶ 1278 Patienten erhielten randomisiert Pembrolizumab + Chemotherapie (n=635) oder Placebo + Chemotherapie (n=643).

- ▶ Zum Zeitpunkt der finalen pCR-Analyse (25. Mai 2023, Stichtag der ersten Interimsanalyse) betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 33,2 Monate (9,7-51,8).
- ▶ In der ITT-Population zeigte Pembrolizumab + Chemotherapie eine statistisch signifikante Verbesserung der pCR (ypT0/Tis ypN0) im Vergleich zu Placebo + Chemotherapie: 24,3% (95% CI, 21,0-27,8) vs. 15,6% (95% CI, 12,8-18,6). 8-18,6); geschätzter Unterschied 8,5 Prozentpunkte (95% CI, 4,2-12,8); $P=0,00005$; die Ergebnisse waren konsistent für die sekundären pCR-Definitionen ypT0 ypN0 (21,3% vs. 12,8%) und ypT0/Tis (29,4% vs. 18,2%).
- ▶ Der Nutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie auf die pCR war in den vordefinierten Subgruppen im Allgemeinen konsistent.
- ▶ In der Pembrolizumab-Gruppe gab es mehr Patienten mit RCB-0 (24,7% vs. 15,6%) und RCB-1 (10,2% vs. 8,1%) und weniger Patienten mit RCB-2 (40,8% vs. 45,3%) und RCB-3 (20,5% vs. 28,9%) als in der Placebo-Gruppe.

Fazit: Die Zugabe von Pembrolizumab zur Chemotherapie erhöhte laut den Studienautoren signifikant die pCR-Rate und verschob die RCB in niedrigere Resterkrankungskategorien bei Patientinnen mit ER+/HER2-Brustkrebs im Hochrisiko-Frühstadium.

▼TF

GS01-02 Phase 3 study of neoadjuvant pembrolizumab or placebo plus chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab or placebo plus endocrine therapy for early-stage high-risk ER+/HER2- breast cancer: KEYNOTE-756. Presenting Author: Fatima Cardoso. Präsentiert auf dem 2023 San Antonio Breast Cancer Symposium; 5.-9. Dezember; San Antonio, Texas

Daten unterstützen Dato-DXd als eine mögliche neue Therapieoption für Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR+/HER2- BC

Die globale Phase-3-Studie TROPION-Breast01 (NCT05104866) untersuchte laut den Studienautoren das TROP2-gerichtete Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC) Datopotamab-Deruxtecan (Dato-DXd) im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (ICC) bei Patientinnen mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptorpositivem, HER2-negativem Brustkrebs (HR+/HER2-). Erste Ergebnisse wurden auf dem ESMO 2023 präsentiert (Bardia A, et al. Abstract LBA11). Hier berichten die Autoren über erweiterte Daten aus TROPION-Breast01.

Studiendesign

- ▶ In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen im Alter von ≥ 18 Jahren mit inoperablem oder metastasiertem HR+/HER2- Mammakarzinom, die unter endokriner Therapie (ET) eine Krankheitsprogression zeigten, für die eine ET nicht geeignet war, und die zuvor 1-2 Linien systemischer Chemotherapie (CT) erhalten hatten.
- ▶ Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten Dato-DXd (6 mg/kg Q3W) oder ICC (Eribulin, Vinorelbine, Capecitabin oder Gemcitabin) bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität.

Studienergebnisse

- ▶ Insgesamt wurden 732 Patienten randomisiert: 365 in den Dato-DXd-Arm und 367 in den ICC-Arm.
- ▶ Zum Zeitpunkt des Berichts (17. Juli 2023) befanden sich 93/39 Patienten in der Dato-DXd/ICC-Gruppe in laufender Behandlung.
- ▶ Das PFS war in der Dato-DXd-Gruppe signifikant besser als in der ICC-Gruppe (HR 0,63 [95% CI 0,52-0,76]; $p<0,0001$).

- ▶ Die Hazard Ratios für das PFS sprachen für Dato-DXd im Vergleich zu ICC in allen vordefinierten Untergruppen von Patienten, einschliesslich
 - ▶ früherer CT-Linien im metastatischen Umfeld (1 vs. 2),
 - ▶ früherer Anwendung eines CDK4/6-Inhibitors (≤ 12 Monate vs. >12 Monate),
 - ▶ früherer Anwendung einer endokrinen Therapie im metastatischen Umfeld (<6 Monate vs. ≥ 6 Monate) und
 - ▶ Hirnmetastasen (ja vs. nein).
- ▶ Die OS-Daten waren zu diesem Zeitpunkt noch nicht ausgereift.
- ▶ In den Dato-DXd- vs. ICC-Armen hatten 192 (53%) vs. 247 (67%) Patienten nach Abbruch der Studienbehandlung eine Folgetherapie erhalten, davon 15 (4%) vs. 52 (14%) eine nachfolgende ADC-Therapie und 165 (45%) vs. 186 (51%) eine nachfolgende CT.
- ▶ Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie betrug 8,2 Monate in der Dato-DXd-Gruppe vs. 5,0 Monate in der ICC-Gruppe (HR 0,53 [95% CI 0,45-0,64]).

Fazit: TROPION-Breast01 erreichte laut den Studienautoren seinen dualen primären Endpunkt des PFS und zeigte in allen Subgruppen eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des PFS mit Dato-DXd im Vergleich zu ICC. Diese Daten unterstützen Dato-DXd als eine mögliche neue Therapieoption für Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR+/HER2- BC, die zuvor 1-2 Linien CT erhalten haben. ▼TF

GS02-01 Randomised phase 3 study of datopotamab deruxtecan vs chemotherapy for patients with inoperable or metastatic hormone receptor-positive, HER2- breast cancer: efficacy, safety and biomarker results from TROPION-Breast01. Presenting Author: Komal Jhaveri. Präsentiert auf dem 2023 San Antonio Breast Cancer Symposium; 5.-9. Dezember; San Antonio, Texas.

Kontinuierliche Verbesserung des Nutzens in allen Subgruppen

Zwischenergebnisse der Phase-3-Studie NATALEE haben laut den Studienautoren gezeigt, dass die Zugabe von Ribociclib (RIB) zur adjuvanten Standardtherapie mit NSAI einen statistisch signifikanten Vorteil für die iDFS bei Patientinnen mit HR+/HER2-positivem frühem Brustkrebs im Stadium II und III mit Rezidivrisiko bietet, einschliesslich Patientinnen mit nodal-negativer Erkrankung (Slamon et al., ASCO 2023). Die Autoren präsentieren die finale Analyse des primären Endpunkts der iDFS, wie im Protokoll spezifiziert.

Studiendesign

- ▶ Insgesamt 5101 prä- und postmenopausale Frauen und Männer wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten RIB (400 mg/Tag; 3 Wochen an/1 Woche aus für 36 Monate) + NSAI (Letrozol 2,5 mg/Tag oder Anastrozol 1 mg/Tag für ≥ 60 Monate) oder NSAI allein.
- ▶ Männer und prämenopausale Frauen erhielten Goserelin (3,6 mg einmal alle 28 Tage).
- ▶ Die Patientinnen mussten ein anatomisches Brustkrebsstadium IIA (entweder NO mit zusätzlichen Risikofaktoren oder N1), IIB oder III nach AJCC (8. Auflage) aufweisen.

Studienergebnisse

- ▶ Zum Stichtag hatten von den 2549 Patienten in der RIB + NSAI-Gruppe 1091 (42,8 %) die 3-jährige RIB-Behandlung abgeschlossen.
- ▶ 905 (35,5%) brachen die Behandlung mit RIB oder RIB + NSAI vorzeitig ab und 528 Patienten (20,7%) erhielten weiterhin RIB. In der NSAI-Gruppe setzten 1748 Patienten (68,5%) die Behandlung fort.
- ▶ Die mediane Nachbeobachtungszeit für iDFS betrug 33,3 Monate, das sind 5,6 Monate mehr als bei der letzten Zwischenanalyse.
- ▶ Insgesamt wurden 509 iDFS-Ereignisse beobachtet, 226 (8,9%) in der RIB + NSAI-Gruppe und 283 (11,1%) in der NSAI-Gruppe allein.

- ▶ RIB + NSAI zeigte einen signifikanten iDFS-Vorteil gegenüber NSAI allein (HR, 0,749; 95% CI, 0,628-0,892; $P=0,0006$).
- ▶ Die 3-Jahres-iDFS-Raten lagen bei 90,7% (95% CI, 89,3-91,8%) gegenüber 87,6% (95% CI, 86,1-88,9%).
- ▶ Ein konsistenter Nutzen wurde in allen Patienten-Subgruppen beobachtet, auch bei Patientinnen mit nodal-negativer Erkrankung im Stadium II oder III.
- ▶ Die sekundären Endpunkte DDFS und RFS sprachen für RIB + NSAI im Vergleich zu NSAI allein.
- ▶ Die OS-Daten waren mit 84 (3,3 %) bzw. 88 (3,4 %) Gesamtereignissen in der RIB + NSAI- bzw. NSAI allein-Gruppe noch nicht ausgereift.
- ▶ Verträglichkeit
- ▶ Ein Abbruch der RIB-Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse wurde bei 19,5% der Patienten beobachtet (ein Anstieg von $<1\%$ gegenüber der letzten Zwischenanalyse).

Fazit: Mit einem signifikanten Anteil von Patientinnen, die die 3-jährige Behandlung mit RIB abgeschlossen haben, zeigt NATALEE weiterhin eine signifikante Verbesserung des iDFS mit RIB + NSAI im Vergleich zu NSAI allein. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit bestätigen laut den Studienautoren eine kontinuierliche Verbesserung des Nutzens in allen Subgruppen, einschliesslich des Krankheitsstadiums II. Die Ergebnisse zur Sicherheit unterstützen das überschaubare Toxizitätsprofil von RIB in der Startdosis von 400 mg bei Brustkrebs im Frühstadium. ▼TF

GS03-03 Ribociclib (RIB) + nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2- early breast cancer: final invasive disease-free survival (iDFS) analysis from the NATALEE trial. Presenting Author: Gabriel Hortobagyi. Präsentiert auf dem 2023 San Antonio Breast Cancer Symposium; 5.-9. Dezember; San Antonio, Texas.

Daten sprechen weiterhin für den Einsatz von Abemaciclib in Kombination mit einem NSAI als Erstlinientherapie beim ABC

Abemaciclib ist laut den Studienautoren sowohl bei frühem Brustkrebs mit hohem Risiko als auch bei fortgeschrittenem Brustkrebs in der Erst- und Zweitlinientherapie zugelassen. In der MONARCH-2-Studie verbesserte die Zugabe von Abemaciclib zu Fulvestrant signifikant sowohl das progressionsfreie Überleben (PFS) als auch das Gesamtüberleben (OS) bei Patientinnen mit HR+, HER2- ABC und Krankheitsprogression unter vorheriger endokriner Therapie (ET). In MONARCH 3 verbesserte die Zugabe von Abemaciclib zu einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (NSAI) als Erstlinientherapie bei HR+, HER2- ABC das PFS signifikant (HR, 0,540; 95% KI, 0,418-0,698; $p=0,000002$). In der letzten OS-Zwischenanalyse (~252 Ereignisse, 5,8 Jahre Nachbeobachtungszeit [FU]) zeigte sich ein numerisch günstiger medianer OS-Unterschied (12,6 Monate) (HR, 0,754; 95% CI, 0,584-0,974; $p=0,0301$, nicht signifikant [NS]). Die Autoren präsentieren hier die finale OS-Analyse der MONARCH 3 Studie (NCT02246621).

Behandlungsergebnisse

- Insgesamt wurden 493 Frauen im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten Abemaciclib + NSAI ($n=328$) oder Placebo + NSAI ($n=165$).
- Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,1 Jahren waren noch 7% der Patientinnen in der Abemaciclib-Gruppe vs. 3% in der Placebo-Gruppe in Behandlung.
- In der ITT-Population wurden 314 OS-Ereignisse beobachtet (198 Todesfälle bei 328 Patienten [60%] im Abemaciclib-Arm und 116 bei 165 Patienten [70%] im Placebo-Arm; HR, 0,804; 95% KI, 0,637-1,015; $p=0,0664$, NS).
- Das mediane OS betrug 66,8 Monate in der Abemaciclib-Gruppe und 53,7 Monate in der Placebo-Gruppe, was einem numerischen Unterschied von 13,1 Monaten in der ITT-Population entspricht.
- In der sVD wurden 178 Ereignisse beobachtet (113 Todesfälle bei 173 Patienten [65%] im Abemaciclib-Arm und 65 bei 90 Patienten [72%] im Placebo-Arm; HR, 0,758; 95% CI, 0,558-1,030; $p=0,0757$, NS).
- Das mediane OS betrug 63,7 Monate im Abemaciclib-Arm und 48,8 Monate im Placebo-Arm, ein numerischer Unterschied von 14,9 Monaten in der sVD.
- In den vordefinierten Subgruppen wurden konsistente Unterschiede im OS beobachtet.
- Der PFS-Vorteil war anhaltend (median 29,0 vs. 14,8 Monate; HR, 0,535; 95% CI, 0,429-0,668; nominal $p<0,0001$) mit einem signifikanten Unterschied in den 6-Jahres-PFS-Raten (23,3% vs. 4,3% für Abemaciclib vs. Placebo).
- Auch das CFS verbesserte sich unter Abemaciclib im Vergleich zu Placebo (median 46,7 vs. 30,6 Monate; HR, 0,693; 95% CI, 0,557-0,863; nominal $p=0,0010$).
- Im Langzeitverlauf wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Fazit: Bei Patientinnen mit HR+, HER2- ABC führte Abemaciclib in Kombination mit einem NSAI laut den Studienautoren zu einer numerisch verlängerten Lebenserwartung im Vergleich zu einem NSAI allein; eine statistische Signifikanz wurde jedoch nach einer medianen FU von 8,1 Jahren nicht erreicht. Die klinisch signifikante Verbesserung des medianen OS (>13 Monate) in Kombination mit der anhaltenden signifikanten Verbesserung des medianen PFS (>14 Monate) und die signifikante Verlängerung des medianen CFS (>16 Monate) sprechen weiterhin für den Einsatz von Abemaciclib in Kombination mit einem NSAI als Erstlinientherapie beim ABC.

TF

(GS01-12) MONARCH 3: Final overall survival results of abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor as first-line therapy for HR+, HER2- advanced breast cancer. Presenting Author: Sara Hurvitz. Präsentiert auf dem 2023 San Antonio Breast Cancer Symposium; 5.-9. Dezember; San Antonio, Texas.



T-DM1 ist die erste Therapie, die ein verbessertes postoperatives Überleben bei Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs zeigt

Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Chemotherapie und einer HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung aufweisen, haben laut den Studienautoren ein hohes Risiko für ein Wiederauftreten der Erkrankung und für den Tod. Zum Zeitpunkt der Entwicklung von KATHERINE war die Fortsetzung der gleichen HER2-gerichteten Therapie über ein Jahr in der adjuvanten Phase die Standardbehandlung. Die 2018 durchgeführte primäre Analyse von KATHERINE zeigte, dass das Risiko eines Wiederauftretens von invasivem Brustkrebs oder des Todes unter der adjuvanten Therapie mit Trastuzumab Emtansin (T-DM1) um 50% niedriger war als unter Trastuzumab.

Studiendesign

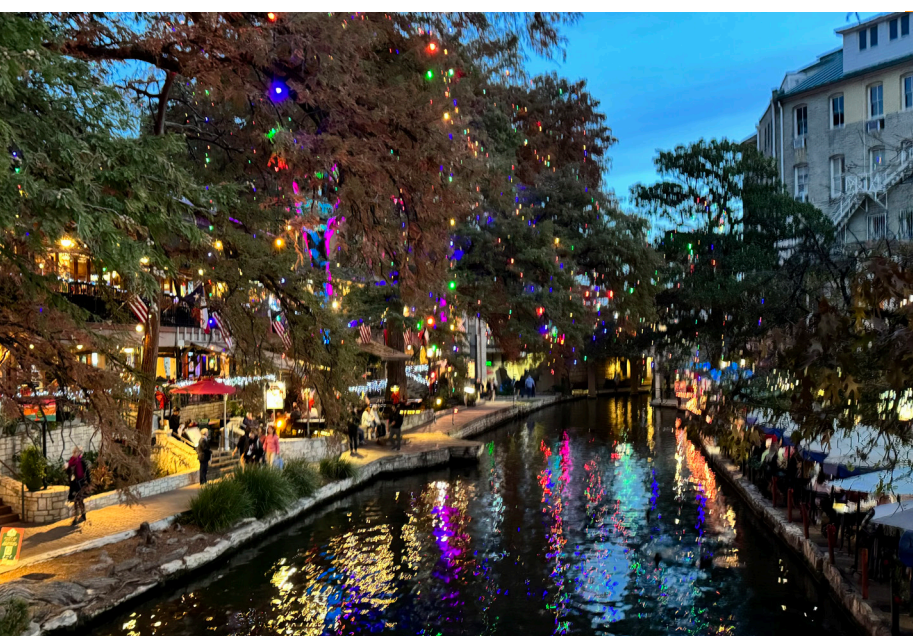
- KATHERINE (NCT01772472/BO27938/NSABP B-50-I/GBG 77) ist eine offene, globale Phase-III-Studie bei Patientinnen mit zentral bestätigtem, HER2-positivem (Immunhistochemie 3+ oder In-situ-Hybridisierung positiv) primärem Mammakarzinom (T1-4, N0-3, M0), die eine neoadjuvante Chemotherapie + zielgerichtete HER2-Therapie, die ein Taxan und Trastuzumab enthalten muss, gefolgt von einer Operation, mit pathologisch nachgewiesener invasiver Resterkrankung in der Brust und/oder den axillären Lymphknoten erhalten haben.
- Innerhalb von 12 Wochen nach der Operation wurden die Patientinnen im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder T-DM1 (3,6 mg/kg i.v. alle 3 Wochen [q3w]) oder Trastuzumab (6 mg/kg i.v. q3w) für 14 Zyklen.
- Die Patientinnen erhielten eine Strahlentherapie und/oder eine endokrine Therapie nach lokalen Standards.

Behandlungsergebnisse

- Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,4 Jahren (101 Monaten) konnte T-DM1 die Verbesserung des IDFS gegenüber Trastuzumab aufrechterhalten (unstratifizierte Hazard Ratio [HR] 0,54; 95% Konfidenzintervall [CI] = 0,44, 0,66; $p < 0,0001$).
- Die 7-Jahres-IDFS-Raten stiegen von 67,1% unter Trastuzumab auf 80,8% unter T-DM1, ein Unterschied von 13,7%.
- Bis zum klinischen Stichtag für die abschliessende IDFS-Analyse wurden 215 Todesfälle gemeldet.
- T-DM1 reduzierte das Sterberisiko im Vergleich zu Trastuzumab signifikant um 34% (unstratifizierte HR 0,66; 95% CI = 0,51, 0,87; $p = 0,0027$).
- Todesfälle traten bei 89/743 Patientinnen (12,0%) in der T-DM1-Gruppe und bei 126/743 (17,0%) in der Trastuzumab-Gruppe auf.
- Die 7-Jahres-OS-Raten stiegen von 84,4% unter Trastuzumab auf 89,1% unter T-DM1, ein Unterschied von 4,7%.
- Die Vorteile in Bezug auf OS und IDFS wurden in allen wichtigen Untergruppen beobachtet.

Fazit: Nach einem medianen Follow-up von 8,4 Jahren (101 Monaten) verbesserte laut den Studienautoren T-DM1 das OS von Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs und invasiver Resterkrankung nach neoadjuvanter Therapie signifikant. Der IDFS-Vorteil von T-DM1 blieb in der Intention-to-treat-Population auch nach längerer Nachbeobachtung erhalten, und es traten keine neuen Sicherheitsprobleme auf. Kardiotoxizität war in beiden Behandlungsgruppen selten. T-DM1 ist die erste Therapie, die ein verbessertes postoperatives Überleben bei Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs zeigt, die nach neoadjuvanter Therapie noch eine invasive Resterkrankung aufweisen. Die Nachbeobachtung für die endgültige OS-Analyse ist noch nicht abgeschlossen.

GS03-12 Phase III study of adjuvant ado-trastuzumab emtansine vs trastuzumab for residual invasive HER2-positive early breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and HER2-targeted therapy: KATHERINE final IDFS and updated OS analysis. Presenting Author: Sibylle Loibl. Präsentiert auf dem 2023 San Antonio Breast Cancer Symposium; 5.-9. Dezember; San Antonio, Texas.



VERLAG

Aerzteverlag **medinfo** AG
Seestrasse 141 • 8703 Erlenbach
Tel. 044 915 70 80 • Fax: 044 915 70 89
www.medinfo-verlag.ch

VERLEGERIN & PUBLIZISTISCHE LEITUNG

Eleonore E. Droux

WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

CHEFREDAKTION

Thomas Becker

BERICHTERSTATTUNG & BILDER

Dr. med. Thomas Ferber (TF)

COPYRIGHT

Aerzteverlag **medinfo** AG Erlenbach.
Alle Rechte beim Verlag. Nachdruck,
Kopien von Beiträgen und Abbildungen,
auch auszugsweise, nur mit schriftlicher
Genehmigung des Verlags.

GERICHTSSTAND&ERFÜLLUNGORT

Zürich

DRUCK:

Werner Druck & Medien AG
Leimgrubenweg 9 • 4053 Basel

ISSN: 2813-0782

Beilage zu «[info@gynaekologie](mailto:info@gynaekologie.ch)»

SAVE THE DATE:

San Antonio Breast
Cancer Symposium
(SABCS) 2024
10 - 14 Dezember