**Dr. Inessa Diomande**
**Prof. Cornelia Leo**
Interdisziplinäres Brustzentrum
Kantonsspital Baden

# Therapie des Mammakarzinoms: Ausgewählte Highlights 2023

**Die Therapie des Mammakarzinoms hat in den letzten Jahren enorme Fortschritte gemacht und auch im letzten Jahr wurden wichtige Daten vorgestellt, die die Behandlungsstandards verändert haben bzw. auch zukünftig noch verändern werden. Wir haben hier einige Highlights aus dem Jahr 2023 ausgewählt.**

### Adjuvante Therapie des frühen Mammakarzinoms

*MonarchE: 5-Jahres-Wirksamkeitsergebnisse aus der OS-Interimanalyse (ESMO 2023)*
Nodalpositive Patientinnen mit hormonrezeptor-positivem/HER2-negativem Mammakarzinom erleben in bis zu 30% in den ersten fünf Jahren einen Rückfall. Einen Meilenstein zur Verbesserung dieser Situation stellt der Einsatz des CDK4/6-Inhibitors Abemaciclib im adjuvanten Setting dar. Die Daten der MonarchE-Studie wurden initial auf dem ESMO 2020 und SABCS 2020 vorgestellt: Die Zugabe des CDK4/6-Inhibitors Abemaciclib für die Dauer von zwei Jahren zusätzlich zur bestehenden endokrinen Therapie (TAM +/– GnRH-Analoga oder Aromatasehemmer) führte bei Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko zu einer signifikanten Verbesserung des invasiven krankheitsfreien Überlebens (IDFS). Dabei war hohes Risiko definiert als Erkrankung mit ≥4 positiven Lymphknoten oder mit 1–3 befallenen Lymphknoten und zusätzlichen Risikofaktoren (Tumorgrösse ≥5 cm, G3 oder Ki-67 ≥20%).

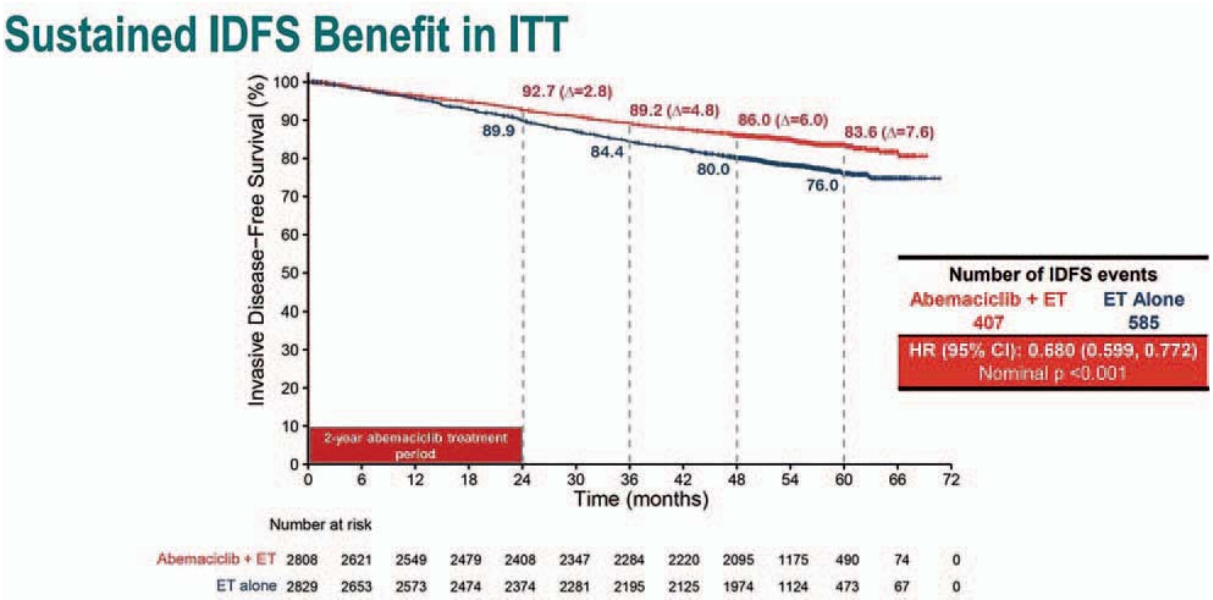
Auf dem diesjährigen ESMO präsentierte Frau Prof. Harbeck nun die Ergebnisse aus der 5-Jahres-Analyse. Zu diesem Zeitpunkt haben alle Studienpatientinnen die 2-jährige Abemaciclib-Therapie beendet und sind im Follow-Up.

Es zeigte sich weiterhin eine signifikante Verbesserung des IDFS zugunsten der Abemaciclib-Einnahme (nach fünf Jahren: 83.6 vs 75% (HR 0.68, 95% CI [0.599, 0.772]; P <.001), entsprechend einer absoluten Differenz von 7.6%. Auch beim metastasenfreien Überleben (DRFS) führte Abemaciclib zu einer signifikanten Verbesserung des Outcomes: nach fünf Jahren waren 86% vs 79.2% der Patienten ohne Fernmetastasierung (HR 0.675, 95% CI [0.588, 0.774]; P <.001), entsprechend einer relativen Risikoreduktion von 32,5% (Abb. 1). Für die Overall-Survival-Analyse waren die Daten noch nicht matur, auch wenn numerisch bereits weniger Todesfälle im Abemaciclib-Arm auftraten.

Es wurden auch interessante Subgruppenanalysen vorgestellt. Obschon Ki-67 als ein prognostischer Faktor fungiert, besitzt er jedoch keine Aussagekraft bzgl. des Ansprechens der Abemaciclib-Therapie. Das Auftreten von Fernmetastasen war ähnlich tief in beiden Subgruppen, sowohl mit hohem (HR 0.634) als auch mit niedrigem (HR 0.664) Ki-67-Index. Des Weiteren wurde gezeigt, dass die Wirkung von Abemaciclib unabhängig von der Höhe der ER- und PR-Expression war und dass auch bei geringer ER-Expression (>10%) der positive Effekt der Abemaciclibgabe vorhanden war.

Auch die Dosisreduktion wurde untersucht: 43.6% der Patientinnen im Abemaciclib-Arm hatten eine Dosisreduktion. Diese hatte jedoch im Vergleich mit der Standarddosis keinen negativen Effekt auf die Wirksamkeit.

*NATALEE: 3-Jahres IDFS-Daten, primäre Analyse (ASCO 2023)*
In dieser Phase-III-Studie erhielten die Patientinnen Ribociclib 400 mg/d, in einem „3 Wochen on/1 Woche off"-Regime über drei Jahre, kombiniert mit einer endokrinen Therapie (AI+/-GnRH). Im Unterschied zum MonarchE-Trial wurde hier nicht nur das hohe, sondern auch das mittlere Risiko berücksichtigt: eingeschlossen waren N0-Patientinnen mit Tumoren



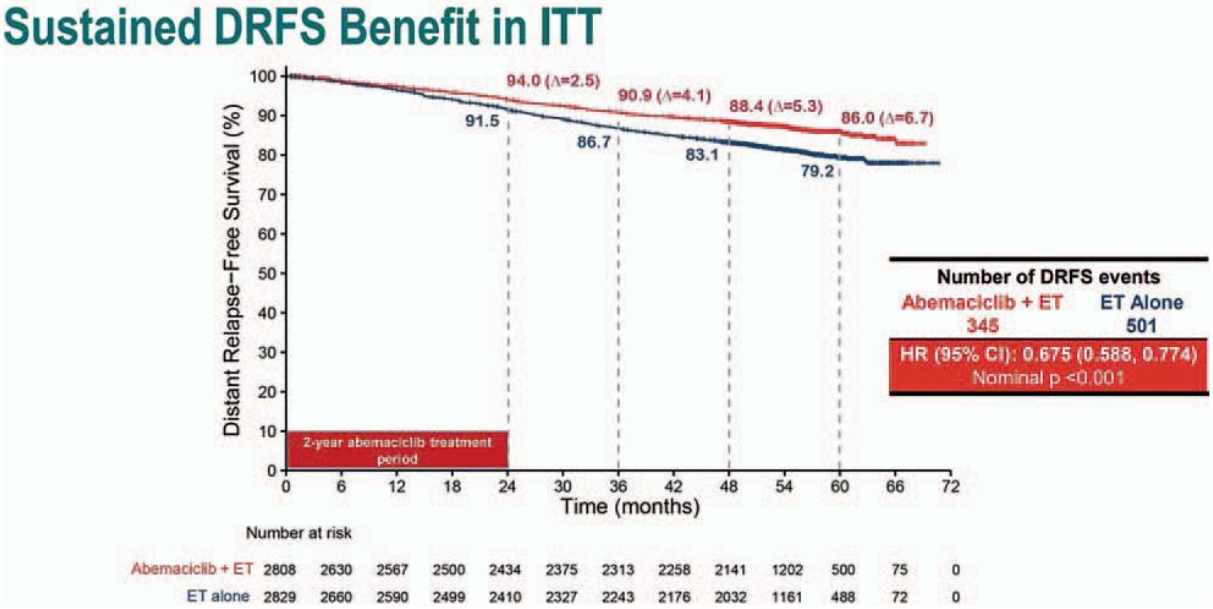




*Abbildung 1.* IDFS und DRFS nach fünf Jahren. MonarchE-Studie (ESMO 2023)

>5 cm oder >2 cm und G3 oder G2 mit Ki-67>20% oder hohem Rezidivrisiko gemäss Multigentests.

Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung der 3-Jahres-IDFS-Rate mit 90.4 vs 87.1% (HR 0.748 (95% CI [0.618, 0.906]; P = .0014). Dieses Ergebnis zeigte sich in allen Subgruppen, inklusive der nodal-negativen Patientinnen. Auch die Fernmetastasierungs-Rate war im Ribociclib-Arm niedriger. Das Follow-Up der Studie ist jedoch noch kurz, bei dieser ersten Auswertung war ein grosser Teil der Patientinnen noch unter der Ribociclib-Therapie. Die nächsten Auswertungen des NATALEE Trials werden mit Spannung erwartet.

**Triple-negatives Mammakarzinom (TNBC): Immuntherapie Update**

*KEYNOTE-522-Study: 5-Jahres EFS/DFS-Daten sowie die Frage nach dem Pembrolizumab-Nutzen bei Non-pCR*
Im Jahr 2020 wurden erstmals Daten der randomisierten Phase-III-Studie zur neoadjuvanten Therapie bei TNBC mit positiven Lymphknoten oder einer Tumorgrösse von mindestens 2 cm vorgestellt, die die Zugabe des Checkpoint-Inhibitors Pembrolizumab zur taxan- und platinhaltigen Polychemotherapie untersuchte. Die Steigerung der pCR-Rate von 51.2 auf 64.8% (P =.00055) sowie der deutliche Benefit im Event free survival (EFS, HR 0.63, P =.0031; 39-Monate-Analyse) führten dazu, dass diese Therapie nun zum Therapiestandard gehört. Im Gegensatz zum metastasierten Setting ist die Wirkung von Pembrolizumab unabhängig vom PDL-1-Status. Am diesjährigen ESMO wurden die 5-Jahres-EFS-Daten gezeigt: 81.3% der Patientinnen im Pembrolizumab-Arm waren rezidiv- und metastasenfrei vs. 72.3% im Kontrollarm (HR von 0.63 (95% CI 0.49–0.81). In der Subgruppenanalyse profitierten alle Untergruppen von der Immuntherapie.

Das Erreichen einer pathologischen Komplettremission (pCR) ist beim TNBC ein wichtiger prognostischer Faktor, was in dieser Studie ebenfalls bestätigt wurde: Für Patientinnen, die eine pCR erreichten, lag das 5-Jahres EFS im Pembrolizumab-Arm bei 92% und bei 88.2% im Kontrollarm. Bei einer Non-pCR hingegen war das EFS deutlich schlechter mit 62.6% im Pembrolizumab-Arm und 52.3% im Kontrollarm. Das zeigt, dass gerade Patientinnen mit Non-pCR von der Immuntherapie, inklusive des postneoadjuvanten Settings, mit einer EFS-Differenz von 10.3% (HR 0.72, 95% CI 0.54–0.96) enorm profitieren (Abb. 2).

**Operative Therapie**

*SOUND-Trial: Deeskalation in der Axilla-Surgery?*
Auf der diesjährigen St. Gallen International Consensus Conference wurden die Daten des SOUND Trials vorgestellt, einer prospektiven multizentrischen randomisierten Non-Inferiority Phase-III-Studie. Diese beantwortet die Frage, wie sicher das Weglassen der axillären Chirurgie bei kleinen Tumoren ist (1). Eingeschlossen waren Mammakarzinome <2 cm mit unauffälliger axillärer Sonographie, entsprechend cN0, sowie geplanter operativer Sanierung mit nachfolgender Radiotherapie. Die Patientinnen erhielten entweder eine Sentinellymphonodektomie oder keine axilläre Intervention. Dabei handelte es sich bei über 90% der Fälle um hormonrezeptor-positive Karzinome, G1-G2. Der Anteil von TNBC und HER2-positiven Tumoren lag unter 10%. Im SLNE-Arm zeigten sich zu 82,5% auch histologisch unauffällige LK. Bezüglich der adjuvanten Therapien bestanden keine Unterschiede zwischen beiden Armen, d. h. der Nodalstatus hatte in diesem Fall keine Relevanz für den Therapieentscheid.

Das 5-Jahres-fernrezidivfreie Überleben (DDFS) zeigte keinen Unterschied zwischen den beiden Grup-

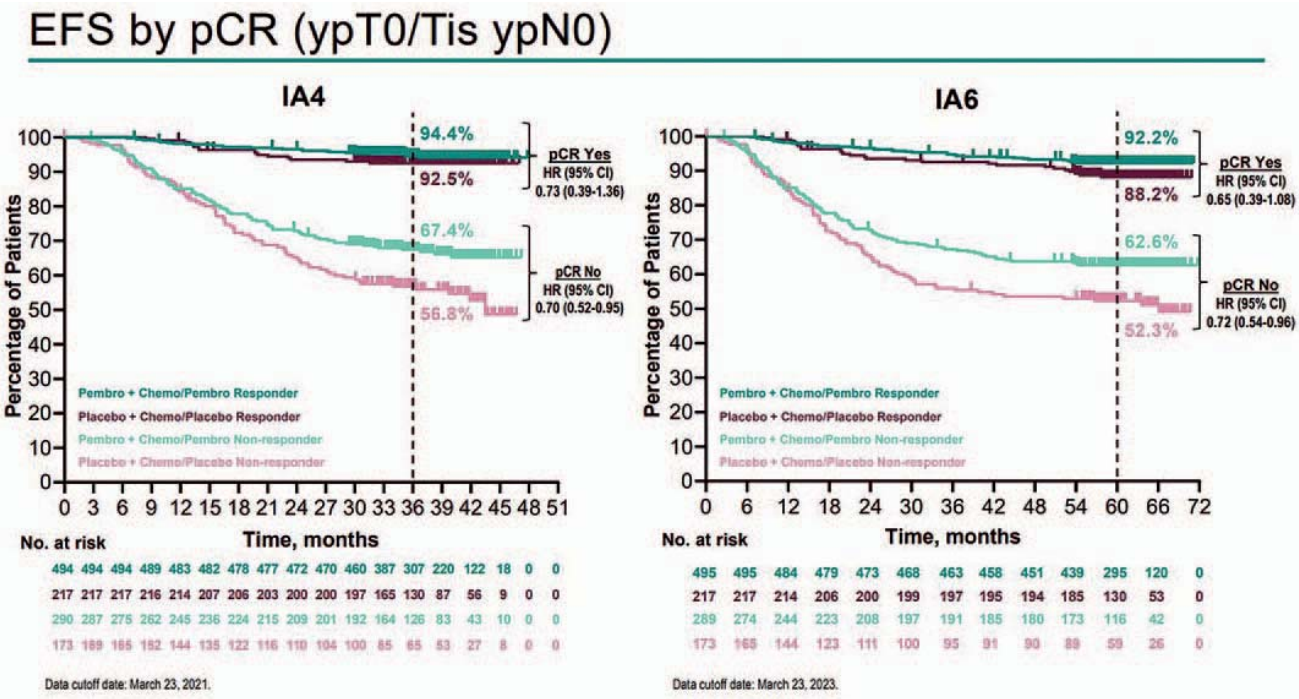



*Abbildung 2.* EFS in der Subgruppenanalyse bei pCR und Non-pCR. KN-522-Studie (ESMO 2023)

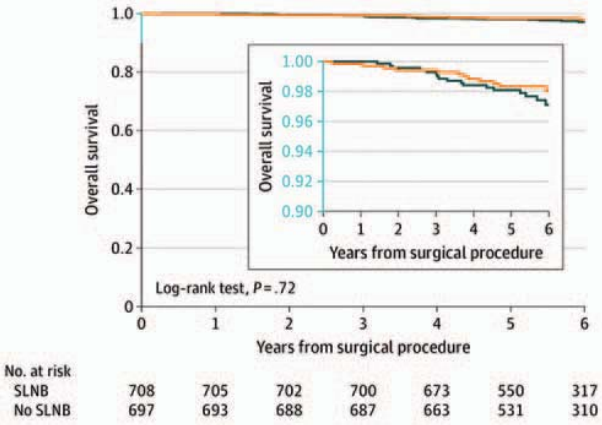



*Abbildung 3.* 5-Jahre OS im SLNE- (orange) und im Experimental-Arm (schwarz). SOUND-Studie.

pen (97.7 vs 98 %, HR 0.84, 90 % CI [0.45, 1.54]; Noninferiority P = .2) und das 5-Jahres-OS betrug in beiden Armen 98 %. (Abb. 3).

Gemäss den Empfehlungen der SGBCC 2023 bleibt die SLNE weiterhin der Standard, allerdings darf bei Frauen >70 Jahren mit einem HR+-Karzinom und klinisch/sonographisch unauffälligen axillären Lymphknoten auf eine SLNE verzichtet werden.

**Literatur**

1 Gentilini O. et al., JAMA Oncol. 2023; 9(11):1557–64. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.3759