

SAN ANTONIO BREAST CANCER SYMPOSIUM 2022: ZUSAMMENFASSUNG DER NEUIGKEITEN ZU MEDIKAMENTÖSEN THERAPIEN

AUTORIN: DR. TANJA SCHNEIDER, BREAST CANCER ADVISOR DER
ÖSTERREICHISCHEN KREBSHILFE UND NATIONAL REPRESENTATIVE
EUROPA DONNA IN ÖSTERREICH.

FRÜHER BRUSTKREBS: ADJUVANT UND NEOADJUVANT, HORMONABHÄNGIG:

General Session 01-05:

Trial assigning individualized options for treatment (TAILORx): An update including 12-year event Rates (Joseph Sparano et al)

- in dieser Studie wurde der Genexpressionstest OncotypeDX angewandt
- Die Daten der TAILORx Studie belegen, dass eine endokrine Therapie über 5 Jahre einer Chemotherapie + endokriner Therapie bei einem Risikoscore von 11-25 nicht unterlegen ist
- bei einigen Patientinnen hatte die Chemotherapie jedoch einen Nutzen
- inkludiert wurden Patientinnen mit einem hormonabhängigen, her2 negativen frühen Brustkrebs ohne Lymphknotenbefall

Studiendesign:

Vorregistrierung zur Studie: OncotypeDX RS bei 11,232 Patientinnen

10,273 Patientinnen wurden in die Studienarme aufgeteilt, je nach Risikoscore

ARM A: Low RS 0-10 (1619 Patientinnen) → endokrine Therapie (Antihormontherapie)

ARM D: High Risk RS 26-100 (1389 Patientinnen) → endokrine Therapie + Chemotherapie

Mittlerer RS : 11-25 hier wurden die Patientinnen (6711) aufgeteilt in:

ARM B: Experimenteller Arm (3399) → endokrine Therapie alleine

ARM C: Standard Arm (3312) → endokrine Therapie + Chemotherapie

Primärer Endpunkt: krankheitsfreies Überleben (IFS) in RS 11-25

Ergebnis der Studie :

Die endokrine Therapie ist der Kombinationstherapie aus endokriner Therapie und Chemotherapie bezüglich invasives krankheitsfreies Überleben (IDFS) und fernrezidivfreiem Überleben (DRFI) nicht unterlegen bei einem RS von 11-25. Das fernrezidivfreie Intervall und das Gesamtüberleben waren auch ähnlich in den beiden Armen

➔ es gab einen Chemotherapie Nutzen für Frauen ≤50 Jahren mit einem RS von 21-25

➔ es gab auch einen marginalen Benefit für Frauen ≤ 50 mit einem RS 16-20 und high clinical risk

GS1-07: Results from a phase III randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating adjuvant endocrine therapy +/- 1 year of everolimus in patients with high risk hormone receptor positive, HER2 negative breast cancer: SWOG S1207 (Marianna Chavez et al)

- adjuvante Therapie
- im Gegensatz zur klassischen Antihormontherapie wird hier PI3kinase/AKT/mTOR- Signalweg gehemmt → im inneren der Zelle
- Veränderungen in diesem Signalweg werden mit Resistenzen gegen die Antihormontherapie in Verbindung gebracht
- Everolimus in Kombination mit endokriner Therapie konnte das progressionsfreie Überleben in der metastasierten Situation verbessern → Bolero Trial (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1109653>)

Die SWOG S1207 hat sich nun die Kombination Everolimus+ endokriner Therapie in der frühen Phase von Brustkrebs angeschaut bei Patient:innen mit einem hormonabhängigen, her2 negativen Brustkrebs mit einem hohen Rückfallsrisiko

Studiendesign: Randomisierung 1:1
Endokrine Therapie + Everolimus vs Endokrine Therapie plus Placebo

Es gab 4 Risikogruppen:

- T > 2cm , pN0 (oder pN1mi) + entweder Oncotype mit RS > 25 od MPhoch (Mammaprint)
- 1-3 befallene Lymphknoten und entweder RS >25, MP (Mammaprint)hoch oder G3
- 4 positive Lymphknoten oder nach neoadjuvanter Chemo, wenn >1 Lymphknoten +
- nach Op, wenn mehr als 1 Lymphknoten befallen war

Mittleres Alter war 54 Jahre und 32 % der Patienten waren prämenopausal

Primärer Endpunkt: krankheitsfreies Überleben (IDFS)

Sekundärer Endpunkt: Gesamtüberleben (OS) + Sicherheit

Abgeschlossene Therapie mit Everolimus + ET lag nur bei 47,9 % im Vergleich dazu bei 72,7 % bei der Gruppe die rein mit endokriner Therapie+ Placebo behandelt wurde.
Toxizität war in der Everolimus Gruppe deutlich grösser Grad III 31,2 % vs 6,5 % und Grad 4 3,7 vs 0,5 %

Ergebnis der Studie:

Es gab keinen Unterschied im krankheitsfreien Überleben (IDFS) zwischen den beiden Armen bei postmenopausalen Patientinnen. In einer explorative Analyse konnte ein Vorteil zugunsten von Everolimus + ET bei prämenopausalen Patientinnen gezeigt werden

Die hohe Anzahl an Therapieabbrüchen und Nebenwirkungen führt zu einer fraglichen klinischen Relevanz.

GS 1-09: 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 (Stephen R.D. Johnston et al)

Studienhintergrund:

Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie (Antihormontherapie) führte zu einer Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (IDFS) und fernrezidivfreien Überlebens (DRFS) bei HR+/HER2- frühen Mammakarzinom mit befallenen Lymphknoten

Patient:innen haben für 2 Jahre das Abemaciclib zur endokrinen Therapie dazubekommen

- In die Studie wurden Männer und Frauen mit einem high risk frühen Mammakarzinom aufgenommen
- mit oder ohne vorhergehende neo und/oder adjuvante Chemotherapie
- keine Metastasen
- Maximal 16 Monate von Op zur Randomisierung

Es gab 2 Kohorten:

Kohorte1: basierend auf klinisch-pathologischen Gegebenheiten:

- ≥ 4 befallene axilläre Lymphknoten oder
- 1-3 befallene axilläre Lymphknoten und zumindest einer der folgenden Gegebenheiten:
 - Grad 3
 - Tumorgröße ≥ 5 cm

Kohorte2: hohes Risiko basierend auf ki67

- 1-3 befallene axilläre Lymphknoten und
 - ki67 ≥ 20% und
 - Grade 1-2 und Tumorgröße unter 5 cm

Studiendesign: Kohorten wurden 1:1 randomisiert

Aromatasehemmer oder Tamoxifen + Abemaciclib (150 mg 2 Mal täglich) vs Endokrine Therapie alleine mit Aromatasehemmer oder Tamoxifen

Es gab einen anhaltenden Effekt von Abemaciclib und endokriner Therapie nach 4 Jahren → Carryover Effekt

Ergebnisse nach 4 Jahren:

Invasives krankheitsfreies Überleben (IDFS): Verbesserung von 79,4% auf 85,5% mit Abemaciclib.
Fernrezidivfreies Überleben (DRFS) : Verbesserung von 82,5 % auf 88,4 % mit Abemaciclib.
Die Daten zum Gesamtüberleben sind noch nicht final, aber geringere Anzahl von Todesfällen in der Abemaciclib Gruppe im Vergleich zur Gruppe mit alleiniger endokriner Therapie

Achtung: in der Abemaciclib + ET Gruppe gab es 16,6 % Therapieabbrüche in PALLAS mit Palbociclib war die Abbruchrate bei 42,4 %

Eine Eskalation der endokrinen Therapie muss gut überlegt und besprochen werden → Adhärenz

GS4-09: Pregnancy outcome and safety of interrupting therapy for women with endocrine responsive breast cancer: Primary results from the POSITIVE trial (IBCSG 48-14/BIG 8-13) Anne Partridge et al

Studienhintergrund:

- Viele junge Frauen haben nach abgeschlossener Therapie eines Mammakarzinoms noch einen bestehenden Kinderwunsch
- Die Brustkrebstherapie inklusive endokriner Therapie von 5-10 Jahren kann die ovarielle Reserve verringern und eine Schwangerschaft erschweren
- Die Sicherheit einer Unterbrechung der antihormonellen Therapie für eine Schwangerschaft wurde bisher nicht prospektiv untersucht
- retrospektive Daten haben gezeigt, dass Schwangerschaften nach Brustkrebs die Prognose unabhängig vom Hormonrezeptorstatus nicht verschlechtern

Frage: Wie lange und wann können Patientinnen mit einem hormonabhängigen Brustkrebs die antihormonelle Therapie unterbrechen, um schwanger zu werden?

Prospektive, single Arm Studie

Einschlusskriterien:

- Frauen kleiner/gleich 42 Jahren mit hormonabhängigen frühen Brustkrebs Stadium I-III
- Dauer der endokrinen Therapie: 18 bis 30 Monate (SERM allein, GnRH + SERM oder AI)

Primäres Ziel: Brustkrebsfreies Intervall und Risikobewertung eines Brustkrebs Rückfalls in Zusammenhang mit der Unterbrechung der AHT für die Dauer von ungefähr 2 Jahren.

Sekundäre Endpunkte:

- Schwangerschafts Outcomes
- Baby Outcomes
- Stillen
- Einsatz von assistierten Reproduktionsmethoden
- Therapietreue zur endokrinen Therapie
- Distant recurrence free survival

Patientinnen hatten 2 Jahre Zeit, um schwanger zu werden (inklusive 3 Monate wash out der endokrinen Therapie, Versuche schwanger zu werden, Geburt und Stillzeit), wenn es nach einem Jahr nicht auf natürlichem Wege geklappt hat, wurde eine assistierte Reproduktionsmethode empfohlen.

Studienmerkmale:

Durchschnittsalter war 37 Jahre

Die mittlere Zeit von der Brustkrebsdiagnose bis zur Aufnahme in die Studie betrug 29 Monate

Mittleres Follow up betrug 41 Monate

75% der Frauen hatten zuvor noch keine Schwangerschaft. 93,4 % der Patientinnen hatte eine Brustkrebsdiagnose im Stadium I und II

66,3 % der Patientinnen hatten keine befallenen Lymphknoten

41,7 % der Patientinnen hatten eine endokrine Monotherapie mit Tamoxifen, 35,7 % hatten Tamoxifen + zusätzliche Unterdrückung der Eierstöcke mit GnRH

62% der Patientinnen hatten zuvor eine Chemotherapie (adjuvant oder neoadjuvant)

In der Studie haben 116 Zentren in 20 Ländern und über 4 Kontinente verteilt teilgenommen.

In der Studie konnten von 497 Patientinnen, 368 Patientinnen eine Schwangerschaft erreichen (74 % aller Frauen). 317 Patientinnen hatten eine Lebendgeburt (86 % der Frauen die schwanger wurden). 66% der Frauen hatten eine vaginale Geburt und 34% einen Kaiserschnitt.

Es gab sehr wenige Schwangerschaftskomplikationsraten.

BCFI- (brustkrebsfreies Intervall) Ereignisse nach 3 Jahren: 8,9 % in POSITIVE vs 9,2 in SOFT/TEXT

Die POSITIVE Studie konnte als erste prospektive Studie zeigen, dass kein höheres kurzfristiges Rezidivrisiko bei einer Unterbrechung der endokrinen Therapie für eine Schwangerschaft besteht.

Die meisten eingeschlossenen Patientinnen hatten Brustkrebs im Stadium I/II ! Daten für Patientinnen mit Stadium III weiterhin gering.

Schwangerschaften sollten auch bei hormonabhängigen Tumoren kein Tabu- Thema mehr sein.

Eine gute onkologische Betreuung und Begleitung sowie reproduktionsmedizinische Aufklärung und Assistenz sind wichtig. Es sollte vor Therapiebeginn aktiv nach einem bestehenden Kinderwunsch gefragt werden.

GS2-03: TRIO-US B-12 TALENT: Neoadjuvant trastuzumab deruxtecan with or without anastrozole for HER2-low, HR+ early stage breast cancer Sara A Hurvitz et al

Hintergrund:

HER2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2) ist ein Eiweiß (Protein) an den Oberflächen der Tumorzellen (Bindungsstelle für Wachstumsfaktoren). Wenn an den Tumoren viele Rezeptoren davon vorhanden sind, dann teilen sich die Tumorzellen häufiger bzw. wächst der Tumor schneller. Dagegen kann man zielgerichtet mit einer Antikörpertherapie vorgehen. Der Grad des Vorhandenseins des HER2 Rezeptors wird durch einen „Score Wert“ im Befund angegeben. Dabei wird der IHC Test (Immunhistochemie) durchgeführt, der durch eine spezielle Färbung die HER2 Rezeptoren an der Oberfläche sichtbar macht.

Welche Möglichkeiten gibt es nun im Befund beim HER2 Status:

Bisher:

0 : HER2 Ausprägung negativ

1+ : geringe HER2 Ausprägung

2++ : mittelgradige HER 2 Ausprägung. Der Befund ist unklar und ein weiterer Test (In situ Hybridisierung) muss gemacht werden. Ist der Test positiv spricht man von HER2 positiv

3+++ : bedeutet eine hohe HER2 Ausprägung. Man nennt es kurz HER2 positiv

Tumore mit HER2 1+ und HER2 2++ (In situ Hybridisierung negativ) werden als HER2 low Tumore bezeichnet. HER2 low betrifft ca 45-65 % der Patient:innen.

Trastuzumab deruxtecan hat eindrucksvolle Ergebnisse im metastasierten Setting bei her2 low Brustkrebspatient:innen gezeigt. ➔ Ergebnisse der Destiny Breast 04 (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2203690>)

Was ist trastuzumab deruxtecan:

- T-DXd ist ein Antikörper-Wirkstoff Konjugat
- Besteht aus einem humanisierten monoklonalen HER2-IgG1- Antikörper (gleiche Aminosäuresequenz wie Trastuzumab), der mit einem Linker an den Topoisomerase -I- Inhibitor Deruxtecan (= Derivat von Exatecan) gebunden ist.

Wirkungsprinzip: „bewaffneter Antikörper“

- Trastuzumab bindet an HER2 auf der Oberfläche der Krebszellen
- In der Zelle wird Deruxtecan vom Linker abgespalten
- Im Zellkern wird die Topoisomerase I gehemmt
- Es kommt zu DNA- Doppelstrangbrüchen und schlussendlich zum Zelltod

Studie:

Eine neoadjuvante anthrazyklin-taxan basierte Therapie wird oft verwendet, um Patient:innen mit einem high risk hormonabhängigen lokalen frühen Brustkrebs zu behandeln aber:

- pathologische Komplettremissionen sind selten (5-8 %), noch seltener in der HER2 low Subpopulation (→ <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2531471>, [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(21\)00301-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(21)00301-6/fulltext))
- Dosisreduktionen oder Unterbrechungen kommen bei ca 25-40 % der Patient:innen vor
- Signifikante Toxizitäten treten auf (Myelosuppression, Neuropathie, Kardiomyopathie, Leukämierisiko)

Studiendesign:

TALENT trial ist eine neoadjuvante Studie die im ARM A die Therapie mit Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) (N=29) und im ARM B Trastuzumab deruxtecan + Anastrozol (+GnRH für Männer/prämenopausale Frauen) vergleicht

Primäres Ziel: pCR Rate in Brust und Lymphknoten

Sekundäre Ziele:

- Objektive Ansprechrates und Tumorbiomarker inklusive Veränderungen im HER2 Status
- Sicherheit
- die Studie zeigt erstmals den neoadjuvanten Einsatz von Trastuzumab deruxtecan 49 % (17 von 35 Patient:innen) hatten eine Veränderung im HER2 IHC nach der Behandlung mit T-DXd. Von den die eine Veränderung im HER2 Status hatten, hatten 88 % eine Reduktion in der HER2 IHC Expression
- Die objektive Ansprechrates war 68% in der Trastuzumab deruxtecan Gruppe und 58 % bei Trastuzumab deruxtecan in Kombination mit Anastrozol
- 1 Patient hatte eine Grad 2 Pneumonitis (keine Grad 3/4)
- Übelkeit war die Hauptnebenwirkung

Zugabe der endokrinen Therapie zu T-DXd scheint die Wirksamkeit nicht zu verbessern.

- aber Achtung wegen geringer Patient:innenzahl
- Studie liefert die Grundlage für weitere Studien mit antibody-drug conjugates in der frühen Phase.

PRÄVENTIONSSTUDIE BEIM NICHTINVASIVEN BRUSTKREBS

GS4-08: 10 years results of a phase 3 trial of low dose tamoxifen in noninvasive breast cancer (Andrea de Censi et al)

- Präventionsstudie
- 10 Jahres Daten bei dem niedrig dosiertes Tamoxifen 5 mg (Babytam) eingesetzt wird

Einschluss: Frauen unter 75 Jahren mit einer atypischen duktalem Hyperplasie, Lobulären Carcinoma in situ oder Ductales Carcinoma Insitu

Studiendesign:

500 Frauen wurden randomisiert 1:1

ARM1: Tamoxifen 5 mg/ Tag

ARM2: Placebo

Behandlung erfolgte über 3 Jahre und es wird mindestens 7 Jahre beobachtet (follow up)
Frauen mit einem Hochrisiko DCIS erhielten zusätzlich eine Strahlentherapie

Primäres Studienziel:

Auftreten von invasivem Brustkrebs oder DCIS

Ergebnis der Studie:

Rezidive (invasiver Brustkrebs oder Duktale carcinoma in situ):

22 in der Tamoxifengruppe und 37 in der Placebogruppe

eine Therapie mit 5 mg Tamoxifen verhindert signifikant das Wiederauftreten von (nicht) invasivem Brustkrebs

Auch das Auftreten von Brustkrebs auf der gleichen und der anderen Seite wird reduziert

→ Möglichkeit zur primären Prävention

kaum Nebenwirkungen

Schwierigkeit: Dosierung von 5 mg ist nicht erhältlich

TRIPLE NEGATIVER BRUSTKREBS

GS5-01: Addition of platinum to sequential taxane-anthracycline neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer: A phase III randomized controlled trial (Gupta S et al)

Hintergrund der Studie:

Platinhaltige Chemotherapien sind sehr hämatotoxisch und die Frage ist, ob es alle Patientinnen mit einem TNBC brauchen.

Randomisierte Phase 2 Studien und Metaanalysen haben gezeigt, dass die Zugabe von Platinen zu einer Anthrazyklone/TAXAN hältigen neoadjuvanten Therapie die Rate an pathologischen Komplettremissionen erhöht. (➔ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29873695/>)

Die Studien mit neoadjuvatem Platin waren jedoch underpowered, um Rückschlüsse auf das Gesamtüberleben zu ziehen.

GeparSixto ([https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(14\)70160-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(14)70160-3/fulltext)) und **BrighTNess Studie** ([https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(18\)30111-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(18)30111-6/fulltext)) konnten eine Verbesserung im eventfreien Überleben mit der Zugabe von Carbo zu Taxan/Anthrazyklonen zeigen im **Gegensatz zur CALGB 40603 Studie** (<https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.21.01506>)

Einschlusskriterien:

- TNBC
- keine Hinweise auf Fernmetastasen
- Fit genug für die Therapie mit Anthrazyklonen
- T1-T4, N0-3

Studiendesign: Randomisierung 1:1

ARM1: Paclitaxel+Carbo gefolgt von AC/EC

ARM2: Kontrollarm mit Pacli gefolgt von AC/EC

Primärer Endpunkt: eventfreies Überleben

Sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben, pCR (pathologische Komplettremissions) Raten

Studienmerkmale:

Durchschnittsalter lag bei 46 Jahren. In dieser indischen Studie gab es eine größere Anzahl an größeren, lokal fortgeschrittenen Tumoren (60%)

77% der Patientinnen hatten Tumore mit einer Größe über 5 cm

88 % der Patientinnen hatten einen positiven Lymphknotenstatus

70 % der Patientinnen waren kleiner gleich 50 Jahre alt und 60 % der Patientinnen waren prämenopausal.

Ergebnis der Studie:

5-Jahres krankheitsfreies Überleben 70,7 % im experimentellen Arm mit Carboplatin versus 64,1 % im Kontrollarm (HR 0,79)

5- Jahres Gesamtüberleben 74,4 % vs 66,8% (HR 0,75)

Patientinnen unter 50 Jahre:

5-Jahres EFS (eventfreies Überleben) 74,2 % vs 61,7 % (HR 0,64) im Vergleich dazu Frauen über 50 hatten keinen Benefit im EFS mit der Zugabe von Carboplatin 62,0 % in der Platinum Gruppe vs 69,3% im Kontrollarm bei einer HR von 1,30)

5-Jahres Gesamtüberleben (OS) 77,1% vs 65,9 % (HR 0,61) (im Vergleich dazu kein Benefit im OS für ältere Patientinnen über 50 68,0 % im experimentellen Arm mit Carbo vs 68,9 % im Kontrollarm (HR von 1,13))

Zusammenfassung:

Studie konnte eine Verbesserung durch Zugabe von Carboplatin in der neoadjuvanten Situation zeigen. Das Gesamtüberleben konnte signifikant verbessert werden und es scheint auch einen Vorteil im event free survival zu geben. Patientinnen, die jünger als 50 Jahre alt waren, hatten den größten Benefit

größte neoadjuvante Studie mit Zugabe einer platinhaltigen Therapie beim TNBC
Leider gab es in dieser Studie keine Daten zu gBRCA 1/2 Mutationen

GS5-02: Neoadjuvant paclitaxel/Olaparib in comparison to paclitaxel/carboplatinum in patients with HER2 negative breast cancer and homologous recombination deficiency- long term survival of the Gega-OLA study (Peter A Fasching et al)

Die randomisierte Phase II Studie untersuchte Olaparib plus Paclitaxel als neoadjuvante Chemotherapie beim frühen HER2 negativen HRD (Homologe Rekombinations Defizienz) Brustkrebs

Studiendesign:

Patient:innen mit HER2- Brustkrebs, HRD und Indikation zur Chemotherapie wurden randomisiert

ARM1: Paclitaxel 80mg/m² wöchentlich + Carboplatin (AUC2) wöchentlich für 12 Wochen

ARM2: Paclitaxel 80 mg/m² wöchentlich + Olaparib 100mg 2mal täglich für 12 Wochen

➔ Danach erfolgt in beiden Armen eine Therapie mit Epirubicin/Cyclophosphamid 14tägig oder 3 wöchentlich

Primärer Endpunkt: pCR Rate nach neoadjuvanter Chemotherapie mit Olaparib gefolgt von EC

Ergebnisse der Studie:

Die Anwendung von Olaparib statt Carboplatin führte bei Patientinnen mit einem HER2 negativen Brustkrebs und Homologous recombination deficiency Brustkrebs zu schlechteren Ergebnissen in der pCR Rate

Jedoch zeigte sich bei Patientinnen mit einer gBRCA Mutation kein Unterschied zwischen der neoadjuvanten Chemotherapie mit Olaparib versus neoadjuvante Chemotherapie mit Carboplatin

Erklärung homologe Rekombinationsdefizienz:

Die homologe Rekombinationsreperatur ist ein wichtiger Mechanismus, wenn es um die Reparatur von DNA Doppelstrangbrüchen geht. Zu den bekanntesten Genen der homologen Rekombinationsreperatur zählen die BRCA-Gene. Wenn die homologe Rekombinationsreperatur nicht mehr fehlerfrei arbeitet, spricht man von einer homologe Rekombinationsdefizienz (HRD)

Durch die HRD können Doppelstrangbrüche nicht mehr fehlerfrei repariert werden und es können sich DNA Schäden und Genmutationen in den Zellen anhäufen. → Erbgut wird instabiler

Der Nachweis einer BRCA Mutation oder einer homologen Rekombinationsdefizienz (HRD) kann eine zielgerichtete Therapie ermöglichen.

METASTASIERTER HORMONABHÄNGIGER HER2 NEGATIVER BRUSTKREBS

[GS3-01: EMERALD phase 3 trial of elacestrant versus standard of care endocrine therapy in patients with ER+/HER2- metastatic breast cancer: Updated results by duration of prior CDK 4/6 inhibitor in metastatic setting \(Bardia A et al\)](#)

Elacestrant ist ein selektiver Östrogenrezeptor Down regulator

Hintergrund der Studie:

- Endokrine Therapy + CDK 4/6 Inhibitor haben sich in der ersten Linie beim hormonabhängigen, her2 negativen metastasierten Brustkrebs als Therapie etabliert
- Tumore können aber eine endokrine Resistenz entwickeln, meistens, wenn sie eine ESR1 mutation entwickeln
- nach einem Fortschreiten der Erkrankung nach CDK 4/6 Inhibitor werden verschiedene endokrine Mono oder Kombinationstherapien angewandt
- Sequentielle Monotherapie nach CDK 4/6 Inhibitor Therapie ist mit einem schlechten PFS assoziiert. Fulvestrant hat eine geringe Bioverfügbarkeit und muss i.m injiziert werden
- Kombinationstherapien wie Everolimus+ exemestan oder Alpelisib und Fulvestrant haben ein signifikantes Toxizitätsprofil und Abbruchraten von ungefähr 25 %

Bei Patient:innen mit einem metastasierten Hormonabhängigen, her2 negativen Brustkrebs nach Fortschreiten einer vorherigen endokrinen + CDK 4/6 Inhibitor Therapie zeigte die EMERALD Studie eine wichtige Verlängerung des progressionsfreien Überlebens

- Die EMERALD Studie ist die einzige orale SERD Monotherapie Zulassungsstudie in der alle Patient:innen mit einem CDK 4/6 Inhibitor vorbehandelt wurden
- Die Frage war, ob es noch irgendwelche Marker neben der ESR1 Mutation gibt, die ein Ansprechen auf die Therapie mit Elacestrant vorhersagen können
- In der Studie wurde der Einfluss der Dauer einer Vorbehandlung mit einem CDK 4/6 Inhibitor auf das progressionsfreie Überleben untersucht

Einschlusskriterien:

- Männer und postmenopausale Frauen mit einem fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebs
- ER+/HER2-
- Fortschreiten oder Rückfall bei oder nach 1 oder 2 Linien endokriner Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung bei der einmal ein CDK 4/6 Inhibitor verabreicht wurde
- ≤1 Chemotherapielinie für die fortgeschrittene Erkrankung

Studiendesign: Die Randomisierung erfolgte 1:1

ARM1: Elacestrant 400 mg täglich

ARM2: Behandlung nach Wahl des Behandlers: Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol oder Exemestan

Im Elacestrant ARM waren 239 Patienten, 115 davon hatten eine ESR1 Mutation

Im Kontrollarm waren 239 Patient:innen, 113 hatten eine ESR1 Mutation

Primäre Endpunkte:

- progressionsfreies Überleben bei allen Patienten
- progressionsfreies Überleben bei Patienten mit einer ESR1 Mutation

Alle Patient:innen wurden mit einem CDK 4/6 Inhibitor vorbehandelt

163 Patient:innen in der Elacestrant Gruppe hatten viszerale Metastasen und 170 in der Kontrollgruppe

70 Patient:innen im Elacestrant Arm und 75 Patienten im Kontrollarm wurden mit Fulvestrant vorbehandelt das waren etwa 30 % der Patient:innen

Etwa 20 % der Patient:innen wurden mit einer Chemotherapie vorbehandelt

Die Ansprechdauer auf eine vorherige CDK 4/6 Inhibitor Therapie hat das progressionsfreie Überleben unter Elacestrant beeinflusst. Je länger die vorherige Therapiedauer mit einem CDK 4/6 Inhibitor war, desto länger war das progressionsfreie Überleben mit Elacestrant im Vergleich zur Kontrollgruppe nach Wahl des Behandlers.

Patient:innen, die zumindest 12 Monate einen CDK 4/6 Inhibitor erhalten haben, haben ein mittleres progressionsfreies Überleben von 8,6 Monaten mit Elacestrant erreicht vs 2,1 Monate in der Kontrollgruppe nach Wahl des Behandlers (Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol oder Exemestan)

- Die Therapie mit Elacestrant wurde gut vertragen. Die meisten Nebenwirkungen inklusive Übelkeit waren nur Grad 1 oder 2.
- Nur 3,4 % der Patient:innen im Elacestrant Arm und 0,9 % der Patient:innen in der Kontrollgruppe haben die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen
- Es sind keine therapiebedingten Todesfälle aufgetreten

Ergebnisse der Studie:

Elacestrant zeigt ein längeres PFS verglichen mit der Therapie nach Wahl des Behandlers im Kontrollarm, welches positiv mit der Dauer einer vorherigen Behandlung mit einem CDK 4/6 Inhibitor assoziiert war. Je länger CDK 4/6 vorher, desto besser das progressionsfreie Überleben unter Elacestrant

Bei Patient:innen mit einer ESR1 Mutation war der Vorteil beim progressionsfreien Überleben noch stärker ausgeprägt

Elacestrant könnte eine wichtige orale Monotherapie in der 2ten oder dritten Linie als Alternative zu den nebenwirkungsreichen Kombinationstherapien werden

Was muss man sich noch genauer ansehen?

In der Studie konnte auch gezeigt werden, dass unabhängig von der Dauer der Vortherapie mit einem CDK 4/6 Inhibitor am Anfang die Kurven bezüglich Ansprechen auf die Therapie bei einer gewissen Anzahl an Patient:innen steil bergab gehen. Es scheint also so zu sein, dass ein gewisser Teil der Patient:innen überhaupt nicht auf diese Therapie anspricht.

Wer sind diese Patient:innen? Wie kann man sie vorab erkennen? Profitieren diese Patient:innen dann nicht von einer endokrinen Therapie und laufen besser unter Chemotherapie?

GS3-02: Camizestrant, a next generation oral SERD vs Fulvestrant in postmenopausal women with advanced ER-positive, HER2 negative breast cancer: Results of the randomized, multi dose Phase 2 SERENA- trial (Oliveira M et al)

Camizestrant ist ein oraler SERD

Phase II Studie wurde designed um die Effektivität und Sicherheit verschiedener Dosierungen von Camizestrant einmal täglich als Monotherapie versus Fulvestrant anzuschauen. Und zwar wurden die Dosierungen von 75mg, 150 mg und 300 mg Camizestrant mit Fulvestrant verglichen

Einschlusskriterien:

- Rückfall oder Progression unter zumindest einer endokrinen Therapielinie
- keine vorherige Gabe von Fulvestrant oder einem oralen SERD in der fortgeschrittenen Brustkrebs Situation
- Nicht mehr als eine endokrine Therapielinie in der fortgeschrittenen Brustkrebs Situation

Studiendesign: 240 Patientinnen wurden 1:1:1:1 randomisiert

- Camizestrant 300mg (20 Patientinnen) ➔ Dosierung ist schnell rausgefallen
- Camizestrant 75 mg (74 Patientinnen)
- Camizestrant 150 mg (73 Patientinnen)
- Fulvestrant (73 Patientinnen)

Die Serena-2 Studie war nicht powered um die verschiedenen Dosierungen von Camizestrant untereinander zu vergleichen.

In dieser Studie wurden nicht alle Patientinnen mit einem CDK 4/6 Inhibitor vorbehandelt (ca 50 % der Patientinnen hatten zuvor einen CDK 4/6 Inhibitor und ca. 20 % zuvor eine Chemotherapie

Ergebnisse der Studie:

Medianes Progressionsfreies Überleben in der Gesamtpopulation in Monaten:
7,2 Monate in der Camizestrant 75 mg Gruppe, 7,7 in der Camizestrant 150 mg Gruppe und 3,7 Monate im Fulvestrant ARM

Camizestrant konnte somit eine statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens sowohl mit der 75mg Dosierung auch als mit der 150 mg Dosierung gegenüber einer Therapie mit Fulvestrant in der Gesamtpopulation zeigen

Ein PFS Benefit wurde auch nach CDK 4/6 Inhibitortherapie gezeigt und bei den Patientinnen mit Lungen und Lebermetastasen

Wenn man sich speziell die Untergruppe mit einer ESR1 Mutation anschaut, war das mittlere progressionsfreie Überleben 6,3 Monate in der Camizestrant 75mg Gruppe, 9,2 Monate in der Camizestrant 150 mg Gruppe und 2,2 Monate in der Fulvestrant Gruppe

Wenn man sich dann noch die Untergruppe der Patientinnen ohne nachgewiesene ESR1 Rezeptor Mutation anschaut, so war das mediane progressionsfreie Überleben 7,2 in der Camizestrant 75 mg Gruppe, 5,8 in der Camizestrant 150 mg Gruppe und 7,2 in der Fulvestrant Gruppe

- hier konnte man keinen Unterschied mehr sehen, wenn Camizestrant oder Fulvestrant eingesetzt wurde

Nebenwirkungen waren gut zu behandeln

Frage:

Nachdem der Vorteil besonders in der ESR1 mutierten Subgruppen gezeigt wurde, sollte man beginnen, Mutationen am ESR1 Rezeptor zu messen, um die Gruppe zu selektieren, die den größten Benefit dieser Therapien hat?

ESR1 Rezeptor-Messung in zirkulierender Tumor DANN?

Phase III Studien laufen bereits → SERENA 4 und SERENA 6

GS3-04: Capiwasertib and fulvestrant for patients with aromatase inhibitor-resistant hormone receptor-positive/her2 negative advanced breast cancer: Results from the phase III CAPItello-291 trial (Nicholas C Turner et al)

Hintergrund der Studie: Eine Aktivierung des AKT pathways tritt häufig bei HR+/HER2- fortgeschrittenem Brustkrebs durch Veränderungen in PIK3CA, AKT1 und PTEN auf

Die Aktivierung des AKT Signalweges wird auch mit der Entwicklung von Resistenzen gegenüber antihormonellen Therapien in Verbindung gebracht beim hormonabhängigen, her2 negativen fortgeschrittenen Brustkrebs

Studiendesign: 708 Patient:innen wurden 1:1 randomisiert.

ARM 1: Capiwasertib + Fulvestrant

ARM2: Placebo + Fulvestrant

Primäre Endpunkte: PFS (progressionsfreies Überleben) in der Gesamtpopulation und in AKT Signalweg veränderten Tumoren

Sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben und Gesamtüberleben in der Gruppe mit Veränderungen im AKT Signalwerk und Objektive Ansprechraten in der Gesamtpopulation und bei Patient:innen mit Veränderungen im AKT Signalweg

Einschlusskriterien:

- Männer und Prä/postmenopausale Frauen
- Rückfall unter oder < 12 Monate nach Beendigung einer adjuvanten Therapie mit Aromatasehemmern
- ≤2 Linien einer endokrinen Therapie für die fortgeschrittene Brustkrebserkrankung
- ≤1 Linie Chemotherapie für die fortgeschrittene Erkrankung
- Eine vorherige Therapie mit CDK 4/6 Inhibitoren war erlaubt
- es durfte keine Therapie mit SERD, mTOR Inhibitor, PI3K Inhibitor oder einem AKT Inhibitor erfolgt sein
- HbA1c <8,0 % und nicht insulinpflichtige Diabetiker waren in der Studie erlaubt

In etwa 70 % der eingeschlossenen Patient:innen hatten zuvor einen CDK 4/6 Inhibitor und in etwa 20 % eine Chemotherapie

Ergebnis:

Die Kombination aus Capiwasertib und Fulvestrant verbesserte das progressionsfreie Überleben gegenüber einer alleinigen Therapie mit Fulvestrant in der Gesamtpopulation und bei Patient:innen die eine Veränderung im AKT Signalweg hatten, erheblich .

Das mediane progressionsfreie Überleben in der Gesamtpopulation betrug 7,2 Monate in der Capiwasertib und Fulvestrant Gruppe und 3,6 Monate in der Placebo und Fulvestrant Gruppe.

Bei Patient:innen die eine Veränderung im AKT Signalweg hatten betrug das mediane progressionsfreie Überleben mit Capiwasertib + Fulvestrant 7,2 Monate versus 3,7 Monate mit Fulvestrant + Placebo.

Der Benefit war in allen Subgruppen zu sehen (vorherige Therapie mit einem CDK 4/6 Inhibitor, Lebermetastasen)

Das Sicherheitsprofil von Capiwasertib + Fulvestrant war überschaubar und stimmte mit früheren Daten überein. Es erfolgten nur wenige Abbrüche aufgrund von Nebenwirkungen

Die Therapie hat sowohl bei den Patient:innen mit Veränderungen im AKT Signalweg als auch bei den Patient:innen ohne diese Veränderung einen Vorteil im progressionsfreien Überleben zeigen können.

Ein Follow-up zu den Overall survival Daten läuft

Fazit: Capiwasertib + Fulvestrant hat das Potenzial in Zukunft eine Therapieoption für Patient:innen mit einem hormonabhängigen, her2 negativen fortgeschrittenen Brustkrebs, die nach einer endokrinen Therapie einen Progress hatten, zu sein.

GS3-06: PACE Trial: Palbociclib after CDK 4/6 Inhibitor and endocrine Therapy: A randomized Phase II study of Fulvestrant +/- Palbociclib after progression on CDK 4/6 inhibitor for HR+/HER2- metastatic breast cancer (Erica L Mayer et al)

Hintergrund:

CDK 4/6 Inhibitoren in Kombination mit einer antihormonellen (endokrinen Therapie) haben sich in der Therapie des metastasierten, her2 negativen Brustkrebs bewährt.

Die Mechanismen der Resistenzentwicklungen gegenüber CDK 4/6 sind noch Gegenstand von Studien.

Es ist nicht klar, ob Veränderungen zum Zeitpunkt des Fortschreitens der Erkrankung eine Resistenz gegenüber CDK 4/6 Inhibitoren oder der endokrinen Therapie entwickeln, oder ob es eine Resistenzentwicklung gegenüber beiden Therapien gibt.

Präklinische Daten deuten auf eine Synergie zwischen CDK 4/6 Inhibitoren und einer PD-L1 Hemmung hin

- In der PACE-Studie wird untersucht, ob weitere Behandlungen mit dem CDK4/6 Inhibitor Palbociclib nach Fortschreiten der Erkrankung mit einem früheren CDK4/6 Inhibitor und einem Aromatasehemmer in Verbindung mit einem Wechsel des endokrinen Partners zu Fulvestrant die Behandlungsergebnisse im Vergleich zu einem Wechsel zu Fulvestrant allein verbessert.
- In der Studie wird auch die Wirksamkeit der Behandlung mit Palbociclib, Fulvestrant und Avelumab untersucht.

Studiendesign: 220 Patientinn:en wurden 1:2:1 randomisiert

ARM1: Fulvestrant

ARM2: Fulvestrant + Palbociclib

ARM3: Fulvestrant+ Palbociclib + Avelumab

Primäres Ziel: Vergleich des progressionsfreien Überlebens für fulvestrant + palbociclib gegenüber der alleinigen Therapie mit Fulvestrant

Sekundäres Ziel: Vergleich des progressionsfreien Überlebens von fulvestrant+palbociclib+avelumab gegenüber der alleinigen Therapie mit Fulvestrant

Einschlusskriterien:

- HR+/HER2- metastasierter Brustkrebs
- Progression unter einer vorherigen Therapie mit CDK 4/6 + Antihormontherapie mit über 6 Monaten stable disease
- ≤2 endokriner Therapielinien in der metastasierten Situation
- keine vorherige Therapie mit Fulvestrant
- Chemotherapielinien für das metastasierte Setting

Aufteilung: es waren viel mehr de-novo metastasierte Patientinnen im Fulvestrant Arm und weniger Patientinnen mit viszerale Metastasen. Somit hatten die Patientinnen im Fulvestrant Arm eine günstigere Ausgangslage im Vergleich zu den beiden anderen Armen.

Die meisten Patientinnen hatten eine vorherige Therapie mit dem CDK 4/6 Inhibitor Palbociclib

Ergebnis der Studie:

Medianes PFS von 4,8 Monaten im Fulvestrant ARM versus 4,6 Monate im Fulvestrant und Palbociclib Arm und ein medianes progressionsfreies Überleben von 8,1 Monaten im Fulvestrant+ Palbociclib+ Avelumab ARM

Bei ER+/HER2-Brustkrebs führte die Kombination von Palbociclib mit Fulvestrant nach dem Fortschreiten unter einer vorherigen Therapie mit CDK 4/6 Inhibitor (Palbociclib) + Aromatasehemmer zu keiner Verbesserung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zu Fulvestrant allein

Die Daten haben aber eine Verbesserung im progressionsfreien Überleben gezeigt, wenn der PD-L1 Inhibitor Avelumab (Checkpoint Inhibitor) zu Palbociclib und Fulvestrant hinzugefügt wurde.

Nach den positiven Daten der MAINTAIN Studie zeigt sich, dass das Weiterführen der CDK4/6 Inhibition nicht mit dem gleichen CDK 4/6 Inhibitor erfolgen sollte.

GS1-10: Primary results from the randomized Phase II RIGHT Choice Trial of premenopausal patients with aggressive HR+/HER2- advanced breast cancer treated with Ribociclib + endocrine therapy vs physicians choice combination chemotherapy (Yen-Shen Lu et al)

Hintergrund der Studie:

Chemotherapie ist der Therapiestandard beim fortgeschrittenen Brustkrebs mit klinisch aggressiven Merkmalen, wie schnell fortschreitende Erkrankung und lebensbedrohliche viszerale Krisen, die ein schnelles Ansprechen der Therapie zur Krankheitskontrolle verlangen.

Eine Kombinationschemotherapie zeigt ein höhere objektive Ansprechrates und ein längeres progressionsfreies Überleben gegenüber einer Chemotherapie mit nur einem Wirkstoff → höhere Toxizität bei Kombinationschemotherapien

Ribociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie zeigte signifikante Vorteile im progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben gegenüber einer alleinigen endokrinen Therapie in 3 Phase 3 Studien (**MONALEESA 2** (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2114663>) **MONALEESA 3** (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1911149>) und **MONALEESA 7** (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1903765>)) bei Patientinnen mit einer fortgeschrittenen hormonabhängigen, her2 negativen Brustkrebserkrankung → hier wurden auch Patientinnen mit viszerale Metastasen und hoher Tumorlast eingeschlossen

Bisher wurden noch keine Daten publiziert die einen direkten Vergleich zwischen CDK 4/6 Inhibitor + endokriner Therapie vs einer Kombinationschemotherapie bei Patientinnen mit einer aggressiven hormonabhängigen, her2 negativen fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung gezeigt haben

Studiendesign: 222 Patientinnen wurden 1:1 randomisiert

ARM1: Ribociclib+Letrozol oder Anastrozol+ Goserelin

ARM2: Kombinationschemotherapie nach Wahl des Behandlers

- Docetaxel+capecitabine
- Paclitaxel+gemcitabine
- Capecitabine+vinorelbine

Primärer Endpunkt: progressionsfreies Überleben

Einschlusskriterien:

- Pre/perimenopausale Frauen
- Hormonabhängige/Her2 negative fortgeschrittene Brustkrebserkrankung (> 10% ER+)
- keine vorangegangene systemische Therapie in der fortgeschrittenen Erkrankungssituation
- Gesamtbilirubin ≤ 1.5 ULN
- Aggressive Erkrankung
 - symptomatische, viszerale Metastasen
 - rasch fortschreitende Erkrankung
 - drohende viszerale Krise
 - deutlich symptomatische nicht viszerale Erkrankung

Etwa 60 % der Patientinnen in der Studie waren de-novo metastasiert

Etwa 50 % der Patientinnen hatten eine viszerale Krise

Ergebnis der Studie:

Ribociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie zeigt eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens gegenüber einer Kombinationschemotherapie von ca 1 Jahr (!!) bei pre/perimenopausalen Patientinnen mit einer hormonabhängigen, her2 negativen, aggressiven fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung

24,0 Monate vs 12,3 Monate bei einer HR von 0.54

Es gab mehr Therapieabbrüche in der Kombinationschemotherapie als bei Ribociclib+endokriner Therapie

Im Therapieansprechen gab es keinen Unterschied zwischen den beiden Therapien. Es gab keinen Hinweis, dass die Kombinationschemotherapie schneller anschlägt als die Therapie mit Ribociclib+endokriner Therapie.

Die Ergebnisse dieser klinischen Studie könnten praxisverändernd sein.

METASTASIERTER HER2 POSITIVER BRUSTKREBS

GS2-01: Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2+ unresectable and/or metastatic breastcancer previously treated with trastuzumab emtansine: primary results of the randomized phase III study Destiny Breast 02 (Ian Krop et al)

Was ist trastuzumab deruxtecan:

- T-DXd ist ein Antikörper-Wirkstoff Konjugat
- Besteht aus einem humanisierten monoklonalen HER2-IgG1- Antikörper (gleiche Aminosäuresequenz wie Trastuzumab), der mit einem Linker an den Topoisomerase -I- Inhibitor Deruxtecan (= Derivat von Exatecan) gebunden ist.

Wirkungsprinzip: „bewaffneter Antikörper“

- Trastuzumab bindet an HER2 auf der Oberfläche der Krebszellen
- In der Zelle wird Deruxtecan vom Linker abgespalten
- Im Zellkern wird die Topoisomerase I gehemmt
- Es kommt zu DNA- Doppelstrangbrüchen und schlussendlich zum Zelltod

Studiendesign: Randomisierung 2:1 zugunsten des T-DXd

Arm1: Trastuzumab deruxtecan (406 Patienten)

Arm 2: Behandlung nach Wahl des Arztes (202 Patientinnen)

- Trastuzumab/Capecitabine oder
- Lapatinib/Capecitabine

Einschlusskriterien:

- zentral bestätigte HER2 positive (IHC 3+ oder IHC 2+/ISH+) inoperabler oder metastasierter Brustkrebs
- vorhergehende Behandlung mit T-DM1

Primärer Endpunkt: progressionsfreies Überleben

Key Sekundärer Endpunkt: Gesamtüberleben

Ergebnis der Studie:

Medianes progressionsfreies Überleben mit Trastuzumab deruxtecan 17,8 Monate versus 6,9 Monate bei Behandlung nach Wahl des Arztes mit einer HR von 0.36

Das Gesamtüberleben konnte auch deutlich verbessert werden

39,2 Monate im Trastuzumab deruxtecan versus 26,5 Monate bei der Behandlung nach Wahl des Arztes mit einer HR von 0.66

Die Studie zeigt die Überlegenheit von Trastuzumab deruxtecan gegenüber einer konventionellen Chemotherapie hinsichtlich progressionsfreiem und Gesamtüberleben bei Patientinnen mit einer HER2 neu positiven, metastasierten Brustkrebserkrankung die zuvor eine Therapie mit T-DM1 bekommen haben.

Diese Daten sind die ersten Daten von einem Antibody drug conjugate nach einem antibodydrug conjugate. Trastuzumab deruxtecan (T-TXd) nach einer Vorbehandlung mit Trastuzumab emtansine (T-DM1)

GS2-02: Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2 positive metastatic breast cancer: Updated survival results of the randomized, phase 3 study DESTINY-Breast 03 (Sara A Hurvitz et al)

Hintergrund:

Bisherige Behandlungen für HER2 neu positiven metastasierten Brustkrebs:

1Linie: Trastuzumab+ Pertuzumab + Taxan ➔ CLEOPATRA Studie

(<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1413513>)

2Linie+ : T-DM1 nach den Daten der Emilia Studie

(<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1209124>)

Die Rolle von Trastuzumab deruxtecan bei HER2 neu positivem Brustkrebs ➔ durch die Daten der Destiny breast 03 Studie wird Trastuzumab deruxtecan in der 2ten Linie als bevorzugte Therapie gesehen

Studiendesign: 524 Patient:innen wurden 1:1 randomisiert

ARM1: Trastuzumab deruxtecan (261 Patientinnen)

ARM2: T-DM1 (263 Patientinnen)

Primärer Endpunkt: progressionsfreies Überleben

Key Sekundärer Endpunkt: Gesamtüberleben

Einschlusskriterien:

- inoperabler oder metastasierter HER2 neu positiver Brustkrebs
- zuvor behandelt mit Trastuzumab und einem Taxan im metastasierten oder neoadjuvanten Setting mit einem Rückfall innerhalb von 6 Monaten der Therapie

Trastuzumab deruxtecan bleibt der neue Standard in der zweiten Linie beim HER2 positiven, metastasierten Brustkrebs

Die neuen Daten zum Gesamtüberleben:

Trastuzumab deruxtecan demonstrierte eine klinisch bedeutete und statistisch signifikante Verbesserung im Gesamtüberleben gegenüber dem T-DM1 als auch einen weiteren Benefit im progressionsfreien Überleben bei Patientinnen, die zuvor mit Trastuzumab und einem Taxan behandelt wurden.

- ➔ Trastuzumab deruxtecan verringert das Todesrisiko signifikant um 36 % bei einer HR von 0.64
- ➔ Das mediane progressionsfreie Überleben war 4 mal länger mit Trastuzumab deruxtecan als mit T-DM1 (28,8 Monate versus 6,8 Monate)
- ➔ Der statistisch signifikante Vorteil beim Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben und das akzeptable Sicherheitsprofil bei längerer Behandlungsdauer sind klinisch hoch relevant

Daten der Studie wurden im Lancet veröffentlicht:

[https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(22\)02420-5.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(22)02420-5.pdf)