

Therapie des fortgeschrittenen hormonrezeptor-(HR-)positiven HER2-negativen Mammakarzinoms

Treatment of Advanced Hormone Receptor-Positive (HR+) HER2-negative Breast Cancer



Autoren

Nina Ditsch¹, Marcus Schmidt²

Institute

- 1 Universitätsklinikum Augsburg, Brustzentrum, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Augsburg
- 2 Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Mainz

Schlüsselwörter

Mammakarzinom, Metastasierung, hormonrezeptorpositiv, HER2-negativ, CDK4/6-Inhibitor

Key words

breast cancer, metastasis, hormone receptor-positive, HER2-negative, CDK4/6 inhibitor

eingereicht 7. 6. 2019
revidiert 1. 8. 2019
akzeptiert 29. 10. 2019

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1037-5205>
Geburtsh Frauenheilk 2019; 79: 1328–1335 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

Korrespondenzadresse

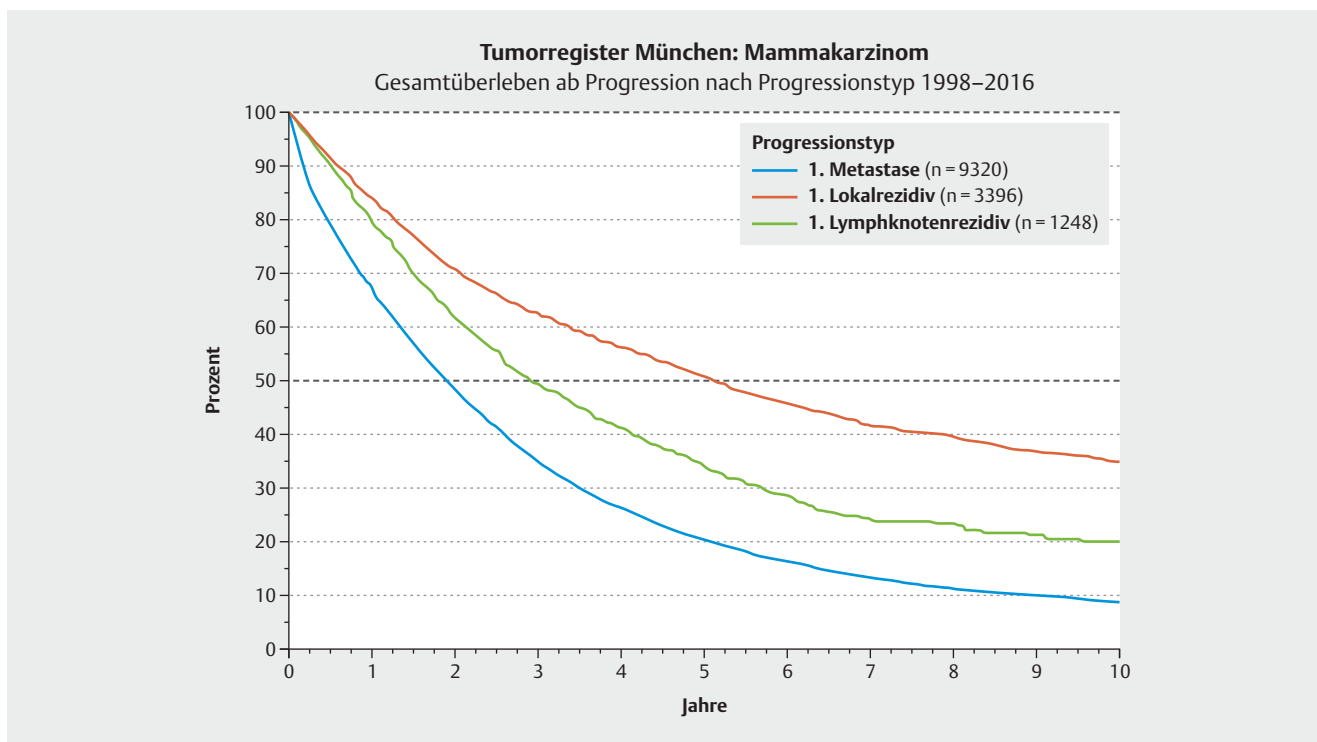
Prof. Dr. Nina Ditsch
Universitätsklinikum Augsburg, Brustzentrum,
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Stenglinstraße 2, 86156 Augsburg, Germany
nina.ditsch@uk-augsburg.de

ZUSAMMENFASSUNG

Der Artikel gibt einen Überblick über die aktuellen Therapieoptionen des metastasierten hormonrezeptorpositiven und HER2-negativen Mammakarzinoms. Im Fokus stehen Kombinationstherapien z. B. mit CDK4/6-Inhibition im Vergleich zu rein endokrin basierten Therapien in Prä- und Postmenopause mit Darlegung der neuesten Studienergebnisse. Die Hinzunahme eines CDK4/6-Inhibitors zu einer endokrin basierten Therapie mit Aromataseinhibitor oder Fulvestrant führt zu einer deutlichen Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und ist unabhängig vorteilig, ob es sich um Palbociclib, Ribociclib oder Abemaciclib handelt. Der damit besondere klinische Stellenwert der Inhibition Cyclin-abhängiger Kinasen spricht für den Einsatz in der Erstlinienbehandlung von Frauen mit metastasiertem, hormonrezeptorpositivem und HER2-negativem Mammakarzinom im Vergleich zu den verfügbaren rein endokrin basierten Therapien.

ABSTRACT

The article gives an overview of current treatment options for metastatic hormone receptor-positive and HER2-negative breast cancer. The focus is on combined therapies, e.g., with CDK4/6 inhibition compared with purely endocrine-based therapies in the pre- and postmenopause, presenting the latest study results. The addition of a CDK4/6 inhibitor to endocrine-based therapy with an aromatase inhibitor or fulvestrant leads to a marked improvement in progression-free survival and is independently beneficial whether palbociclib, ribociclib or abemaciclib is involved. The particular clinical status of inhibition of cyclin-dependent kinases argues for its use in the first-line treatment of women with metastatic, hormone receptor-positive and HER2-negative breast cancer compared with the available purely endocrine-based therapies.



► **Abb. 1** Überleben ab Progression nach Progressionstyp (Abb. aus Tumorregisterauswertung München, 2017).

Einleitung

Das Mammakarzinom ist mit 1,67 Millionen Neuerkrankungen pro Jahr weltweit der häufigste bösartige Tumor der Frau, über eine halbe Million Frauen sterben jährlich daran [1]. Das Überleben ab Progression ist abhängig vom jeweiligen Progressionstyp. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt bei Fernmetastasierung 20%, bei Lokalrezidiv 48% und 30% bei Lymphknotenrezidiv (► **Abb. 1**).

Das metastasierte Mammakarzinom gilt als unheilbare Erkrankung. Der Verlauf der Erkrankung steht in Zusammenhang mit den histopathologischen und intrinsischen Eigenschaften des Tumors. Über 70% aller Fälle sind immunhistochemisch hormonrezeptorpositiv (HR+), östrogenrezeptorpositiv (ER+) und/oder progesteronrezeptorpositiv (PR+) und Human-Epidermal-Growth-Factor-negativ (HER2-) [2]. Da sich Hormonrezeptor- und HER2-Expression im Verlauf der Erkrankung verändern können und eine Behandlungsumstellung erfordern, sollen nach in der Metastase neu beurteilter Pathologie die Vorteile der zielgerichteten Therapie optimal genutzt werden [3, 4]. Aufgrund der Einschätzung als unheilbare, aber behandelbare Erkrankung liegt somit der Fokus auf der Systemtherapie. Bei HR+, HER2- fortgeschrittenem postmenopausalem Mammakarzinom stellt die endokrine Therapie die Therapie der Wahl dar [5]. Allerdings kommt es bei endokriner Monotherapie im Mittel nach 13–16 Monaten zum weiteren Fortschreiten der Erkrankung. Dies wird u. a. auf die Entwicklung einer endokrinen Resistenz zurückgeführt, die letztlich zum Versagen der effektiven, gut verträglichen Therapie führt und den Einsatz weiterer Therapien und die Entwicklung neuer Therapiemodalitäten erfordert. Als klinisches Hauptziel gilt in der metastasierten Si-

tuation die Verbesserung von Symptomen und die Verlängerung des Überlebens mit guter Lebensqualität [6]. Zielgerichtete Therapien können in dieser chronischen Phase der Erkrankung die Behandlungsergebnisse deutlich verbessern [7–9]. Durch Kombination mehrerer nachweislich wirksamer Medikamente sind signifikante Verbesserungen im Ansprechen und progressionsfreien Überleben möglich [10]. Insgesamt hat sich der Anspruch an die Therapie in den letzten Jahren deutlich verändert: Es wird ein längeres Überleben bei guter Lebensqualität auch im Langzeitverlauf angestrebt. Allgemein gilt aber für fast alle Therapieformen, dass in der metastasierten Situation das Ziel der Verbesserung des Gesamtüberlebens nur selten erreicht wird [11].

Übersicht

Für die Auswahl einer individuellen, krankheitsadaptierten systemischen Therapie sind folgende Fragen ausschlaggebend:

- Ist die Erkrankung symptomatisch?
- Ist eine schnelle oder langsame Progression zu erwarten?
- Wie groß sind die Ansprechraten, die progressionsfreie Zeit und das Gesamtüberleben durch die gewählte Therapie?
- Welche Nebenwirkungen treten auf?

Der Menopausenstatus, die Art der vorangegangenen Therapie, das Zeitintervall zwischen Ende der Primärtherapie und Diagnose der Metastasierung sowie verbliebene Langzeitfolgen der vorangegangenen Therapien und Symptome der Metastasierung bestimmen die Auswahl der Therapie. Endokrine Therapien haben eine geringe Toxizität bei hohem Wirkungsspektrum und werden

daher – und dies im Konsens nationaler und internationaler Leitlinien – bei hormonrezeptorpositiven/HER2-negativen Formen präferiert unter Berücksichtigung eines langsamen Ansprechens [9, 12, 13, 44, 45]. Die Ansprechraten sind mit denen einer Chemotherapie vergleichbar. Letztere kommt als First-Line-Therapie bei deutlich erhöhtem Nebenwirkungsprofil einzig bei Notwendigkeit der schnell beherrschbaren Symptomatik und damit hohem Remissionsdruck aufgrund eines raschen Tumorprogresses mit lebensbedrohlicher Komplikation – akute viszerale Krise (Definition: ago-online.de) – zum Einsatz. Aktuelle Daten weisen zudem auf die Unterlegenheit der alleinigen Chemotherapie bei HR-Positivität und HER2-Negativität hin [42, 43]. Zudem sollten endokrin basierte Therapien und Chemotherapien nicht gleichzeitig durchgeführt werden, da dies zu einer Erhöhung der Toxizität ohne Effektivitätssteigerung führt [14].

Endokrin basierte Therapie

Zur endokrin basierten Therapie des metastasierten Mammakarzinoms stehen einerseits die (anti-)endokrin wirksamen Medikamente (GnRH-Analoga, Tamoxifen, Fulvestrant, Aromatase-Inhibitoren), und andererseits die zielgerichteten Kombinationspartner (Everolimus, Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib) zur Verfügung (► **Tab. 1**).

In der endokrinen First-Line-Therapie haben sich bei der postmenopausalen Patientin neben Tamoxifen vor allem die Aromataseinhibitoren bewährt [15]. Bei Hormonrezeptorpositivität besteht eine überlegene Effektivität von Fulvestrant (FALCON-Studie), wenn in der Dosierung mit 500 mg verabreicht [16].

Seit Einführung der CDK4/6-Inhibitoren kündigt sich ein Paradigmenwechsel an. Das Besondere des Wirkmechanismus der CDK4/6-Inhibitoren ist das direkte Eingreifen in den Zellzyklus und die Erzielung synergistischer Effekte in Kombination mit einer endokrinen Therapie, die nicht nur einer Erhöhung der Wirksamkeit bewirkt, sondern auch im Sinne einer Wiederherstellung der endokrinen Sensitivität die endokrine Resistenz überwinden lässt [17]. CDK4/6-Inhibitoren hemmen überaktivierte CDK4/6-Kinasen und erzielen eine Dephosphorylierung. Der Tumorsuppressor (Retinoblastom-Protein, das den Checkpoint reguliert, den Übergang von G1- in die S-Phase kontrolliert und verhindert, dass die Transition ohne mitogenes Signal stattfindet) wird aktiv und verhindert die unkontrollierte Transition von der G1- zur S-Phase. Es kommt zum Zellzyklusarrest mit Verhinderung der Proliferation der Tumorzellen [18].

Mit der Zulassung des ersten CDK4/6-Inhibitors wurde aufgrund konsistenter Effektivitäts- und Sicherheitsdaten der Zulassungsstudien die Substanzklasse neuer Standard. Es wurde eine Verdoppelung des Ansprechens durch die Kombinationstherapie im Vergleich zur alleinigen antihormonellen Therapie erreicht. Palbociclib ist der erste in Deutschland zugelassene CDK4/6-Inhibitor. In der PALOMA-1-Studie konnte bei postmenopausalen Patientinnen in der Erstlinientherapie ein Vorteil des PFS (Progression-free Survival) von 20,2 in der Kombination des Aromatasehemmers Letrozol vs. 10,2 Monate mit Letrozol alleine gezeigt werden (HR: 0,488; 95%-KI 0,32–0,75, $p = 0,0004$) [19]. Diese Daten konnten in der PALOMA-2-Studie (First-Line) bestätigt werden mit einem Vorteil für ein medianes PFS von 24,8 vs. 14,4 Monaten. Darüber hinaus wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität

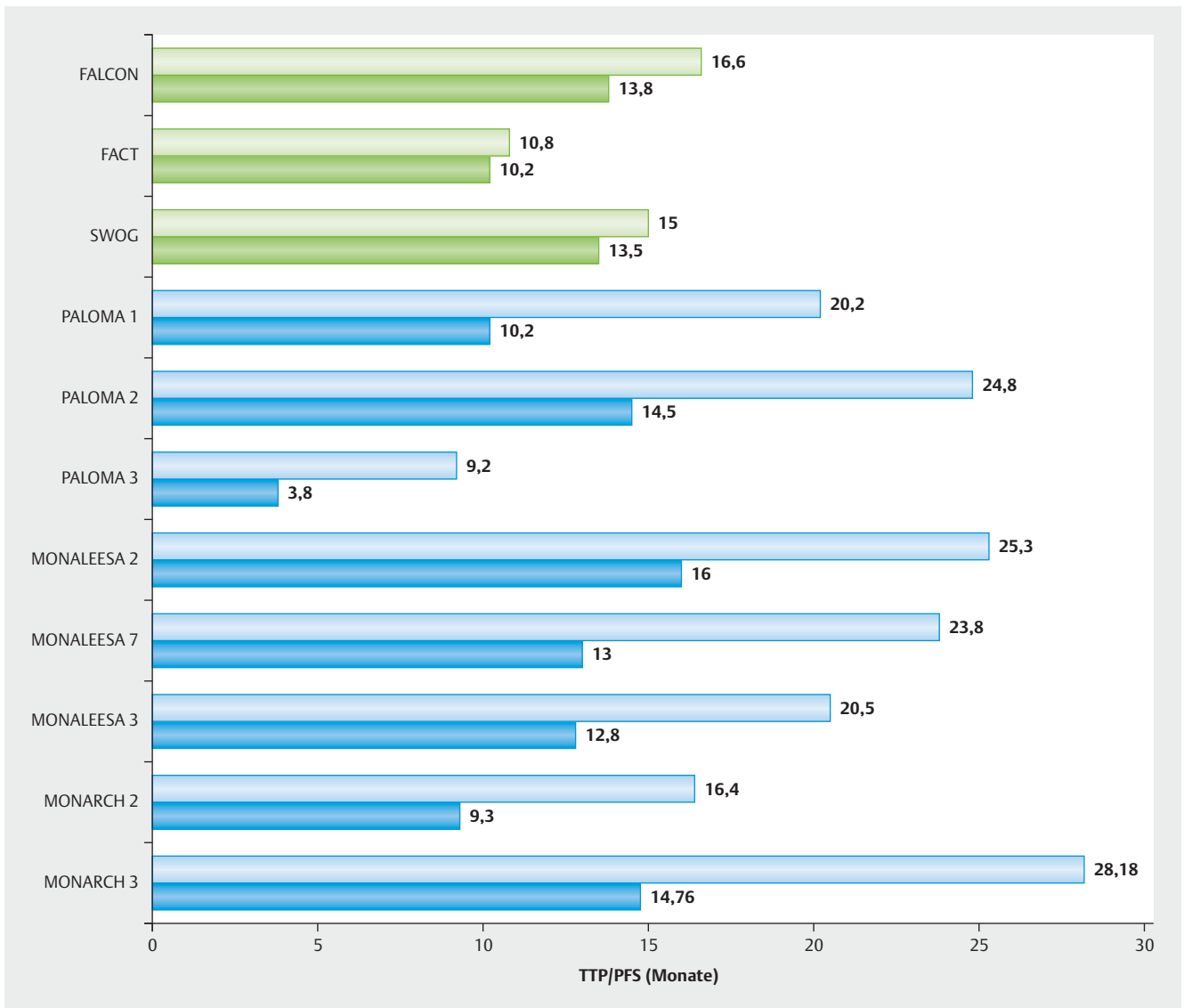
► **Tab. 1** Endokrin basierte Kombinationstherapien.

Substanz	Dosierung
mTOR-Inhibitor	
▪ Everolimus (+ Exemestan)	10 mg p. o. täglich
CDK4/6-Inhibitoren (+ AI oder Fulvestrant)	
▪ Palbociclib	125 mg p. o. d1–21, q28
▪ Ribociclib	600 mg p. o. d1–21, q28

(QoL) aufrechterhalten. Eine Verschlechterung letzterer wurde lediglich im Fall der Progression beobachtet. In der PALOMA-3-Studie wurde statt des Aromataseinhibitors Fulvestrant eingesetzt nach Vorbehandlung mit einem Aromataseinhibitor (nach Versagen einer endokrinen Vortherapie als Second-Line für das fortgeschrittene oder metastasierte hormonrezeptorpositive, HER2-negative Mammakarzinom). Auch hier zeigte sich ein PFS-Vorteil der Kombinationstherapie (9,2 vs. 3,8 Monate, HR: 0,42, 95%-KI: 0,318–0,56; $p < 0,000001$; ORR (objektive Ansprechrate): 19 vs. 9%; OR (Odds Ratio): 2,247; $p = 0,0019$). Insgesamt profitierten fast zwei Drittel der Patientinnen im Kombinationsarm (CBR [Clinical Benefit Rate]: 67 vs. 40%; OR 3,05; $p < 0,0001$). Es bestand bei 21% ein prämenopausaler Status, sodass zusätzlich Goserelin appliziert wurde. Der Therapieeffekt war hier auch auf die prämenopausale Situation übertragbar [20]. Es zeigte sich für die Kombination im Gesamtkollektiv ein nicht signifikanter Trend zur Verlängerung des Gesamtüberlebens mit 34,9 vs. 28 Monaten (HR: 0,81, 95%-KI: 0,64–1,03) [21]. Bei der Untergruppe der Patienten, die eine endokrine Sensitivität aufwiesen, wurde das Gesamtüberleben in der Kombination mit Palbociclib statistisch signifikant verlängert: 39,7 vs. 29,7 Monate (HR: 0,72; 95%-KI: 0,55–0,94). Die Lebensqualitätsanalyse ergab im Vergleich zur alleinigen endokrinen Therapie keine Verschlechterung, sondern zeigte sogar eine signifikante Verbesserung ($p = 0,0011$). Die erneute Verschlechterung der Lebensqualität und der Schmerzsituation wurde signifikant verzögert ($p < 0,025$ und $p < 0,001$).

Als 2. CDK4/6-Inhibitor bewirkte auch Ribociclib in der MONALEESA-2-Studie als Erstlinientherapie eine Verlängerung des PFS (HR: 0,56, 95%-KI: 0,43–0,72; $p < 0,0001$), nach 18 Monaten waren noch 63% der Patientinnen progressionsfrei vs. 42,2% im Kontrollarm. Die ORR lag bei 52,7% für die Patientinnen mit klinisch messbarer Erkrankung vs. 37,1% unter Letrozol alleine [22]. In der MONALEESA-3-Studie [23] konnte bei 776 postmenopausalen Patientinnen mit Ribociclib in der Kombination mit Fulvestrant als First- oder Second-Line-Therapie das PFS signifikant von 12,8 auf 20,5 Monate in der Postmenopause verlängert werden (HR: 0,593, 95%-KI: 0,480–0,732, $p < 0,001$). Bei messbaren Läsionen bestand eine Ansprechrate der Kombinationstherapie von 40,9% gegenüber 28,7% der alleinigen Fulvestranttherapie (+ Placebo).

Der 3. CDK4/6-Inhibitor, Abemaciclib, zeigte ebenfalls einen deutlichen Vorteil in Kombination mit einem nicht steroidal Aromataseinhibitor (HR: 0,54, 95%-KI: 0,41–0,72, $p = 0,00021$) in der MONARCH-3-Studie [24] als First-Line-Therapie oder mit Fulvestrant in der MONARCH-2-Studie als First- oder Second-



► **Abb. 2** Effektivität endokrin basierter Therapien in der Erst- und Zweitlinienbehandlung bei HR-positivem/HER2-negativem Mammakarzinom. (Die Studiengruppen sind in heller, die Kontrollgruppen in dunkler Farbe dargestellt; rein endokrin basierte Studien sind FALCON, FACT und SWOG, alle anderen sind Kombinationstherapien; Literaturhinweise zu der jeweiligen Studie sind unter ► **Tab. 2** gelistet.)

Line-Therapie mit maximal einer endokrinen und keiner Chemotherapie zur Behandlung der Metastasierung (relative Risikoreduktion PFS um 44,7% mit 16,4 vs. 9,3 Monaten; HR: 0,553; $p < 0,000001$) nach endokrin vorbehandelter Metastasierung in der prä- oder postmenopausalen Situation [25].

Zusammenfassend zeigten 5 randomisierte, davon 1 Phase-II- und 4 Phase-III-Studien mit endokrin basierten CDK4/6-Kombinationstherapien Evidenz für das Vorliegen eines verlängerten PFS. Die letzte Interimsanalyse der Phase-III-Studien demonstrierte für die Kombination (mit Aromataseinhibitor) eine medianes PFS zwischen 25,3 und 27,6 Monaten (das mediane PFS in der MONARCH 3 war mit einem medianen Follow-up von 17,8 Monaten nicht erreicht), dies deutlich überlegen im Vergleich zur endokrinen Monotherapie mit 13,0 bis 16,0 Monaten. Die Vorteile galten dabei auch für die Untergruppen der älteren Patientinnen und unabhän-

gig von Metastisierungsmuster (viszeral vs. ossär) und Vorbehandlung. Bei nicht viszeraler Metastasierung kann analog zur FALCON-Studie mit einem deutlich längeren medianen PFS von 22,3 Monaten bei Fulvestrant im Vergleich zu Anastrozol mit 13,8 Monaten ggf. der Kombination mit Fulvestrant der Vorzug gegeben werden [26].

Die AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie) Mamma hat daher die endokrin basierte CDK4/6-Kombinationstherapie als Therapieoption für Patientinnen mit HR+ HER2- metastasiertem Mammakarzinom mit einer Empfehlung „++“ bewertet (LoE: 1b, GR: B). Die folgende Übersicht gibt eine Zusammenfassung der einzelnen verfügbaren Studien (► **Abb. 2** und **Tab. 2**).

► **Tab. 2** CDK4/6-Inhibition: Vergleich der Studien (Erst- und Zweitlinientherapie).

Studie	Therapie	Fallzahl	mPFS/TTP	p-Wert
FALCON [16]	Fulvestrant	230	16,6	0,0486
	vs.			
FACT [27]	Anastrozol	232	13,8	0,91
	vs.			
SWOG [28]	Fulvestrant + Anastrozol	256	10,8	0,007
	vs.			
PALOMA 1 (1st-Line) [19]	Fulvestrant	258	10,2	0,0004
	vs.			
PALOMA 2 (1st-Line) [29]	Fulvestrant + Anastrozol	349	15	< 0,000001
	vs.			
PALOMA 3 (2nd-Line) [30]	Anastrozol	345	13,5	< 0,000001
	vs.			
MONALEESA 2 (1st-Line) [22]	Palbociclib + Letrozol	84	20,2	$9,63 \times 10^{-8}$
	vs.			
MONALEESA 7 (prämenopausal, 1st-Line) [31]	Letrozol + Placebo	81	10,2	0,0000000983
	vs.			
MONALEESA 3 (2nd-Line) [23]	Palbociclib + Letrozol	444	24,8	0,0000041
	vs.			
MONARCH 2 (2nd-Line) [25]	Letrozol + Placebo	222	14,5	< 0,000001
	vs.			
MONARCH 3 (1st-Line) [24]	Palbociclib + Fulvestrant	347	9,2	0,00021
	vs.			
MONALEESA 3 (2nd-Line) [23]	Fulvestrant + Placebo	174	3,8	0,000000983
	vs.			
MONALEESA 2 (1st-Line) [22]	Ricociclib + Letrozol	334	25,3	$9,63 \times 10^{-8}$
	vs.			
MONALEESA 7 (prämenopausal, 1st-Line) [31]	Letrozol + Placebo	334	16	0,0000000983
	vs.			
MONALEESA 3 (2nd-Line) [23]	Tamoxifen oder NSAI + Ribociclib + Goserelin	335	23,8	0,0000041
	vs.			
MONARCH 2 (2nd-Line) [25]	Tamoxifen oder NSAI + Placebo + Goserelin	337	13	< 0,000001
	vs.			
MONARCH 3 (1st-Line) [24]	Ribociclib + Fulvestrant	440	20,5	0,00021
	vs.			
MONARCH 2 (2nd-Line) [25]	Fulvestrant + Placebo	229	12,8	< 0,000001
	vs.			
MONARCH 3 (1st-Line) [24]	Abemaciclib + Fulvestrant	446	16,4	0,00021
	vs.			
MONARCH 3 (1st-Line) [24]	Fulvestrant	223	9,3	0,00021
	vs.			
MONARCH 3 (1st-Line) [24]	Abemaciclib + NSAI	328	medianes PFS nicht erreicht	0,00021
	vs.			
MONARCH 3 (1st-Line) [24]	NSAI	165	14,8	0,00021
	vs.			

Prämenopause

Da sich die meisten Studien in der Metastasierung und bei endokriner Sensibilität des Tumors mit gleichzeitiger HER2-Negativität meist auf postmenopausale Fälle beziehen und prämenopausale Fälle ausgeschlossen haben, sind statistisch valide Aussagen zur prämenopausalen Situation nur sehr gering verfügbar.

Die prämenopausale Situation beinhaltet die dauerhafte ovarielle Suppression (Ovarektomie/GnRH-Analoga) zusätzlich zu Tamoxifen, einem Aromataseinhibitor oder Fulvestrant. Metaanalysen zum Vergleich von GnRH-Analoga alleine vs. in Kombination mit Tamoxifen bestätigten die Vorzüge der primären Kombination [32]. Kürzere Beobachtungszeiten liegen zu Kombinationstherapien von GnRH und Aromataseinhibitoren vor und zeigen nach Versagen einer Tamoxifen-haltigen Therapie eine gute Wirksam-

keit und Verträglichkeit. Die Therapiewahl wird auch hier in Abhängigkeit der adjuvanten Therapie, deren Dauer und Zeit bis zur Progression entschieden.

In der PALOMA-3-Studie wurden erstmals prämenopausale Patientinnen mit einbezogen und mit Fulvestrant, GnRH-Analoga und Palbociclib behandelt. Bei endokriner Vorbehandlung konnte eine Verbesserung des PFS für die Kombination vs. Fulvestrant und GnRH-Analoga ohne CDK4/6-Blockade nachgewiesen werden (9,5 vs. 5,6 Monate; HR: 0,5; 95%-KI: 0,29–0,87). Ähnlich vorteilhafte Ergebnisse zeigten sich mit der Kombination von Fulvestrant, GnRH-Analoga und dem CDK4/6-Inhibitor Abemaciclib (16,4 vs. 9,3 Monate; HR: 0,553, 95%-KI: 0,449–0,681). In einer weiteren Phase-III-Studie (MONALEESA-7-Studie) erhielten ausschließlich prämenopausale Patientinnen in der First-Line entwe-

der Tamoxifen oder Aromataseinhibitoren in Kombination mit GnRH-Analoga mit oder ohne Ribociclib [31]. Auch hier bestätigten sich die Vorteile im PFS durch die Kombination mit dem CDK4/6-Inhibitor (23,8 vs. 13 Monate; HR: 0,55, 95%-KI: 0,44–0,69). Darüber hinaus wurden die ersten positiven Überlebensdaten zu einem CDK4/6-Inhibitor in der prämenopausalen Situation aktuell auf dem ASCO-Kongress präsentiert. Nach einem medianen Follow-up von 34,6 Monaten zeigte sich die Kombination mit Ribociclib gegenüber der alleinigen endokrinen Therapie im Gesamtüberleben deutlich überlegen (HR: 0,712, 95%-KI: 0,54–0,95; $p = 0,00973$) [33].

Weitere Therapiemöglichkeiten

Primäre oder erworbene Resistenzen limitieren beim metastasierten Mammakarzinom oft die Fortführung der antihormonellen Therapie und erfordern einen Wechsel zur deutlich nebenwirkungsreicheren Chemotherapie.

Das „Mammalian Target of Rapamycin“ (mTOR) ist ein bedeutendes Schlüsselprotein im PI3K/AKT/mTOR-Signaltransduktionsweg. Dieser Signalweg ist in 70% aller Brustkrebskrankungen dysreguliert und macht mTOR-Inhibitoren wie Everolimus und Temserolimus zu einem interessanten Ansatz gegen sekundäre Resistenzen [34]. Beim endokrin responsiven metastasierten Mammakarzinom (HER2neu-) wurden in einer Phase-II-Studie Effekt und Verträglichkeit der Kombination aus Tamoxifen und Everolimus evaluiert und nach primärer und sekundärer Resistenz stratifiziert [35]. Die Kombination Tamoxifen plus Everolimus führte gegenüber Tamoxifen allein zu einer Verbesserung der Rate des klinischen Benefits von 19% (61 vs. 42%), einer Erhöhung der Zeit bis zur Tumorprogression um 4,1 Monate (8,6 vs. 4,5 Monate; $p = 0,0021$) und einer Senkung des Mortalitätsrisikos ($p = 0,007$). Interessanterweise ergab eine Subgruppenanalyse, dass nur Patientinnen mit sekundärer endokriner Resistenz von Everolimus profitierten. Patientinnen mit ER+/HER2neu- metastasierten Mammakarzinomen profitieren nach Vorbehandlung mit nicht steroidalen Aromatasehemmern von einem Wechsel zur Kombination eines mTOR-Inhibitors (Everolimus) mit einem steroidalen Aromatasehemmer (Exemestan), wie die BOLERO-3-Studie ergab. Das PFS verlängerte sich von 4,1 Monaten unter Exemestan allein auf 10,6 Monate bei Kombination ($p < 0,001$) [36]. Die Kombination ist für die Therapie beim hormonrezeptorpositiven MBC nach Vorbehandlung mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer zugelassen, aufgrund der stärkeren Nebenwirkungen aber erst sekundär eingesetzt. Das Nebenwirkungsprofil von Everolimus beinhaltet Stomatitis, Fatigue, nicht infektiöse Pneumonitis und Hyperglykämie. Die Therapieführung sollte daher in Analogie zu derjenigen unter Chemotherapie erfolgen. Dies beinhaltet auch engmaschige Kontrollen in den ersten 4–6 Wochen.

Weitere endokrin basierte Kombinationstherapien wie z. B. mit Bevacizumab erzielten keine eindeutigen Vorteile gegenüber der endokrinen Monotherapie und werden daher nicht empfohlen.

Die Wirkung von PIK3-Inhibitoren muss noch weiter evaluiert werden und findet daher noch keinen Einzug in Routineempfehlungen.

Bei Progredienz unter endokriner Mono- oder kombinierter (CDK4/6-)Erstlinientherapie kann auf Exemestan und Everolimus umgestellt werden, nach endokriner Monotherapie auch auf die

Kombination mit CDK4/6-Inhibitor. Kommt es zur weiteren Progredienz oder herrscht ein hoher Remissionsdruck, ist die Umstellung auf Chemotherapeutika ggf. vorzuziehen.

Nebenwirkungsprofil

Das Nebenwirkungsprofil von Tamoxifen ist durch das erhöhte Risiko thrombembolischer Ereignisse und eine mögliche Induktion eines Endometriumkarzinoms gekennzeichnet. Eine Erhöhung der Mortalität ist durch diese Nebenwirkungen aber nicht gegeben [37]. Bei Aromataseinhibitoren stehen vor allem Gelenk- und Knochenschmerzen und Osteoporose im Vordergrund [38], seltener eine Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten. Für Fulvestrant sind Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schwächegefühl, Reaktionen an den Injektionsstellen und erhöhte Leberenzymwerte beschrieben.

Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils ist die endokrine Monotherapie erwartungsgemäß den Kombinationstherapien überlegen.

Hauptnebenwirkungen der Kombinationstherapie mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus, welche im Vergleich zur alleinigen endokrinen Therapie signifikant häufiger vorkommen (BOLERO 2) sind Stomatitis, Hyperglykämien, Fatigue, Pneumonitiden und Lipidveränderungen. Daher muss hier ein engmaschiges Monitoring der Nebenwirkungen erfolgen, das ggf. eine rechtzeitige Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung ermöglicht.

Vergleicht man die jeweiligen Kombinationstherapien, so schneiden die CDK4/6-Kombinationen verglichen mit den mTOR-Kombinationen, aber auch der Chemotherapie, am besten ab.

Das Eingreifen der CDK4/6-Inhibitoren in den Zellzyklus erklärt neben dem Wirkmechanismus auch das Nebenwirkungsprofil. Wie bei allen CDK4/6-Inhibitoren ähnlich fokussiert das Nebenwirkungsspektrum auf Neutropenien mit einer Gesamtinzidenz aller Grade von bis zu 80% und Leukopenien über einen hemmenden Einfluss auf die Proliferationsaktivität der Leukozyten. Es treten gehäuft Grad-3-Neutropenien (in bis zu etwa 50%, z. B. bei Ribociclib) und Leukopenien (in über 10%) auf, in seltenen Fällen bis zu Grad 4 (über 5 bis ca. 10%). In der Regel sind diese – und im Gegensatz zu denjenigen bei Chemotherapien – nicht mit Fieber oder klinisch relevanten Infektionen vergesellschaftet, werden daher von den Patientinnen kaum wahrgenommen und lassen sich im klinischen Alltag, z. B. über Dosisreduktionen gut handhaben. Aufgrund dieser wurde eine anfangs 14-tägige BB-Kontrolle eingeführt. Zusätzlich kann es zu einer (aber selten höhergradigen) Fatigue kommen. Es wurde keine klinisch relevante QT-Zeit oder kumulative bzw. verspätete Toxizität nachgewiesen [39,40]. Die Verträglichkeit wurde auch speziell bei älteren Patientinnen in einer gepoolten Analyse bestätigt.

Im Fall von Ribociclib führten die Nebenwirkungen bei 7,5 vs. 2,1% im Placeboarm zu Therapieabbrüchen [22]. Das Nebenwirkungsprofil wurde wie bei Palbociclib von Neutropenien (59,3%) und Leukopenie (21%) dominiert, nimmt im Therapieverlauf ab und ist komplett reversibel. Vorbeschriebene hepatische (Transaminasenanstieg) und kardiale Toxizitäten (Verlängerung der QT-Zeit) bedürfen allerdings engmaschiger Kontrollen und einem EKG-Monitoring.

Für Abemaciclib, das sich in der Molekülstruktur von Palbo- und Ribociclib unterscheidet, selektiv an CDK4 und CDK6 sowie

zusätzlich noch CDK9 bindet, ergibt sich daher ein teilweise differentes Nebenwirkungsspektrum mit geringerer Myelotoxizität, aber häufiger auftretenden gastrointestinalen Beschwerden wie Diarrhöen [25]. Als Folge der geringen Myelotoxizität ist Abemaciclib kontinuierlich und ohne Therapiepause einsetzbar. Zusätzlich kann es die Blut-Hirn-Schranke passieren und könnte damit Wirkung bei Hirnmetastasen zeigen [41].

Für alle CDK4/6-Inhibitoren gilt ein gleichbleibender, teilweise sogar deutlich positiver Einfluss auf die Lebensqualität für die endokrin basierte Kombinationstherapie, die unbeeinträchtigt von den jeweiligen Toxizitäten bleibt.

Schlussfolgerungen

Die Studien PALOMA 2, MONALEESA 2 und MONARCH 3 wiesen eine deutliche PFS-Verlängerung einer Kombinationstherapie eines CDK4/6-Inhibitors mit einem Aromatasehemmer nach. Für Fulvestrant konnten die Studien PALOMA 3, MONALEESA 3 und MONARCH 2 sowohl bei prä- wie auch postmenopausalen Patientinnen eine bis zu 50%ige Risikoreduktion für das Fortschreiten der Erkrankung demonstrieren. Die beschriebenen Effektivitätsvorteile führten zur Zulassung der endokrin basierten Kombinationen und bedeuten einen bei nachgewiesenem praktiziertem Einsatz, gut kontrollierbarer Adhärenz, bei im klinischen Alltag gut zu behandelnden Nebenwirkungen und erhaltener Lebensqualität deutlichen medizinischen Fortschritt. Die nachgewiesene Wirkung der Kombinationstherapie besetzt auch für prämenopausale Patientinnen unter ovarieller Suppression, daher gilt auch deren Einsatz als bevorzugte endokrin basierte First-Line-Therapie für die Mammakarzinompatientin in der metastasierten hormonrezeptorpositiven, HER2-negativen Situation.

Bei Versagen der Erstlinientherapie besteht die Möglichkeit der Umstellung auf die kombinierte Therapie mit Exemestan und Everolimus. Falls in der Erstlinientherapie kein CDK4/6-Inhibitor zum Einsatz gekommen ist, sollte in der Second-Line aufgrund des besseren Nebenwirkungsprofils dem CDK4/6-Inhibitor der Vorzug gegeben werden. Unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und bestehender Vorerkrankungen muss hinsichtlich Wirkung und Nebenwirkungsprofil abgewogen und in individuellen Fällen daher einer endokrinen Monotherapie der Vorzug gegeben werden. Direkte Vergleichsdaten zwischen CDK4/6-basierten Kombinationen und Chemotherapie fehlen. CDK4/6-Inhibitoren zeigen konsistent ein gutes und schnelles Wirkungsspektrum und können daher Chemotherapieindikationen in spätere Therapielinien verschieben. In der akut lebensbedrohlichen Situation und bei essenziell wichtiger schnellstmöglicher Tumorrückbildung sollte im Zweifel die Chemotherapie favorisiert werden. Dies gilt möglicherweise auch dann, wenn der dringende Verdacht auf eine klare endokrine Resistenz besteht.

Da Daten zur geeigneten Therapiesequenz derzeit noch fehlen, sind klare Empfehlungen nicht nach evidenzbasierten Empfehlungen möglich und fordern weiterführende kontrollierte Studien.

Danksagung

Wir bedanken uns bei Frau Dr. J. Engel und Frau S. Schrodi für die Überlassung der Daten und ► **Abb. 1** aus dem Tumorregister München.

Interessenkonflikt

N. Ditsch: MSD, Roche, AstraZeneca, Teva. M. Schmidt: Amgen, AstraZeneca, Eisai, Lilly, Myelo Therapeutics, Novartis, Pantarhei Bioscience, Pfizer, Roche, BioNTech, Genentech, Pierre Fabre.

Literatur

- [1] Ervik E, Lam F, Ferlay J et al. Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2016. Online: <http://gco.iarc.fr/today>; Stand: 28.08.2019
- [2] Blows FM, Driver KE, Schmidt MK et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med* 2010; 7: e1000279
- [3] Ibrahim T, Farolfi A, Scarpi E et al. Hormonal receptor, human epidermal growth factor-2, and Ki67 discordance between primary breast cancer and paired metastases: clinical impact. *Oncology* 2013; 84: 150–157
- [4] Lindström LS, Karlsson E, Wilking UM et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2601–2608
- [5] Rugo HS, Rumble RB, Macrae E et al. Endocrine therapy for hormone-receptor-positive metastatic breast cancer. American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3069–3103
- [6] Harbeck N, Gnant M. Breast Cancer. *Lancet* 2017; 389: 1134–1150
- [7] Bossetti C, Bertuccio P, Malvezzi M et al. Cancer mortality in Europe, 2005–2009, and an overview of trends since 1980. *Ann Oncol* 2013; 24: 2657–2671
- [8] Jackisch C. Metastasiertes Mammakarzinom: Längeres und besseres Überleben. *Dtsch Arztebl* 2014; 111: 18
- [9] Cardoso F, Senkus E, Costa A et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)†. *Ann Oncol* 2018; 29: 1634–1657
- [10] Ettl J, Harbeck H. The safety and efficacy of palbociclib in the treatment of metastatic breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017; 17: 661–668
- [11] Reinert T, Barrios CH. Overall survival and progression-free survival with endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: review. *Ther Adv Med Oncol* 2017; 9: 693–709
- [12] Wöckel A, Festl J, Stüber T et al. Interdisciplinary Screening, Diagnosis, Therapy and Follow-up of Breast Cancer. Guideline of the DGGG and the DKG (S3-Level, AWMF Registry Number 032/045OL, December 2017) – Part 1 with Recommendations for the Screening, Diagnosis and Therapy of Breast Cancer. *Geburtsh Frauenheilk* 2018; 78: 927–948. doi:10.1055/a-0646-4522
- [13] Thill M, Liedtke C, Müller V et al.; AGO Breast Committee. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2018. *Breast Care (Basel)* 2018; 13: 209–215. doi:10.1159/000489331
- [14] Sledge GW jr., Hu P, Falkson G et al. Comparison of chemotherapy with chemohormonal therapy as first-line therapy for metastatic, hormone-sensitive breast cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 262–266

- [15] Thill M, Schmidt M. Management of adverse events during cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor-based treatment in breast cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2018; 10: 1758835918793326. doi:10.1177/1758835918793326
- [16] Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 2997–3005
- [17] Echavarria I, Jerez Y, Martin M et al. Incorporating CDK4/6 Inhibitors in the Treatment of Advanced Luminal Breast Cancer. *Breast Care (Basel)* 2017; 12: 296–302
- [18] VanArsdale T, Bischoff C, Arndt KT et al. Molecular pathways: targeting the cyclin D-CDK4/6 axis for cancer treatment. *AACR Annual Meeting* 2015. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 2905–2910
- [19] Finn RS, Crown JP, Lang I. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 25–35
- [20] Loibl S, Turner NC, Ro J et al. Palbociclib combined with fulvestrant in premenopausal women with advanced breast cancer and prior progression on endocrine therapy: PALOMA-3 results. *Oncologist* 2017; 22: 1028–1038
- [21] Turner NC, Slamon DC, Ro J et al. Overall survival with Palbociclib and Fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2018. doi:10.1056/NEJMoa1810527
- [22] Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1738–1748
- [23] Slamon DJ, Neven P, Cija S et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer. *MONALEESA-3*. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2465–2472
- [24] Goetz MP, Toi M, Campone M et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3638–3646
- [25] Sledge GW jr., Toi M, Neven P et al. MONARCH2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2-advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2875–2884
- [26] Robertson JFR, Di Leo A, Fazal M et al. Fulvestrant for hormone receptor-positive advanced breast cancer in patients with visceral versus non-visceral metastases: Findings from FALCON, FIRST and CONFIRM. San Antonio, TX: San Antonio Breast Cancer Symposium 2017: PD5-09
- [27] Bergh J, Jönsson PE, Lidbrink EK et al. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1919–1925. doi:10.1200/JCO.2011.38.1095
- [28] Mehta RS, Barlow WE, Albain KS et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 435–444. doi:10.1056/NEJMoa1201622
- [29] Finn RS, Martin M, Rugo HS et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1925–1936
- [30] Turner NC, Ro J, André F et al.; PALOMA3 Study Group. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 209–219. doi:10.1056/NEJMoa1505270
- [31] Tripathy D, Im S, Colleoni M et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 904–915
- [32] Klijn JG, Blamey R, Boccardo F et al. Combined hormone agents Trialists Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 343–353
- [33] Hurvitz SA, Im SA, Lu YS et al. Phase III MONALEESA-7 trial of premenopausal patients with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy ± ribociclib: overall survival (OS) results. *J Clin Oncol* 2019; 37 (Suppl.): Abstr. LBA1008. doi:10.1200/JCO.2019.37.18_suppl.LBA1008
- [34] Lopez-Knowles E, O'Toole SA, McNeil CM et al. PI3K pathway activation in breast cancer is associated with the basal-like phenotype and cancer specific mortality. *Int J Cancer* 2010; 126: 1121–1131
- [35] Bachelot T, Bourcier C, Cropet C et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2718–2724
- [36] Baselga J, Campone M, Piccart M et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 520–529
- [37] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 771–784
- [38] Coleman RE, Bolten WW, Lansdown M et al. Aromatase inhibitor-induced arthralgia: clinical experience and treatment recommendations. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 275–282
- [39] Dieras V, Rugo HS, Schnell P et al. Long-term pooled safety analysis of Palbociclib in combination with endocrine therapy for HR+/HER2-advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2018. doi:10.1093/jnci/djy109
- [40] Durairaj C, Ruir-Garcia A, Gauthier ER et al. Palbociclib has no clinically relevant effect on the QTc interval in patients with advanced breast cancer. *Anticancer Drugs* 2018; 29: 271–280
- [41] Tolaney SM, Lin NU, Thornton D et al. Abemaciclib for the treatment of brain metastases (BM) secondary to hormone receptor positive (HR+), HER2 negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35 (15 Suppl.): Abstr. 1019
- [42] Park YH, Kim TY, Kim GM et al. A randomized phase II study of palbociclib plus exemestane with GnRH agonist versus capecitabine in premenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer (KCSG-BR 15-10, NCT02592746). *J Clin Oncol* 2019; 37: Abstr. 1007
- [43] Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC et al. In real life, one-quarter of patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer receive chemotherapy as initial palliative therapy: a study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium. *Ann Oncol* 2016; 27: 256–262. doi:10.1093/annonc/mdv544
- [44] Kolberg H-C, Schneeweiss A, Fehm TN et al. Update Breast Cancer 2019 Part 3 – Current Developments in Early Breast Cancer: Review and Critical Assessment by an International Expert Panel. *Geburtsh Frauenheilk* 2019; 79: 470–482
- [45] Wöckel A, Festl J, Stüber T et al. Interdisciplinary Screening, Diagnosis, Therapy and Follow-up of Breast Cancer. Guideline of the DGGG and the DKG (S3-Level, AWMF Registry Number 032/045OL, December 2017) – Part 1 with Recommendations for the Screening, Diagnosis and Therapy of Breast Cancer. *Geburtsh Frauenheilk* 2018; 78: 927–948