

Medikamentöse Therapie von Patientinnen mit metastasiertem, HR-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom

Prof. Dr. med. Pauline Wimberger, Klinik und Poliklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der Technischen Universität Dresden

VNR: 2760909010102110010

Gültigkeitsdauer: 04.12.2019–04.12.2020

1. EINLEITUNG

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung bei Frauen und bildet bei diesen mit 17,4% nach wie vor den größten Anteil tumorbedingter Sterbefälle in Deutschland. Die Wahrscheinlichkeit für Frauen, im Laufe des Lebens an einem Mammakarzinom zu erkranken, liegt bei etwa 13%. Prognostische Schätzungen des Robert-Koch-Instituts gehen dabei von rund 72.000 Neuerkrankungen allein im Jahr 2018 aus [RKI 2014]. Neben dem Geschlecht gehören auch ein fortgeschrittenes Alter und eine familiäre Vorbelastung zu den wichtigen Risikofaktoren [Albert 2008]. Endogene und exogene hormonelle Faktoren, das reproduktive Verhalten sowie der Lebensstil sind weitere wichtige Faktoren, die das Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, beeinflussen [AGO 2019, Albert 2008, RKI 2014]. Das Wachstum der Brustkrebszellen wird insbesondere von Hormonen beeinflusst. So können bei bis zu 78% der Mammakarzinome vermehrt Östrogen- oder Progesteron-Rezeptoren (ER oder PR) nachgewiesen werden. Diese Mammakarzinome werden als Hormonrezeptor-positiv (HR-positiv) eingeordnet [Setiawan et al. 2009] und sind größtenteils (ca. 80%) HER2/neu(humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2/neu)-negativ, d.h. HER2/neu wird nicht überexprimiert [de Melo Gagliato et al. 2016, Harbeck 2018]. Der Rezeptorstatus des

Mammakarzinoms stellt dabei sowohl einen wichtigen prognostischen Faktor für den Krankheitsverlauf als auch ein wichtiges Charakteristikum zur Wahl der geeigneten Therapie dar [AWMF 2018]. Daneben beeinflusst der menopausale Status der Patientinnen die Prognose und Therapie des Karzinoms. So sind prämenopausale Patientinnen häufiger von aggressiveren Tumoren, einschließlich triple-negativer Tumoren (HR-negativ, HER2/neu-negativ), betroffen als postmenopausale Patientinnen [Anders et al. 2008, Collins et al. 2012, Pfeiler 2015]. Bei prämenopausalen Patientinnen ist daher die Therapieentscheidung unter Berücksichtigung aller zur Verfügung stehenden Therapieoptionen und nach Abwägung aller relevanten Faktoren, einschließlich möglicher (Langzeit-) Nebenwirkungen, besonders komplex [Pfeiler 2015].

Diese Fortbildung gibt einen Überblick über die medikamentösen Therapiemöglichkeiten des HR-positiven, HER2/neu-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms, insbesondere unter Beachtung des menopausalen Status bei Frauen. Hierbei werden auch neue zielgerichtete Therapiemöglichkeiten vorgestellt, die als Kombinationspartner der endokrin-basierten Therapie zur Verfügung stehen.

2. THERAPIE

Das Therapieziel beim metastasierten, HR-positiven/HER2/neu-negativen Mammakarzinom ist es, eine Reduktion der Symptomlast zu erreichen und somit die Lebenszeit der Patientin zu verlängern und ihre Lebensqualität zu erhalten [Wörmann et al. 2018]. Das Therapiekonzept sollte dabei sehr individuell gestaltet werden und sowohl die persönlichen Präferenzen der Patientin sowie die jeweilige klinische Situation als auch die Vortherapien

berücksichtigen. Zudem sind neben der Art der Vortherapie auch die Ansprechdauer sowie die vorhandenen Nebenwirkungen durch vorangegangene Therapien von Bedeutung. Aufgrund der Komplexität und vielfältigen medikamentösen Therapieoptionen (vgl. Tab. 1) sollten Therapieentscheidungen von Beginn an in einem multidisziplinären Team getroffen werden [Harbeck und Gnant 2017].

Tabelle 1: Überblick über die zugelassenen medikamentösen Therapieoptionen des fortgeschrittenen oder metastasierten, HR-positiven/HER2/neu-negativen Mammakarzinoms; modifiziert nach [AWMF 2018].

Therapieansatz	Wirkungsweise/Substanzklasse	Ausgewählte Vertreter
Endokrine Therapie	Antiöstrogene	Tamoxifen, Fulvestrant
	Aromatasehemmer	Letrozol, Anastrozol, Exemestan
	GnRH-Analoga	Leuprorelin, Goserelin
Zielgerichtete Therapie	CDK4/6-Inhibitor	Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib
	mTOR-Hemmer	Everolimus
	VEGF-Antikörper	Bevacizumab
	PARP-Inhibitor	Olaparib
Chemotherapie	Alkylanzien	Cyclophosphamid
	Anthrazykline	(Peg[Polyethylenglykol]-liposomales) Doxorubin, Epirubicin
	Fluorpyrimidine	5-FU (Fluoruracil)
	Halichondrin-B-Analoga	Eribulin
	Mitosehemmer	Capecitabin
	Platinderivate	Carboplatin, Cisplatin
	Taxane	Docetaxel, (nab-)Paclitaxel
	Vinca-Alkaloid-Analoga	Vinorelbin

3. ENDOKRINE THERAPIE

Da das Wachstum von Mammakarzinomen in den meisten Fällen hormonell gesteuert wird [Setiawan et al. 2009], stellt die Blockierung der Hormonwirkung auf die Tumorzellen durch eine endokrine Therapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom und positivem Hormonrezeptorstatus den ersten Therapieschritt dar [AWMF 2018, Wörmann et al. 2018]. So kann bei etwa 60% der Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus eine Remission durch eine endokrine Therapie erreicht werden [AWMF 2018]. Da der Wirkeintritt einer endokrinen Therapie jedoch meist erst nach etwa drei bis vier Monaten zu erwarten ist [Harbeck und Gnant 2017], ist in klinischen Situationen, in denen ein sehr rascher Wirkeintritt nötig ist, wie bei drohendem Organausfall durch eine Metastasierung, eine Chemotherapie die erste Therapiewahl [AGO 2019] (Abbildung 1). Aufgrund der Toxizität einer Chemotherapie und einer geringeren

Remissionsdauer unter Chemotherapie sollte diese jedoch nur in einer akut lebensbedrohlichen Situation eingesetzt werden oder im Falle eines Progresses der Erkrankung, wenn endokrine Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft sind bzw. die Patientin nicht mehr auf eine hormonelle Therapie anspricht [AWMF 2018, Wörmann et al. 2018]. Eine chemo-endokrine Kombinationstherapie wird generell nicht empfohlen [AWMF 2018]. Ferner stellt die Kombination von CDK4/6-Inhibitoren mit Aromatasehemmern oder Fulvestrant eine gute Alternative zur endokrinen Monotherapie dar, wenn kein akuter Organausfall droht.

Derzeit stehen zur endokrinen Therapie des metastasierten Mammakarzinoms u. a. neben Antiöstrogenen auch Aromatasehemmer und GnRH-Analoga zur Verfügung, die idealerweise sequenziell bis zum Progress oder bis

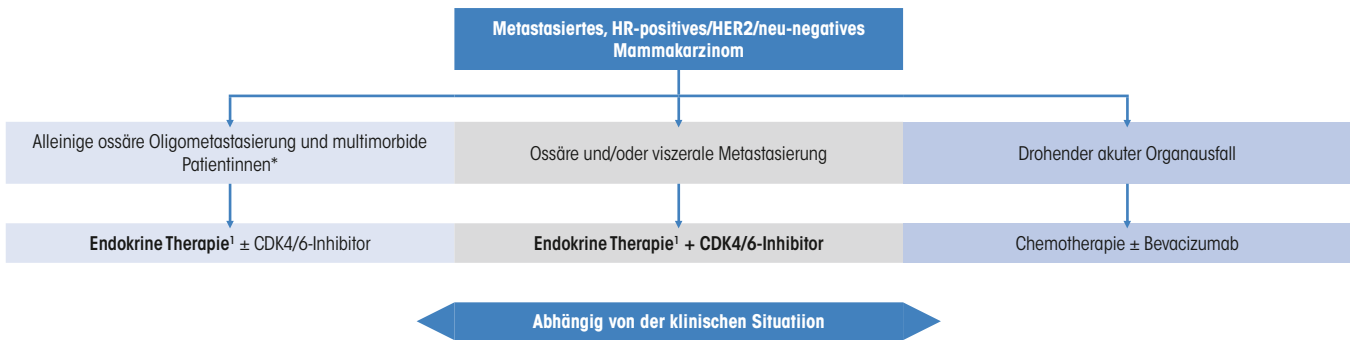


Abbildung 1: Systemische Therapie des metastasierten, HR-positiven/HER2/neu-negativen Mammakarzinoms.

¹Bei prämenopausalen Patientinnen stets in Kombination mit ovarieller Suppression oder Ablation.
^{*}Im Einzelfall ist eine alleinige endokrine Therapie ohne zusätzliche CDK4/6-Inhibitoren eine Option.

zum Auftreten belastender Nebenwirkungen verabreicht werden [Harbeck und Gnant 2017]. Bei prämenopausalen Patientinnen ist zu beachten, dass diese im Falle einer Aromatasehemmer-Therapie stets eine Kombination mit GnRH-Analoga erhalten.

3.1. Selektive Östrogenrezeptor-Antagonisten

Tamoxifen ist ein selektiver Östrogenrezeptor-Modulator, der das östrogenbedingte Wachstum von Tumorzellen durch Östrogenrezeptorbindung und Inhibition der Proliferation antagonisiert. Die zugleich auftretenden östrogenagonistischen Effekte sind dabei nicht nur auf die epithelialen Brustzellen beschränkt, sondern auch in anderen Geweben wirksam [Howell et al. 2004]. Seit mehr als drei Jahrzehnten stellt Tamoxifen die Grundlage der endokrinen Therapie bei frühem und fortgeschrittenem Mammakarzinom dar. Zudem wird Tamoxifen mittlerweile auch als präventive Therapie bei Hochrisikopatientinnen eingesetzt [Arpino et al. 2008]. Die Effektivität von Tamoxifen korreliert mit der ER- und PR-Expression der Tumore – diese ist bei postmenopausalen Patientinnen höher als bei prämenopausalen Patientinnen – sowie der Dauer der Therapie [EBCTC 1998, Gradishar 2004]. Rund 50% der Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom sprechen jedoch nicht auf Tamoxifen als Erstlinientherapie an [Arpino et al. 2008], wobei die limitierte Effizienz durch eine erworbene Resistenz gegen Tamoxifen bzw. erhöhte Östrogenspiegel zu begründen ist [Arpino et al. 2008, Gradishar 2004]. Ferner wurde für Tamoxifen in Phase-III-Studien eine unterlegene Wirksamkeit im Vergleich zu Fulvestrant oder Aromatasehemmern bei HR-positiven, postmenopausalen Patientinnen gezeigt [Migliaccio et al. 2015]. Häufige Nebenwirkungen unter Tamoxifen-Therapie sind thromboembolische Ereignisse sowie ein erhöhtes Risiko eines Endometriumkarzinoms bei Patientinnen > 50 Jahren [Gradishar 2004].

Fulvestrant ist ein Östrogenrezeptor-Antagonist, der allerdings im Gegensatz zu Tamoxifen vollständig die Wirkungen der Östrogene antagonisiert, ohne selbst agonistische Eigenschaften zu besitzen [Gradishar 2004]. Fulvestrant sollte bei prämenopausalen Patientinnen nur in Kombination mit einem GnRH-Analoga eingesetzt werden. Neuere Studien konnten einen Vorteil von Fulvestrant gegenüber Aromatasehemmern belegen [Migliaccio et al. 2015]. So führte Fulvestrant (250mg alle vier Wochen) im Vergleich zum Aromatasehemmer *Anastrozol* bei Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom und Progress unter vorangegangener Tamoxifen-Therapie zu einer signifikant längeren Ansprechdauer (DOR) (95% CI 1,13–1,50; $p < 0,01$) nach einem 22-monatigen *Follow-up* [Gradishar 2004]. Ferner wurde das progressionsfreie Überleben (PFS) durch den Einsatz von höher dosiertem Fulvestrant (500mg alle vier Wochen plus *loading dose* an Tag 14) signifikant bei postmenopausalen, HR-positiven Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom im Vergleich zu Anastrozol verlängert (16,6 vs. 13,8 Monate; *hazard ratio* 0,797; 95% CI 0,637–0,999; $p < 0,05$). Unter Fulvestrant traten im Vergleich zu Anastrozol häufiger Erkrankungen der Gelenke und Rückenschmerzen auf (26% vs. 18%), wobei diese bis auf eine Ausnahme (Grad-3-Rückenschmerzen) alle einen leichten bis moderaten Schweregrad aufwiesen (Grad 1/2) [Robertson et al. 2016].

3.2. Aromatasehemmer

Aromatasehemmer inhibieren das Enzym Aromatase, wodurch die Umwandlung von Androgenen in Östrogene gehemmt wird. Die daraus resultierenden reduzierten Östrogen-Level führen zu einer Inhibition des östrogenbedingten Tumorwachstums [Arpino et al. 2008]. Als Aromatasehemmer der 3. Generation stehen zum einen die nicht-steroidalen reversibel-bindenden Inhibitoren

Anastrozol und *Letrozol* sowie das steroidale, irreversibel-bindende *Exemestan* zur Verfügung [Brufsky 2017], die bei prämenopausalen Patientinnen immer mit einem GnRH-Analoga kombiniert werden sollten. Der durch die Therapie mit Aromatasehemmern induzierte Hormonentzug führt zu einer signifikanten Steigerung von Nebenwirkungen [Goss et al. 2005]. Im Vergleich zu Tamoxifen treten jedoch weniger Hitzewallungen, thromboembolische Ereignisse und Endometriumkarzinome auf, allerdings ist die Rate an Arthralgien und Myalgien im Vergleich erhöht. Darüber hinaus ist mit einem höheren Knochen-dichteverlust sowie einer höheren Rate osteoporotischer Frakturen zu rechnen [AWMF 2018].

In verschiedenen Studien an HR-positiven, postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem, metastasiertem Mammakarzinom zeigt sich die Erstlinientherapie mit Aromatasehemmern vorteilhaft gegenüber Tamoxifen. So führte Anastrozol im Vergleich zu Tamoxifen zu einer signifikanten Verlängerung der Dauer bis zum Tumorprogress (TTP; 10,7 vs. 6,4; $p = 0,022$) [Bonnetterre et al. 2001, Nabholz et al. 2003a]. Darüber hinaus konnte neben der TTP ein signifikanter Vorteil hinsichtlich des klinischen Nutzens (CBR) und der Dauer bis zum Tod (TTD) von Anastrozol im Vergleich zu Tamoxifen festgestellt werden [Milla-Santos et al. 2003]. Auch Letrozol zeigte sich vorteilhaft gegenüber Tamoxifen in Bezug auf die TTP, die Dauer bis zum Therapieversagen (TTF), die objektive Ansprechrate (ORR) und den CBR [Mouridsen et al. 2001, Mouridsen et al. 2004]. Ferner wiesen die Patientinnen unter Letrozol bereits zwei Jahre nach Randomisierung ein signifikant reduziertes Sterblichkeitsrisiko im Vergleich zu Patientinnen unter Tamoxifen auf (Zwei-Jahres-Überleben: 62% vs. 57%; $p = 0,0246$) [Mouridsen und Chaudri-Ross 2004]. Auch Exemestan wies im Vergleich zu Tamoxifen eine signifikant bessere ORR und CBR sowie frühzeitig einen signifikanten Unterschied im PFS (Exemestan vs. Tamoxifen nach sechs bzw. zwölf Monaten: 66% vs. 50% bzw. 73% vs. 31%; Wilcoxon $p = 0,028$) auf, ohne dass jedoch ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben (OS) erkennbar war [Paridaens et al. 2003, Paridaens et al. 2008].

3.3. GnRH-Analoga

Analoga des Gonadotropin-ausschüttenden Hormons (GnRH-Analoga) binden an Rezeptoren der Hirnanhangdrüse und inhibieren dadurch die Östrogenausschüttung,

wodurch das östrogenbedingte Tumorwachstum unterbunden wird. Neben GnRH-Analoga kommen zur ovariellen Suppression auch eine Ovariectomie oder seltener eine Radiomenolyse zum Einsatz [AWMF 2018, Wörmann et al. 2018]. Der kombinierte Einsatz von ovarieller Suppression zusätzlich zu Tamoxifen bzw. Exemestan zeigte sich in Studien insbesondere bei jungen (< 35 Jahren), prämenopausalen, HR-positiven Patientinnen mit einem hohen Rückfallrisiko vorteilhaft [Fleming et al. 2018, Francis et al. 2015, Lambertini et al. 2018, Tevaarwerk et al. 2016]. So wurde nur bei Patientinnen, die im Vorfeld bereits eine Chemotherapie aufgrund des hohen Rückfallrisikos erhalten hatten, ein signifikanter Effekt auf das Behandlungsergebnis durch die adjuvante Therapie aus ovarieller Suppression und Exemestan bzw. Tamoxifen erreicht [Lambertini et al. 2018]. In einer kombinierten Analyse der TEXT- und SOFT-Studie wurde zwar kein Unterschied im OS bei HR-positiven prämenopausalen Frauen durch eine adjuvante Therapie, bestehend aus Exemestan plus ovarieller Suppression, im Vergleich zu Tamoxifen plus ovarieller Suppression über fünf Jahre festgestellt, aber bei signifikant mehr Frauen wurde unter Exemestan plus ovarieller Suppression das krankheitsfreie Überleben (DFS; 91,1% vs. 87,3%; $p < 0,001$) verbessert und signifikant mehr Frauen waren nach fünf Jahren ohne Rezidiv des Mammakarzinoms (92,8% vs. 88,8%; $p < 0,001$) [Pagani et al. 2014a, Pagani et al. 2014b]. Der Vorteil einer adjuvanten Therapie bestehend aus einer ovariellen Suppression plus Exemestan gegenüber einer ovariellen Suppression plus Tamoxifen war dabei bei Patientinnen mit einem hohen Rückfallrisiko und vorhergehender Chemotherapie höher als bei Patientinnen mit einem mittleren Rückfallrisiko und vorangegangener Chemotherapie [Lambertini et al. 2018]. Beide Therapieoptionen weisen ein unterschiedliches Nebenwirkungsprofil auf. So traten über eine Behandlungsdauer von fünf Jahren unter ovarieller Suppression plus Tamoxifen vermehrt Hitzewallungen und Schwitzen auf, wohingegen unter ovarieller Suppression und Exemestan häufiger Knochen- und Gelenkschmerzen, vaginale Trockenheit und sexuelle Unlust auftraten [Bernhard et al. 2015]. Die Kombination von ovarieller Suppression und Tamoxifen bzw. einem Aromatasehemmer sollte daher stets nach Abwägung der Vortherapie, des persönlichen Rückfallrisikos, der zu erwartenden Nebenwirkungen beider Kombinationen sowie der zu erwartenden Compliance und Adhärenz der prämenopausalen Patientinnen erfolgen [Lambertini et al. 2018].

4. ZIELGERICHTETE THERAPIE

Knapp die Hälfte der Patientinnen mit HR-positivem, fortgeschrittenem Mammakarzinom sprechen nicht auf eine initiale endokrine Monotherapie an. Bei Frauen, die zusätzlich einen negativen HER2/neu-Status aufweisen, ist dieser Anteil noch höher [AWMF 2018]. Eine endokrin-basierte Therapie in Kombination mit einer zielgerichteten Therapie, insbesondere mit CDK4/6-Inhibitoren, sollte daher so früh wie möglich zum Einsatz kommen.

4.1. CDK4/6-Inhibitoren

Die Einführung der CDK4/6-Inhibitoren stellt einen Meilenstein in der Therapie des HR-positiven/HER2/neu-negativen Mammakarzinoms dar. Bei einem Progress des Tumors spielt die Überexpression der Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK4/6) in Verbindung mit einer Amplifikation von deren Aktivatorprotein Cyclin D1 eine entscheidende Rolle [Murphy und Dickler 2015]. Bei rund einem Viertel der HR-positiven Patientinnen ist eine erhöhte Aktivität der CDK4 im Tumorgewebe nachweisbar [Barroso-Sousa et al. 2016]. Somit wird der CDK4/6-Signalweg, der den Progress des Zellzyklus reguliert, zu einem wichtigen Ziel für therapeutische Interventionen [Hamilton und Infante 2016, Johnson et al. 2016] und stellt insbesondere bei HR-positiven Brustkrebspatientinnen eine wirksame Therapieoption dar [Barroso-Sousa et al. 2016]. Durch den Einsatz der

CDK4/6-Inhibitoren wird die Proliferation der Tumorzellen gehemmt und durch synergistische Effekte mit anderen Inhibitoren können Resistenzen gegenüber einer endokrinen Therapie beeinflusst werden [Barroso-Sousa et al. 2016]. CDK4/6-Inhibitoren haben daher neben mTOR-Inhibitoren das Potenzial, Resistenzen gegen eine endokrine Therapie umzukehren [Tevaarwerk et al. 2016]. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund interessant, dass ein signifikanter Anteil der HR-positiven Patientinnen *De-novo*-Resistenzen gegenüber einer endokrinen Therapie besitzt oder diese Resistenzen entwickelt [Osborne und Schiff 2011]. Zur Therapie des HR-positiven/HER2/neu-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms sind derzeit die CDK4/6-Inhibitoren *Palbociclib*, *Ribociclib* und *Abemaciclib* zugelassen (Tabelle 2), die dann bei einer geplanten Aromatasehemmer-Therapie oder einer Therapie mit Fulvestrant kombiniert werden sollten, in der prämenopausalen Situation stets mit Hinzunahme von GnRH-Analoga.

Der seit 2016 in Europa zugelassene CDK4/6-Inhibitor Palbociclib wurde zunächst in Kombination mit Letrozol bei postmenopausalen, HR-positiven, HER2/neu-negativen Patientinnen untersucht, die zuvor keine systemische Behandlung für ihre fortgeschrittene Erkrankung erhalten

Tabelle 2: Übersicht über die wesentlichen Unterschiede der CDK4/6-Inhibitoren Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, HER2/neu-negativen Mammakarzinom; modifiziert nach [Barroso-Sousa et al. 2016].

	Palbociclib			Ribociclib			Abemaciclib		
Zulassung in der EU seit ¹	11.2016			08.2017			09.2018		
Zulassung als initiale endokrine Therapie (einschließlich endokrin-naiv) ¹	+ AI*			+ Fulvestrant* oder AI*			+ Fulvestrant* oder AI*		
Zulassung nach endokriner Vorbehandlung ¹	+ Fulvestrant* oder AI*			+ Fulvestrant* oder AI*			+ Fulvestrant* oder AI*		
IC ₅₀									
CDK4	9-11 µM			11 µM			2 µM		
CDK6	15 µM			39 µM			5 µM		
Standard-Dosierung	125 mg QD (3 Wochen, dann eine Woche Pause)			600 mg QD (3 Wochen, dann eine Woche Pause)			200 mg BID (ohne Unterbrechung)		
Hinweise für ZNS-Penetration	nein			nein			ja		
Häufige Nebenwirkungen ² , %	Alle Grade	Grad 3	Grad 4	Alle Grade	Grad 3	Grad 4	Alle Grade	Grad 3	Grad 4
Neutropenie	80	56	10	74	50	10	41	20	2
Leukopenie	39	24	0,7	33	20	1	21	7/0	3
Anämie	24	5	0,2	19	0,9	0,3	28	6	0
Thrombozytopenie	16	1	0,2	6	0,6	0	10	2	<1,0
Fatigue	37	2	0	37	2	0,3	40	2	0
Übelkeit	35	0,2	0	52	2	0	39	0,9	0
Erbrechen	16	0,5	0	29	4	0	28	1	0
Diarrhö	26	1	0	35	1	0	81	10	0
ALT-Erhöhung	10	2	0,1	16	8	2	16	6	0,3
AST-Erhöhung	10	3	0	15	5	0,9	15	3	0
QTc-Verlängerung	NR	NR	NR	8	3	0	NR	NR	NR

*Bei prä- oder perimenopausalen Patientinnen in Kombination mit einem GnRH-Analogen

¹[Rote Liste 2019]; ²[AGO 2019]

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; IC₅₀: mittlere inhibitorische Konzentration; NR: keine Reaktion; QTc: korrigiertes QT-Intervall; ZNS: zentrales Nervensystem

hatten. Im Vergleich zu Letrozol allein konnte eine klinisch relevante signifikante Verlängerung des medianen PFS (24,8 vs. 14,5 Monate; $p < 0,001$) erreicht werden [Finn et al. 2016]. Nach endokriner Vorbehandlung in der Adjuvanz oder im metastasierten Stadium zeigte sich die Kombination von Palbociclib mit Fulvestrant beim prä- und postmenopausalen, metastasierten, HR-positiven/HER2/neu-negativen Mammakarzinom gegenüber der Fulvestrant-Monotherapie hinsichtlich einer signifikanten und anhaltenden Verlängerung des medianen PFS vorteilhaft (9,5 vs. 4,6 Monate; $p < 0,0001$) [Cristofanilli et al. 2016].

Der zweite in Europa seit 2017 zugelassene CDK4/6-Inhibitor Ribociclib wurde in Kombination mit Letrozol als initiale endokrine Therapie sowie mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie sowie nach endokriner Vorbehandlung bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem/HER2/neu-negativem, metastasiertem Mammakarzinom untersucht. In der Zulassungsstudie Monaleesa-2 zeigte die Kombination von Ribociclib und Letrozol bei 76 % der Patientinnen bereits nach acht Wochen eine Reduktion der Tumorgroße*. Zudem wurde eine signifikante Verlängerung des medianen PFS (25,3 vs. 16,0 Monate; $p < 0,0001$) im Vergleich zur Letrozol-Monotherapie erreicht. Nach 18 Monaten war die ORR signifikant verbessert (52,7 % vs. 37,1 %; $p < 0,001$) [Hortobagyi et al. 2016, Hortobagyi et al. 2018]. Auch die Kombination von Ribociclib und Fulvestrant zeigte sich vorteilhaft hinsichtlich eines signifikant verlängerten medianen PFS gegenüber der Fulvestrant-Monotherapie (20,5 vs. 12,8 Monate; $p < 0,001$). Ferner führte die Kombinationstherapie im Vergleich zur Fulvestrant-Monotherapie zu einer signifikant besseren ORR (40,9 % vs. 28,7 %; $p < 0,003$) [Slamon et al. 2018]. In einer 2018 veröffentlichten Studie wurde erstmals die Wirksamkeit von Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol oder Letrozol) bei zusätzlicher ovarieller Suppression bei prä- und perimenopausalen Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, HR-positivem/HER2/neu-negativen Mammakarzinom untersucht (Monaleesa-7). Neben einer Verlängerung des medianen PFS (27,5 vs. 13,8 Monate; HR = 0,57; 95 % CI 0,44–0,74) konnte durch die Kombinationstherapie mit Ribociclib ein positiver Einfluss auf die Lebensqualität und Schmerzsymptomatik im Vergleich zur endokrinen Monotherapie gezeigt werden [Tripathy et al. 2018]. Daten der Monaleesa-7-Studie zeigten zudem, dass durch die Kombination von Ribociclib zur endokrinen Therapie (Anastrozol oder Letrozol) nach endokriner Vorbehandlung in der Adjuvanz das OS von

prä- und perimenopausalen Patientinnen im Vergleich zur alleinigen endokrinen Therapie signifikant nach 42 Monaten verlängert wird (70,2 % vs. 46,0 %; $p < 0,01$) [Im et al. 2019].

Der dritte seit 2018 in Europa zugelassene CDK4/6-Inhibitor Abemaciclib ist wie Ribociclib als initiale endokrine Therapie sowie nach erfolgter endokriner Vorbehandlung bei Patientinnen mit HR-positivem/HER2/neu-negativem Mammakarzinom im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant zugelassen. Die Kombination von Abemaciclib und einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol oder Letrozol) als initiale endokrine Therapie führte zu einer signifikanten Verlängerung des medianen PFS (28,2 vs. 14,8 Monate; *hazard ratio* 0,54; 95 % CI 0,41–0,72; $p < 0,0001$) und ORR (61 % vs. 46 %; $p = 0,003$) im Vergleich zur Aromatasehemmer-Monotherapie [Goetz et al. 2017, Johnston et al. 2019]. In der MONARCH-2-Studie wurde die Kombination von Abemaciclib und Fulvestrant nach initialer endokriner Therapie und endokriner Vorbehandlung bei HR-positivem/HER2/neu-negativen Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium unabhängig vom menopausalen Status untersucht. Auch bei diesen Patientinnen führte die Kombinationstherapie zu einer signifikanten Verlängerung des medianen PFS (16,4 vs. 9,3 Monate; $p < 0,001$) und ORR (48,1 % vs. 21,3 %; $p < 0,001$) im Vergleich zur Fulvestrant-Monotherapie [Sledge et al. 2017].

Insgesamt zeigen die Studienergebnisse, dass durch eine Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (in Kombination mit einer endokrinen Therapie) bei Patientinnen mit HR-positivem/HER2/neu-negativem Mammakarzinom im fortgeschrittenen Stadium eine Gesamtansprechrate von etwa 50 % erreicht werden kann. Diese ist vergleichbar zu Gesamtansprechraten, die unter einer Erstlinien-Chemotherapie erreicht werden können [Pernas et al. 2018]. Zudem konnte das PFS der Patientinnen durch den Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu einer Kombinationstherapie aus Bevacizumab und Chemotherapie verdoppelt werden (~20 Monate vs. ~10 Monate, siehe Kapitel 4.3 und 5). Zu beachten ist, dass für den gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) die positiven Daten zum PFS bisher nicht ausreichend sind, um einen Zusatznutzen der CDK4/6-Inhibitoren gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen mit einem HR-positivem/HER2/neu-negativen, fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs auszusprechen. Der

*Basierend auf einer Subgruppenanalyse einer Interimsanalyse; dies stellt keinen endgültigen Nachweis über die Wirksamkeit nach acht Wochen

GBA wird jedoch ab 1. März 2020 auf Grundlage neuer Studienergebnisse eine erneute Nutzenbewertung von Ribociclib durchführen.

4.2. mTOR-Hemmer

Der mTOR-Hemmer *Everolimus* unterdrückt das Tumorzellwachstum durch Hemmung des mTOR-Signalwegs und ist in Kombination mit Exemestan für die Zweitlinientherapie des HR-positiven/HER2/neu-negativen, fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen ohne symptomatische viszerale Metastasierung zugelassen [Roteliste 2019]. In der zulassungsrelevanten BOLERO-2-Studie konnte durch die Kombination von Everolimus und Exemestan im Vergleich zu Exemestan und Placebo in der Zweitlinientherapie – nach Vorbehandlung mit Letrozol oder Anastrozol – bei HR-positiven, postmenopausalen Frauen eine signifikante Verlängerung des medianen PFS (7,8 vs. 3,2 Monate; $p < 0,0001$) erreicht werden [Yardley et al. 2013]. Die häufigsten Grad-3/4-Nebenwirkungen unter Everolimus und Exemestan im Vergleich zur Monotherapie mit Exemestan waren Stomatitis (8% vs. 1%), Anämie (6% vs. < 1%), Dyspnoe (4% vs. 1%), Hyperglykämie (4% vs. < 1%), Müdigkeit (4% vs. 1%) und Pneumonitis (3% vs. 0%) [Baselga et al. 2011]. Eine Verlängerung des PFS durch die Kombination von Everolimus und Exemestan wurde durch Studiendaten aus dem Praxisalltag bestätigt und gab Hinweise, dass insbesondere Patientinnen in der Erst- und Zweitlinientherapie von der Therapie profitieren. So zeigten Analysen einer multizentrischen Beobachtungsstudie an 264 postmenopausalen Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem, HR-positivem/HER2/neu-negativem Mammakarzinom ein medianes PFS nach 42 Wochen von 11,6, 9,7 bzw. 7,5 Monaten in der Erst-, Zweit- bzw. Drittlinientherapie [Riccardi et al. 2018].

4.3. VEGF-Antikörper

Der VEGF-Antikörper *Bevacizumab* hemmt die Neoangiogenese von Tumorzellen, wodurch ihr Wachstum inhibiert wird [Jackisch 2014]. Bevacizumab ist nur als Erstlinientherapie des HER2/neu-negativen, metastasierten Mammakarzinoms in Kombination mit einer Chemotherapie (Paclitaxel oder Capecitabin) zugelassen. Dabei führte die Kombination in der Erstlinientherapie zwar nicht zu einer Verlängerung des OS, jedoch zu einer Verlängerung des PFS (mit Paclitaxel) und einer Verbesserung der ORR (mit Paclitaxel oder Capecitabin) [Miller et al. 2007, Miller et al. 2005]. Auch als Zweitlinientherapie konnte

Bevacizumab zusätzlich zur Chemotherapie das PFS von HER2/neu-negativen Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom im Vergleich zur Chemotherapie allein signifikant verlängern (7,2 vs. 5,1 Monate; $p = 0,0072$) [Brufsky et al. 2011]. Neben den Nebenwirkungen der Chemotherapeutika (u. a. febrile Neutropenie, Infektionen, Erbrechen, Haarausfall) sind unter der Therapie mit Bevacizumab insbesondere Hypertension, Blutungen, arterielle sowie venöse Thromboembolien und Proteinurie beschrieben [AWMF 2018, Jackisch 2014].

4.4. Biomarker-gesteuerte Therapien

Mutationen in den Tumorsuppressor-Genen BRCA1 und BRCA2 treten bei etwa 5% der Mammakarzinome auf [Albert 2008], wobei insbesondere Patientinnen mit familiärer Vorbelastung, jüngere Patientinnen und Patientinnen mit triple-negativen Mammakarzinomen von den Mutationen betroffen sind [Couch et al. 2015, Malone et al. 2006]. Tumorzellen mit BRCA1- und BRCA2-Mutationen sind besonders sensitiv für die Inhibition der Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP) [Robson et al. 2017], einem Enzym in Tumorzellen, das die Reparatur von DNA unterstützt [Walsh 2015]. Durch die Inhibition von PARP soll der gezielte Tumorzelltod und eine Verlangsamung der Krankheitsprogression erreicht werden [Robson et al. 2017]. Der PARP-Inhibitor *Olaparib* erhielt im April 2019 von der EMA eine erweiterte Zulassung für die Behandlung von Patientinnen mit BRCA1/2-Mutationen und HER2/neu-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinomen nach Anthrazyclin- und Taxan-haltiger Chemotherapie. Patientinnen mit HR-positiven Mammakarzinomen sollten zudem einen Progress unter bzw. während einer endokrinen Therapie erlitten haben oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein [EMA 2019]. Die Zulassung basiert auf Ergebnissen der Phase-III-Studie OlympiAD, in der die Wirksamkeit und Sicherheit einer Monotherapie mit Olaparib im Vergleich zur Chemotherapie bei Patientinnen mit BRCA1/2-Mutationen und einem HER2/neu-negativen, metastasierten Mammakarzinom nachgewiesen wurde. So konnten durch Olaparib das mediane PFS signifikant verlängert (7,0 vs. 4,2 Monate; $p < 0,001$) und höhere ORR (59,9% vs. 28,8%) im Vergleich zur Chemotherapie erreicht werden. Gleichzeitig traten unter Olaparib weniger Grad-3/4-Nebenwirkungen (u. a. Anämie, Neutropenie, verminderte Leukozytenzahl und Müdigkeit) als unter der Chemotherapie auf (36,6% vs. 50,5%) [Robson et al. 2017].

5. CHEMOTHERAPIE

Durch den Einsatz von Zytostatika wird die Zellteilung insbesondere schnell teilender Tumorzellen verhindert. Kommt eine endokrine Therapie beim metastasierten, HR-positiven/HER2/neu-negativen Mammakarzinom nicht oder nicht mehr infrage, stehen für die palliative Chemotherapie derzeit verschiedene Zytostatika zur Verfügung (siehe Tabelle 1), von denen vorrangig Anthrazykline und Taxane eingesetzt werden sollten [AGO 2019, AWMF 2018]. In einer Meta-Analyse wurde die Wirksamkeit einer Taxan-haltigen Chemotherapie bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom überprüft. Die Taxan-haltige Chemotherapie führte zu einer signifikanten Verlängerung der medianen TTP (37,3 vs. 31,9 Wochen; $p = 0,014$) und der medianen TTF (25,6 vs. 23,7 Wochen; $p = 0,048$) sowie zu einer Verbesserung der ORR (59% vs. 47%; $p = 0,009$) im Vergleich zu einem nicht-Taxan-haltigen Therapieregime, ohne das OS signifikant zu beeinflussen. Gleichzeitig stieg das Risiko für febrile Neutropenie und Infektionen signifikant unter Taxan-haltiger Chemotherapie an [Nabholtz et al. 2003b]. Die Kombination von Chemotherapie mit Bevacizumab stellt in der akuten klinischen Situation eine zusätzliche Alternative zur Polychemotherapie dar, mittels derer das PFS verlängert werden kann, allerdings mit erhöhter Nebenwirkungsrate und ohne Einfluss auf das OS [AWMF 2018]. Die Effektivität einer Erstlinientherapie von Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel bzw. Capecitabin konnte bei Patientinnen mit metastasiertem, HR-positivem/HER2/neu-negativem Mammakarzinom gegenüber einer Monotherapie mit Paclitaxel bzw. Capecitabin in Phase-III-Studien hinsichtlich verbesserter Remissionsraten und eines verlängerten PFS gezeigt werden [Lang et al. 2013, Robert et al. 2011, Welt et al. 2016], siehe auch Kapitel 4.3. So wurde das PFS durch die Kombination von

Bevacizumab mit Paclitaxel (11,8 vs. 5,9 Monate; $p < 0,001$) [Miller et al. 2007] und Bevacizumab mit Capecitabin (9,2 vs. 8,0 Monate; $p < 0,001$) signifikant im Vergleich zur jeweiligen Monotherapie verlängert [Robert et al. 2011].

Bei einem fortgeschrittenen, HR-positiven/HER2/neu-negativen Mammakarzinom sollte eine Chemotherapie aufgrund ihrer hohen Toxizität nur durchgeführt werden, wenn eine endokrine Therapie nicht oder nicht mehr infrage kommt. Dabei wird eine Polychemotherapie nur bei einem starken Remissionsdruck empfohlen, etwa wenn starke Beschwerden, ein rasches Tumorwachstum oder ein aggressives Tumorverhalten vorliegen [AWMF 2018]. In anderen Fällen, etwa bei Progress oder Resistenz unter bzw. gegen eine endokrine Therapie, sollte hingegen eine Monochemotherapie aufgrund der besseren Verträglichkeit vorgezogen werden [AGO 2019, AWMF 2018]. Aufgrund der Heterogenität der Metastasen und des individuellen Krankheitsverlaufs kann zur Therapiestrategie jedoch keine einheitliche Empfehlung gegeben werden. Die Therapieentscheidung im fortgeschrittenen Stadium muss daher individuell, nach Abwägung der Vortherapien, Rezeptorstatus, Therapieeffekten (z. B. Symptomkontrolle) und Nebenwirkungen sowie persönlichen Wünschen und Prioritäten der Patientin getroffen werden [AGO 2019, AWMF 2018]. Für die Therapieplanung ist es zudem wichtig, bei Metastasierung bzw. Progress der Erkrankung eine Biopsie der Metastasen durchzuführen, um einen möglichen Wechsel im HR- bzw. HER2/neu-Status zu überprüfen und die Therapie entsprechend anzupassen. Eine kombinierte chemo-endokrine Therapie wird nicht empfohlen, da diese zwar die Remissionsraten erhöhen kann, jedoch auch mit einer gesteigerten Toxizität ohne Verlängerung des PFS oder des OS verbunden ist [AWMF 2018].

6. BESONDERHEITEN BEI DER THERAPIE VON PRÄ- UND POSTMENOPAUSALEN FRAUEN

Der menopausale Status der Patientinnen beeinflusst die Prognose und Therapie des Mammakarzinoms. So sind prämenopausale Patientinnen häufiger von aggressiveren Tumoren, einschließlich triple-positiver Tumoren, betroffen als postmenopausale Patientinnen [Anders et al. 2008, Collins et al. 2012, Pfeiler 2015]. Zudem beeinflussen die Therapien die ovarielle Funktion der Patientinnen, was sich in einer verfrühten Menopause sowie Abnahme der Fertilität der Patientinnen widerspiegelt und insbesondere bei nicht abgeschlossener Familienplanung von Bedeutung ist. Die Therapie prämenopausaler Patientinnen sollte daher stets unter Berücksichtigung aller zur Verfügung stehenden Therapieoptionen und nach Abwägung aller relevanten Faktoren, einschließlich möglicher (Langzeit-)Nebenwirkungen, getroffen werden [Pfeiler 2015]. Generell orientiert sich die Therapie des metastasierten Mammakarzinoms bei prämenopausalen Frauen dennoch weitestgehend an den Empfehlungen für postmenopausale Frauen. Zusätzlich ist es in dieser Patientengruppe notwendig, eine ovarielle Suppression zu erreichen, was durch den Einsatz von GnRH-Analoga, Ovarektomie und seltener durch Radiomenolyse ermöglicht wird [AWMF 2018].

Gemäß der AWMF-Leitlinie ist Tamoxifen als Erstlinientherapie bei prämenopausalen Frauen mit metastasiertem, HR-positivem/HER2/neu-negativem Mammakarzinom unter ovarieller Suppression indiziert, wenn eine vorherige Tamoxifen-Therapie länger als zwölf Monate zurückliegt. Alternativ empfiehlt die AWMF-Leitlinie, unter Beibehaltung der ovariellen Suppression analog zu postmenopausalen Patientinnen vorzugehen und eine endokrine Therapie in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor zu geben [AWMF 2018]. Diese Vorgehensweise ist heutzutage gemeinhin als Therapiestandard anzusehen, sodass die Kombina-

tion von CDK4/6-Inhibitoren mit der entsprechenden endokrinen Therapie die Therapie der ersten Wahl bei einem metastasierten, HR-positivem/HER2/neu-negativem Mammakarzinom sowohl in der Prä- als auch in der Postmenopause darstellt. Aromatasehemmer oder Fulvestrant plus GnRH-Analoga können zudem auch bei Progress unter Tamoxifen sowie Unverträglichkeit gegenüber Tamoxifen eingesetzt werden [AWMF 2018].

Bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem/HER2/neu-negativem Mammakarzinom wird zur Therapie des metastasierten Mammakarzinoms in der Erstlinie ein Aromatasehemmer empfohlen, wenn zuvor ausschließlich adjuvant Tamoxifen verabreicht wurde bzw. keine adjuvante Therapie erfolgte. Dabei können sowohl steroidale als auch nicht-steroidale Aromatasehemmer eingesetzt werden. Fulvestrant ist ebenfalls zur Erstlinientherapie bei nicht-endokrin vorbehandelten Patientinnen indiziert, kann aber auch als Zweitlinientherapie nach einem Aromatasehemmer verabreicht werden [AWMF 2018]. Durch den Einsatz von Kombinationstherapien mit Letrozol oder Fulvestrant in Kombination mit CDK4/6-Inhibitoren konnte in verschiedenen Studien das PFS signifikant im Vergleich zur endokrinen Monotherapie verlängert werden, siehe auch Kapitel 5. Auch hier ist eine Kombinationstherapie mit CDK4/6-Inhibitoren die Therapie der ersten Wahl und sollte möglichst schon in der Erstlinie erfolgen. Eine weitere Möglichkeit stellt die Kombination des steroidalen Aromatasehemmers Exemestan mit Everolimus dar, die nach antihormoneller Vortherapie indiziert ist [AWMF 2018].

Die Empfehlungsgrade der möglichen Mono- und Kombinationstherapien für prä- und postmenopausale Patientinnen sind in Tabelle 3 auf Seite 10 zusammengefasst.

Tabelle 3: Endokrine Therapie der prämenopausalen und postmenopausalen Patientin mit metastiertem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom; modifiziert nach [AGO 2019].

	Oxford-Evidenzgrad (1a–5)	Oxford-Empfehlungsgrad (A–D)	AGO-Empfehlungsgrad (– – – ++)
Prämenopausale Patientinnen			
Tamoxifen	2b	B	+
GnRH-A + Fulvestrant + Palbociclib	2b	B	++
GnRH-A + Fulvestrant + Abemaciclib	2b	B	++
GnRH-A + AI + Palbociclib*	5	D	++
GnRH-A + AI + Ribociclib	1b	B	++
GnRH-A + Tamoxifen	1a	A	++
Ovarielle Suppression	2b	B	+
GnRH-A + AI (1. und 2. Linie)	2b	B	+
GnRH-A + Fulvestrant	1b	B	+
AI ohne ovarielle Suppression	3	D	--
Postmenopausale Patientinnen			
Fulvestrant	1b	B	++
AI (3. Generation)*	1a	A	++
Tamoxifen	1a	A	+
Fulvestrant + Anastrozol	1b	B	+/-
Frühere Behandlungslinien wiederholen	5	D	+/-
CDK4/6-Inhibitor [§] + nicht-steroidaler AI	1b	B	++
CDK4/6-Inhibitor [§] + Fulvestrant	1b	B	++
Abemaciclib-Monotherapie	3	C	+/-
Everolimus + Exemestan	1b	A	+
CDK4/6-Inhibitor über den Progress hinaus	5	D	-
Erhaltungstherapie mit Bevacizumab + endokrine Therapie nach Remission unter Chemotherapie mit Bevacizumab	1b	B	+/-
Bevacizumab + endokrine Therapie als Erstlinientherapie bei lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	1b	B	+/-

*Extrapoliert aus Daten postmenopausaler Patientinnen (mit Aromatasehemmer); *Keine Hinweise für die Überlegenheit eines einzelnen Aromataseinhibitors. Um eine spätere Therapie nach Zulassungsstatus mit Everolimus zu ermöglichen, sollte in der Erstlinientherapie bevorzugt ein nicht-steroidaler Aromatasehemmer eingesetzt werden.

[§]Ribociclib, Palbociclib und Abemaciclib

AGO: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.; AI: Aromatasehemmer; GnRH-A: GnRH-Analoga

7. FAZIT

Durch die Entwicklung zielgerichteter Therapieformen konnte in den letzten Jahren das Spektrum der Behandlungsmöglichkeiten beim metastasierten Mammakarzinom deutlich erweitert werden. Dabei sind insbesondere endokrine Kombinationstherapien mit CDK4/6-Inhibitoren von Bedeutung. Für Patientinnen mit metastasiertem, HR-positivem/HER2/neu-negativem Mammakarzinom wird als erster Therapieschritt eine endokrine Kombinationstherapie mit einem CDK4/6-Inhibitor empfohlen. Diese konnte in zahlreichen Studien das PFS und die Gesamtansprechrate bei HR-positiven/HER2/neu-negativen Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom unabhängig vom menopausalen Status deutlich verlängern. Die Kombinationstherapie von CDK4/6-Inhibitoren mit Aromatasehemmern oder Fulvestrant stellt die Therapie der ersten Wahl dar und sollte bereits in der Erstlinie verabreicht werden, wobei diese in der prämenopausalen Situation mit einem GnRH-Analogon ergänzt wird. Eine alleinige Therapie mit Tamoxifen in der prämenopausalen Situation oder eine Monotherapie mit einem Aromatasehemmer

bzw. Fulvestrant in der postmenopausalen Situation sollte aufgrund der Datenlage nur im begründeten Einzelfall in der Erstlinie erwogen werden. Die ovarielle Suppression wird bei prämenopausalen Frauen stets unter endokriner Therapie eingesetzt, wobei sich diese insbesondere für HR-positive, prämenopausale Patientinnen mit einem hohen Rückfallrisiko positiv auswirkte. Ansonsten zeigte sich in Studien mit postmenopausalen Patientinnen die Therapie mit einem Aromatasehemmer vorteilhaft gegenüber einer Behandlung mit Tamoxifen, weshalb Aromatasehemmer vorrangig zur endokrinen Therapie postmenopausaler Patientinnen eingesetzt werden sollten. Eine gute Alternative bei diesen Patientinnen stellt zudem die Therapie mit Fulvestrant dar. Eine Chemotherapie sollte aufgrund der hohen Toxizität und geringen Remissionsdauer nur bei drohendem Organversagen oder Versagen der endokrinen Therapien eingesetzt werden. Dabei stellt die Kombination von Chemotherapie mit Bevacizumab in der akut klinischen Situation eine gute Alternative zu einer Polychemotherapie dar.

Literatur

- AGO. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. sowie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs. 2019. Online verfügbar unter <http://www.ago-online.de/de/infothek-fuer-aerzte/leitlinienempfehlungen/mamma/>; abgerufen am: 15.04.2019
- Albert U. Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. 2008. Online verfügbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/077-001_S3_Brustkrebs-Fruherkennung_lang_02-2008_02-2011.pdf; abgerufen am: 22.02.2019
- Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol* 2008;26(20):3324–30
- Arpino G, Wiechmann L, Osborne CK, et al. Crosstalk between the estrogen receptor and the HER tyrosine kinase receptor family: Molecular mechanism and clinical implications for endocrine therapy resistance. *Endocr Rev* 2008;29(2):217–33
- AWMF. Leitlinie. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.1, 2018 AWMF Registernummer: 032-045OL. 2018. Online verfügbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_S3_Mammakarzinom_2018-09.pdf; abgerufen am: 22.02.2019
- Barroso-Sousa R, Shapiro GI, Tolane SM. Clinical development of the CDK4/6 inhibitors ribociclib and abemaciclib in breast cancer. *Breast Care* 2016;11(3):167-73
- Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2011;366(6):520–9
- Bernhard J, Luo W, Ribl K, et al. Patient-reported outcomes with adjuvant exemestane versus tamoxifen in premenopausal women with early breast cancer undergoing ovarian suppression (TEXT and SOFT): a combined analysis of two phase 3 randomised trials. *Lancet Oncol* 2015;16(7):848–58
- Bonnefere J, Buzdar A, Nabholz JM, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer* 2001;92(9):2247–58
- Brufsky AM. Long-term management of patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer: Concepts for sequential and combination endocrine-based therapies. *Cancer Treat Rev* 2017;59:22–32
- Brufsky AM, Hurvitz S, Perez E, et al. RIBBON-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(32):4286–93
- Collins LC, Marotti JD, Gelber S, et al. Pathologic features and molecular phenotype by patient age in a large cohort of young women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012;131(3):1061–6
- Couch FJ, Hart SN, Sharma P, et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(4):304–11
- Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17(4):425–39
- de Melo Gagliato D, Jardim DL, Marchesi MS, et al. Mechanisms of resistance and sensitivity to anti-HER2 therapies in HER2+ breast cancer. *Oncotarget* 2016;7(39):64431–46
- EBCTC G. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998;351(9114):1451–67
- EMA. CHMP post-authorisation summary of positive opinion for Lynparza®. Stand 01.03.2019. Online verfügbar unter <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/lynparza>; abgerufen am: 16.04.2019
- Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *2016;375(20):1925–36*
- Fleming G, Francis P, Láng I, et al. Abstract GS4–03: Randomized comparison of adjuvant tamoxifen (T) plus ovarian function suppression (OFS) versus tamoxifen in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC): Update of the SOFT trial. *Cancer Res* 2018;78(4 Supplement):GS4-03-GS4-03
- Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *2015;372(5):436–46*
- Goetz MP, Tai M, Campone M, et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(32):3638–46
- Gradishar WJ. Tamoxifen—What next? *Oncologist* 2004;9(4):378–84
- Hamilton E, Infante JR. Targeting CDK4/6 in patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 2016;45:129–38
- Harbeck N. Advances in targeting HER2-positive breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2018;30(1):55–9
- Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *Lancet* 2017;389(10074):1134–50
- 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(18):1738–48
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2018;29(7):1541–7
- Howell SJ, Johnston SR, Howell A. The use of selective estrogen receptor modulators and selective estrogen receptor down-regulators in breast cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18(1):47–66
- Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med* 2019; 10.1056/NEJMa1903765
- Jackisch C. Metastasiertes Mammakarzinom: Längeres und besseres Überleben. *Dtsch Arztebl* 2014;111(6):18–20
- Johnson J, Thijsen B, McDermott U, et al. Targeting the RB-E2F pathway in breast cancer. *Oncogene* 2016;35(37):4829–35
- Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *npj Breast Cancer* 2019;5(1):5
- Lambertini M, Viglietti G, de Azambuja E. Controversies in oncology: which adjuvant endocrine therapy is to be given to premenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer? *ESMO open* 2018;3(3):e000350–e
- Lang I, Brodowicz T, Ryvo L, et al. Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer: interim efficacy results of the randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 TURANDOT trial. *Lancet Oncol* 2013;14(2):125–33
- Malone KE, Daling JR, Doody DR, et al. Prevalence and predictors of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 years. *Cancer Res* 2006;66(16):8297–308
- Migliaccio I, Malorni L, Hart CD, et al. Endocrine therapy considerations in postmenopausal patients with hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor type 2 negative advanced breast cancers. *BMC Med* 2015;13:46
- Milla-Santos A, Milla L, Portella J, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal patients with hormone-dependent advanced breast cancer: a prospective, randomized, phase III study. *Am J Clin Oncol* 2003;26(3):317–22
- Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357(26):2666–76
- Miller KD, Chap LI, Holmes FA, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(4):792–9
- Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001;19(10):2596–606
- Mouridsen H, Sun Y, Gershanovich M, et al. Superiority of letrozole to tamoxifen in the first-line treatment of advanced breast cancer: evidence from metastatic subgroups and a test of functional ability. *Oncologist* 2004;9(5):489–96
- Mouridsen HT, Chaudri-Ross HA. Comment on "Anastrozole (Arimidex) versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: survival analysis and updated safety results" by J.-M. Nabholz et al. *Eur J Cancer* 2004;40(7):1095-6; author reply 7
- Murphy CG, Dickler MN. The role of CDK4/6 inhibition in breast cancer. *Oncologist* 2015;20(5):483–90
- Nabholz JM, Bonnefere J, Buzdar A, et al. Anastrozole (Arimidex) versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: survival analysis and updated safety results. *Eur J Cancer* 2003a;39(12):1684–9
- Nabholz JM, Falkson C, Campos D, et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* 2003b;21(6):968–75
- Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu Rev Med* 2011;62:233–4

- Pagani O, Regan MM, Walley B, et al. Randomized comparison of adjuvant aromatase inhibitor (AI) exemestane (E) plus ovarian function suppression (OFS) vs tamoxifen (T) plus OFS in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC): Joint analysis of IBCSG TEXT and SOFT trials. *J Adv Breast Canc* 2014a;32(15_suppl):LBA1-LBA
- Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014b;371(2):107 – 18
- Paridaens R, Dirix L, Lohrisch C, et al. Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifen as first-line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2003;14(9):1391 – 8
- Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2008;26(30):4883 – 90
- Pernas S, Tolaney SM, Winer EP, et al. CDK4/6 inhibition in breast cancer: current practice and future directions. *Ther Adv Med Oncol* 2018;10:1758835918786451
- Pfeiler G. Systemic treatment in premenopausal patients with breast cancer. *Breast Care* 2015;10(5):305 – 6
- Riccardi F, Colantuoni G, Diana A, et al. Exemestane and Everolimus combination treatment of hormone receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer: A retrospective study of 9 cancer centers in the Campania Region (Southern Italy) focused on activity, efficacy and safety. *Mol Clin Oncol* 2018;9(3):255 – 63
- RKI. Robert Koch-Institut (Hrsg.), Zentrum für Krebsregisterdaten: „Krebs in Deutschland für 2013/2014“; Online verfügbar unter https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html; abgerufen am: 22.02.2019
- Robert NJ, Dieras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(10):1252 – 60
- Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2016;388(10063):2997 – 3005
- Robson M, Im S-A, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 2017;377(6):523 – 33
- Rote Liste. Fachinformationsverzeichnis Deutschland. 2019. <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 21.05.2019
- Setiawan VW, Monroe KR, Wilkens LR, et al. Breast cancer risk factors defined by estrogen and progesterone receptor status: the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol* 2009;169(10):1251 – 9
- Slamon DJ, Neven P, Chia 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(24):2465 – 72
- Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: 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(25):2875 – 84
- Tevaarwerk AJ, Wisinski KB, O'Regan RM. Endocrine therapy in premenopausal hormone receptor-positive breast cancer. *J Oncol Pract* 2016;12(11):1148 – 56
- Tripathy D, Im SA, 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(7):904 – 15
- Walsh CS. Two decades beyond BRCA1/2: Homologous recombination, hereditary cancer risk and a target for ovarian cancer therapy. *Gynecol Oncol* 2015;137(2):343 – 50
- Welt A, Marschner N, Lerchenmueller C, et al. Capecitabine and bevacizumab with or without vinorelbine in first-line treatment of HER2/neu-negative metastatic or locally advanced breast cancer: final efficacy and safety data of the randomised, open-label superiority phase 3 CARIN trial. *Breast Cancer Res Treat* 2016;156(1):97 – 107
- Wörmann B, Aebi S, Balic M, et al. Mammakarzinom der Frau. *Onkopedia Leitlinien* 2018. Online verfügbar unter <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@view/html/index.html#IDOEPAAl>; abgerufen am: 25.02.2019
- Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther* 2013;30(10):870 – 84

Impressum

Autor

Prof. Dr. med. Pauline Wimberger
Klinik und Poliklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
der Technischen Universität Dresden

Redaktion

Dr. Martina Reitz, KW MEDIPOINT, Bonn

Layout

Stefanie Jungbluth, KW MEDIPOINT, Bonn

Veranstalter

CME MEDIPOINT, Neusäß
www.cme-medipoint.de

Diese Fortbildung wurde von der Novartis Pharma GmbH mit insgesamt 13.645 € finanziell unterstützt.
Die Inhalte der Fortbildung werden durch den Sponsor nicht beeinflusst.

Diese Fortbildung ist auf www.cme-medipoint.de online verfügbar.
Die Transparenzinformationen sind dort einsehbar.



Lernkontrollfragen

Bitte kreuzen Sie nur **eine** Antwort an!

1) Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit für Frauen, im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom zu erkranken?

- a) 8%
- b) 13%
- c) 17%
- d) 20%
- e) 25%

2) Welche Aussage zum Rezeptorstatus der Mammakarzinome ist falsch?

- a) Bis zu 78% der Mammakarzinome sind HR-positiv.
- b) Etwa 80% der HR-positiven Mammakarzinome sind negativ für HER2/neu.
- c) Der Rezeptorstatus ist ein wichtiger prognostischer Faktor.
- d) Die Therapieentscheidung wird vom Rezeptorstatus beeinflusst.
- e) Prämenopausale Patientinnen sind seltener von HR-negativen/HER2/neu-negativen Mammakarzinomen betroffen als postmenopausale Patientinnen.

3) Was hat sich als Therapiestandard bei Patientinnen mit metastasiertem, HR-positivem/HER2/neu-negativem Mammakarzinom etabliert, wenn kein akuter Organausfall durch Metastasierung droht?

- a) Endokrine Therapie ± CDK4/6-Inhibitor
- b) Strahlentherapie
- c) Chemotherapie
- d) Chemo-endokrine Therapie
- e) Monotherapie mit CDK4/6-Inhibitoren

4) Welche Aussage zu Antiöstrogenen ist falsch?

- a) Tamoxifen und Fulvestrant sind beide selektive Östrogenrezeptor-Antagonisten.
- b) Tamoxifen wird seit mehr als drei Jahrzehnten zur endokrinen Therapie bei frühem und fortgeschrittenem Mammakarzinom eingesetzt.
- c) Rund 70% der Patientinnen sprechen auf Tamoxifen in der Erstlinientherapie an.
- d) Tamoxifen weist eine unterlegene Wirksamkeit gegenüber Fulvestrant und Aromatasehemmern bei postmenopausalen Patientinnen auf.
- e) Fulvestrant ist dem Aromatasehemmer Anastrozol in der Erstlinientherapie von postmenopausalen Patientinnen mit fortgeschrittenem, HR-positivem Mammakarzinom in der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens überlegen.

5) Welche Aussage zu Aromatasehemmern trifft zu?

- a) Zur Therapie des metastasierten Mammakarzinoms stehen ausschließlich nicht-steroidale Aromatasehemmer zur Verfügung.
- b) Aromatasehemmer sollten bei prämenopausalen Patientinnen als Monotherapie gegeben werden.
- c) Der Hormonentzug durch Aromatasehemmer führt im Vergleich zu Tamoxifen zu vermehrten Hitzewallungen und thromboembolischen Ereignissen.
- d) Aromatasehemmer zeigen einen signifikanten Vorteil gegenüber Tamoxifen in der Therapie des metastasierten, HR-positiven Mammakarzinoms postmenopausaler Frauen.
- e) Die Kombination aus Exemestan plus ovarieller Suppression kann im Vergleich zu Tamoxifen plus ovarieller Suppression das Gesamtüberleben prämenopausaler Frauen signifikant verlängern.

6) Was braucht bei der Anwendung einer Kombination von ovarieller Suppression und Tamoxifen bzw. einem Aromatasehemmer nicht beachtet werden?

- a) Vortherapie
- b) Persönliches Rückfallrisiko
- c) Ethnie
- d) Nebenwirkungen beider Kombinationen
- e) Compliance

7) Welche Therapie gehört nicht zu den zielgerichteten Therapien?

- a) CDK4/6-Inhibitoren
- b) mTOR-Hemmer
- c) VEGF-Antikörper
- d) Biomarker-gesteuerte Therapien
- e) PD2-Antikörper

8) Welche Aussage zu CDK4/6-Inhibitoren bei einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, HR-positiven/HER2/neu-negativen Mammakarzinom ist falsch?

- a) CDK4/6-Inhibitoren besitzen das Potenzial, Resistenzen gegen eine endokrine Therapie zu beeinflussen.
- b) Alle drei CDK4/6-Inhibitoren (*Palbociclib*, *Ribociclib* und *Abemaciclib*) sind in Kombination mit Fulvestrant oder einem Aromatasehemmer zur Therapie endokrin-naiver Patientinnen zugelassen.
- c) CDK4/6-Inhibitoren führen in Kombination mit einer endokrinen Therapie zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zur endokrinen Monotherapie.
- d) Durch den Einsatz von Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer bei zusätzlicher ovarieller Suppression konnte das Gesamtüberleben von prä- und perimenopausalen Patientinnen signifikant verlängert werden.
- e) Die Gesamtansprechraten von CDK4/6-Inhibitoren liegen bei etwa 50%.

9) In welchem Fall darf eine Chemotherapie bei einem metastasierten, HR-positiven/HER2/neu-negativen Mammakarzinom angewendet werden?

- a) Bei jungen, prämenopausalen Patientinnen ohne Remissionsdruck
- b) Ergänzend zur endokrinen Therapie
- c) Palliativ in allen Situationen des fortgeschrittenen Stadiums
- d) Bei drohendem Organversagen oder Versagen der endokrinen Therapie
- e) Bei Versagen einer Monotherapie mit Bevacizumab

10) Welche Aussage in Bezug auf den menopausalen Status der Patientin ist falsch?

- a) Postmenopausale Patientinnen sind häufiger von aggressiven Mammakarzinomen betroffen als prämenopausale Patientinnen.
- b) Die Therapie beeinflusst die ovarielle Funktion prämenopausaler Patientinnen, wodurch eine verfrühte Menopause ausgelöst wird.
- c) Die Therapieempfehlungen prämenopausaler Patientinnen orientieren sich grundsätzlich an denen postmenopausaler Patientinnen.
- d) Die Therapie prämenopausaler Patientinnen mit HR-positivem Mammakarzinom sollte stets unter ovarieller Suppression erfolgen.
- e) Eine endokrine Kombinationstherapie mit CDK4/6-Inhibitoren stellt sowohl für prä- als auch für postmenopausale Patientinnen im metastasierten Stadium eine Therapie der ersten Wahl dar.

