

Alleinige endokrine Therapie noch zulässig oder immer Kombination mit zielgerichteten Substanzen?

Endokrine Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

Das Rezidiv des endokrinsensitiven Mammakarzinoms muss nur in wenigen Situationen mit einer Chemotherapie behandelt werden. Nach Jahren der rein endokrinen Therapie mit Tamoxifen steht mit den Aromatasehemmern der dritten Generation, Fulvestrant und den zielgerichteten Therapien mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus sowie den CDK 4/6-Inhibitoren Palbociclib und Ribociclib eine Palette von nebenwirkungsarmen Therapeutika zur Verfügung. Der folgende Artikel soll einen Überblick über diese geben.



Dr. med. Heike Passmann-Kegel
Zürich

+ La récurrence du cancer mammaire sensible aux hormones ne nécessite une chimiothérapie que dans quelques situations particulières et peu nombreuses. Pendant des années, le tamoxifène représentait l'unique thérapie hormonale seule. Avec les inhibiteurs de l'aromatase (AI) modernes (« de la 3^{me} génération »), le fulvestrant et les thérapeutiques ciblées (l'évérolimus, inhibiteur de mTOR, le palbociclib et le ribociclib, inhibiteurs des CDK 4/6) nous disposons actuellement d'un éventail de traitements comportant peu d'effets indésirables. Le présent article se promet d'en donner un aperçu.

Pro Jahr erkranken in der Schweiz ca. 6000 Männer und Frauen an einem Mammakarzinom. Trotz adjuvanter Therapie erleiden bis zu 40% der Betroffenen einen Krankheitsrückfall. Damit ist das Mammakarzinom nach wie vor die häufigste krebserkrankte Todesursache der Frau (1). Das Ziel der individualisierten Therapie des metastasierten Leidens sollte vor allem die Wiederherstellung bzw. der Erhalt der Lebensqualität sein. Bei positivem Hormonrezeptorstatus ist die endokrine Therapie aufgrund des besseren

Nebenwirkungsprofils der Chemotherapie vorzuziehen. Gemäss der Empfehlung der AGO ist dabei die Metastasierung durch eine histologische Abklärung zu verifizieren und eine erneute Bestimmung der Rezeptoren sowie des HER2-Status zu analysieren, da dies in den Metastasen vom Primarius deutlich abweichen kann (Tab. 1) (2). Eine Ausnahme für die Behandlung mit der primär endokrinen Therapie stellen Beschwerden dar, die einen raschen Wirkungseintritt fordern (Atemnot, ausgeprägte viszerale Metastasierung, drohendes Leberversagen). Bei korrekter Indikation bei positivem Rezeptorstatus sind Remissionsraten bis zu 60% zu erwarten, wobei bis zum Einsetzen der Wirkung ein Zeitraum von zehn bis zwölf Wochen bedacht werden muss. Dies erklärt die begrenzte Therapiemöglichkeit bei rasch fortschreitenden Metastasen (3). Bei Therapieansprechen ist ein Fortführen dergleichen bis zum Progress empfohlen. Die Entwicklung von Resistenzen gegenüber der endokrinen Therapie führt zu einer Reduktion des therapeutischen Effekts.

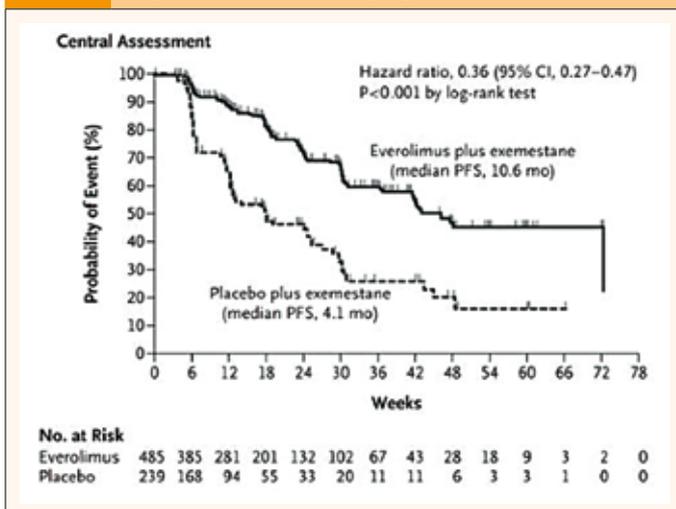
Endokrine Therapie bei der postmenopausalen Patientin

Für die rein endokrine Therapie bei der postmenopausalen Patientin stehen die folgenden Therapeutika zur Verfügung: Tamoxifen, Aromataseinhibitoren (AI) oder Fulvestrant. Davon zu unterscheiden sind sicher die endokrin-basierten Therapien, bei denen zusätzlich zur endokrinen Therapie ein zielgerichtetes Therapeutikum wie der mTOR-Inhibitor Everolimus, der CDK 4/6-Inhibitor Palbociclib oder Ribociclib gegeben wird.

Während über 25 Jahre Tamoxifen die Therapie der Wahl bei der endokrinen Therapie war, zeigen Studien nach Einführung der Aromatasehemmer (AI) der dritten Generation bei der Untersuchung der Zeit bis zum Progress einen Vorteil zu Gunsten der AI der dritten Generation. Damit sind die AI der dritten Generation sicher als Medikamente der ersten Wahl zu betrachten. Im Hinblick auf die neuen Therapiemöglichkeiten mit Everolimus ist zu bedenken, dass die Wahl eines nicht-steroidalen AI als erste Wahl bei den AI zu bevorzugen ist um im Fall einer Resistenz die Option der Kombination aus Exemestan und Everolimus geben zu können.

TAB. 1	Vergleich des Rezeptorstatus (ER/PR und HER2) von Primärtumor und Metastase
Metaanalyse basierend auf 48 (überwiegend retrospektiven) Analysen	
Gepoolte relative Diskordanz	
• 20% (95% CI 16-35) für ER	
• 33% (95% CI 29-38) für ER/PR	
• 8% (95% CI 6-10) für HER2	
Wechsel der Rezeptorexpression von positiven zu negativ bzw. von negativ zu positiv	
• 4% bzw. 14% für ER	
• 46% bzw. 15% für PR	
• 13% bzw. 5% für HER2	
Empfehlungen gynäkologische Onkologie Kommission Mamma, aktualisiert 10.3.2018, aus (2)	

ABB. 1 Kaplan-Meier Kurve des progressionsfreien Überlebens



Mit Vorliegen der Daten der FIRST-Studie 2009 (6) konnte ein Vorteil der Therapie mit Fulvestrant gegenüber Anastrozol für die Zeit bis zum Progress gezeigt werden. Mit den Daten der CONFIRM-Studie, die keine Zunahme der adverse events bzw keine Reduktion der Lebensqualität in der Gruppe der 500 mg Fulvestrant Dosis im Vergleich zu 250 mg zeigte und eine signifikante Verbesserung der Zeit bis zum Progression aufzeigen konnte (6,5 vs. 5,5 Monate (HR=0,80; CI0,68–0,94; p=0,006), bestärkte den Stellenwert der Therapie mit Fulvestrant in der 500mg Dosierung in der metastasierten Situation. Die 2014 am San Antonio Breast Cancer Symposium gezeigte finale Überlebensanalyse bei einer Datenreife von 75% demonstriert ein medianes Gesamtüberleben mit Fulvestrant 500 mg von 26,4 versus 22,3 Monaten mit Fulvestrant 250 mg. Die Dosierung mit Fulvestrant 500 mg an Tag 1, 15, 29 sowie dann monatlich ist heute die empfohlene Dosis.

Es drängt sich die Frage auf, ob eine Kombination aus AI und Fulvestrant zu einer weiteren Verbesserung der rezidivfreien Zeit führt. In der SWOG 0226 Studie erhielten 694 postmenopausale Patientin entweder Anastrozol 1 mg oder Anastrozol 1 mg plus Fulvestrant 250 mg monatlich nach einer Initialdosis von 500 mg, eine Vorbehandlung mit Tamoxifen in der adjuvanten Situation war erlaubt. Es zeigte sich vor allem für endokrintherapie naive Patientinnen eine Verbesserung des OS (47,7 versus 39,7 Monate, hazard ratio=0,74) (9). Einen ähnlichen Studienaufbau zeigt die FACT Studie, in der Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom primär ebenfalls mit Anastrozol alleine oder Anastrozol mit Fulvestrant behandelt wurden. Der Einschluss von prämenopausalen Frauen war ebenfalls möglich, diese erhielten zusätzlich GnRH-Analoga. Die Vorbehandlung mit einem AI > 12 Monate war erlaubt. Auch hier zeigte sich keine Verbesserung des medianen OS bei vorbehandelten Frauen mit einem AI. Beiden Studien scheinen die Überlegung nahe zu legen, dass endokrintherapie-naive Frauen in der metastasierten Situation von einer kombinierten Therapie mit Anastrozol und Fulvestrant profitieren könnten, wobei sowohl in der SWOG 0226 wie auch der FACT Studie die Dosierung des Fulvestrant mit 250 mg nach einer Initialdosierung von 500mg nicht den aktuellen Empfehlungen entspricht. Ein Vorteil für eine kombinierte Therapie mit Anastrozol und Fulvestrant kann in der Zusammenschau nicht für alle Patientinnen ausgesprochen werden.

Endokrin-basierte Therapie bei der postmenopausalen Patientin

Im Verlauf der Therapie kann die Wirksamkeit der Therapie deutlich durch Resistenzen abgeschwächt werden. Die endokrine Resistenz beschreibt die fehlende Kontrolle durch eine alleinige endokrine Therapie eines hormonsensitiven Tumors nach vorangegangener endokriner Therapie. Der Wechsel auf eine Chemotherapie war bis anhin die häufige Konsequenz. Die Kombination aus endokriner Therapie und Eingriffsmechanismen in den Zellzyklus über mTOR-Inhibitoren oder CDK 4/6-Inhibitoren bietet nun neue vielversprechende Therapiemöglichkeiten.

In der BOLERO-2 Studie wurden Frauen mit Everolimus, einem mTOR-Inhibitor (mammalian Target of Rapamycin) in Kombination mit Exemestan oder Exemestan mit Placebo nach Vorbehandlung mit einer endokrinen Therapie behandelt (10). Das mediane progressionsfreie Ueberleben lag bei der Kombinationstherapie bei 10.6 Monaten und 4.1 Monate in der Exemestan plus Placebo-Gruppe (hazard ratio, 0.36; 95% CI, 0.27 to 0.47; P<0.001) (Abb 1). Zu Bedenken ist jedoch, dass in der Kombinationsgruppe mehr Grad 3 und 4 Toxizitäten auftraten (Stomatitis, Anämie, Dyspnoe, Fatigue und Pneumonitis).

Die CDK 4/6-Inhibitoren mit Palbociclib und Ribociclib sind aktuell sicher als weitere neue Meilensteine in der zielgerichteten endokrin basierten Therapie zu werten. In der PALOMA-3-Studie wurde die Kombination aus Fulvestrant und Palbociclib vs Fulvestrant und Placebo bei Patientinnen mit rezeptorpositivem HER2/neu negativem metastasierten Mammakarzinom, die unter endokriner Therapie progredient waren untersucht. Als primäres Ziel war das progressionsfreie Ueberleben definiert, welches mit 9,2 Monaten in der Kombinationsgruppe signifikant besser war als 3,8 Monate in der Placebogruppe (HR 0,422; KI0,318 -0,56; p<0,000001) (11). Ribociclib wurde im Rahmen der MONALEESA-2-Studie untersucht und wurde in Kombination mit Letrozol in der Erstlinie in der metastasierten Situation gegen Letrozol und Placebo untersucht. Das mediane progressionsfreie Ueberleben war auch hier in der Kombinationsgruppe deutlich verlängert mit 14,7 Monaten (HR0,56 p<0,0001) (12). In beiden Studien war die häufigste Nebenwirkung eine reversible Neutropenie Grad 3 / 4. Ob die kombinierte endokrin-basierte Therapie bei jeder Patientin möglichst früh nach Diagnose der Metastasierung durchgeführt werden soll, kann mit den vorliegenden Studien noch nicht abschliessend beantwortet werden.

Endokrine Therapie bei der prämenopausalen Patientin

Ist das Intervall zwischen Abschluss der endokrinen Therapie mit Tamoxifen in der adjuvanten Situation bis zum Nachweis der Metastasierung länger als 12 Monate her, kann erneut die Therapie mit Tamoxifen begonnen werden. Ist das Intervall kürzer kann wie bei der postmenopausalen Patientin ein Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogen gewählt werden. Grundsätzlich kann unter Ausschaltung der Ovarialfunktion analog der Therapie bei der postmenopausalen Patientin vorgegangen werden.

Was tun bei endokriner Resistenz in der metastasierten Situation?

Aufgrund der guten Verträglichkeit und der niedrigen Toxizität ist auch bei einem Progress der metastasierten Erkrankung unter einer endokrinen Therapie die weitere Möglichkeit der endokrinen Therapie zu bedenken. In welcher Sequenz die verschiedenen Therapeutika

zu wählen sind, ist nicht abschliessend beantwortet. Viele Autoren haben mögliche Abfolgen von Therapien vorgeschlagen. Ob nun der Start mit der einen oder anderen Therapie im Verlauf ein schlechteres Ansprechen in der Zweit- oder Drittlinie begünstigt, ist ungeklärt. In einer Übersichtsarbeit von Brufsky (13) wird zum Beispiel die folgende Empfehlung abgegeben: Würde in der adjuvanten Situation ein AI gegeben, wäre die Kombinationstherapie aus Palbociclib plus Fulvestrant eine gute Erstlinientherapie gefolgt von Exemestan plus Everolimus als Zweitlinie. Sollte es sich um ein spätes Rezidiv handeln, könnte man primär erneut eine Therapie mit AI geben, gefolgt von den Kombinationstherapien oder Fulvestrant. Die Suche nach möglichen Biomarkern, die einen Hinweis auf die Entwicklung von Resistenzen geben, kann vielleicht in Zukunft die Frage der Sequenz besser

beantworten. Grundsätzlich ist sicher neben dem Wissen um die Wirksamkeit dem Wunsch der Patientin und in der Vergangenheit aufgetretenen Nebenwirkungen Beachtung zu schenken.

Dr. med. Heike Passmann-Kegel

Frauenklinik Stadtspital Triemli
Birmensdorferstr. 497, 8063 Zürich
heike.passmann@triemli.zuerich.ch

+ **Interessenskonflikt:** Es besteht kein Interessenskonflikt in Zusammenhang mit diesem Artikel.

Take-Home Message

- ◆ Die CDK 4/6 Inhibitoren stellen einen neuen Meilenstein in der Behandlung des endokrinsensitiven Mammakarzinoms dar
- ◆ Das veränderte Nebenwirkungsprofil unter CDK 4/6 Inhibitoren mit Grad 3 / 4 Neutropenie muss beachtet werden.
- ◆ Prämenopausale Patientinnen unter GnRH-Analoga können analog zu postmenopausalen Patientinnen behandelt werden

Messages à retenir

- ◆ Les inhibiteurs de la CDK 4/6 représentent une nouvelle étape déterminante dans le traitement du cancer du sein hormonosensible.
- ◆ Les inhibiteurs des CDK 4/6 ont un profil d'effets indésirables bien particulier qu'il s'agit de considérer (neutropénie de grade 3 sur 4).
- ◆ Le traitement de la femme pré-ménopausée correspond au traitement après la ménopause afin de supprimer la fonction ovarienne (par un analogue de la GnRH).

Literatur:

1. Krebsliga Schweiz, letzte Aktualisierung 10/2017
2. AGO Guidelines, Kommission Mamma, Version 3/2018
3. Gerber B et al. Das rezidierte Mammakarzinom. Dtsch Aertzel Int 2010;107(6): 85-91
4. Mouridsen H et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol 2003;21:2101-9
5. Paridaens RJ 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;26:4883-90
6. Robertson JF et al. Activity of fulvestrant 500mg versus anastrozole 1mg as first-line treatment for advanced breastcancer: results from the FIRST study. J Clin Oncol 2009;27:4530-5
7. Di Leo A et al. Results of the CONFIRM phaseIII trial comparing fulvestrant 250mg with fulvestrant 500mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breastcancer. J Clin Oncol 2010;28:4594-4600
8. Di Leo A et al. Final analysis of overall survival for the Phase III confirm trial: fulvestrant 500 mg versus 250 mg. San Antonio Breast Cancer Symposium 2012;S1-S4
9. Mehta RS et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. N Engl J Med 2012;367:435-44
10. Baselga J et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2012;366:520-29
11. Christofanilli M 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 multicenter, double blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2016;17(4):425-39
12. Hortobagyi GN et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. N Engl J Med 2016;375(18):1738-48
13. Brufsky AM. Long-term management of patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer: Concepts for sequential and combination endocrine-based therapies. Cancer Treatment Reviews 2017;59:22-3