

HR+, HER2– Mammakarzinom

Abemaciclib^a: erfolgreiche CDK4 & 6-Inhibition im frühen und metastasierten Stadium

Inhalt

- Wirksame Reduktion des Rezidivrisikos beim frühen Brustkrebs
- Belegter Überlebensvorteil beim fortgeschrittenen Brustkrebs
- Drei Fallbeispiele, die die Beobachtungen der Zulassungsstudien bestätigen

Zum Thema

Zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven (HR+), humaner-epidermaler-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativen (HER2–) lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms ist die endokrine Therapie in Kombination mit einem Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinasen (CDK) 4 und 6 ein Behandlungsstandard. Auch die Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) empfiehlt den Einsatz von Kinasehemmern [1].

Abemaciclib ist als erster CDK4 & 6-Inhibitor in Kombination mit einer endokrinen Therapie auch zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HR+, HER2– nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko^b zugelassen [2]. Diese Therapieoption erhält von der AGO seit 2022 den Empfehlungsgrad (+) [3].

Wie die nachfolgenden Fallbeispiele belegen, hat Abemaciclib für die Therapie des HR+, HER2– Mammakarzinoms einen hohen Stellenwert: Beim metastasierten Brustkrebs verlängert der Einsatz des CDK4 & 6-Inhibitors additiv zur Hormontherapie das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben klinisch relevant; beim frühen Brustkrebs trägt Abemaciclib dazu bei, Rezidive zu vermeiden und erhöht die Chance auf Heilung.

Editorial

Konsistente Wirksamkeit beim frühen und metastasierten Brustkrebs



© Prof. Dr. Elmar Stickeler

Prof. Dr. Elmar Stickeler
Klinikdirektor der Klinik für Gynäkologie
und Geburtsmedizin,
Uniklinik RWTH Aachen

Mit einem Anteil von 30 % an allen Krebsneuerkrankungen ist Brustkrebs in Deutschland die mit Abstand häufigste Tumorentität bei Frauen. Im Laufe ihres Lebens erkrankt eine von acht Frauen an einem Mammakarzinom. Insgesamt treten hierzulande pro Jahr etwa 70.000 Neuerkrankungen bei Frauen und rund 700 bei Männern auf [4].

Dank der Fortschritte in Diagnostik und Therapie haben sich die Heilungsraten und die Überlebenszeit bei Brustkrebs-Patientinnen in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert. So liegt die krebspezifische 5-Jahres-Überlebensrate aller Betroffenen in Deutschland heute bei 79 % [4, 5].

In rund 90 % der Fälle wird der Tumor in einem frühen, lokal begrenzten Stadium diagnostiziert (früher Brustkrebs, early breast cancer, eBC), in dem die Heilungschancen sehr gut sind [4]. Dennoch kommt es bei immerhin 20–30 % der Betroffenen trotz des Einsatzes einer (neo-)adjuvanten Therapie innerhalb von zehn Jahren zu einem Lokalrezidiv oder der Bildung kurativ nicht mehr behandelbarer Fernmetastasen (metastasierter Brustkrebs, metastatic breast cancer, mBC) [6, 7]. Im Jahr 2019

verstarben in Deutschland mehr als 18.500 Frauen und fast 200 Männer an den Folgen ihres Tumorleidens [4, 5].

Basis der Therapieentscheidung

Anhand des Rezeptorstatus, der Expression des Proliferationsmarkers Ki67 und der histologischen Beschaffenheit des Tumors können mehrere Subtypen des Mammakarzinoms differenziert werden, die sich hinsichtlich ihrer Prognose und der erforderlichen Therapie unterscheiden. Bei etwa 60 % der Betroffenen liegt ein HR+, HER2– Tumor vor, während bei knapp 15 % der Befunde HER2+ ist. Der Tumor wächst entweder langsam (Luminal A) oder schneller (Luminal B). In den übrigen Fällen handelt es sich um HR-negative (HR–), HER2-positive (HER2+) bzw. triple-negative (TNBC) Tumoren [5, 8].

Zur Reduktion des Rezidivrisikos kommen bei allen Formen des eBC (neo-)adjuvante Therapien zum Einsatz, die sich je nach Tumorbiologie und vorliegenden Risikofaktoren unterscheiden. Die wichtigsten Faktoren, die mit dem Rezidivrisiko assoziiert bzw. die für die Wahl der (neo-)adjuvanten Therapie wichtig sind, sind:

- Tumorgröße,
- Lymphknotenstatus,

- histologisches Grading,
- Ki67-Proliferationsindex,
- HR-Status,
- HER2-Status,
- Menopausenstatus,
- Alter und
- ggf. Genexpressionsanalysen [9].

eBC: Zulassungsstudie monarchE

In der randomisierten Phase-III-Studie monarchE konnte gezeigt werden, dass die Kombination des CDK4&6-Inhibitors Abemaciclib^a (Verzenio[®]) mit einer endokrinen Therapie (ET) das Risiko für ein Wiederauftreten der Erkrankung bei Patientinnen und Patienten mit kurativ behandelten HR+, HER2– eBC und hohem Rezidivrisiko^b noch weiter reduzieren kann, als die alleinige endokrine Standardtherapie mit Tamoxifen oder einem Aromataseinhibitor (AI) [6, 10, 11].

Für die Zulassung von Abemaciclib in dieser Indikation relevant waren die Ergebnisse der Kohorte 1^c der monarchE-Studie, die 5.120 Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko umfasste. Definiert war das hohe Rezidivrisiko durch vier oder mehr befallene axilläre Lymphknoten oder ein bis drei positive axilläre Lymphknoten und einen Tumor vom Grad 3 und/oder einen Tumordurchmesser ≥ 5 cm. Im Verhältnis 1:1 randomisiert erhielten die Teilnehmenden über 24 Monate hinweg entweder 2x täglich 150 mg Abemaciclib zusätzlich zu einer endokrinen Standardtherapie wie Tamoxifen oder AI oder sie bekamen nur die adjuvante ET.

Primärer Studienendpunkt war das Überleben ohne erneutes Auftreten einer invasiven Erkrankung (invasive disease-free survival, IDFS) in der Intention-to-

Treat (ITT)-Population, definiert als Zeit bis zum Rezidiv, bis zu jedweder neuen Krebserkrankung oder zum Tod. Zu den sekundären Endpunkten zählten das Überleben ohne Auftreten von Fernmetastasen (distant relapse-free survival, DRFS), das Gesamtüberleben (overall survival, OS) und die Sicherheit.

Rezidive wirksam verhindern

Nach einer medianen Beobachtungszeit von 54 Monaten wurde in Kohorte 1 im Abemaciclib-Arm eine klinisch bedeutende und signifikante Verlängerung des IDFS beobachtet, mit einer Reduktion des Risikos für ein Ereignis um 33 % (Hazard Ratio [HR] 0,670; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,588–0,764; $p < 0,0001$) [11]. Zu diesem Zeitpunkt hatten alle Patientinnen und Patienten die zweijährige Einnahme von Abemaciclib beendet, erhielten jedoch weiterhin die ET. Nach fünf Jahren betrug das IDFS im Abemaciclib-Arm 83,2 % gegenüber 75,3 % in der Kontrollgruppe, was einem absoluten Vorteil von 7,9 % entsprach (verglichen mit 3,2 %, 5,1 % bzw. 6,4 % nach zwei, drei bzw. vier Jahren) [11].

Eine vergleichbare Entwicklung ergab sich für das DRFS mit einer relativen Risikoreduktion von ebenfalls 33,5 % (HR 0,665; 95 %-KI 0,577–0,765). Nach fünf Jahren waren jeweils 85,6 % bzw. 78,5 % der Studienteilnehmenden frei von Fernmetastasen – ein absoluter Vorteil von 7,1 % (verglichen mit 2,9 %, 4,4 % bzw. 5,6 % nach zwei, drei und vier Jahren; **Tabelle 1**).

Beim überwiegenden Teil der beobachteten Rezidive handelte es sich um Fernmetastasen, die im Abemaciclib-Arm im Vergleich zum Kontrollarm seltener auftraten. Daten zum sekundären Endpunkt OS sind aktuell noch unreif und werden in weiteren Analysen ermittelt [11].

mBC: zwei Zulassungsstudien

Abemaciclib ist auch zur Behandlung von Frauen mit HR+, HER2– lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs zugelassen und kann zur Behand-

Tabelle 1 Studie monarchE: Therapienutzen nach einer medianen Beobachtungszeit von 54 Monaten (modifiziert nach [11])

	IDFS-Ereignis	DRFS-Ereignis
relative Risikoreduktion	33 %	33,5 %
absoluter Vorteil nach fünf Jahren	7,9 %	7,1 %

DRFS: Überleben ohne Auftreten von Fernmetastasen (distant relapse-free survival); IDFS: Überleben ohne erneutes Auftreten einer invasiven Erkrankung (invasive disease-free survival)

lung der fortgeschrittenen Erkrankung in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale ET oder nach vorangegangener ET eingesetzt werden [2]. Basis für diese Zulassungen waren die Ergebnisse der Phase-III-Studien MONARCH 2 und MONARCH 3. In die MONARCH-2-Studie wurden prä- und postmenopausale Frauen mit endokrin resistentem mBC eingeschlossen, in die MONARCH-3-Studie nur postmenopausale Patientinnen mit unvorbehandeltem mBC [12–15]. Primärer Endpunkt war in beiden Studien das progressionsfreie Überleben (progression free survival, PFS); das OS war einer der sekundären Endpunkte.

Die Kombination von Abemaciclib mit einer ET verlängerte sowohl das PFS als auch das OS über alle Subgruppen hinweg konsistent, wie beide Studien zeigen konnten. Der Vorteil fand sich auch in den

Subgruppen mit ungünstiger Prognose^d aufgrund von viszeralen Metastasen oder primärer endokriner Resistenz [12–15].

Verlängertes PFS und OS in MONARCH 2...

In der finalen Analyse der MONARCH-2-Studie mit einer medianen Beobachtungszeit von 6,5 Jahren (80 Monaten) betrug das PFS im Abemaciclib/Fulvestrant-Arm 16,9 Monate, im Vergleich zu 9,3 Monaten im Placebo/Fulvestrant-Arm (HR 0,539; 95 %-KI 0,449–0,647; $p < 0,000001$) [12]. Die geschätzte Rate der Patientinnen, die nach fünf Jahren im Abemaciclib- bzw. im Kontrollarm ohne Progression am Leben waren, betrug 21,5 % bzw. 5,0 % [12].

Das mediane OS im Abemaciclib/Fulvestrant-Arm betrug 45,8 Monate, im Vergleich zu 37,3 Monaten im Placebo/Fulvestrant-Arm, und war damit um 8,5 Mo-

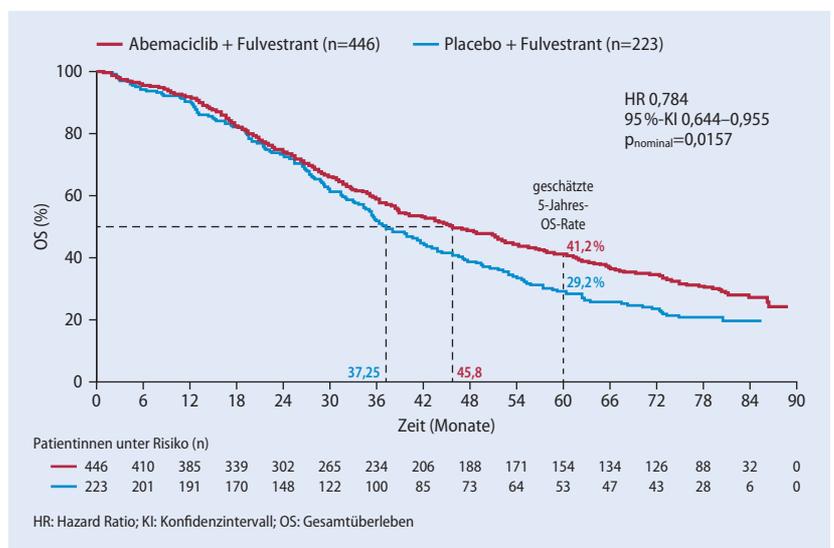


Abb. 1 ▲ Studie MONARCH 2, finale Analyse: Gesamtüberleben (OS, primärer Endpunkt) (modifiziert nach [12])

nate länger (HR 0,784; 95 %-KI 0,644–0,955; $p=0,0157$). Die geschätzten 5-Jahres-OS-Raten im Abemaciclib-Arm und im Kontrollarm betragen 41,2 % bzw. 29,2 % (**Abb. 1**). Abemaciclib ist damit der einzige CDK4&6-Inhibitor, der das OS in Kombination mit Fulvestrant unabhängig vom Menopausenstatus verlängerte [12, 16, 17].

...und MONARCH 3

Nach einem medianen Follow-up von 8,1 Jahren erreichten Patientinnen in der MONARCH-3-Studie unter Abemaciclib plus Anastrozol bzw. Letrozol gegenüber der Kontrollgruppe, die einen nichtsteroidalen AI plus Placebo erhalten hatte, ein signifikant längeres PFS (median 29 Monate versus 14,8 Monate; HR 0,535; 95 %-KI 0,429–0,668; $p<0,0001$). Die geschätzte Rate der Patientinnen, die nach sechs Jahren im Abemaciclib- bzw. im

Kontrollarm ohne Progression am Leben waren, betrug 23,3 % bzw. 4,3 % [18].

Zudem zeigte sich in der finalen OS-Analyse eine numerische Verlängerung: Nach einem medianen Follow-up von 8,1 Jahren lag das mediane OS bei 66,8 Monaten im Kombinationstherapiearm gegenüber 53,7 Monaten im Kontrollarm (HR 0,804; 95 %-KI 0,637–1,015; $p=0,0664$). Noch ausgeprägter fiel die numerische Verlängerung der Überlebenszeit von 14,9 Monaten bei Patientinnen mit viszeraler Metastasierung aus (63,7 Monate versus 48,8 Monate; HR 0,758; 95 %-KI 0,558–1,030) [18]. Der Schwellenwert für statistische Signifikanz wurde nicht erreicht.

Nebenwirkungen handhabbar

Im Abemaciclib-Arm waren die häufigsten therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse aller Grade in den beiden

Studien zum mBC Diarrhö, Neutropenie, Übelkeit und Fatigue. Die Diarrhö trat insgesamt bei knapp 85 % der Patientinnen auf. Sie trat nach median einer Woche auf und war in der Regel passager und gut handhabbar, sodass sie nur in wenigen Fällen zum Therapieabbruch führte. Die Häufigkeit der Neutropenien aller Grade lag unter Abemaciclib bei 45 %, der Neutropenien vom Grad 3–4 bei ca. 25 % [2].

Das Verträglichkeitsprofil von Abemaciclib in monarchE entsprach dem aus den beiden Zulassungsstudien zum mBC MONARCH 2 und MONARCH 3 [8–10]. Häufigste unerwünschte Ereignisse unter der Kombination waren auch hier Diarrhö, Neutropenie und Fatigue. Die Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen während der ersten zwei Jahre betragen 6,5 % im Verum- und 1,1 % im Kontrollarm [10].

Fallbeispiel 1

Postmenopausale Patientin mit Lungenmetastasen

Prof. Dr. Hans-Christian Kolberg, Chefarzt der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Brust- und Gynäkologisches Krebszentrum, Marienhospital Bottrop



Prof. Dr. Hans-Christian Kolberg, Bottrop

Bei der postmenopausalen Patientin mit pulmonalen Metastasen eines Mammakarzinoms wurde eine Therapie mit Abemaciclib plus Letrozol analog zum Verum-Arm in der MONARCH-3-Studie begonnen. Nach mittlerweile über 14-monatiger Behandlung mit der gut verträglichen Therapie sind in der letzten Durch-

untersuchung keine Fernmetastasen mehr erkennbar.

Primärdiagnose und -therapie

Die Patientin war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Juni 2015 54 Jahre alt und arbeitete als Kodierkraft in einem großen Krankenhaus. Das primäre Mammakarzinom (nicht spezifischer Typ, NST) hatte die Tumorformel pT1c pN0 (0/2sn) M0 L0 V0 G2 R0. Das Karzinom war HR-positiv (Östrogenrezeptor [ER] 95 %, Progesteronrezeptor [PR] 10 %), der HER2-neu-Status war negativ (HER2neu 0). Der Ki67-Index lag bei 10 %. Die von der Tumorkonferenz beschlossene und von der Patientin

auch mit hoher Compliance durchgeführte Primärtherapie bestand aus:

- Mammasegmentresektion und Sentinellymphknotenbiopsie links,
- Ganzbrustbestrahlung links und
- fünf Jahren Letrozol als adjuvante ET, sowie einer antiresorptiven Therapie mit Zoledronat 4 mg alle sechs Monate.

Verlauf in der fortgeschrittenen Situation

Im Rahmen der Nachsorge im April 2022 wurde bei der Patientin ein Lokalrezidiv in der linken Mamma und Axilla festgestellt, zudem wurden in der daraufhin durchge-

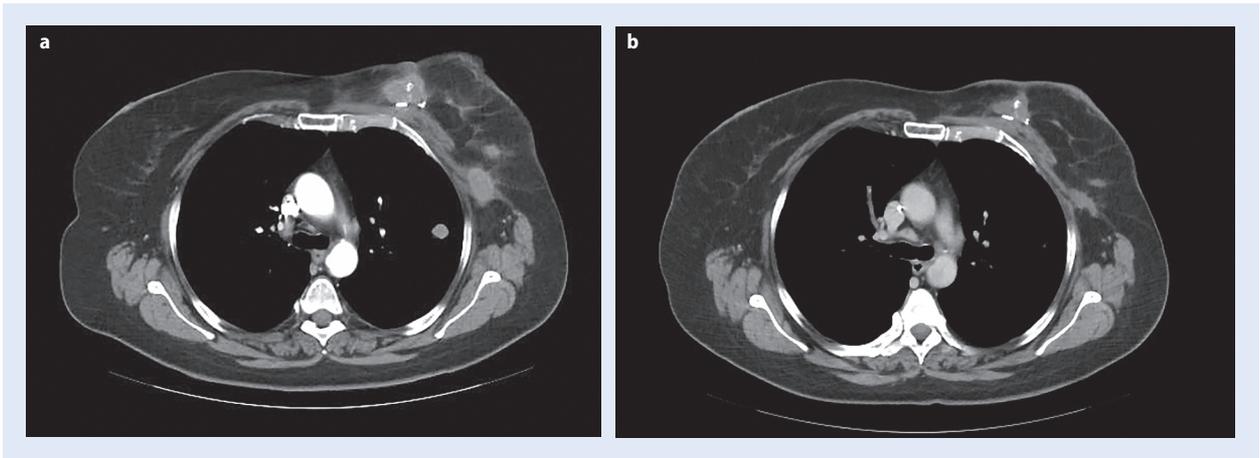


Abb. 2 ▲ Computertomografische Aufnahme des Thorax/Abdomens: a) April 2022, Lokalrezidiv und pulmonale Filiae eines Mammakarzinoms; b) August 2022, nach viermonatiger Therapie mit Abemaciclib plus Letrozol, Lungenfiliae nicht mehr nachweisbar (Quelle: PD Dr. Hans-Christian Kolberg, Bottrop)

fürten computertomografischen Untersuchung des Thorax und des Abdomens pulmonale Filiae des Mammakarzinoms diagnostiziert (**Abb. 2a**). Immunhistochemisch war der Tumor weiterhin HR-positiv (ER und PR jeweils 90 %) sowie HER2neu 0. Untersuchungen auf BRCA- und PIK3CA-Mutationen zeigten jeweils einen Wildtyp.

Interdisziplinäre Tumorkonferenz

In der interdisziplinären Tumorkonferenz im April 2022 fiel die Entscheidung für die Aufnahme einer Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit Letrozol.

Weiterer Verlauf

Im Re-Staging nach vier Monaten (August 2022) waren die Lungenfiliae in der bildgebenden Untersuchung nicht mehr nachweisbar (**Abb. 2b**); seit dieser Zeit gab es keinen Hinweis auf eine Fernmetastasierung mehr. Das Lokalrezidiv bildete sich klinisch und in der Bildgebung sowohl in der Brust als auch in den axillären Lymphknoten vollständig zurück. Bei der letzten Vorstellung im Juni 2023, nach insgesamt 14 Monaten Therapie mit Abemaciclib plus Letrozol, war die Verträglichkeit weiterhin gut. Die Patientin war über den gesamten Behandlungszeitraum berufstätig. Eine milde Hämatotoxizität war die

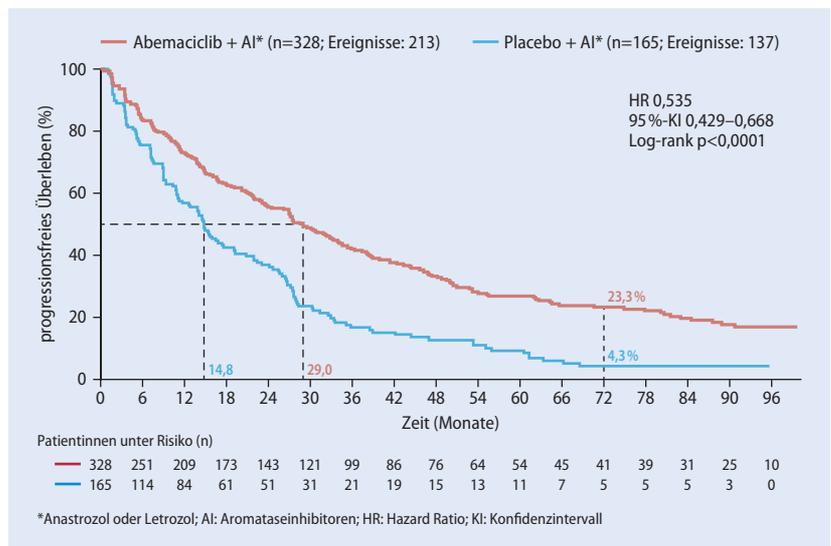


Abb. 3 ▲ Studie MONARCH 3, finale Analyse: progressionsfreies Überleben (primärer Endpunkt) (modifiziert nach [18])

einzige unerwünschte Nebenwirkung der Therapie, wobei Grad 1 nicht überschritten wurde (absolute Neutrophilenzahl minimal 1.700/mm³ und Hämoglobin-Wert minimal 11,2 g/dl). Es waren weder Dosisanpassungen noch -unterbrechungen erforderlich.

Beurteilung

Sieben Jahre nach der Erstdiagnose hatte die Patientin eine asymptomatische pulmonale Metastasierung und ein lokales Rezidiv entwickelt, wodurch sie nicht

mehr in einer kurativen Situation war. In der MONARCH-3-Studie war für diese Patientinnenpopulation die Kombination aus Abemaciclib und Letrozol hoch effektiv (**Abb. 3**) [18], sodass die Entscheidung der Tumorkonferenz für diese Behandlungsstrategie absolut nachvollziehbar ist. Das anhaltende Ansprechen bzw. die Progressionsfreiheit über mittlerweile 14 Monate bestätigt die Therapiewahl auch ex post. Bemerkenswert ist zudem die gute Verträglichkeit der Therapie, die es der Patientin erlaubt, ihre anspruchsvolle berufliche Tätigkeit fortzuführen.

Fallbeispiel 2

Frühes Mammakarzinom mit ungünstiger Prognose

Dr. Manfred Welslau, Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und Internistische Onkologie, MVZ am Klinikum Aschaffenburg



Dr. Manfred Welslau, Aschaffenburg

Die Patientin mit frühem HR+, HER2-Mammakarzinom hatte aufgrund eines sehr ausgeprägten Nodalbefalls ein stark erhöhtes Rezidivrisiko^b. Unter der Therapie mit Abemaciclib plus AI konnte das Wiederauftreten einer invasiven Erkrankung über zwei Jahre hinweg verhindert werden.

Anamnese und Primärdiagnose

64-jährige Patientin, Erstdiagnose eines Mammakarzinoms links (Luminal B, 2,8 cm Primärtumorgröße, Lokalisation oben außen) im September 2020.

Therapie

Nach stanzbiptischer Sicherung und Staginguntersuchung erfolgte von Oktober 2020 bis Februar 2021 eine neoadjuvante Chemotherapie mit 4 x Epirubicin/Cyclophosphamid (EC, 90/600 mg/m²) alle zwei Wochen, gefolgt von 12 x Paclitaxel 1 x wöchentlich. Nach anschließender Tumorresektion mit Brusterhaltung und Axilladisektion links ergab sich folgender postoperativer Befund von Tumor und Lymphknoten: ypT2 ypN3a (14/20 davon 2/4 sn) G3 L1 V0 R0 M0, wenig differenziertes, invasiv-lobuläres Mammakarzinom (pleomorphe Variante). ER >80% (12/12), PR 15% (4/12), HER2- (2+), SISH-, Ki67 30%. Im März 2021 erfolgte eine adjuvante Radiotherapie der linken Brust, des parasternalen infra- und supraclaviculären Lymphabflussgebiets mit simultanem integrierem Boost auf das Tumorbett bis 63 Gy.

Interdisziplinäre Tumorkonferenz

In der interdisziplinären Tumorkonferenz im März 2021 fiel die Entscheidung für die kombinierte adjuvante endokrine Therapie mit Abemaciclib und einem AI. Ergänzend wurde der Patientin eine prophylaktische Bisphosphonat-Therapie mit Zoledronat alle sechs Monate empfohlen, um die Knochendichte möglichst zu erhalten.

Verlauf

Unter der Therapie mit Abemaciclib plus AI klagte die Patientin sowohl über Fatigue als auch über Diarrhöen, die jedoch nur leichtgradig waren und keine Dosismodifikation notwendig machten.

Beurteilung

Aufgrund des ausgeprägten nodalen Befalls mit nach der neoadjuvanten Therapie immer noch 14 befallenen Lymphknoten und einem hohen Grading war die Prognose der Patientin ungünstig. Damit war die Indikation für eine Therapie mit Abemaciclib gemäß der monarchE-Studie gegeben [6, 10, 11]. Das Rezidivrisiko für diese Patientengruppe kann durch Abemaciclib entsprechend den Ergebnissen der monarchE-Studie klinisch hochrelevant um ca. 30% gesenkt werden. Die kombinierte endokrine Therapie wurde von der Patientin bis auf niedriggradige Diarrhö (Abb. 4) [19] und Fatigue [20] gut vertragen; eine Therapiemodifikation war nicht notwendig.

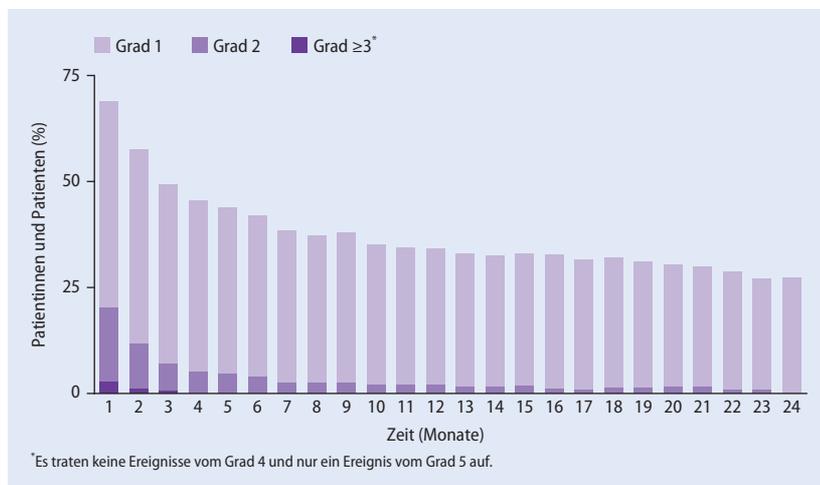


Abb. 4 ▲ Studie monarchE: Inzidenz von Diarrhö in den einzelnen Zyklen der monarchE-Studie (modifiziert nach [19])

Fallbeispiel 3

Junge Patientin mit großem, aggressivem Primärtumor

Dr. Joke Tio, Fachärztin für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Zentrumskoordinatorin Brustzentrum, Universitätsklinikum Münster



Dr. Joke Tio,
Münster

Die Patientin hatte aufgrund eines Rezidivs mit multiplen Metastasen, einschließlich zerebraler Metastasierung, noch unter laufender adjuvanter ET mit Tamoxifen eine ungünstige Prognose. Unter Abemaciclib plus ET wurde eine Stabilisierung der Erkrankung über mehr als 2,5 Jahre erreicht.

Primärdiagnose und -therapie

Bei der 35-jährigen Patientin wurde die Erstdiagnose eines Mammakarzinoms links im Mai 2014 gestellt. Die Tumorformel lautete: pT2 (34 mm) cN0 L0 V0 cM0 G3. ER+ 90 %, PR+ 70 %, HER2–, Ki67 60 %. Es wurde folgende Therapie durchgeführt:

- brusterhaltende Operation sowie sekundäre Nachresektion (eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie wurde von der Patientin jedoch abgelehnt),
- adjuvante Chemotherapie mit 4x Epirubicin/Cyclophosphamid alle drei Wochen und 12x Paclitaxel 1x wöchentlich,
- Bestrahlung der Brust links, 50,4 Gy, integrierter Boost bis 58,8 Gy; Lymphabflusswege und Axilla bis 50,4 Gy vom 09. Dezember 2014 bis 20. Januar 2015,
- adjuvante ET mit Tamoxifen, Beginn im Februar 2015.

Verlauf

Im Rahmen der Nachsorge wurden im September 2019, vier Jahre nach dem Start der adjuvanten ET mit Tamoxifen, multiple Fernmetastasen diagnostiziert (zerebral, ossär, pulmonal, in Pankreas und Nebenniere). Die zerebrale Läsion rechts präzentral wurde reseziert; pathologisch wurde hier eine Metastasierung des Mammakarzinoms bestätigt: >95 % der Tumorzellen waren ER+; PR–; HER2–. Dies galt auch für die Biopsie einer pulmonalen Metastase: ER+ 90 %; PR–; HER2–; Ki67 35 %. Daraufhin erfolgte eine Ganzhirnbestrahlung sowie Bestrahlung der Brustwirbelkörper 9–11 bis November 2019.

Interdisziplinäre Tumorkonferenz

Ab Oktober 2019 Beginn einer Therapie mit Abemaciclib plus Letrozol sowie Gabe von GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon)-Analoge und Denosumab.

Weiterer Verlauf

Nach vier Monaten Umstellung von Letrozol auf Anastrozol aufgrund ausgeprägter Gelenksbeschwerden. Beibehaltung der Therapie mit Abemaciclib plus ET bis April 2022. Im Mai 2022 Progression der Läsionen in Pankreas und zerebral sowie Erstdiagnose hepatischer Metastasen.

Im weiteren Verlauf verschiedene Chemotherapien und Radiotherapie bei zerebralem Progress. Ab Februar 2023 bei stark reduziertem Allgemeinzustand alleinige Supportivtherapie bis zum Tod der Patientin im März 2023.

Beurteilung

Bei der Patientin war die Prognose bereits bei der Erstdiagnose im frühen Stadium aufgrund ihres jungen Alters, des hohen Gradings und der sehr hohen Wachstumsfraktion ungünstig. Auch beim Rezidiv im fortgeschrittenem Stadium war aufgrund der ausgedehnten Metastasierung in mehreren Organsystemen einschließlich viszeralem und ZNS-Befall von einem ungünstigen Verlauf auszugehen. Damit lag es nahe, sie mit Abemaciclib plus ET zu behandeln.

Die Behandlung mit Abemaciclib erwies sich sowohl in Kombination mit AI als auch mit Fulvestrant insbesondere bei Patientinnen mit ungünstiger Prognose als besonders effektiv. So belegen Daten aus den Studien MONARCH 2 und 3, dass vor allem auch Patientinnen mit aggressiven Tumoren, viszeralen Metastasen oder endokriner Resistenz vom kontinuierlichen Einsatz von Abemaciclib profitieren [21, 22]^e. Die Daten der finalen Gesamtanalyse von MONARCH 3 zeigen eine numerische Verlängerung des medianen OS unter Abemaciclib plus einem nichtsteroidalen AI um 13,1 Monate (**Abb. 5**). Dieser Unterschied war nicht signifikant, die Studie war allerdings für das OS nicht gepowert.

Unter Abemaciclib war die Erkrankung immerhin über mehr als 2,5 Jahre stabil, bei akzeptabler Verträglichkeit. Die anschließende Resistenz der Erkrankung gegenüber jeglicher weiterer Therapie zeigte sich darin, dass die Behandlung mit drei verschiedenen Chemotherapieprotokollen erfolglos war. Der Verlauf bestätigt, dass die (endokrine) Resistenz auch beim HR+ HER2– Mammakarzinom ein immer noch

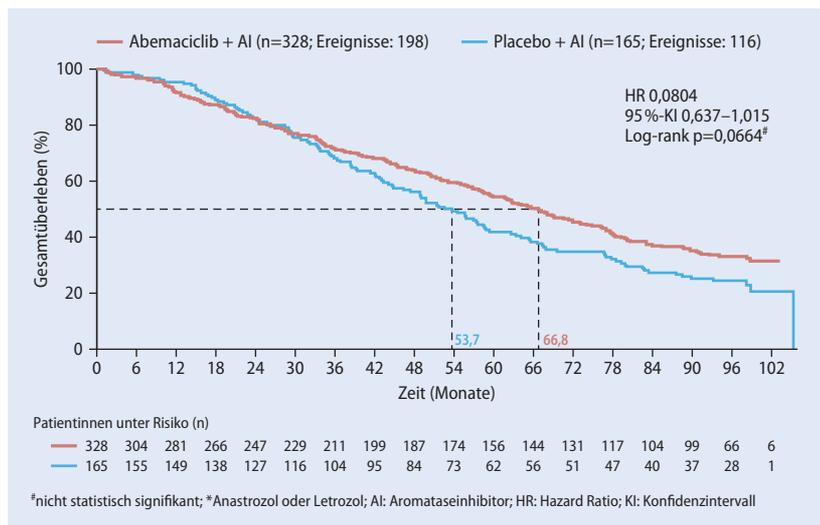


Abb. 5 ▲ Studie MONARCH 3, finale Analyse: Gesamtüberleben (modifiziert nach [18])

ungelöstes Problem ist und die Entwicklung neuer Therapien zur Überwindung dieser Resistenz dringend notwendig ist.

^aAbemaciclib (Verzenios®) ist in Kombination mit einer endokrinen Therapie angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem (HR+), humanem-epidermale-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem (HER2-), nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko^b. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Aromatasehemmer-Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH, Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden. Abemaciclib ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit HR+, HER2- lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initialer endokriner Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie [2].

^bHohes Rezidivrisiko definiert als ≥4 positive axilläre Lymphknoten oder 1–3 positive axilläre Lymphknoten und mindestens eines der folgenden Kriterien: Tumorgöße ≥5 cm oder histologischer Grad 3.

^cDie Intention-to-Treat-Population in der monarchE-Studie bestand aus Kohorte 1 (n=5.120) und Kohorte 2 (n=517). Die Zulassung wurde basierend auf Kohorte 1 erteilt. Einschlusskriterien der Kohorte 2 waren 1–3 paLN und alle der folgenden Kriterien: Tumorgöße <5 cm, histologischer Grad <3 und zentral getesteter Ki67-Index ≥20%.

^dIn prospektiven und retrospektiven Subgruppenanalysen zu den Zulassungsstudien MONARCH 2 und 3 wurden folgende Krankheitsmerkmale als prognostisch ungünstige Faktoren identifiziert: Lebermetastasen, Progesteron-Rezeptor-Status negativ (PR-), hohes Tumorigradung oder kurzes TFI (<36 Monate) [2].

^eDie empfohlene Dosis beträgt 150 mg 2x tgl. Verzenios sollte kontinuierlich eingenommen werden, sofern keine Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftritt. Bestimmte Nebenwirkungen können eine Dosisunterbrechung und/oder -reduktion erforderlich machen. Weitere Informationen entnehmen Sie der Fachinformation [2].

Fachinformation

Die aktuelle Fachinformation finden Sie unter www.lilly-pharma.de/verzenios.

Literatur

1. www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_2022D_18_Endokrine_und_zielger_Therapie_mit_MaCa.pdf (letzter Zugriff: 11.10.2023)

2. Fachinformation Verzenios®, aktueller Stand; www.lilly-pharma.de/verzenios (letzter Zugriff: 11.10.2023)
3. www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2022/AGO_2022D_Gesamtdatei.pdf (letzter Zugriff: 11.10.2023)
4. www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf (letzter Zugriff: 11.10.2023)
5. www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau (letzter Zugriff: 11.10.2023)
6. Johnston SRD et al., J Clin Oncol 2020, 38: 3987–3998
7. Barinoff J et al., J Cancer Ther 2013, 4:1306–1312
8. Saverno KR et al., Cancer Res 2019, 79:Abstract P2-08-38
9. www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Kurzversion_4.3.pdf (letzter Zugriff: 11.10.2023)
10. Harbeck N et al., Ann Oncol 2021, 32:1571–1581
11. Harbeck N et al., Ann Oncol 2023, 34(suppl_2):S1256, LBA17
12. Llombart-Cussac A et al., Cancer Res 2023, 83:PD13-11
13. Johnston S et al., NPJ Breast Cancer 2021, 7:80
14. Goetz M et al., J Clin Oncol 2017, 35:3638–3646
15. Sledge G et al., J Clin Oncol 2017, 35:2875–2884
16. Slamon DJ et al., N Engl J Med 2020, 382:514–524
17. Turner NC et al., N Engl J Med 2018, 379:1926–1936
18. Goetz MP et al., San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2023, San Antonio, USA, Abstract 1643629 + late breaking oral presentation GS01-12
19. Rugo HS et al., Ann Oncol 2022, 33:616–627
20. Mitchell SA et al., Clin J Oncol Nurs 2014 (Suppl 18):38–58
21. Di Leo A et al., npj Breast Cancer 2018, 4:41
22. Grischke EM et al., Ann Oncol 2018, 29 (suppl_8):Abstract 3620

Impressum

Literaturarbeit und Kasuistiken

Bericht:

Dr. Silke Wedekind, Frankfurt a. M.

Redaktion:

Dr. Annette Schilling

Leitung Corporate Publishing:

Ulrike Hafner (verantwortlich)

Beilage in „Die Onkologie“

Band 29, Heft 12, Dezember 2023

Mit freundlicher Unterstützung der

Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg v. d. H.

Springer Medizin Verlag GmbH

Heidelberger Platz 3

14197 Berlin

Geschäftsführung:

Fabian Kaufmann, Dr. Cécile Mack, Dr. Hendrik Pügge

Die Springer Medizin Verlag GmbH ist Teil

der Fachverlagsgruppe Springer Nature.

© Springer Medizin Verlag GmbH

Geänderte Fassung auf Basis neuer Studiendaten

Druck: Druckpress GmbH, Leimen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vor der Anwendung im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.