Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

Endokrin-basierte und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms
Endokrine Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

- **Versionen 2002–2020:**
  Albert / Bischoff / Dall / Fasching / Fersis / Friedrich / Gerber / Huober / Janni / Jonat / Kaufmann / Kolberg-Liedtke / Loibl / Lüftner / Lück / von Minckwitz / Möbus / Müller / Mundhenke / Nitz / Schmidt / Schneeweiss / Schütz / Stickeler / Thill / Untch

- **Version 2021:**
  Gerber / Wöckel
Endokrine Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

Indikation

Oxford LoE: 1a  GR: A  AGO: ++

Die endokrin-basierte Therapie ist die erste Therapie-option in der Behandlung des metastasierten hormonrezeptor-positiven (oder -unbekannten) Mammakarzinoms

- Ausnahme: drohender Organausfall
- Cave: Der HR-Status kann sich im Laufe der Erkrankung verändern. Falls möglich, sollte dieser an einer Metastase erneut bestimmt werden.

Vergleich ER/PR und HER2
Metastase vs. Primärtumor (N=5.521)

Metaanalyse basierend auf 39 (überwiegend retrospektiven) Analysen ausschließlich Vergleich Primärtumor – Metastase (keine Lymphknoten):

Gepoolte relative Diskordanz:
- 19.3% (95% CI 1/4 15.8% to 23.4%) für ER
- 30.9% (95% CI 1/4 26.6% to 35.6%) für PR
- 10.3% (95% CI 1/4 7.8% to 13.8%) für HER2

Wechsel der gepoolten Rezeptorexpression von positiv zu negativ
- 22.5% (95% CI = 16.4% to 30.0%) für ER
- 49.4% (95% CI = 40.5% to 58.2%) für PR
- 21.3% (95% CI = 14.3% to 30.5%) für HER2

Wechsel der gepoolten Rezeptorexpression von negativ zu positiv
- 21.5% (95% CI = 18.1% to 25.5%) für ER
- 15.9% (95% CI = 11.3% to 22.0%) für PR
- 9.5% (95% CI = 7.4% to 12.1%) für HER2

Meta-analysis:

Endokrine Resistenz beim metastasierten Mammakarzinom

**Primäre endokrine Resistenz:**
- Rezidiv innerhalb der ersten zwei Jahre unter einer adjuvanten endokrinen Therapie (ETx)
- Progress innerhalb der ersten 6 Monate unter einer laufenden endokrinen first-line-Therapie beim metastasierten Mammakarzinom

**Sekundäre (erworbene) endokrine Resistenz:**
- Rezidiv unter einer adjuvanten ETx, aber erst nach den ersten 2 Jahren oder innerhalb 12 Monate nach abgeschlossener adjuvanter ETx
- Progression ≥ 6 Monate nach Initiierung einer ETx in der metastasierten Situation

International consensus
### Endokrine Therapie der prämenopausalen Patientin mit HER2-negativem, metastasierten Mammakarzinom

<table>
<thead>
<tr>
<th>Therapies</th>
<th>Oxford</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>LoE</td>
</tr>
<tr>
<td>GnRHa + Fulvestrant + CDK4/6i</td>
<td>2b</td>
</tr>
<tr>
<td>GnRHa + AI + Ribociclib</td>
<td>1b</td>
</tr>
<tr>
<td>GnRHa + AI + Palbociclib / Abemaciclib</td>
<td>3b/5</td>
</tr>
<tr>
<td>GnRHa + Tamoxifen + Palbociclib / Abemaciclib</td>
<td>2b</td>
</tr>
<tr>
<td>GnRHa + Tamoxifen</td>
<td>1a</td>
</tr>
<tr>
<td>Tamoxifen</td>
<td>2b</td>
</tr>
<tr>
<td>GnRHa + AI (first + second line)</td>
<td>2b</td>
</tr>
<tr>
<td>GnRHa + Fulvestrant</td>
<td>1b</td>
</tr>
<tr>
<td>Aromataseinhibitoren ohne OFS</td>
<td>3</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**GnRHa plus fulvestrant plus palbociclib**


**GnRHa plus Al plus palbociclib**

1. Layman RM et al. Comparative effectiveness of palbociclib plus letrozole vs. letrozole for metastatic breast cancer in US-real world clinical practises, ESMO 2019, #329P

**GnRHa plus Al/Tamoxifen plus ribociclib**

1. Tripathy D et al. First-line ribociclib vs placebo with goserelin and tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: Results from the randomized phase III MONALEESA-7 trial. SABCS 2017, GS-2

GnRH plus Fulvestrant + Abemaciclib

GnRHa plus tamoxifen (vs. OFS or tam)

Ovarian function suppression (OFS), tamoxifen

GnRHa plus AI (first or second line)
3. Carlson RW, et al. Phase II trial of anastrozole plus goserelin in the treatment of hormone receptor-positive, metastatic carcinoma of

**GnRHa plus fulvestrant**

Fulvestrant 500 mg (vs. anastrozole)

Fulvestrant 500 mg >> 250 mg

Aromatase inhibitors (3rd generation)*
Aromatase inhibitors (3rd generation) (>non-AI)
1. Bonneterre, J, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma Cancer 2001 92

Estrogentherapie nach Aromatase inhibitors / fortgeschrittene MaCa
CDK4/6 metaanalysis


CDK4/6 inhibitor management


**Letrozole and palbociclib (vs. letrozole alone)**

**Fulvestrant 500 mg plus Palbociclib (vs. Fulvestrant alone)**

**Letrozol plus Ribociclib**

**Fulvestrant plus Ribociclib**

**Fulvestrant plus Abemaciclib**

**Non-steroidal AI plus Abemaciclib**

**CDK4/6i metaanalysis**

**CDK4/6i after CDK4/6i**
1. Wander SA, Zangardi M, Niemierko A et a. A multicenter analysis of abemaciclib after progression on palbociclib in patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+)/HER2- metastatic breast cancer (MBC). DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1057, JCO 37
**Exemestane and everolimus (vs. exemestane alone)**


**Tamoxifen and everolimus**


**Fulvestrant and everolimus**

1. Kornblum NS, et al. PrECOG 0102: A randomized, double-blind, phase II trial of fulvestrant plus everolimus or placebo in post-menopausal women with hormone receptor (HR)-positive, HER2-negative metastatic breast cancer (MBC) resistant to aromatase inhibitor (AI) therapy. SABCS 2016,#S1-02

**Letrozole and everolimus**


**Abemaciclib Monotherapy**

Maintenance of bevacizumab plus endocrine therapy

Bevacizumab plus endocrine treatment as first line
### Olaparib


### Talazoparib


Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

HER2-positives und HR-positives metastasiertes Mammakarzinom
Endokrine Therapie des postmenopausalen HER2-positiven, metastasierten Mammakarzinoms

<table>
<thead>
<tr>
<th>Oxford</th>
<th>LoE</th>
<th>GR</th>
<th>AGO</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Anastrozol und Trastuzumab</td>
<td>1b</td>
<td>B</td>
<td>+/-</td>
</tr>
<tr>
<td>Letrozol und Trastuzumab</td>
<td>2b</td>
<td>B</td>
<td>+/-</td>
</tr>
<tr>
<td>Letrozol und Lapatinib</td>
<td>1b</td>
<td>B</td>
<td>+/-</td>
</tr>
<tr>
<td>Fulvestrant und Lapatinib</td>
<td>1b</td>
<td>B</td>
<td>+/-</td>
</tr>
<tr>
<td>Abemaciclib + Fulvestrant und Trastuzumab (nach T-DM1)</td>
<td>2b*</td>
<td>B</td>
<td>+/-</td>
</tr>
<tr>
<td>aromataseinhibitor und Trastuzumab / Pertuzumab*</td>
<td>2b</td>
<td>B</td>
<td>+/-</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Geringe Wirksamkeit einer alleinigen endokrinen Therapie.
Eine Induktions-Chemotherapie zusammen mit einer anti-HER2-Therapie (gefolgt von endokriner plus anti-HER2-Erhaltungstherapie) sollte in Erwägung gezogen werden!

* Studienteilnahme empfohlen

Anastrozole and trastuzumab

Letrozole and trastuzumab

**Letrozole and lapatinib**

**Fulvestrant and lapatinib**

**AI and trastuzumab/pertuzumab**
Abemaciclib plus Fulvestrant plus Trastuzumab

Concomitant endocrine-cytotoxic treatment

Maintenance endocrine therapy after chemotherapy induced response