Endokrine und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms
Endokrine Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

- **Versionen 2002–2017:**
  Albert / Bischoff / Dall / Fersis / Friedrich / Gerber /
  Huober / Janni / Jonat / Kaufmann / Liedtke / Loibl /
  Lück / von Minckwitz / Möbus / Müller / Mundhenke /
  Nitz / Schneeweß / Schütz / Stickeler / Thill

- **Version 2018:**
  Lück / Loibl
Indikation

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

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

- Ausnahme: akute lebensbedrohliche Erkrankung
- Cave: Der HR-Status kann sich im Laufe der Erkrankung verändern. Falls möglich, sollte eine Histologie der neuen Metastase gewonnen werden


Metaanalyse basierend auf 48 (überwiegend retrospektiven) Analysen:

**Gepoolte relative Diskordanz**
- 20% (95%CI 16-35%) für ER
- 33% (95%CI 29-38%) für PR
- 8% (95% CI 6-10%) für HER2

**Wechsel der Rezeptorexpression von positiv zu negativ und von negativ zu positiv**
- 4% and 14% für ER
- 46% and 15% für PR
- 13% and 5% für HER2

8. Thompson AM, Jordan LB, Quinlan P, et al; Breast Recurrence in Tissues Study Group. Prospective comparison of switches in biomarker status between primary and


Endokrine Therapie
Allgemeine Überlegungen

- Therapieentscheidungen aller Behandlungslinien sollten die Vortherapien, Alter und Komorbiditäten sowie den jeweiligen Zulassungsstatus berücksichtigen.

Endokrine Therapie der prämenopausalen Patientin mit HER2-negativem metastasiertem Mammakarzinom

- GnRH-A + Fulvestrant + Palbociclib
- GnRH-A + AI + Palbociclib\* 
- GnRH-A + AI/Tamoxifen + Ribociclib
- GnRH-A + Fulvestrant + Abemaciclib
- GnRH-A + Tamoxifen (vs. OFS od. Tam)
- Unterdrückung der Ovarialfunktion (OFS)
- Tamoxifen
- GnRH-A + AI (first + second line)
- GnRH-A + Fulvestrant
- Aromataseinhibitoren ohne OFS

<table>
<thead>
<tr>
<th>Oxford LoE</th>
<th>GR</th>
<th>AGO</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>2b</td>
<td>B</td>
<td>++</td>
</tr>
<tr>
<td>5</td>
<td>D</td>
<td>++</td>
</tr>
<tr>
<td>1b*</td>
<td>B</td>
<td>++</td>
</tr>
<tr>
<td>2b</td>
<td>B</td>
<td>+</td>
</tr>
<tr>
<td>1a</td>
<td>A</td>
<td>++</td>
</tr>
<tr>
<td>2b</td>
<td>B</td>
<td>+</td>
</tr>
<tr>
<td>2b</td>
<td>B</td>
<td>+</td>
</tr>
<tr>
<td>2b</td>
<td>B</td>
<td>+</td>
</tr>
<tr>
<td>1b</td>
<td>B</td>
<td>+</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>D</td>
<td>-</td>
</tr>
</tbody>
</table>

\* Extrapoliert aus Daten postmenopausaler Patientinnen (mit AI)

GnRHa plus fulvestrant plus palbociclib

GnRHa plus AI/Tamoxifen plus ribociclib
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

GnRHa plus tamoxifen (vs. OFS or tam)
Ovarian function suppression (OFS), tamoxifen


GnRHa plus AI (first or second line)


GnRHa plus fulvestrant


Fulvestrant 500 mg (vs. anastrozole)

Fulvestrant 500 mg >> 250 mg

Aromatase inhibitors (3rd generation)*

---

* 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 AI eingesetzt werden.
Aromatase inhibitors (3rd generation) (>non-Al)

1. Bonneterre, J, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma Cancer 2001; 92.


Endokrin-basierte Therapie der postmenopausalen Patientin mit HER2-negativem metastasiertem Mammakarzinom

- **Letrozol** + Palbociclib
- **Fulvestrant** + Palbociclib
- **Letrozol** + Ribociclib
- **Letrozol** /Anastrozol+ Abemaciclib
- **Fulvestrant** + Abemaciclib
- Abemaciclib Monotherapie
- Exemestan + Everolimus
- Tamoxifen + Everolimus
- **Letrozol** + Everolimus
- Fulvestrant + Everolimus
- CDK4/6i beyond progression

**Oxford**

<table>
<thead>
<tr>
<th>LoE</th>
<th>GR</th>
<th>AGO</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1b</td>
<td>B</td>
<td>++</td>
</tr>
<tr>
<td>1b</td>
<td>B</td>
<td>++</td>
</tr>
<tr>
<td>1b</td>
<td>B</td>
<td>++</td>
</tr>
<tr>
<td>1b</td>
<td>B</td>
<td>+</td>
</tr>
<tr>
<td>1b</td>
<td>B</td>
<td>+</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>C</td>
<td>+/-</td>
</tr>
<tr>
<td>1b</td>
<td>A</td>
<td>+</td>
</tr>
<tr>
<td>2b</td>
<td>B</td>
<td>+</td>
</tr>
<tr>
<td>2b</td>
<td>B</td>
<td>+/-</td>
</tr>
<tr>
<td>2b#</td>
<td>B</td>
<td>+</td>
</tr>
<tr>
<td>5</td>
<td>D</td>
<td>-</td>
</tr>
</tbody>
</table>

* Daten können auf andere Als extrapoliert werden

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


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


**Letrozol plus Ribociclib**


**Fulvestrant plus Abemaciclib**

Non-steroidal AI plus Abemaciclib


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 Monotherapie

Maintenance of bevacizumab plus endocrine therapy


Bevacizumab plus endocrine treatment as first line


Olaprib

HER2-positives und HR-positives metastasiertes Mammakarzinom
Endokrine Therapie der postmenopausalen HER2-positiven metastasierten Mammakarzinompatientin

### Anastrozol und Trastuzumab

### Letrozol und Trastuzumab

### Letrozol und Lapatinib

### Fulvestrant und Lapatinib

### Aromataseinhibitor und Trastuzumab / Pertuzumab*
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**


2. Giordano SH, et al. American Society of Clinical Oncology. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast...


Letrozole and lapatinib


Fulvestrant and lapatinib

AI and trastuzumab/pertuzumab
1. Arpino G, et al. A randomized, two-arm, open-label, multicenter phase II trial assessing the efficacy and safety of pertuzumab given in combination with trastuzumab plus an aromatase inhibitor in first-line patients with HER2-positive and hormone receptor-positive metastatic or locally advanced breast cancer. SABCS 2016, #S3-04
Concomitant endocrine-cytotoxic treatment


Maintenance endocrine therapy after chemotherapy induced response
