

Aktuelle Strategien beim fortgeschrittenen Mammakarzinom

A. Droste, M. Schmidt

Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit, Universitätsmedizin Mainz

Beim Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs haben sich CDK4/6- und PARP-Inhibitoren etabliert. In der Zweitlinie des HER2-positiven sowie HER2-low-Tumors liefern Antikörper-Wirkstoff-Konjugate überzeugende Resultate. Große Fortschritte ergaben sich auch beim triple-negativen Mammakarzinom. Ein Überblick über die aktuelle Studienlage.

Jedes Jahr erkranken ca. 70.000 Frauen in Deutschland an Brustkrebs und bei jeder 8. Frau wird im Laufe ihres Lebens diese maligne Erkrankung diagnostiziert [1]. Zur Sicherung der Diagnose sollte stets zunächst eine histologische Sicherung angestrebt werden. Besteht bei Erstdiagnose der klinische Verdacht auf eine bereits vorliegende Metastasierung oder zeigt sich in der histologischen Aufarbeitung der Gewebeprobe eine ungünstige Tumorbiologie und/oder Tumorgroße, ist ein bildgebendes Staging (CT Thorax-Abdomen und Skelettszintigrafie) indiziert [2].

Bei einer sekundären Metastasierung oder Progression einer metastasierten Erkrankung kann es sinnvoll sein, eine erneute histologische Sicherung der Metastase anzustreben, da sich die Tumorbiologie im Krankheitsverlauf verändern kann [3]. Dies ist besonders relevant, da die Tumorbiologie inklusive des immunhistochemischen Profils neben Patientinnen-bezogenen Faktoren und dem TNM-Stadium des Tumors elementar für die richtige Behandlung der Patientin ist.

Vordergründig ist hier neben anderen Faktoren das Vorliegen oder Fehlen von Hormonrezeptoren und der „Human Epidermal growth factor Receptor 2“ (HER2)-Status.

Im Folgenden wird ein Überblick über die aktuellen Therapiestrategien beim fortgeschrittenen Mammakarzinom gegeben.

Therapiestrategien und Neues beim fortgeschrittenen, HR-positiven Mammakarzinom

Bei Erstdiagnose eines fortgeschrittenen Hormonrezeptor(HR)-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms ist die endokrin-basierte Kombinationstherapie aus einem CDK4/6-Inhibitor in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor oder eine leitliniengerechte Fulvestrant-Erstlinientherapie [2].

Im Jahr 2016 wurde Palbociclib als erster CDK4/6-Inhibitor in Europa zugelassen. Mittlerweile stehen in Deutschland die drei oralen CDK4/6-Inhibitoren Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib zur Behandlung des fortgeschrittenen HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms zur Verfügung. Bei prämenopausalen Patientinnen ist die Kombination mit einem „Gonadotropin-Releasing-Hormon“ (GnRH)-Analogon zur Ausschaltung der ovariellen Funktion oder die chirurgische bilaterale Ovariectomie indiziert.

Eine aktuelle Metaanalyse, die u. a. die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studien **MONARCH**, **MONALEESA** und **PALOMA** berücksichtigt, zeigte einen signifikanten

Vorteil im Gesamtüberleben (Hazard Ratio [HR] 1,33; $p < 0,001$) und auch im progressionsfreien Überleben (HR 1,84; $p < 0,001$), wenn zur rein endokrinen Therapie ein CDK4/6-Inhibitor hinzugenommen wurde [4–10].

Auf der anderen Seite zeigte sich eine signifikant höhere Inzidenz unerwünschter Ereignisse durch die Hinzunahme von CDK4/6-Inhibitoren zur endokrinen Therapie. Die häufigste höhergradige Nebenwirkung (Grad 3 und 4) ist die Neutropenie (HR 57,05; $p < 0,001$) [4]. Des Weiteren waren häufig eine Leukopenie (HR 36,36; $p < 0,001$) und das Auftreten von Diarrhoe (HR 4,97; $p < 0,001$) zu beobachten [4]. Aufgrund der Veränderungen des Blutbildes sind zu Therapiebeginn zweiwöchentliche Laborkontrollen angezeigt.

Wenn Patientinnen in der Erstlinientherapie keinen CDK4/6-Inhibitor erhalten haben, sollte dieser in der nächsten endokrin-basierten Therapielinie eingesetzt werden [2]. Daten, die dies bekräftigen, stammen aus den Studien **MONARCH 2**, **PALOMA-3** und **MONALEESA-3** [8, 11, 12]. Nach einer antihormonellen Kombinationstherapie aus einem CDK4/6-Inhibitor und einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor kann eine Folgetherapie mit Exemestan und Everolimus, einem