

Therapie des metastasierten HR-pos./HER2-neg. Mammakarzinoms

J. Huober
Univ.-Frauenklinik Ulm

Comprehensive Cancer Center  Ulm
Tumorzentrum Alb-Allgäu-Bodensee

Onkologisches Spitzenzentrum -
Ausgezeichnet und gefördert durch

 **Deutsche Krebshilfe**
HELLEN. FORSCHEN. INFORMIEREN.

Conflict of interest

Forschungsunterstützung:

Celgene, Novartis, Hexal

Vortragstätigkeit:

Lilly, Novartis, Roche, Pfizer, AstraZeneca, MSD, Celgene; Eisai, Abbvie

Beratertätigkeit:

Lilly, Novartis, Roche, Pfizer, Hexal, AstraZeneca, MSD, Celgene, Abbvie

Travel expenses:

Roche, Pfizer, Novartis, Celgene, Daiichi

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 eine Histologie aus einer der neuen Metastasen gewonnen werden**

First line Therapie endokrin

		CB (%)	TTP (mo)
Ellis et al. 2001*	Tam (n = 454)	38	6,0
	Let (n = 453)	49	9.4
			HR = 0,7 p = 0,001
Robertson et al. 2016 **	Ana (n = 232)	74,1	13,8
	Ful (n = 230)	78,3	16,6
			HR = 0,79# p = 0,048

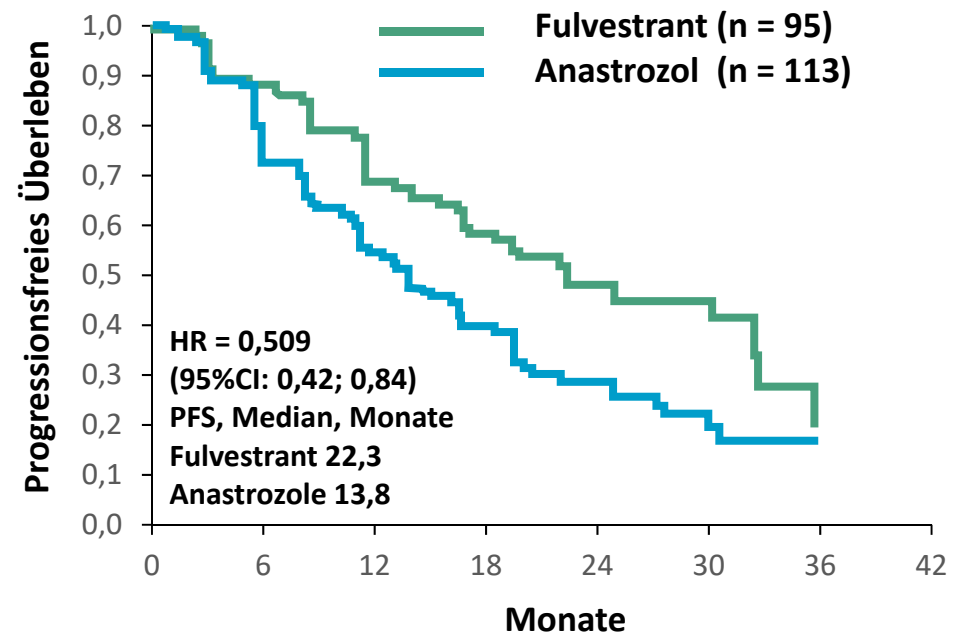
* 80% keine endokrine Vortherapie

** 75% keine endokrine Vortherapie

ohne viszerale Metastasen HR = 0,59

Adaptiert nach Ellis et al. JCO 2001; Robertson et al. Lancet 2016

Ohne viszerale Erkrankung



Endokrine Resistenz - de novo und erworben

- **Alterationen von Zellklus Checkpoints**

- **CDK4/6 Inhibitoren**

- **PI3K/AKT/mTOR Weg**

- mTOR Inhibitoren

- PI3K Inhibitoren

- AKT Inhibitoren

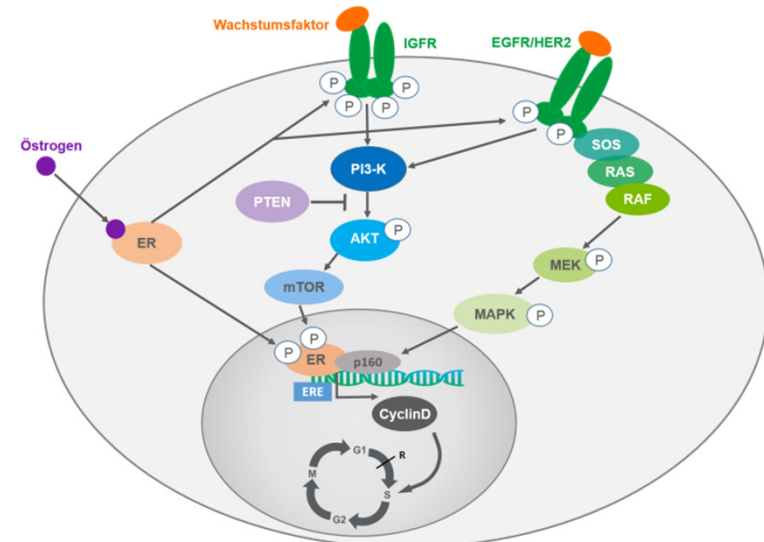
- **Cross-talk**

- Wachstumsfaktorrezeptoren

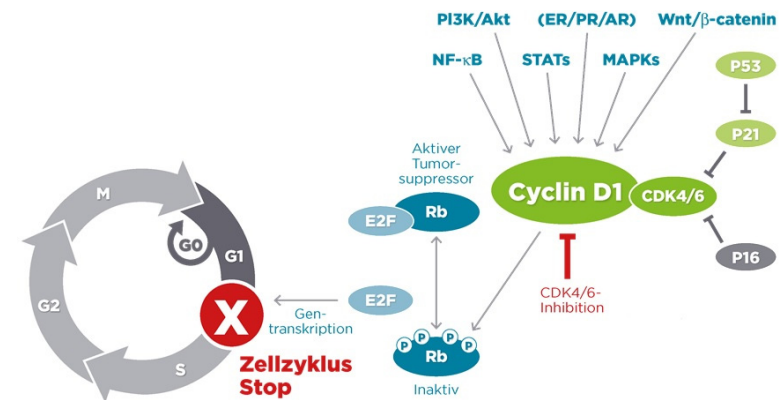
- HER2 Signalweg

- **ESR1 Mutationen**

- SERDs



Adaptiert nach 1. Johnston SRD Clin Cancer Res. 2010;16:1979–1987. / 2. Yamamoto-Ibusuki M et al. BMC Med. 2015;13:137.



AR: Androgenrezeptor; ER: Östrogenrezeptor; MAPK: Mitogen-aktivierte Proteinkinase; NF-κB: nuclear factor „kappa-light-chain-enhancer“ of activated B-cells; PR: Progesteronrezeptor; R: Restriktionspunkt; STAT: Signal transducer and activator of transcription Adaptiert nach Lange CA, Yee D. Endocr Relat Cancer 2011;18(4):C19–24.

Studien - CDK4/6 Inhibitoren 1st line

Studie	Vorthherapie	Anzahl	Therapie	PFS	OS
Paloma 2	1-st line Nur adjuvant	666	LET LET + Palbociclib	14,5 24,8 HR 0,58	-
Monaleesa 2	1-st line Nur adjuvant	668	LET LET + Ribociclib	14,7 25,3 HR 0,55	-
Monarch 3	1-st line Nur adjuvant	493	LET/Ana LET/Ana + Abemaciclib	14,7 28,1 HR 0,54	-

Goetz MP, Huober J et al. Abemaciclib as Initial therapy for advanced breast cancer. J Clin Oncol. 2017;35(32):3638-3646

Finn RS et al Palbociclib and Letrozole in advanced breast cancer N Engl J Med. 2016;375(20):1925-1936.

Hortobagyi GN, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer N Engl J Med. 2016 ;375(18):1738-174

Studien - CDK4/6 Inhibitoren 1st/2nd line

Studie	Vorthera- pi- e	Anzahl	Therapie	PFS	OS
Paloma 3 ^{1,2} *Sensitivität zu früherer endokriner Therapie	Nach AI 1-st / 2nd / X	521	Fulv Fulv + Palbociclib	3,8 9.2 HR 0,43	28 34.9 HR 0.81 P= 0,09 29.7* 39.7 HR 0.72
Monarch 2 ^{3,4}	Nach AI 1-st / 2nd	669	Fulv Fulv + Abemaciclib	9,3 16,4 HR 0,55	37,2 46,7 HR 0.75 P= 0,013
Monaleesa 3 ^{5,6}	Nach AI 1-st / 2nd	726	Fulv Fulv + Ribociclib	12.8 / 20.6 HR 0.59 19,2 / 33,6 HR 0,55 9.1 / 14.6 HR 0,56	40 NR HR 0.72 P= 0,0045

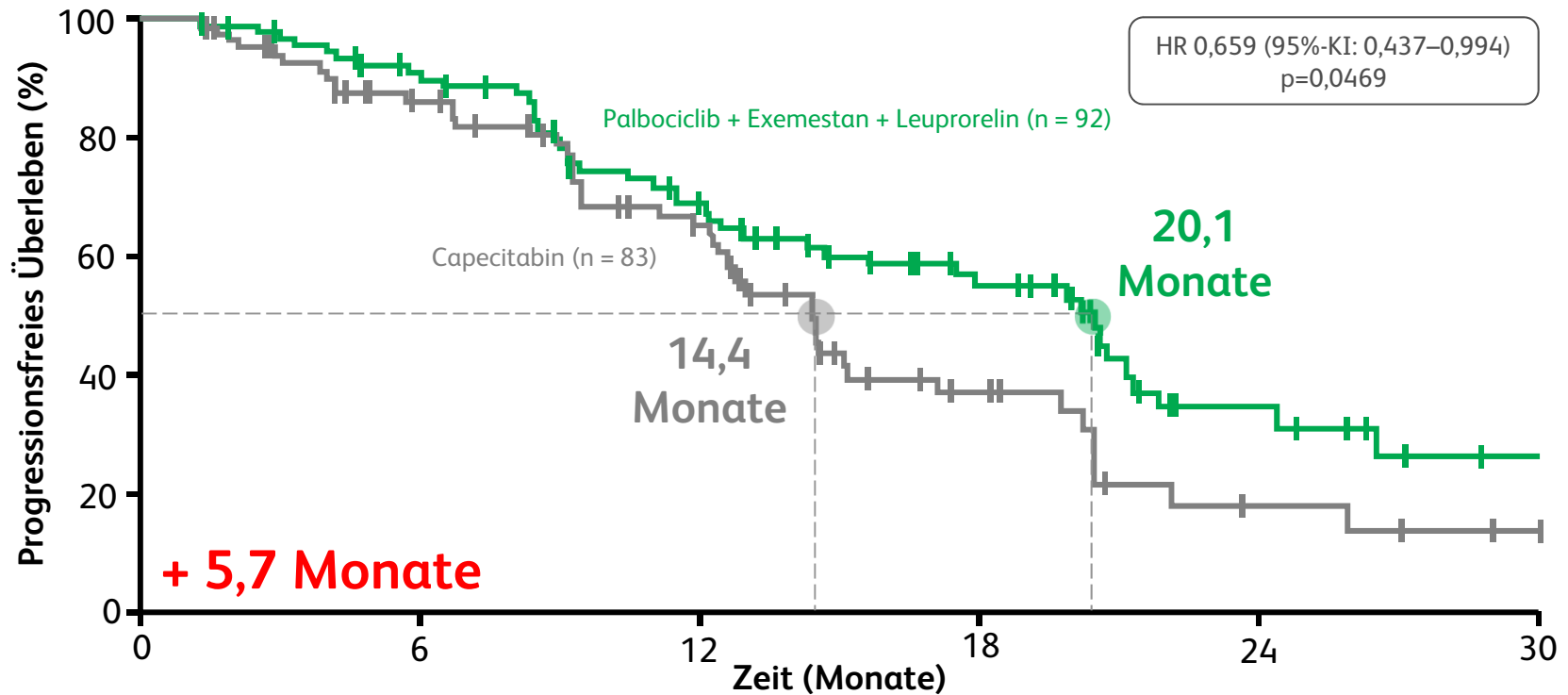
¹⁾ Turner et al, NEJM 2015;373:209-19; ²⁾ Turner et al., NEJM 2018;379(20):1926-1936; ³⁾ Sledge et al JCO 2017;35:2875-84; ⁴⁾ Sledge et al, JAMA Oncol.. 2020; 6(1): 116–124. ⁵⁾ Slamon et al., JCO 2018;36(24):2465-2472. ⁶⁾ Slamon et al. NEJM 2020;382(6):514-524

Studien - CDK4/6 Inhibitoren 1st/2nd line

Studie	Vortherapie	Anzahl	Therapie	PFS	OS
Paloma 3 ^{1,2} *Sensitivität zu früherer endokriner Therapie	Nach AI 1-st / 2nd / X		Monaleesa 7 ⁷ (Prämenopausal, 1st line) ET vs ET + Ribociclib (ET: OFS+ TAM/AI) OS: 40,9 Mo vs not reached (HR 0,71, p=0.009)		39,7 HR 0.72
Monarch 2 ^{3,4}	Nach AI 1-st / 2nd	669	Fulv Fulv + Abemaciclib	9,3 16,4 HR 0,55	37,2 46,7 HR 0.75 P= 0,013
Monaleesa 3 ^{5,6}	Nach AI 1-st / 2nd	726	Fulv Fulv + Ribociclib	12.8 / 20.6 HR 0.59 19,2 / 33,6 HR 0,55 9.1 / 14.6 HR 0,56	40 NR HR 0.72 P= 0,0045

¹⁾ Turner et al, NEJM 2015;373:209-19; ²⁾ Turner et al., NEJM 2018;379(20):1926-1936; ³⁾ Sledge et al JCO 2017;35:2875-84; ⁴⁾ Sledge et al, JAMA Oncol.. 2020; 6(1): 116–124. ⁵⁾ Slamon et al., JCO 2018;36(24):2465-2472. ⁶⁾ Slamon et al. NEJM 2020;382(6):514-524

Prämenopausal MBC (Young-Pearl Studie) Endokrin + Palbociclib vs Capecitabine



PAL + EXE + LEU92	89	85	82	74	59	49	38	28	16	10	5	2
Capecitabin	83	81	73	61	52	40	20	14	6	4	2	1

ORR 37% vs 35 %, CBR 80% vs 70%, jeweils n.s.

Medianes Follow-Up: 17 Monate; Datenschnitt: 1. Februar 2019; EXE: Exemestan; LEU: Leuprorelin; PAL: Palbociclib;

Adaptiert nach Park HY et al. ASCO Annual Meeting 2019; #1007.

Studien mit mTOR-Inhibitoren

Studie	Setting	Vorbehandlung	Anzahl Pat	Therapie	PFS (Monate)	OR (%)	CB (%)
TamRad	Metastasiert Phase 2	Resistenz auf AI	111	Tam Tam+Eve	4,5 8,6	13 14	42 61
Bolero 2	Metastasiert Phase 3	Resistenz auf nicht steroidalen AI	724	Exe Exe+Eve	2,8 6,9 P< 0,001	0,4 9,5 P< 0,001	
PreCOG	Metastasiert Phase 2	PD unter / nach AI	131	Fulv Fulv+Eve	5,1 10,4 P=0,02	-	-

Zusätzliche NW:

Stomatitis, Pneumonitis, Fatigue, Hyperglykämien, Thrombozytopenien, Exantheme

PI3K Inhibitoren - Solarstudie

Ful+Plazebo vs Ful + Alpelisib

(Progression nach/unter AI)

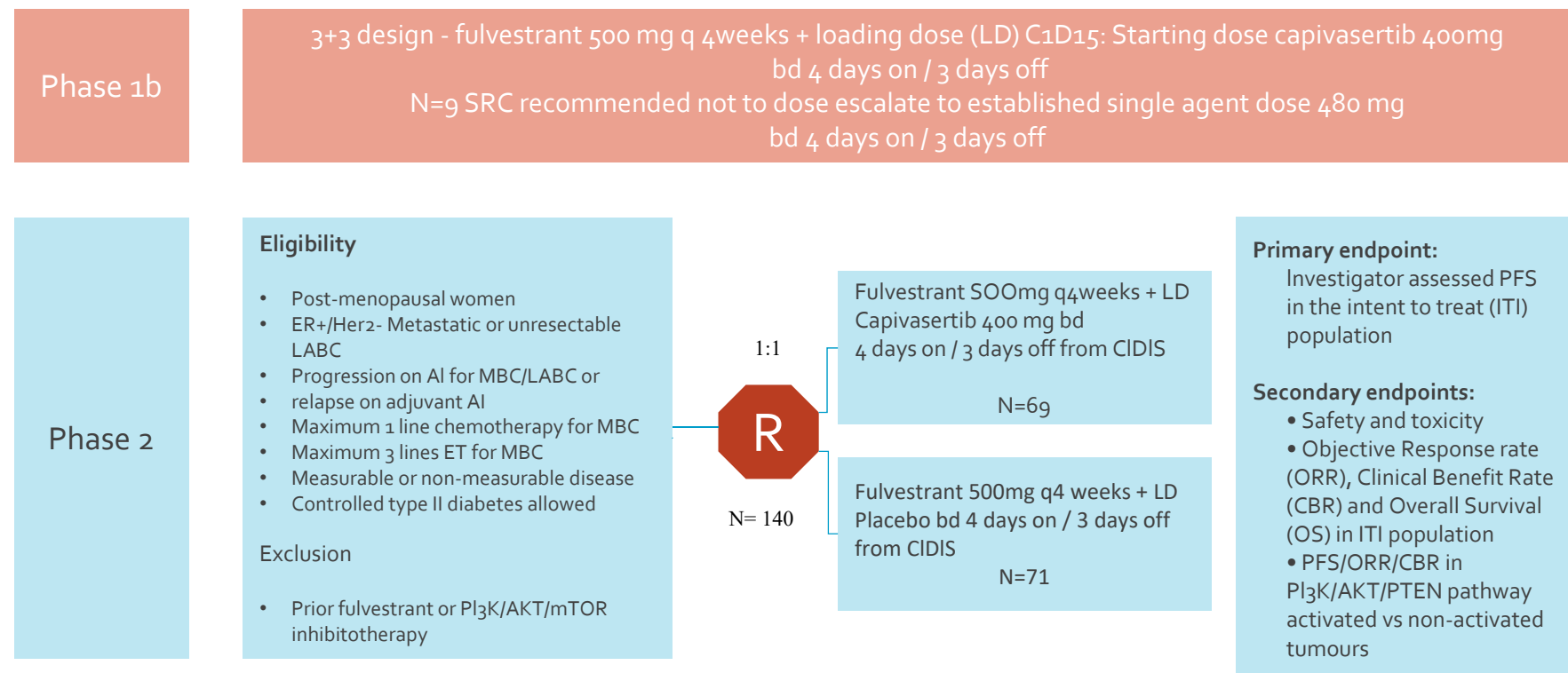
	PFS non mt (n= 231) (Mo)	PFS mt (n= 341) (Mo)		PFS mt Tumor (n=341) (Mo)	PFS mt cDNA (n=186) (Mo)		PFS mt nach CDK 4/6 (n=20)	PFS mt ohne CDK 4/6 (n=321)
Fulv + Plazebo	5.6	5.7		5.7	3.7		1.8	6.8
Fulv + Alpelisib	7.4 (HR 0.85) ns	11.0 (HR 0.65) sig		11.0 (HR 0.65)	10.9 (HR 0.55)		5.5 (HR 0.48)	11.0 (HR 0.67)

~ 70% der Pat: Rezidiv unter endokrin adjuvant und zumindest Therapie für 24 Mo;
Rezidiv innerhalb 12 Mo nach Ende adjuvant endokrin oder zumindest 6 Mo Therapie bei MBC

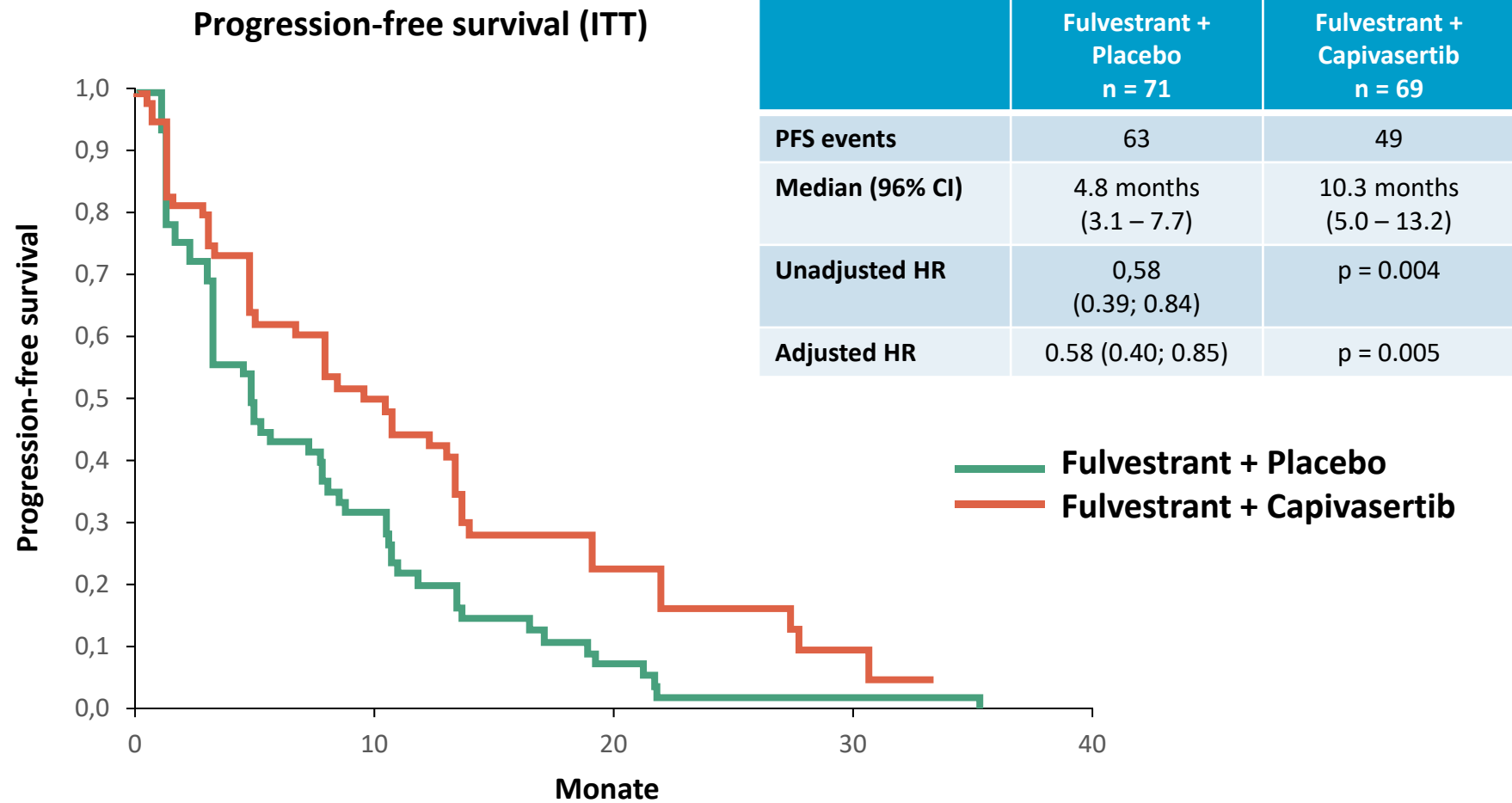
AKT-Inhibitor - Phase 2 Studie

Ful+Plazebo vs Ful + Capivasertib (Progression unter AI adjuvant oder MBC)

FAKTION Trial design



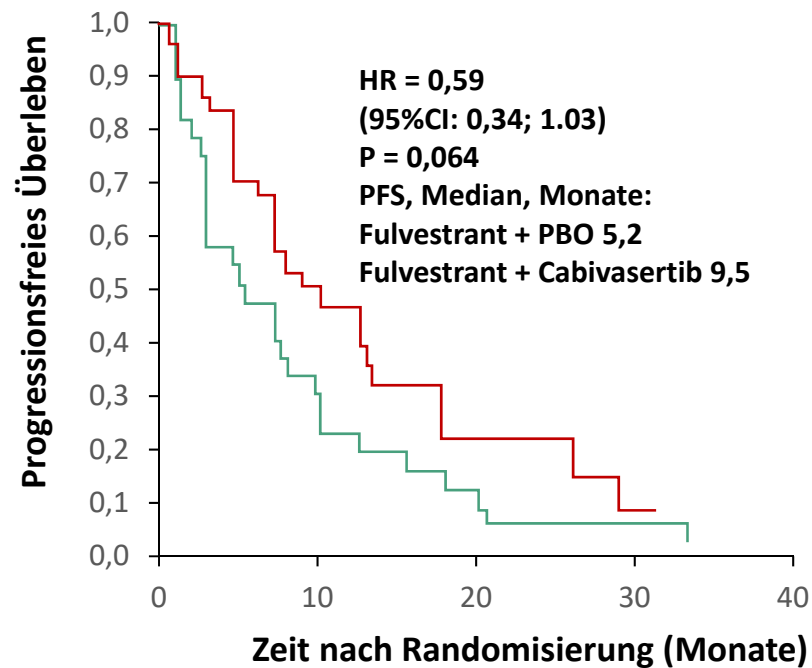
Ful + Placebo versus Ful + Capivasertib



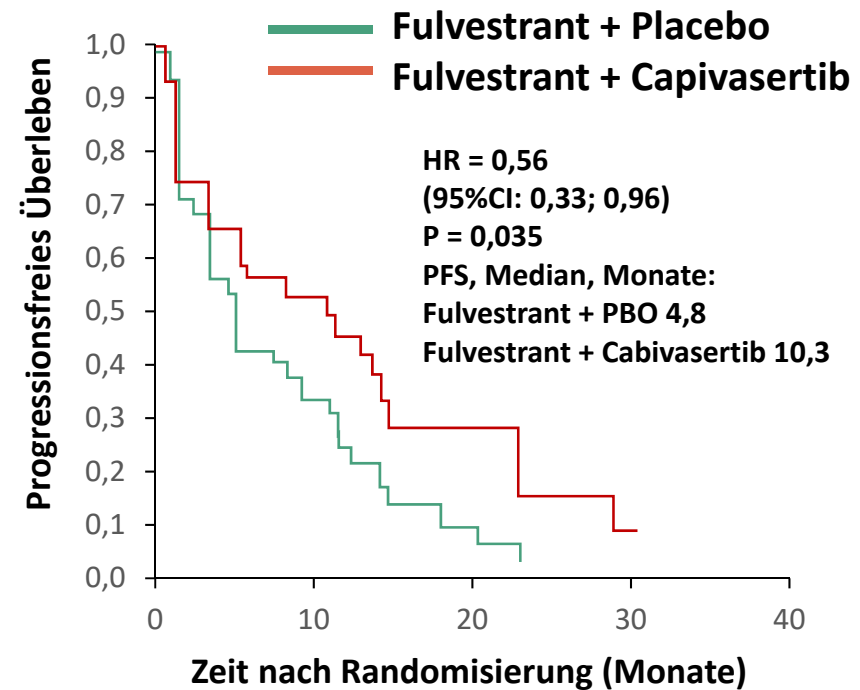
Ful + Plazebo versus Ful + Capivasertib

Progression-free survival by PI3K/AKT/PTEN pathway activation status

Activated (n = 59)



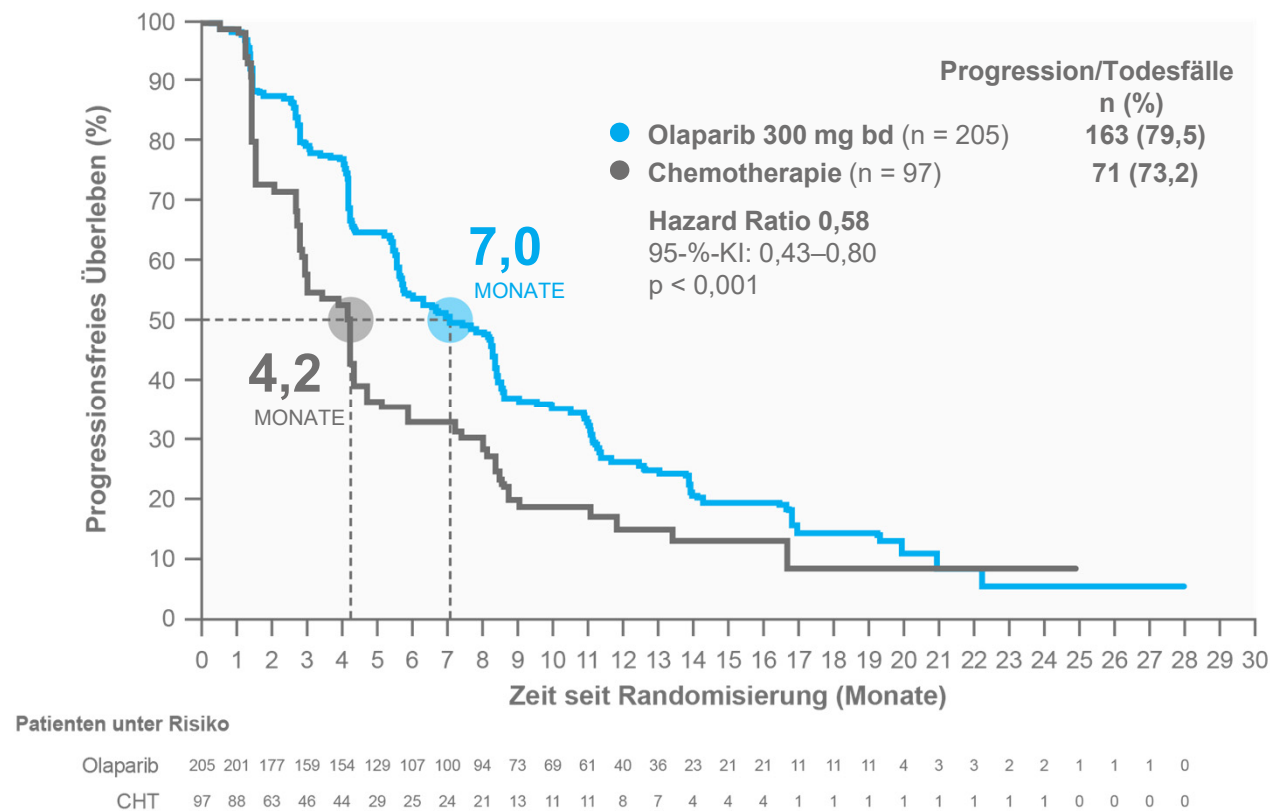
Non-activated (n = 81)



PARP-Inhibitoren -MBC und BRCAm

OlympiaD Studie – Olaparib vs Chemotherapie

Primärer Endpunkt: progressionsfreies Überleben (BICR)



PARP-Inhibitoren -MBC und BRCAm

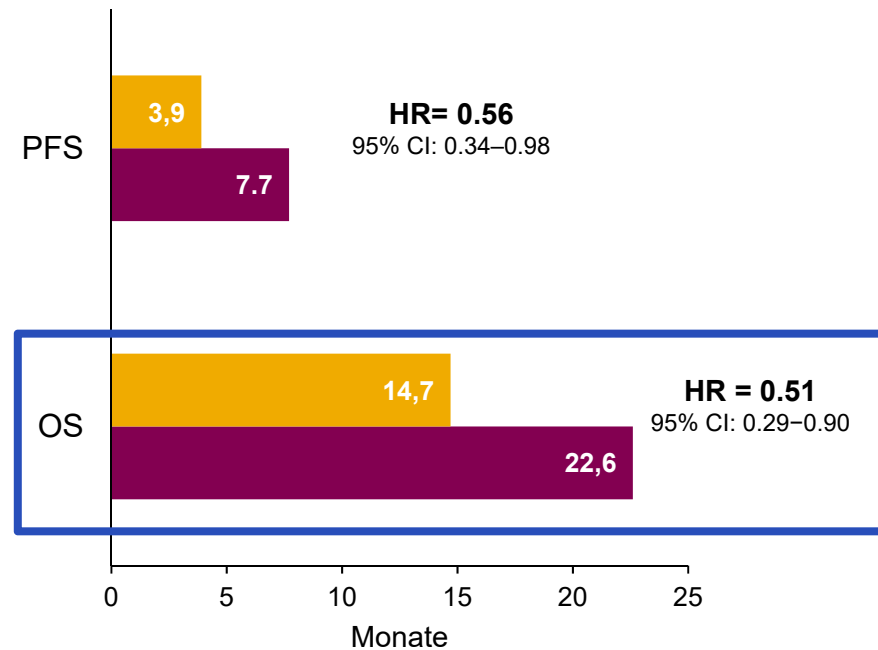
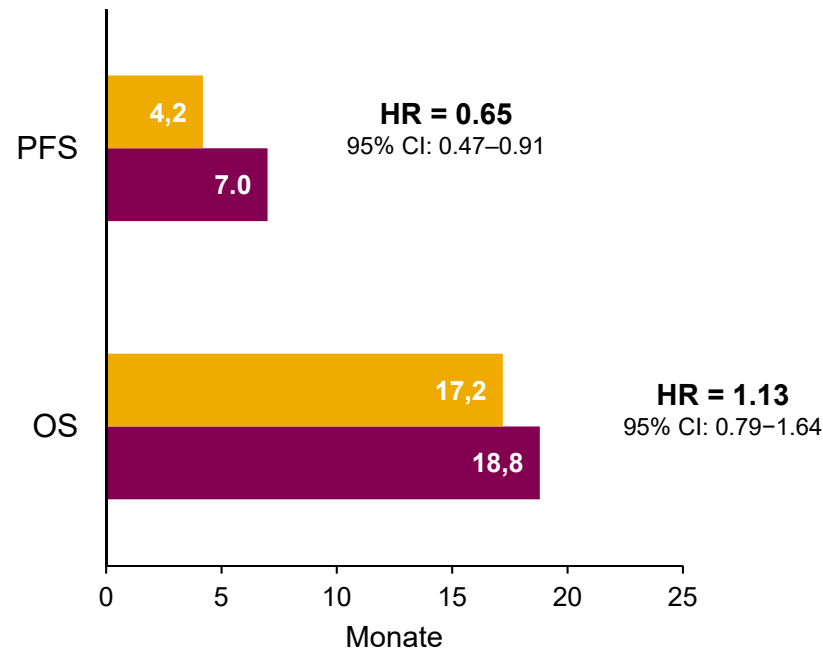
OlympiaD Studie – Olaparib vs Chemotherapie

Vorangegangene
Chemotherapie für
mBC

	Olaparib N=117*	TPC N=49*
ORR, %	58.1	34.7

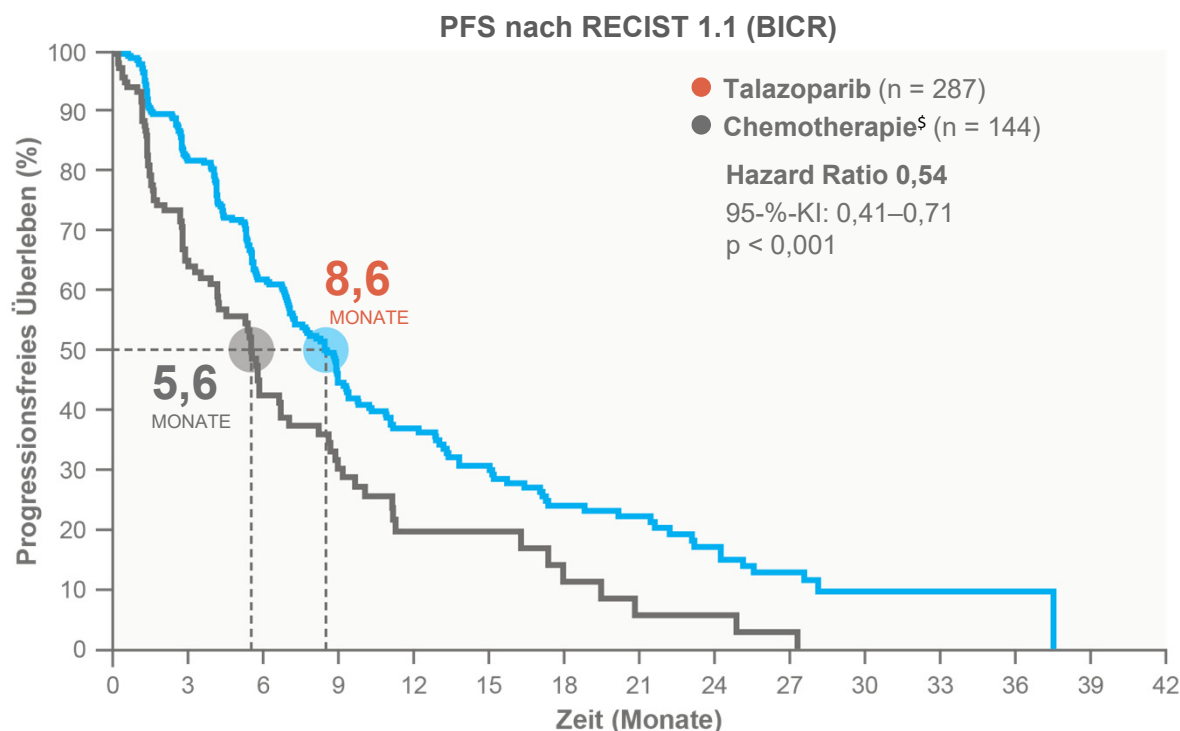
Keine vorangegangene
Chemotherapie für mBC

	Olaparib N=50*	TPC N=17*
ORR, %	64.0	11.8



PARP-Inhibitoren -MBC und BRCAm

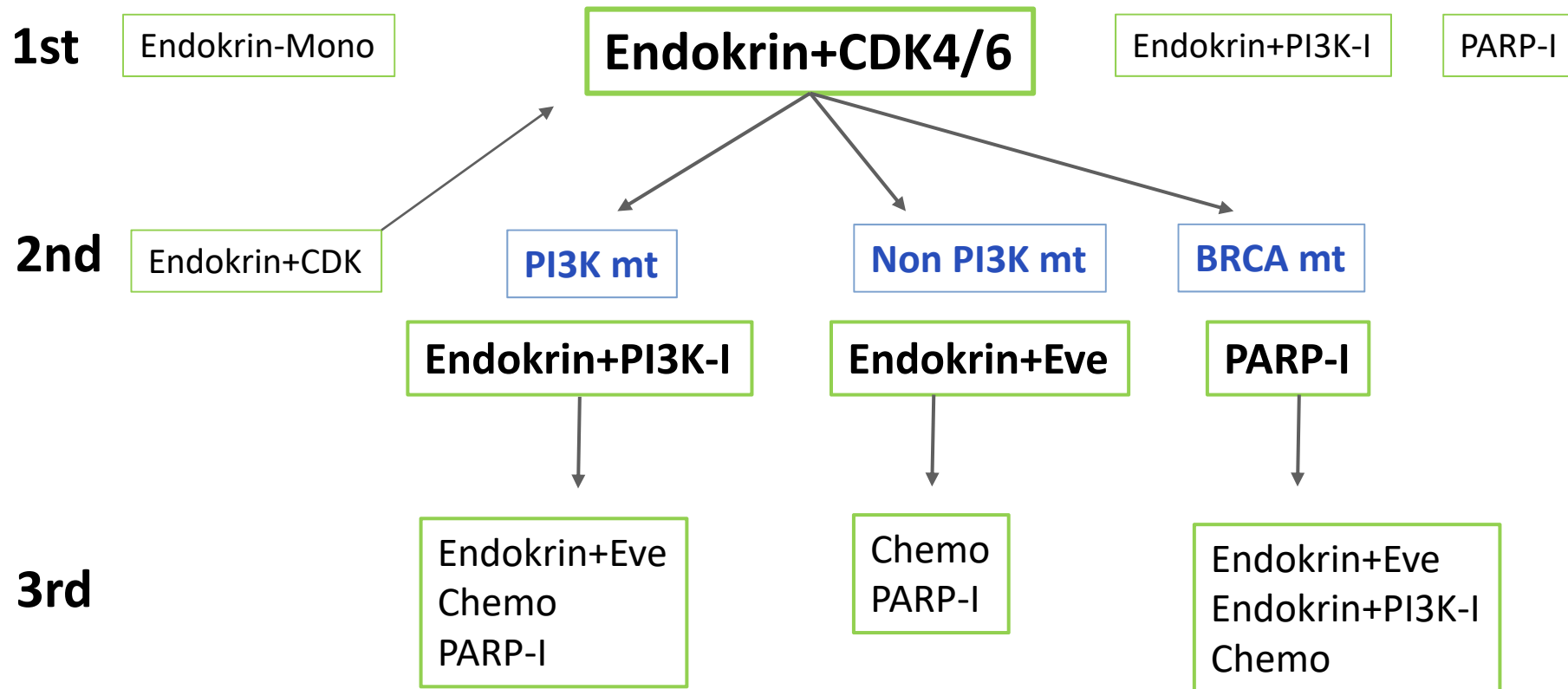
Embraca Studie – Talazoparib vs Chemotherapie



§ Die Behandlungsentscheidung des Arztes muss vor der Randomisierung getroffen werden. Behandlung erfolgte in Standarddosierung gemäß Fachinformation und lokaler Praxis. / BICR = Blinded Independent Central Review; PFS = progressionsfreies Überleben; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors. Adaptiert nach 1. Litton JK et al. SABCS 2017; #G56-07. / 2. Litton JK et al. N Engl J Med. 2018;379(8):753–763.

MBC - Therapiealgorithmus

Rezidiv unter/nach adjuvanter endokriner Therapie



Neue Substanzen: Capivasertib, Sacituzumab-Govitecan ???