

Backgrounder

Therapie des Hormonrezeptor-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativen, fortgeschrittenen Mammakarzinoms

Indikation auf einen Blick

Brustkrebs ist die mit Abstand häufigste Krebserkrankung bei Frauen; etwa jede achte ist im Laufe ihres Lebens davon betroffen.¹ Das Mammakarzinom bildet mit 18,5 % nach wie vor auch den größten Anteil tumorbedingter Sterbefälle bei Frauen in Deutschland.¹ Erste Therapieoption in der Behandlung des metastasierten hormonrezeptor-positiven (oder - unbekannt) Mammakarzinoms ist die endokrin-basierte Therapie.² Jedoch sprechen nicht alle Patientinnen auf eine initiale endokrine Monotherapie an.³ Vor diesem Hintergrund hat sich in den vergangenen Jahren die Kombination mit einem CDK-4/6 Inhibitor als zielgerichteter Therapie zu einem Therapiestandard entwickelt.^{2,3}

Fortschritte in Früherkennung und Therapie

Viele Karzinome werden dank besserer bildgebender Verfahren sowie Screening-Programmen inzwischen in früheren Stadien entdeckt: 2020 in den USA publizierte Daten zeigen bei 65 % der Brustkrebsfälle eine Diagnose im lokalisierten Stadium (ohne Lymphknotenbeteiligung oder Ausbreitung in brustfremdes Gewebe) mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 99 % (UICC^a-Stadien 0-I).⁴ Hatte das Mammakarzinom bereits in Gewebe oder Lymphknoten der Achselhöhle gestreut (regionales Stadium; UICC-Stadien II-III), war die 5-Jahres-Überlebensrate 87 % sowie bei Ausbreitung in schlüsselbeinnahe oder weiter entfernte Lymphknoten oder Organe nur noch 32 % (UICC-Stadium IV).⁵

Das Robert Koch-Institut beschreibt den Anteil der Ausdehnung des Primärtumors gemäß TNM-Klassifikation bei Erstdiagnose für Frauen wie folgt¹:

- T1 (Ausdehnung < 2 cm): 40 %
- T2 (Ausdehnung > 2 cm bis < 5 cm): 41 %
- T3 (Ausdehnung > 5 cm bis < 10 cm): 10 %
- T4 (in Brustwand oder Haut gewachsen): 9 %

Bei 6 % der Patientinnen ist der Brustkrebs bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose fernmetastasiert (UICC-Stadium IV).⁵ Doch auch in der (neo)adjuvanten Behandlung von Tumoren ohne Fernmetastasierung (UICC-Stadien 0-III) treten trotz therapeutischer Fortschritte bei etwa 20 % der Frauen im weiteren Krankheitsverlauf Fernmetastasen auf.^{6,7}

Therapie des HR+ Mammakarzinoms in der fortgeschrittenen Situation

Bis zu 75 % der Mammakarzinome gelten aufgrund nachgewiesener Östrogen- oder Progesteron-Rezeptoren als HR+.⁸ In ca. 80 % der Fälle ist das Mammakarzinom HER2-negativ, d.h. HER2 wird nicht überexprimiert.^{9,10} Für Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom und positivem Hormonrezeptorstatus stellt die endokrin-basierte

^a UICC: Union Internationale Contre le Cancer

Kombinationstherapie in Kombination mit einem CDK^b4/6 Inhibitor in der Regel den ersten Therapieschritt dar. Auch bei Gefährdung von Organfunktionen durch eine hohe Tumorlast/ eine ausgeprägte Metastasierung werden CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit Aromataseinhibitoren oder Fulvestrant als Behandlungsoption alternativ zu einer Chemotherapie empfohlen.^{2,11}

Bei prämenopausalen Patientinnen wird zusätzlich ein GnRH^c-Agonist gegeben.² Die endokrin-basierte Kombinationstherapie wird in der Regel bis zur Progression fortgeführt, sofern ein Therapiewechsel beispielsweise aufgrund von Nebenwirkungen nicht nötig wird.¹¹ Eine Chemotherapie wird beim metastasierten Mammakarzinom im fortgeschrittenen Stadium aufgrund von Nebenwirkungen in der Regel so lange wie möglich hinausgezögert.¹¹ Neben der endokrin-basierten Kombinationstherapie nennen die aktuellen Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie auch die endokrine Monotherapie (mit zusätzlicher Gabe eines GnRH-Agonisten bei prämenopausalen Patientinnen) als mögliche Option.²

Endokrin-basierte CDK4/6-Inhibition mit Ribociclib zeigt signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens (OS^d)

Seit August 2017 ist Ribociclib (LEE011, Kisqali[®]) in der Europäischen Union (EU) in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor (NSAI) zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR+/HER2-, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom als initiale endokrinbasierte Therapie zugelassen.¹² Seit Dezember 2018 darf Ribociclib in der EU zur Behandlung von Frauen mit HR+/HER2-, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromataseinhibitor oder Fulvestrant als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie eingesetzt werden.¹³ Bei prä- oder perimenopausalen Frauen mit HR+/HER2-, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom sollte die endokrine Therapie dabei mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.¹³ Ribociclib^e ist mit mehr als 1.500 eingeschlossenen Erstlinien-Patientinnen in drei randomisiert-kontrollierten Phase-III-Studien ein CDK4/6-Inhibitor mit einer umfangreichen Datenbasis für die Erstlinientherapie.^{13,14,15}

In jeder dieser Studien hatte sich die endokrinbasierte Kombinationstherapie mit Ribociclib gegenüber dem jeweiligen Kontrollarm mit Blick auf das PFS^f (primärer Endpunkt) als vorteilhaft erwiesen.^{14,15,16,17}

Weitere Informationen zum Einsatz von Ribociclib beim fortgeschrittenen HR+/HER2-Brustkrebs finden Sie auch im Factsheet „Studienprogramm zu Ribociclib bei fortgeschrittenem HR-positivem/HER2-negativem Mammakarzinom“ sowie im Backgrounder Ribociclib.

^b CDK: Cyclin Dependent Kinase

^c GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormone

^d OS: Overall Survival

^e Darüber hinaus wurde Ribociclib am 26. November 2024 als adjuvante Behandlung für frühen HR+/HER2- Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko zugelassen. Ein hohes Risiko liegt diesem Zusammenhang vor, wenn einer der folgenden Faktoren zutrifft: ≥ 1 Lymphknoten betroffen ($\geq N1$), Tumor > 5 cm (N0), Tumor $> 2-5$ cm (N0), sofern bei letzterem ein Grad 2 mit hohem genomischen Risiko oder Ki-67 $\geq 20\%$ oder Grad 3 vorliegt. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen und bei Männern sollte der Aromatasehemmer mit einem Luteinisierendes-Hormon-Release Hormon (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone)-Agonisten kombiniert werden.

^f PFS: Progression Free Survival

	Medianes PFS; in Monaten	HR (95 %-KI)
prä- und perimenopausal (MONALEESA-7)^{17,9}		
Ribociclib + NSAI + Goserelin (n=248)	27,5	0,57 (0,44-0,74)
Placebo + NSAI + Goserelin (n=247)	13,8	p-Wert: n.a.
postmenopausal (MONALEESA-3)¹⁷		
Ribociclib + Fulvestrant (n=484)	33,6	0,55 (0,42-0,72)
Placebo + Fulvestrant (n=242)	19,2	p-Wert: n.a.
postmenopausal (MONALEESA-2)¹⁴		
Ribociclib + Letrozol (n=334)	25,3	0,568 (0,457-0,704);
Placebo + Letrozol (n=334)	16,0	p = 9,63×10 ⁻⁸

Darüber hinaus konnten bereits im Rahmen von MONALEESA-2, MONALEESA-3 und -7 Vorteile der endokrinbasierten Kombinationstherapie mit Ribociclib hinsichtlich des Gesamtüberlebens im Vergleich zum jeweiligen Kontrollarm gezeigt werden:

- So wurde in der finalen Auswertung der MONALEESA-2 mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,5 Jahren unter Ribociclib in Kombination mit Letrozol eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Letrozol-Monotherapie plus Placebo beobachtet (im Median 63,9 vs. 54,1 Monate; Hazard Ratio [HR]=0,76; 95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,63-0,93; p=0,004).¹⁸
- In der finalen Auswertung der Studie MONALEESA-3 war nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 39,4 Monaten das mediane Gesamtüberleben im Ribociclib-Kombinationsarm nicht erreicht; im Placebo-Arm lag es bei 40 Monate (95 %-KI: 0,57-0,92).¹⁷ Nach einer verlängerten Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren betrug das mediane OS unter Ribociclib plus Fulvestrant als Erstlinientherapie 67,6 Monaten im Vergleich zu 51,8 Monaten bei Patientinnen unter Fulvestrant plus Placebo (HR=0,673; 95 %-KI: 0,504-0,899).¹⁹
- Das Gesamtüberleben in der finalen Auswertung der Studie MONALEESA-7 nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 34,6 Monaten war unter Ribociclib plus endokriner Therapie nicht erreicht, verglichen mit 40,9 Monaten unter Placebo und endokriner Therapie (HR=0,71; 95 %-KI: 0,54-0,95).²⁰ In einer explorativen Analyse der MONALEESA-7 betrug das mediane OS nach einem medianen Follow-up von 53,3 Monaten unter Ribociclib in Kombination mit endokriner Therapie in der ITT^h-Populationⁱ 58,7 Monate, im Vergleich zu 48,0 Monaten unter endokriner Therapie allein (HR=0,76; 95 %-KI: 0,61-0,96).²¹

Insgesamt brachen in den Studien MONALEESA-2, MONALEESA-3 und MONALEESA-7 nur wenige Patientinnen die Ribociclib-Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) ab (Abbruchraten zwischen 7 % und 8,5 %).^{13,14,16} Bei 33 % bis 54,5 % der Studienteilnehmerinnen war eine Dosisanpassung aufgrund von UE notwendig.^{13,14,16} Zu den

⁹ In diese Auswertung wurde ausschließlich die Teilpopulation der mit NSAI-behandelten Patient*innen miteinbezogen.

^h ITT: Intent-to-treat

ⁱ Die ITT-Population der MONALEESA-7 beinhaltet sowohl mit einem Aromatasehemmer als auch mit Tamoxifen behandelte Patientinnen. Ribociclib ist nicht in Kombination mit Tamoxifen zugelassen. 177 der 672 Patientinnen wurden in den Ribociclib + Tamoxifen-Arm randomisiert.

häufigsten UE zählten Neutropenien (69,6 % bis 76,9 %).^{13,14,16} Häufigstes UE vom Grad 3-4 war neben der Neutropenie eine Leukopenie.^{13,14,16} Ausführliche Informationen zu den Ergebnissen der Phase-III-Studien sind im „Factsheet Studienprogramm“ enthalten. Weitere Hintergrundinformationen zu Ribociclib finden Sie im Backgrounder „Der Cyclin-abhängige Kinaseinhibitor Ribociclib (Kisqali®) beim HR-positiven/HER2-negativen Mammakarzinom“.

Referenzen

1. Robert Koch-Institut (Hrsg.), Zentrum für Krebsregisterdaten: „Krebs in Deutschland für 2019/2020“; https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile [Letzter Zugriff: 13. Mai 2025]
2. Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie e.V. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. www.ago-online.de. [Letzter Zugriff: 13. Mai 2025]
3. Nabieva N, Fasching PA. Endocrine Treatment for Breast Cancer Patients Revisited-History, Standard of Care, and Possibilities of Improvement. *Cancers (Basel)* 2021;13(22):5643.
4. American Cancer Society. *Breast Cancer facts & figures 2024-2025*. Atlanta: American Cancer Society 2024.
5. ASCO. Breast Cancer: Stages. Online unter: <https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer/stages>. [Letzter Zugriff: 13. Mai 2025]
6. Brewster AM et al. Residual risk of breast cancer recurrence 5 years after adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:1179-1183.
7. MBC Advocacy Working Group. Bridging gaps, expanding outreach: Metastatic Breast Cancer Advocacy Working Group Consensus Report. January 25, 2008. *Breast* 2009; 18:273-275.
8. Setiawan VW et al. Breast cancer risk factors defined by estrogen and progesterone receptor status: the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol* 2009; 169:1251-1259.
9. de Melo Gagliato D, et al. Mechanisms of resistance and sensitivity to anti-HER2 therapies in HER2+ breast cancer. *Oncotarget* 2016; 7:64431-64446.
10. Harbeck N. Advances in targeting HER2-positive breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2018; 30:55-59.
11. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Juni 2022; AWMF-Registernummer: 032-045OL. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf. [Letzter Zugriff: 13. Mai 2025]
12. Fachinformation Kisqali® 200 mg Filmtabletten.
13. Hortobagyi GN, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2018; 29:1541-1547.
14. Slamon DJ, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018; 36:2465-2472.
15. Tripathy D, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19:904-915.
16. Bardia A, et al. Tamoxifen or a Non-steroidal Aromatase Inhibitor With Ribociclib in Premenopausal Patients With Hormone Receptor-positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-7 Subgroup Analysis. *ESMO* 2018; Poster Abstract 330P.
17. Slamon DJ et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382(6):514-524.
18. Hortobagyi, et al. Overall Survival With Ribociclib Plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386:942-950.
19. Neven P et al. Updated overall survival from the MONALEESA-3 trial in postmenopausal women with HR+/HER2– advanced breast cancer receiving first-line ribociclib plus fulvestrant. *Cancer Research* 2023; 25:103.
20. Im SA et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(4):307-316.
21. Tripathy D et al. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- or perimenopausal patients with HR+/HER2– advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS), December 9, 2020. Abstract #PD2-04.