

- ▶ Die **Überwindung der Therapieresistenz** hat durch die Entwicklung von Zellzyklusinhibitoren, CDK4/6-Inhibitoren, eine neue Qualität gewonnen. „**Leben mit Krebs**“ wird zunehmend Realität für Brustkrebspatientinnen.



Neue Substanzklasse: CDK4/6-Inhibitoren

Perspektiven für Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs verändern

Redaktion: Gerhard Kahlhammer

brance® (Palbociclib) ist der erste Vertreter einer neuen Substanzklasse beim hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom in Österreich und gilt als Meilenstein der Therapie. In einem Hintergrundgespräch mit Univ.-Prof. Dr. Michael Gnant und Univ.-Prof. Dr. Günther Steger wurden Indikation und Rolle der CDK4/6-Inhibitoren dargestellt.

Kontext

Die Indikation sind hormonsensitive (luminale), HER2-negative Mammakarzinome, rund zwei Drittel aller Brustkrebsfälle, die als gut behandelbar gelten. Allerdings besteht im Frühstadium der Erkrankung ein dauerhaftes Rezidivrisiko, das laut Professor Michael Gnant „bei einer von 4 Frauen schlagend wird und in ein spätes Rezidiv übergeht, das auch Jahrzehnte nach der Erstdiagnose auftreten kann.“ Hormonempfindlich ist gleichbedeutend mit einer Domäne der endokrinen Therapie etwa in Form von Tamoxifen, Aromatasehemmer oder Fulvestrant. Die Therapie war über viele Jahrzehnte unverändert. Nach Etablierung der Aromatasehemmer war Fulvestrant die erste Neuerung und konnte erst am ESMO 2016 sozusagen endgültig evidenzbasiert abgesichert werden (FALCON-Studie), auch wenn der Einsatz schon länger Routine ist. Im Jahr 2012 konnte gezeigt werden, dass die zielgerichtete Therapie mit Everolimus in Kombination mit einem Aromatasehemmer (Exemestan) die Resistenz auf eine Aromatasehemmertherapie überwindet (BOLERO-2-Studie). Aktuell zeigt sich nunmehr, dass die Überwin-



Univ.-Prof. Dr. Michael Gnant (links im Bild) und Univ.-Prof. Dr. Günther Steger bei einem Hintergrundgespräch zur Rolle der CDK4/6-Inhibitoren in der Therapie des Mammakarzinoms anlässlich der EMA-Zulassung des ersten Vertreters dieser Substanzklasse.

dung der Therapieresistenz durch die Entwicklung von Zellzyklusinhibitoren wie Palbociclib eine neue Qualität gewinnt. Professor Michael Gnant: „Metastasierter Brustkrebs ist zwar technisch gesehen unheilbar, aber wir kommen zunehmend in die Lage, dieses Wort seltener zu verwenden.“

Rolle von CDK4/6-Inhibitoren

Wichtige Player im Konzept der Zellzyklusinhibition sind das Retinoblastom-Protein (Rb, ein Tumorsuppressorprotein), das von zyklinabhängigen Kinasen (CDK4/6) phosphoryliert wird, und der Transkriptionsfaktor E2F, der durch Bindung an phosphoryliertes Retinoblastom inaktiviert wird. Eine erhöhte CDK4/6-Aktivität ist mit endokriner Therapieresistenz assoziiert. Mittlerweile sind drei CDK4/6-Inhibitoren (Zellzyklusinhibitoren) in Entwicklung, Palbociclib, Ribocic-

lib und Abemaciclib, unter denen Palbociclib am weitesten fortgeschritten ist und in Österreich durch Studienaktivitäten der ABCSG bereits früh verfügbar war. Palbociclib und Ribociclib weisen eine ähnliche chemische Struktur auf, Abemaciclib unterscheidet sich davon, was einen gewissen Niederschlag im Target-Profil und in den Nebenwirkungen findet. Abemaciclib hatte in den ersten Studien eine höhere Diarrhoe-Rate, was bei Palbociclib keine Rolle spielt. Bei Ribociclib wird derzeit das seltene Auftreten einer QT-Zeit-Verlängerung diskutiert. Palbociclib hat ein sehr günstiges Verhältnis der inhibitorischen Wirkung auf Cyclin D1 und D2. Es sind jedoch alle drei Substanzen potente und hochspezifische CDK4/6-Inhibitoren. Ribociclib wurde dieses Jahr am ESMO mit der MONALEESA-Studie vorgestellt und wird in Österreich nach Palbociclib als zweite Substanz verfügbar werden.

Univ.-Prof. Dr. Günther Steger
Klinische Abteilung für Onkologie,
Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien

ABCSG-Netzwerk: Frühe Verfügbarkeit neuer Substanzen

Das rationale Design von CDK4/6-Inhibitoren auf Basis des Wissens über Zellzyklusregulation hat eine neue Substanzklasse hervorgebracht, deren klinischen Daten überwältigend sind. Palbociclib ist nunmehr verfügbar und wir können den Vorteil dieser Substanz allen Patienten weitergeben. Es bedarf dafür einer gewissen Erfahrung, die in Österreich aber aufgrund der guten Netzwerkstruktur der klinisch angewandten Forschung über die ABCSG vorhanden ist. So konnten wir mit unseren Assets bereits sehr früh in die klinische Entwicklung dieser Substanzklasse eintreten und ein „early access programm“ zur Verfügung stellen, sodass wir heute in der Lage sind, echte Praxiserfahrung weiterzugeben. In dieser bestätigt sich all das, was die translationale und klinische Wissenschaft vorausgesagt hat: Palbociclib ist bei sehr guter Verträglichkeit hocheffektiv, und diese beiden Komponenten sind für die klinische Anwendung natürlich essenziell.

Ein Klasseneffekt als Kontrollmechanismus für die Compliance

Wir wissen, dass Nebenwirkungen die Therapietreue verringern, was gerade bei peroraler Medikation ein Problem sein kann. Nun ergibt sich aus dem Klasseneffekt von CDK4/6-Inhibitoren, nämlich der Neutropenie, ein für die Praxis interessanter Aspekt, nämlich eine Sofortüberprüfung der Compliance: Sind die Leukozyten gesunken, wurde das Medikament eingenommen, wenn nicht, dann nicht. Auf diese Weise kann eine Nebenwirkung als Kontrollmechanismus für die Einnahme der Therapie ausgenutzt werden.

PALOMA-Studien, Breakthrough-Designation

Zu den ersten klinischen Studien mit Palbociclib zählt die im Jahr 2015 publizierte PALOMA-1-Studie (Finn et al., Lancet Oncol 2015), in der Palbociclib in Kombination mit Letrozol (vs. Letrozol alleine) das progressionsfreie Überleben von rund 10 auf 20 Monate verdoppelte, was mit Breakthrough-Designation zur beschleunigten FDA-Zulassung führte. Professor Michael Gnant: „Eine derartige Verbesserung des progressionsfreien Überlebens haben wir bei diesem Subtyp des Mammakarzinoms über viele Jahre nicht gesehen. Die Ergebnisse erinnern an die Trastuzumab-Entwicklung beim HER2-positiven Mammakarzinom.“ Die große Zulassungsstudie folgte dann mit PALOMA-2 unter Einschluss von 666 Patientinnen. Auch hier wurde Palbociclib in Kombination mit Letrozol (vs. Letrozol) untersucht, wobei es gelungen ist, den großen Vorteil aus der Phase-II-Stu-

die in die Phase-III-Studie weiterzutragen und das Progressionsrisiko um 42 % zu senken (HR 0,58; $p < 0,001$). Das progressionsfreie Überleben wurde von median 14,5 auf 24,8 Monate, also etwa um 1 Jahr verlängert. (Finn et al., NEJM 2016). Zur Frage bei wem die Substanz wirkt und bei wem nicht wurde auf einen konsistenten Benefit in allen vordefinierten Subgruppen hingewiesen, d. h. diese Innovation gilt laut Professor Gnant für alle hormonrezeptorpositiven Patientinnen – „es konnte trotz aufwän-

Univ.-Prof. Dr. Michael Gnant
Vorstand der Universitätsklinik
für Chirurgie, Medizinischen
Universität Wien

„Leben mit Krebs“ wird Realität für unsere Patientinnen

„Wir reden im Zusammenhang mit Brustkrebs gerne von den Erfolgen und Durchbrüchen und weniger über Patientinnen in einer unheilbaren Situation, was das Bild etwas verzerren mag. Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs sind in einer schwierigen Situation. Wenn wir vor 20 Jahren die Feststellung getroffen haben, ‚dass wir zwar alles tun werden, aber nichts versprechen können‘, so hat die gleiche Feststellung heute eine ganz andere Qualität, da wir über entscheidend mehr Mittel verfügen, Therapieresistenzen zu durchbrechen und zwar über viele Jahre hindurch. Wenn wir im wissenschaftlichen Kontext von medianen Überlebenszeiten von 5 oder 6 Jahren berichten, kann das im individuellen Fall einen Zeitraum von 15 Jahren und mehr bedeuten. Wenn wir von metastasiertem Brustkrebs sprechen, gilt aus meiner Sicht auch ganz besonders ein Spruch von Sir William Osler aus dem Jahr 1982, der frei übersetzt zum Ausdruck bringt, dass die große Variabilität zwischen den Individuen Medizin nicht nur als Wissenschaft begreifen lässt, sondern auch als Kunst.“

„Wir verstehen den Feind mittlerweile sehr gut.“ (Michael Gnant)

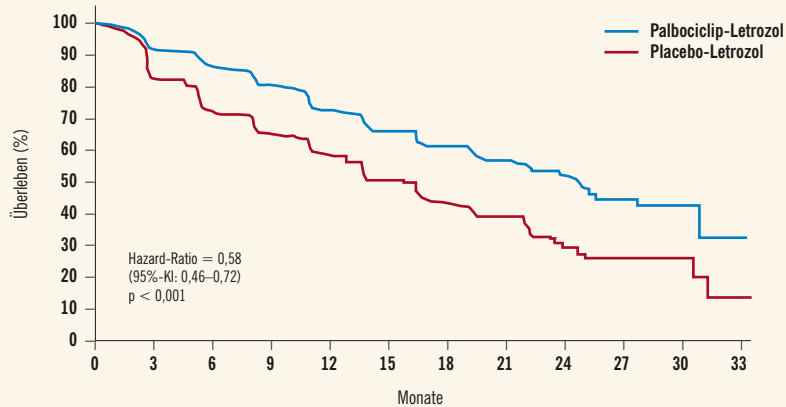
Resistenzmechanismen gegenüber endokriner Therapie beim hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom

- Verlust des Östrogenrezeptors (selten)
- Östrogenhypersensitivität
- ESR1-Mutation
- alternative Östrogenrezeptor-Varianten (E α 36)
- Veränderungen bei Co-Aktivatoren/Co-Repressoren
- Zellzyklus-Dysregulation
- Aktivierung alternativer Signaltransduktionspathways (Crosstalk)

modifiziert nach Professor Michael Gnant

Dosierungsschema der CDK4/6-Inhibitoren

- **Palbociclib** (Ibrance®): oral, 125 mg einmal täglich; intermittierend: 21 Tage Einnahme, 7 Tage Pause
- **Ribociclib**: oral, 600 mg einmal täglich; intermittierend: 21 Tage Einnahme, 7 Tage Pause
- **Abemaciclib**: 150 mg zweimal täglich; kontinuierlich



Modifiziert nach Finn RS et al. N Engl J Med 2016;375:1925-1936.

Abb.: PALOMA-2-Studie: Progressionsfreies Überleben (ITT-Population) mit Palbociclip-Letrozol von 14,5 auf 24,8 Monate verlängert

digster Analysen keine Subgruppe gefunden werden, die weniger oder gar nicht profitiert hätte, was im Zeitalter der personalisierten Medizin bemerkenswert ist.“

Neutropenie ≠ Neurotoxicität: Die hauptsächlichste Nebenwirkung als Gruppeneffekt aller CDK4/6-Inhibitoren ist die Neu-

tropenie, die bei einem Großteil der Patienten auftritt, auch höhergradig. Professor Gnant: „Man muss einen gewissen kommunikativen Aufwand betreiben, dass diese Nebenwirkung eintreten wird, aber sie ist im Unterschied zur chemotherapieassoziierten Neutropenie harmlos. Anders als bei zytostatikainduzierter Neutropenie werden die Zellen der Leu-

kopoese nicht geschädigt, sondern gestoppt. Wenn man die Dosis reduziert oder eine einwöchige Therapiepause einlegt, normalisiert sich das Blutbild wieder. Es ist nicht zwingend die einzige Nebenwirkung dieser Substanzklasse, aber die häufigste. Die Lebensqualität der Patientinnen wird dadurch jedenfalls nicht beeinträchtigt.“

Zusammenfassend wurde von Professor Gnant festgehalten, dass CDK4/6-Inhibitoren eine neue Therapieoption für die häufigste Form von Brustkrebs darstellen, das hormonrezeptorpositive fortgeschrittene Mammakarzinom. Palbociclib (Ibrance®) ist als First-in-Class-Substanz bereits zugelassen und verfügbar. In den Zulassungsstudien wurden bei klinisch sehr guter Verträglichkeit bedeutende, in dieser Indikation noch nicht gesehene Vorteile im progressionsfreien Überleben erzielt, womit die zytotoxische Chemotherapie weiter hinausgezögert werden kann. Gerade dieser Aspekt wäre für Patienten relevant, auch wenn er in Studien nicht abgebildet wird. „Leben mit Krebs wird damit zunehmend Realität für unsere Brustkrebspatientinnen“, sagt Univ.-Prof. Dr. Michael Gnant, und adjuvante Studien, darunter die von der ABCSG global organisierte PALLAS-Studie (ABCSG-42), haben bereits begonnen. ■