

Personalisierte Medizin und Cyclin-abhängige Kinase 4/6 (CDK4/6)-Inhibitoren bei der Behandlung von Brustkrebs

Molekulare Profilerstellung, Gentests, endokrine Resistenz und CDK4/6-Inhibitoren

Individualisierter Behandlungsansatz für Brustkrebs ^{1,2,3,4}



Im Jahr 2020 wurden 2,3 Millionen neue Fälle von BC gemeldet, wobei weltweit 685.000 Todesfälle verzeichnet wurden



Die individualisierte Behandlung in BC bezieht sich auf den Einsatz von Krebstherapeutika bei einer Untergruppe von Patienten, deren Krebs spezifische molekulare oder zelluläre Merkmale aufweist



Molekulare Profilerstellung und genomische Tests werden häufig eingesetzt, um personalisierte Behandlungen zu steuern



Personalisierte Behandlungsansätze können das individuelle Rückfallrisiko bei Brustkrebs auf der Grundlage klinischer und biologischer Faktoren einstufen und bei der Auswahl geeigneter Krebstherapeutika helfen

Molekularprofilierung^{1,5,6}



Molekularprofilierung ist die Bewertung des genomischen Inhalts und/oder von Proteinen innerhalb eines Krebsgewebes.



Nach der Molekularprofilierung werden bioinformatische Werkzeuge genutzt, um die Zusammenhänge zwischen Gen-/Proteinveränderungen zu bewerten und Behandlungsentscheidungen zu leiten.

Techniken der Molekularprofilierung



- Immunhistochemie (IHC)
- *In situ* Hybridisierung (ISH)
 - Chromogene ISH (CISH)
 - Fluoreszenz-ISH (FISH)
- Sanger-Sequenzierung
- Polymerase-Kettenreaktion
- Pyrosequenzierung
- Next-Generation-Sequenzierung
- Fragmentanalyse



Wichtige IHC-Biomarker

- Östrogenrezeptor (ER)
- Progesteronrezeptor (PR)
- Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)
- Proliferationsmarker wie Ki-67

BC kann in vier wichtige molekulare Subtypen und ihre IHC-Surrogate klassifiziert werden.



- Luminal A (ER-positiv [ER+] und/oder PR-positiv [PR+], HER2-negativ [HER2-])
- Luminal B (ER+ und/oder PR+, HER2-positiv [HER2+])
- Dreifach-negativ oder basal-ähnlich (ER-, PR-, HER2-)
- HER2-angereichert (ER-, PR- und HER2+)



Die Verwendung von Biomarkern, einschließlich Brustkrebs-Subtypen, kann bei der Bestimmung der Prognose helfen und die Entscheidungsfindung bei der Behandlung unterstützen.

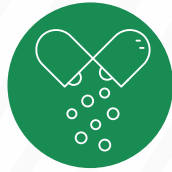
Genassays⁷



- Genassay bezieht sich auf die gleichzeitige Analyse mehrerer Gene, um klinische Werte zu erzeugen, die prognostische (Rückfall/Überleben) oder prädiktive (Behandlungsreaktion) Informationen liefern.
- Multigen-Assays wie Oncotype DX, EndoPredict, MammaPrint und Prosigna werden häufig bei der prognostischen Bewertung von HER2+ und HER2- BC eingesetzt
- Diese Assays können eine Gruppe mit niedrigem bis mittlerem Risiko identifizieren, die möglicherweise nicht von einer adjuvanten Chemotherapie profitiert.
- Nur Oncotype und MammaPrint haben ein Evidenzlevel 1A.



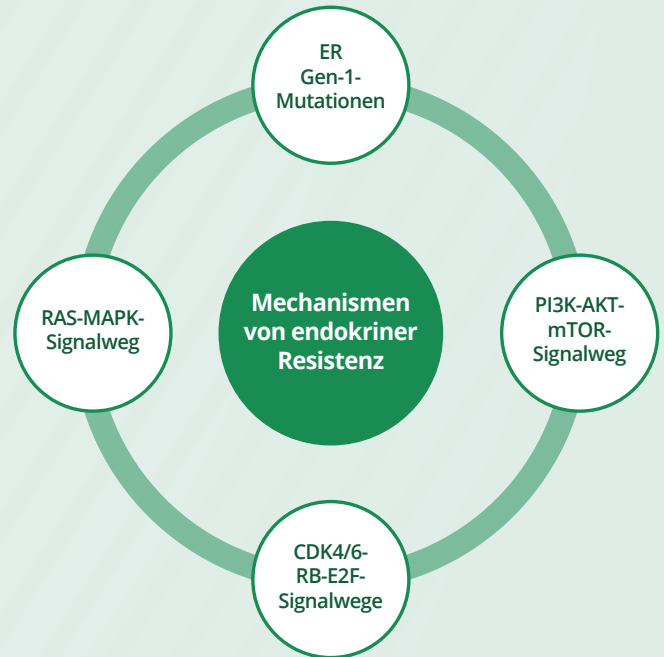
Die endokrine Resistenz ist eine große Herausforderung bei der Behandlung von Patientinnen mit ER-positivem Brustkrebs



Ungefähr 20 bis 40 % der Tumore, die mit einer endokrinen Therapie im adjuvanten Setting behandelt werden, entwickeln anschließend eine endokrine Resistenz und praktisch alle ER+ Tumoren entwickeln eine endokrine Resistenz in der metastasierten Phase

Mechanismen von endokriner Resistenz

- Der Begriff ER bei Brusttumoren kann verloren gehen oder verändert werden, was zur Entstehung von Resistenzen führen kann.
- ER-Gen-1-Mutationen können eine erworbene Resistenz gegen die endokrine Therapie verursachen.
- Wege, die an der Entwicklung der Resistenz gegenüber einer endokrinen Therapie beteiligt sind, umfassen:
 - Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)/AKT/Säugetier (oder mechanistisches) Ziel des Rapamycin (mTOR)-Signalwegs
 - RAS/Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK)
 - Cyclin-abhängige Kinase (CDK)
 - Retinoblastom-Protein (RP)
 - E2F-Bindungsfaktor der frühen Region 2



HER2-Überexpression/-Amplifikation ist auch ein Biomarker für endokrine Resistenz.

Behandlungsansätze gegen Resistenzmechanismen:



- Selektive ER-Modulatoren
- Selektive ER-Abbaumittel
- Selektive ER-Kovalenzantagonisten
- Vollständige ER-Antagonisten
- Proteolyse-zielende Chimäre
- Kombinationsstrategien, wie z. B. endokrine Therapie + CDK4/6-Inhibitoren und ER + PIK3CA-Inhibitoren

Patientenfaktoren, die die Entscheidung für eine Brustkrebsbehandlung beeinflussen^{11,12}



Patientencharakteristika, die die Behandlungsentscheidung beeinflussen

- Biologisches Alter
- Begleiterkrankungen
- Menopausaler Status
- Geschlecht
- Leistungsstatus
- COVID-19 und andere Infektionskrankheiten

Pathologische, klinische und molekulare Merkmale von Brustkrebs müssen berücksichtigt werden, um die Behandlungsstrategie für jede Patientin anzupassen.



Resistenz gegen konventionelle Therapien ist eine große Herausforderung bei Brustkrebs



Die gezielte Beeinflussung des Zellzyklus zur Hemmung des unkontrollierten Wachstums von Krebszellen ist eine praktikable und vielversprechende Strategie für die Brustkrebsbehandlung



CDK4 und CDK6 sind Schlüsselenzyme, die die Zellteilung regulieren.

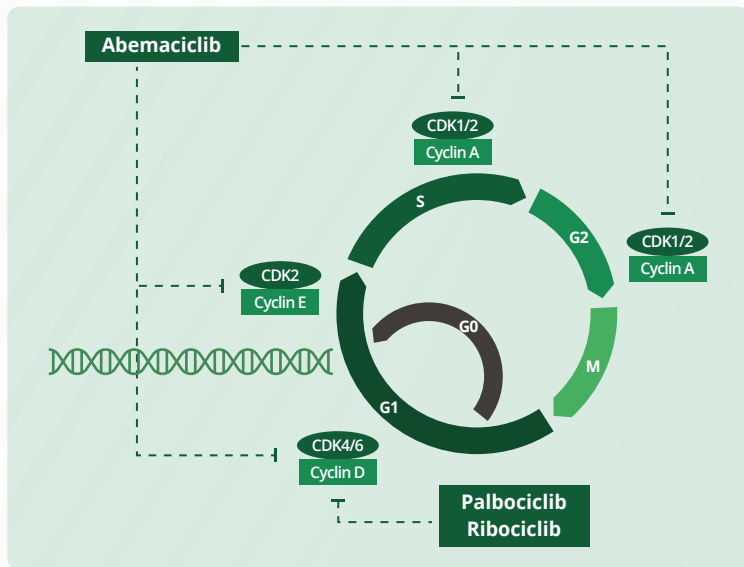


Derzeit sind drei CDK4/6-Inhibitoren zur Behandlung von HR+ fortgeschrittenem Brustkrebs zugelassen.

- Palbociclib
- Ribociclib
- Abemaciclib

Wirkmechanismus von CDK4/6-Inhibitoren

- CDK4 und CDK6 binden an D-Typ-Zyline, um Cyclin-CDK-Komplexe zu bilden, die den Zellzyklus regulieren.
- CDK4/6-Inhibitoren begrenzen die Kinaseaktivität des Cyclin-CDK-Komplexes und stoppen den Fortschritt des Zellzyklus in der G1-Phase.



Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

	Halbwertszeit	Zellzyklusarrest	Hauptort des Stoffwechsels	Ziel	Dosierung
Palbociclib	29 (+/-5) Stunden	G1 Phase	Leber	CDK4 und CDK6	125 mg; einmal täglich über 21 Tage, gefolgt von 7 Tagen Pause
Ribociclib	32 Std.	G1 Phase	Leber	CDK4 und CDK6	600 mg; einmal täglich über 21 Tage, gefolgt von 7 Tagen Pause
Abemaciclib	18,3 Std.	G1, G2 Phase	Leber	CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK9, CDK14 und CDKs16-18	150 mg; zweimal täglich kontinuierlich

Positionierung von CDK4/6-Inhibitoren im Paradigma der Brustkrebsbehandlung^{14,19,20}



HR+/HER2- Brustkrebs hat eine hohe Sensibilität gegenüber CDK4/6-Inhibition

CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit Aromatase-Inhibitor (AI) oder Fulvestrant werden für die meisten Patienten als Erstlinientherapie und HR+/HER2- bei fortgeschrittenen Brustkrebs empfohlen.

Es ist auch möglich, eine endokrine Therapie in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor als Zweitlinientherapie für Patienten mit HR+/HER2- Brustkrebs im fortgeschrittenen Stadium einzusetzen.

Der Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren verbessert nachweislich das Überleben von Patientinnen mit HR+/HER2-fortgeschrittenem Brustkrebs und das invasionsfreie Überleben von Patientinnen mit HR+/HER2-frühem Brustkrebs

Klinische Studien von CDK4/6-Inhibitoren bei Brustkrebs im Frühstadium (EBC)^{21,22}



PALLAS Studie
Phase III, randomisierte
offene klinische Studie

- **Studienteilnehmerinnen:** Patientinnen im Stadium II–III EBC (N = 5,761)
- **Behandlung:** Palbociclib 125 mg täglich; 3 Wochen Einnahme/1 Woche Pause für 2 Jahre
- **Primärer Endpunkt:** krankheitsfreies Überleben ohne Invasion (iDFS)
 - CDK 4/6 Gruppe: 84,2 %
 - Steuerung: 84,5 % [HR = 0,96; p = 0,65; mediane Nachbeobachtungszeit = 31 Monate]



monarchE Studie
Phase III, randomisierte
offene klinische Studie

- **Studienteilnehmerinnen:** Patientinnen mit HR+, HER2– hohes Risiko und EBC (N = 5,637)
- **Behandlung:** Abemaciclib 150 mg zweimal täglich für 2 Jahre
- **Primärer Endpunkt:** iDFS
 - CDK 4/6 Gruppe: 92,3 %
 - Steuerung: 89,3 % [HR = 0,75; p = 0,003; mediane Nachbeobachtungszeit = 19 Monate]



NATALEE Studie
Phase III, randomisierte
offene klinische Studie

- **Studienteilnehmerinnen:** Patientinnen im Stadium II–III EBC (N = ca. 4.000)
- **Behandlung:** nichtsteroidale AI (NSAI) plus Ribociclib mit 400 mg täglich, 3 Wochen lang/1 Woche aussetzen für 3 Jahre
- **Primärer Endpunkt:** iDFS
 - Ribociclib plus NSAI: 90,4 %
 - NSAI allein: 87,1 % [HR = 0,75; p = 0,003; mediane Nachbeobachtungszeit = 27,7 Monate]



PENELOPE-B Studie
Phase III, randomisierte
placebokontrollierte
klinische Studie

- **Studienteilnehmerinnen:** Hochrisikopatienten nach einer neoadjuvante Chemotherapie (N = 1.250)
- **Behandlung:** Palbociclib 125 mg täglich; 3 Wochen Einnahme/1 Woche Pause für 1 Jahr
- **Primärer Endpunkt:** iDFS
 - CDK 4/6 Gruppe: 81,2 %
 - Steuerung: 77,7 % [HR = 0,93; p = 0,525; mediane Nachbeobachtungszeit = 42,8 Monate]

* HR: Risikoquote

Klinische Studien zu CDK4/6-Inhibitoren bei metastasierendem Brustkrebs (MBC)¹³

Studie	MONARCH-2	MONARCH-3	PALOMA-2	MONALEESA-2
Phase	III	III	III	III
N	669	493	666	668
Behandlungen	Fulvestrant + Abemaciclib vs. Placebo	NSAI + Abemaciclib vs. Placebo	Letrozol + Palbociclib vs. Placebo	Letrozol + Ribociclib vs. Placebo
Primärer Endpunkt	PFS 16,4 vs. 9,3 Monate (HR = 0,553, 95 % KI: 0,449–0,681)	PFS 28,18 vs. 14,76 Monate (HR = 0,540, 95 % KI: 0,418–0,698)	PFS 24,8 vs. 14,5 Monate (HR = 0,58, 95 % KI: 0,46–0,72)	PFS 25,3 vs. 16,0 Monate (HR = 0,568, 95 % KI: 0,457–0,704)

PFS: progressionsfreies Überleben

Genehmigung für den klinischen Einsatz^{13,14,23}

- ✓ Die US-amerikanische Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde (FDA) hat Palbociclib, Abemaciclib und Ribociclib für HR+/HER2- fortgeschrittenen Brustkrebs zugelassen.
- ✓ Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib für die Behandlung von HR+ und HER2- MBC zugelassen
- ✓ Ribociclib und Abemaciclib sind nun von sowohl FDA als auch EMA für EBC zugelassen

Wirksamkeit und Sicherheit in der Klasse der CDK4/6-Inhibitoren²⁴



Eine kürzlich durchgeführte Netzwerk-Metaanalyse, in der die Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener Kombinationen von CDK4/6-Inhibitoren verglichen wurden, ergab, dass Abemaciclib plus Fulvestrant oder Ribociclib plus AI vielversprechend für die Behandlung von HR+/HER2- MBC mit überlegener Wirksamkeit und Sicherheit sind

Wichtige Botschaft

- ✓ Klinische, pathologische und biologische Faktoren, einschließlich relevanter Biomarker, sind entscheidend für die Optimierung von Brustkrebsbehandlungen mit zielgerichteten Krebstherapien
- ✓ Für die Mehrheit der Patientinnen mit HR+/HER2- MBC wird eine Kombination aus CDK4/6-Inhibitoren und endokriner Therapie als Erstlinientherapie empfohlen

References:

- Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios C, H, Bergh J, Burstein H, J., ... & Harbeck N. (2024). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 35(2), 159–182.
- Ultimescu F, Hudita A, Popa D, E., Olinca M, Muresan H, A., Ceausu M, ... & Galateanu B. (2024). Impact of molecular profiling on therapy management in breast cancer. *Journal of Clinical Medicine*, 13(17), 4995.
- Denduluri N, Somerville M, R., Chavez-MacGregor M, Comander A, H., Dayao Z, Eisen A, ... & Giordano S, H. (2021). Selection of optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer: ASCO guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, 39(6), 685–693.
- Telli M, L., Gradishar W, J., & Ward J, H. (2019). NCCN guidelines updates: breast cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 17(5.5), 552–555.
- El-Deiry W, S., Goldberg R, M., Lenz H, J., Shields A, F., Gibney G, T., Tan, A. R., ... & Marshall, J, L. (2019). The current state of molecular testing in the treatment of patients with solid tumors, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 69(4), 305–343.
- Malone E, R., Oliva M., Sabatini P, J., Stockley T, L., & Siu, L. L. (2020). Molecular profiling for precision cancer therapies. *Genome Medicine*, 12, 1–19.
- Sun L, Wu, A., Bean, G. R., Hagemann, I, S., & Lin, C. Y. (2021). Molecular testing in breast cancer: Current status and future directions. *The Journal of Molecular Diagnostics*, 23(11), 1422–1432.
- Alfzal, M. Z., & Vahdat, L. T. (2024). Evolving management of breast cancer in the era of predictive biomarkers and precision medicine. *Journal of Personalized Medicine*, 14(7), 719.
- Hartkopf, A. D., Grischke, E. M., & Brucker, S. Y. (2020). Endocrine-resistant breast cancer: mechanisms and treatment. *Breast Care*, 15(4), 347–354.
- Miller, T. W. (2013, January). Endocrine resistance: what do we know? In *American Society of Clinical Oncology Educational Book: American Society of Clinical Oncology*. Annual Meeting.
- Salek M, Silverstein A, Tilly A, Gassant P, Y., Gunasekera S, Hordofa D, F., ... & Kaye E. C. (2023). Factors influencing treatment decision making for cancer patients in low and middle income countries: a scoping review. *Cancer Medicine*, 12(17), 18133–18152.
- Sio, T. T., Chang, K., Jayakrishnan, R., Wu, D., Politi, M., Malacarne, D., ... & Chung, M. (2014). Patient age is related to decision-making, treatment selection, and perceived quality of life in breast cancer survivors. *World Journal of Surgical Oncology*, 12, 1–8.
- Wang X, Zhao S, Xin Q, Zhang Y, Wang K, & Li M. (2024). Recent progress of CDK4/6 inhibitors' current practice in breast cancer. *Cancer Gene Therapy*, 31(9), 1283–1291.
- Shanabag, A., Armand, J., Son, E., & Yang, H. W. (2025). Targeting CDK4/6 in breast cancer. *Experimental & Molecular Medicine*, 1–11.
- George, M. A., Qureshi, S., Ormene, C., Toppmeyer, D. L., & Ganesan, S. (2021). Clinical and pharmacologic differences of CDK4/6 inhibitors in breast cancer. *Frontiers in Oncology*, 11, 693104.
- Cardoso, F., Paluch-Shimon, S., Schumacher-Wulf, E., Matos, L., Gelmon, K., Aapro, M. S., ... & Winer, E. P. (2024). 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). *The Breast*, 76, 103756.
- Gennari, A., André, F., Barrios, C. H., Cortes, J., de Azambuja, E., DeMichele, A., ... & Harbeck, N. (2021). ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*, 32(12), 1475–1495.
- Henry, N. L., Somerville, M. R., Dayao, Z., Elias, A., Kalinsky, K., McShane, L. M., ... & DeMichele, A. (2022). Biomarkers for systemic therapy in metastatic breast cancer: ASCO guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, 40(27), 3205–3221.
- Shah, M., Nunes, M. R., & Stearns, V. (2018). CDK4/6 inhibitors: game changers in the management of hormone receptor-positive advanced breast cancer? *Oncology (Williston Park, NY)*, 32(5), 216.
- Gnant, M., Balic, M., Singer, C. F., Rinnerthaler, G., Pfeiler, G., Suppan, C., ... & Bartsch, R. (2024). Evolving treatment paradigms after CDK4/6 inhibitors in advanced breast cancer: position paper on optimized sequencing. *Memo-Magazine of European Medical Oncology*, 1–15.
- Abdel-Razeq, H., & Sharaf, B. (2023). Expanding the clinical use of CDK4/6 inhibitors in the treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer from metastatic setting to adjuvant setting. *Drug Design, Development and Therapy*, 727–735.
- Slamon, D., Lipatov, O., Nowecki, Z., McAndrew, N., Kuzielka-Budny, B., Stroyakovskiy, D., ... & Hortobagyi, G. (2024). Ribociclib plus endocrine therapy in early breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 390(12), 1080–1091.
- Luyendijk, M., Blommestein, H., Uyl-de Groot, C., Siesling, S., & Jager, A. (2023). Regulatory approval, reimbursement, and clinical use of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in metastatic breast cancer in the Netherlands. *JAMA Network Open*, 6(2), e2256170–e2256170.
- Liu, Y., Wu, J., Ji, Z., Chen, L., Zou, J., Zheng, J., ... & Li, Z. (2023). Comparative efficacy and safety of different combinations of three CDK4/6 inhibitors with endocrine therapies in HR+/HER2– metastatic or advanced breast cancer patients: a network meta-analysis. *BMC Cancer*, 23(1), 816.

