

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktorin: Prof. Dr. med. Tanja Fehm

**Klinische Charakterisierung und Outcome von HR-positiven metastasierten
Mammakarzinompatientinnen, die eine Therapie mit CDK 4/6 Inhibitoren an der
Universitätsfrauenklinik Düsseldorf erhalten haben**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Dimitrios Osmanlis
2025

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Eugen Ruckhäberle

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Norbert Gattermann

Meiner Familie gewidmet

Zusammenfassung

Das Mammakarzinom ist sowohl in Deutschland, als auch weltweit die häufigste Tumorerkrankung bei Frauen. Laut den jüngsten Daten des Robert-Koch-Instituts (RKI) erkranken jährlich rund 70.550 Frauen an einem Mammakarzinom. Nahezu ein Drittel der Patientinnen entwickeln im Verlauf der Erkrankung ein metastasiertes Mammakarzinom (MBC). Bei etwa ein Zehntel der Patientinnen liegt bereits bei Erstdiagnose (ED) eine metastasierte Erkrankung vor.

Diese Promotionsarbeit hat Patientinnen ausgewertet, die im Verlauf eines HR+/HER2- MBC eine Therapie mit einem Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinasen 4/6 (CDK4/6) in der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf erhalten haben. Es wurden vom 01.01.2016 bis zum 01.07.2020 insgesamt 51 Patientinnen mithilfe einer Datenbank in Microsoft® Excel und SPSS ausgewertet, die diese zytostatische Therapie erhalten haben. Das mittlere Alter unserer Patientinnen lag zum Ende der Datensammlung bei 62,4 Jahren. Bei ED der primären Tumorerkrankung lag das mittlere Alter bei 50 Jahren und bei ED der Metastasierung bei 58,4 Jahren. Von unseren 51 Patientinnen waren 23,5% (n=12) primär metastasiert und 76,5% (n=39) sekundär metastasiert. Am häufigsten metastasierten die Patientinnen in den Knochen, gefolgt von der Leber. Bei den sekundär metastasierten Patientinnen betrug das Metastasenfreie Überleben (MFS: *Metastasis Free Survival*) im Median 114 Monate und nach im Mittel 128,3 Monaten wurden nach ED des Primarius die Metastasen diagnostiziert.

Während unseres Beobachtungszeitraums sind 9 (17,6%) Patientinnen verstorben. Das mediane Gesamtüberleben (OS) der verstorbenen Patientinnen mit bekanntem Sterbedatum (n=7) lag bei 13 Monaten und das mittlere Alter zum Todeszeitpunkt betrug 58,1 Jahre.

In unserer Studie wurde überwiegend bei 94,1% (n=48) Palbociclib und Ribociclib bei 5,9% (n=3) verwendet. Als endokriner Zusatzpartner wurde bei 74,5% (n=38) Fulvestrant und bei 25,5% (n=13) ein Aromatasehemmer (AI) verwendet. Bei 76,5% (n=39) wurde ebenfalls eine Therapie mit einem *bone-modifying Agent* (BMA) im Falle einer ossären Metastasierung durchgeführt. Des Weiteren haben in der metastasierten Situation 74,5% (n=38) eine endokrine Monotherapie und 62,7% (n=32) eine Chemotherapie erhalten.

In unserer Studie wurde in der metastasierten Situation in der *1st* und *2nd line* am häufigsten eine endokrine Monotherapie verwendet. CDK4/6 Inhibitoren wurden am häufigsten in der *3rd line* (31,4%, n=16) verwendet. In der *1st line* haben 25,5% (n=13) und in der *2nd line* 23,5% (n=12) einen CDK4/6 Inhibitor erhalten. Eine Chemotherapie wurde ebenfalls überwiegend in der *3rd line* verabreicht. Einen besonderen Fokus hatten wir in unserer Studie jedoch auf die CDK4/6 Inhibitor Therapie gelegt. Die häufigste Kombinationstherapie war ein CDK4/6 Inhibitor mit Fulvestrant bei 74,5% (n=38).

Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) lag bei 10 Monaten. In den ersten drei Therapielinien betrug das längste mediane PFS in der *1st line* (n=13) 17 Monate, gefolgt von der *3rd line* (n=16) mit 10 Monaten. 45,1% (n=23) erreichten unter CDK4/6 Inhibitor Therapie ein PFS von über 12 Monaten. In unserer Studie betrug unter CDK4/6 Inhibitor Therapie das mediane 12-Monate OS 94,1% und das 24-Monate OS 82,4%. Im Falle eines Progresses oder Unverträglichkeit der CDK4/6 Inhibitor Therapie wurde diese Therapie bei 52,9% (n=27) beendet und es folgte in diesem Fall bei 96,3% eine Chemotherapie.

Während der CDK4/6 Inhibitor Therapie trat bei fast allen Patientinnen (98%) mindestens eine Nebenwirkung auf. Hierbei zeigte sich am häufigsten eine hämatologische Toxizität, insbesondere eine Leukopenie bei 91,8% (n=45)

Abstract

Breast cancer is the most common tumor disease in women in Germany, but also all over the world. According to the latest data from the Robert Koch Institute (RKI), around 70.550 women in Germany are newly diagnosed with breast cancer every year. Almost a third of patients develop metastatic breast cancer (MBC) during the course of the disease. About a tenth of patients already have metastatic disease at the time of initial diagnosis.

This doctoral thesis evaluated patients who received a cycline-dependent kinase Inhibitor 4/6 (CDK4/6) at the University Women's Hospital Düsseldorf during the course of a HR+/HER2-MBC. A total of 51 patients who received this cytostatic therapy were evaluated from 01.01.2016 to 01.07.2020 using a database in Microsoft® Excel and SPSS. The mean age of our patients was 62,4 years at the end of data collection. The mean age at initial diagnosis of the primary tumor disease was 50 years and at the diagnosis of metastasis it was 58,4 years. Of our 51 patients, 23,5% (n=12) had a primary metastatic disease and 76,5% (n=39) had a secondary metastatic disease. Patients most commonly metastasized to bones, followed by the liver.

In the secondary metastatic patients, the median metastasis-free survival (MFS) was 114 months and after an average of 128,3 months the metastases were diagnosed.

During our observation 9 (17,6%) patients died. The median overall survival (OS) of these patients with a known date of death (n=7) was 13 months and the mean age at the time of death was 58,1 years.

In our study, palbociclib was used predominantly in 94,1% (n=48) and ribociclib in 5,9% (n=3). Fulvestrant was used as an endocrine agent in 74,5% (n=38) and an aromatase inhibitor (AI) in 25,5% (n=13). In 76,5% (n=39) a therapy with a bone-modifying agent (BMA) was also used in the case of an osseous metastatic disease. During the metastatic situation 74,5% (n=38) received endocrine monotherapy and 62,7% (n=32) received chemotherapy.

In our study, endocrine monotherapy was most commonly used in the metastatic situation in the 1st and 2nd line. CDK4/6 inhibitors were most often used in the 3rd line (31,4%, n=16). In the 1st line, 25,5% (n=13) and in the 2nd line 23,5% (n=12) received a CDK4/6 inhibitor. Chemotherapy was mainly given in the 3rd line. However, in our study we had a particular focus on CDK4/6 inhibitor therapy. The most common combined therapy was a CDK4/6 inhibitor with fulvestrant in 74,5% (n=38). The median progression-free survival (PFS) was 10 months. In the first three lines, the longest median PFS was 17 months in the 1st line (n=13), followed by the 3rd line (n=16) with 10 months. 45,1% (n=23) had a PFS over 12 months during CDK4/6 inhibitor therapy.

The median 12-month OS was 94,1% and the 24-month OS was 82,4% during the therapy with a CDK4/6 inhibitor. In the event of progression or intolerance to a CDK4/6 inhibitor, the therapy was stopped in 52,9% (n=27) and chemotherapy followed in 96,3% in this case.

During CDK4/6 inhibitor therapy, almost all patients (98%) experienced at least one side effect. Hematological toxicity occurred most frequently, particularly leukopenia in 91,8% (n=45).

Abkürzungsverzeichnis

-	negativ	FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
%	Prozent	FEA	Flache Epithelatybie
+	positiv	FEC	5-Fluoruracil-Epirubicin-Cyclophosphamid
>	mehr als	FISH	<i>Fluorescence in situ Hybridisation</i>
≤	kleiner-gleich	GnRH	Gonadotropin- <i>Releasing</i> -Hormon
≥	größer-gleich	HER2/neu	<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>
A	Doxorubicin	HR	Hormonrezeptor
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugate	IHC	Immunohistochemie
ADH	atypische duktale Epithelhyperplasie	LHRH	luteinisierendes Hormon- <i>Releasing</i> -Hormon
AGO	Arbeitsgemeinschafts Gynäkologische Onkologie e.V.	LN	lobuläre <i>Neoplasie</i>
AI	Aromatasehemmer	MBC	<i>metastatic breast cancer</i>
BET	brusterhaltende Therapie	MFS	Metastasenfreies Überleben
BMA	<i>Bone-Modyfing Agent</i>	mTOR	<i>mechanistic Target of Rapamycin</i>
BRCA 1/2	<i>BReast CAncer 1/2</i>	MTX	Methotrexat
C	Cyclophosphamid	NST	nicht-spezifischer Typ
CDK4/6	Cyclin-abhängige Kinasen 4/6	PgR	Progesteronrezeptor
CI	<i>Confidence Intervall</i>	RKI	Robert-Koch-Institut
D	Docetaxel	SEER	<i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i>
d.h.	das heißt	SERD	Selektiver Östrogenrezeptor <i>Down-Regulator</i>
DCIS	Ductales Carcinom in Situ	SERM	Selektiver Östrogenrezeptor-modulator
ED	Erstdiagnose	SG	sacituzumab govitecan
EMA	<i>European Medicines Agency</i>	T	Paclitaxel
ER	<i>Östrogenrezeptor</i>	TAC	Taxan-Anthrazyklin Cyclophosphamid
ERBB2	<i>Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase2</i>	T-DXd	trastuzumab deruxtecan
ESR1	<i>estrogen-receptor 1</i>	TN	<i>triple negative</i>
ET	endokrine Therapie	TMK	<i>Tumour Registry Breast Cancer</i>

VEGF *vascular endothelial*
growth factor
z.B. zum Beispiel

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms	1
1.2 Risikofaktoren	1
1.3 Pathologie des Mammakarzinoms	1
1.3.1 Histologische Klassifikation	1
1.3.2 Histologisches Grading	2
1.4 Rezeptorstatus	3
1.4.1 Molekulare Bestimmung	3
1.4.2 Hormonrezeptorstatus	3
1.4.3 Her2/neu-Status	3
1.5 Metastasierung des Mammakarzinoms	4
1.5.1 Allgemeine Informationen	4
1.5.2 Statistische Angaben zur Metastasierung	4
1.5.3 Prognostische und prädiktive Faktoren	4
1.6 Allgemeine Therapieprinzipien des metastasierten Mammakarzinoms	5
1.6.1 Therapeutisches Ziel	5
1.6.2 Therapeutische Strategien und Methoden	5
1.7 Systemische Therapie des HR+ metastasierten Mammakarzinoms	5
1.7.1 Aktuelle Leitlinienempfehlung zum HR+/HER2- MBC von 2024	5
1.7.2 CDK4/6 Inhibitor	5
1.7.3 Endokrine Therapie	8
1.7.4 Chemotherapie	10
1.7.5 Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADC)	11
1.7.6 Weitere systemische Therapien	12
1.8 Ziel der Arbeit	13
2 Material und Methoden	14
2.1 Patientenkollektiv	14
2.2 Datenerhebung	14
2.3 Datenbank – Aufbau und Inhalt	14
2.4 Statistische Auswertung	17
3 Ergebnisse	18
3.1 Das Patientenkollektiv	18
3.1.1 Allgemeine Auswertung	18

3.1.2 Menopausenstatus	18
3.1.3 Metastasierung	19
3.1.4 Rezeptor-switch	20
3.2 Angaben zum Primärtumor	20
3.2.1 Rezeptorstatus der Primärtumore	20
3.2.2 Lokalisation und Histologie der Primärtumore	20
3.2.3 Operative Therapie des Primärtumors	20
3.3 Rezidive	21
3.4 Metastasierung	21
3.4.1 Rezeptorstatus der Metastasen	21
3.4.2 Verteilung der Metastasen	22
3.5 Palliative medikamentöse Therapie	24
3.5.1 Allgemeine Angaben	24
3.5.2 Palliative Chemotherapie	26
3.5.3 Palliative endokrine Therapie	28
3.5.4 Palliative antiresorptive Therapie – BMA	30
3.5.5 Palliative Antikörpertherapie	31
3.6 Palliative medikamentöse Therapie – CDK 4/6 Inhibitor	32
3.6.1 Allgemeine Auswertung	32
3.6.2 Verwendete Kombinationstherapien	34
3.6.3 Anzahl der Zyklen	35
3.6.4 Prognosevariablen PFS und OS	35
3.6.5 Folgetherapien nach CDK 4/6 Inhibitor	40
3.6.6 Nebenwirkungen unter CDK4/6 Inhibitor Therapie	42
4 Diskussion	47
4.1 Verlauf der Studie	47
4.2 Charakteristika der Patientinnen	47
4.2.1 Allgemeine Angaben	47
4.2.2 Angaben zum Primärtumor	47
4.3 Metastasierung	48
4.3.1 Allgemeine Angaben	48
4.3.2 Metastasenstatus	49
4.3.3 Rezeptorstatus	49
4.3.4 Metastasenverteilung	49
4.4 Palliative medikamentöse Therapie	50
4.4.1 Therapiealgorithmen	50

4.4.2 Endokrine Therapie.....	52
4.4.3 Chemotherapie	53
4.4.4 Bone-modifying agents (BMA)	54
4.4.5 Antikörpertherapie	55
4.5 Palliative CDK4/6 Inhibitor Therapie	55
4.5.1 Allgemeine Auswertung	55
4.5.2 Kombinationstherapien	58
4.6 Überlebensdaten	58
4.6.1 PFS – allgemeine Auswertung.....	58
4.6.2 PFS – Palbociclib mit Fulvestrant.....	60
4.6.3 PFS – Palbociclib mit Letrozol	61
4.6.4 PFS – Ribociclib mit Fulvestrant	63
4.6.5 OS – allgemeine Auswertung	63
4.6.6 OS – Palbociclib mit Fulvestrant	65
4.6.7 OS – Palbociclib mit Letrozol.....	65
4.6.8 OS – Ribociclib mit Fulvestrant	66
4.7 Folgetherapien nach CDK4/6 Inhibitor Therapie	66
4.8 Nebenwirkungen unter CDK4/6 Inhibitor Therapie	67
4.9 Limitation	69
4.10 Schlussfolgerung	70
5 Literatur- und Quellenverzeichnis	71

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom steht 2020 weltweit an erster Stelle der häufigsten Tumorerkrankungen und ist die häufigste Tumorerkrankung bei Frauen. 2020 wurden weltweit 2,3 Millionen Neuerkrankungen registriert, welche 11,7% aller registrierten Tumorerkrankungen entsprechen [1].

In Deutschland ist das Mammakarzinom die häufigste Tumorerkrankung bei Frauen. Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts (RKI) erkrankten 2020 rund 70.550 Frauen in Deutschland mit einem mittleren Erkrankungsalter von 65 Jahren. Im selben Jahr starben 18.425 Frauen an der Erkrankung. Somit erkrankten 1 von 8 Frauen am Mammakarzinom und davon sind 1 von 6 Frauen zum Zeitpunkt der Diagnose jünger als 50 Jahre. Etwa 1% aller Neuerkrankungen, rund 740, betrifft Männer mit einem mittleren Erkrankungsalter von 71 Jahren [2].

1.2 Risikofaktoren

Die jährlich steigende Inzidenz an Brustkrebserkrankungen ist auf die steigende Anzahl von Frauen mit Risikofaktoren zurückzuführen. Zu diesen Risikofaktoren zählen beispielsweise: frühe Menarche, späte Menopause, hohes Alter bei der ersten Schwangerschaft, kurze Stillzeit, geringe körperliche Aktivität, ungesunder Lebensstil, Adiposität und Alkoholkonsum [3].

Auch das Alter ist einer der wichtigsten Risikofaktoren, da die Inzidenz von Brustkrebs stark mit dem steigenden Alter verbunden ist [4]. Die Mehrheit der Erkrankungen treten bei Erwachsenen mit einem Alter von 65-74 Jahren auf [5].

Die familiäre Vorbelastung ist ebenfalls ein Risikofaktor. Hierbei ist das Risiko für eine Frau zu erkranken verdoppelt, wenn Familienangehörige ersten Grades an Brustkrebs erkrankt sind [6-8]. In Deutschland weisen etwa 30% aller Frauen mit einem Mammakarzinom eine familiäre Belastung auf. Hierbei kann bei 25% eine Keimbahnmutation mit einem der prädisponierenden Gene BRCA1 und BRCA2 nachgewiesen werden [9]. Bei diesen Frauen besteht ein lebenslanges Risiko von 60% am Mammakarzinom, 40% am kontralateralen Mammakarzinom und 16-55% an einem Ovarialkarzinom zu erkranken [10].

Ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs besteht auch durch die kombinierte Hormonersatztherapie mit Östrogen und Gestagen [11], jedoch ist hierbei das Risiko abhängig von der Zusammensetzung der jeweiligen Wirkstoffe und der Behandlungsdauer. Nach dem Absetzen der Therapie reduziert sich das Risiko über einen längeren Zeitraum wieder [12]. Zusammenfassend erhöht besonders eine lange Therapiedauer und die kombinierte Östrogen-Gestagen-Einnahme das Risiko an Brustkrebs zu erkranken, wobei im Vergleich die hormonhaltigen Ovulationshemmer das Risiko nur gering erhöhen [2].

1.3 Pathologie des Mammakarzinoms

1.3.1 Histologische Klassifikation

Die Klassifikation erfolgt an Operationspräparaten, allerdings auch an Stanz- und Vakuumbiopsien. [13]. Durch die Stanz- und Vakuumbiopsien werden prätherapeutisch die tumorbiologischen Faktoren, wie z.B. Tumortyp, Hormonrezeptorstatus und HER2/neu-Status zur Therapieplanung erfasst [14-16].

Hierbei sollte bei der Untersuchung beachtet werden, ob der Tumor nur im Brustepithel auftritt oder im umgebenden Stroma eingedrungen ist. Allerdings sollte ebenfalls beachtet werden, ob der Tumor sich in den Milchgängen oder Drüsenläppchen befindet [17]. In der histopathologischen Untersuchung wird somit zwischen einem lobulären oder duktalem Tumor unterschieden [18,19].

Ein sogenanntes invasives Karzinom der Brust besteht, wenn sich abnormale Zellen aus den Milchgängen oder Drüsenläppchen in unmittelbarer Nähe des Brustgewebes ausstreuen [20]. Die Tumorzellen können von der Brust über die systemische Zirkulation weiter übertragen werden [21]. Das invasive Karzinom, das sich in andere Organe ausdehnt, wird als metastasierter Brustkrebs bezeichnet [22].

Rund 50% bis 80% der neu diagnostizierten Brustkrebsfälle werden als invasiv-duktales und der Rest der Fälle als invasiv-lobuläres Karzinom klassifiziert [23]. Das invasiv-duktales Karzinom wird auch als „nicht-spezifischer Typ“ (NST) klassifiziert, da diese Tumoren nicht ausreichend morphologische Merkmale aufweisen, um einem charakteristischen histologischen Typ zugeordnet zu werden. Der histologische Subtyp NST ist der häufigste aller invasiver Karzinome der Brust. Das invasiv-duktales Karzinom kann auch als „spezieller Typ“ anerkannt werden, wenn dieser genügend distinktive Charakteristika aufweist [23, 24]. Zu den häufigsten speziellen Typen gehören das medulläre, metaplastische, apokrine, muzinöse, kribiforme, tubuläre, neuroendokrine und das lobuläre Karzinom [24].

Das invasiv-lobuläre Karzinom tritt bei 5% bis 15% aller neu diagnostizierten Fälle auf und betrifft hauptsächlich Frauen im fortgeschrittenen Alter [25]. Dieses Karzinom ist gekennzeichnet durch kleine atypische Tumorzellen mit einer gleichmäßigen Verteilung durch das Stroma [24].

Die nicht-invasiven Karzinome der Brust dehnen sich nicht außerhalb der Milchgänge und Drüsenläppchen, in denen sie sich befinden [26]. Ein nicht-invasives Karzinom ist beispielsweise das Duktale Carcinoma in situ (DCIS), welches eine nicht zwingende Vorstufe eines invasiven Karzinoms darstellt [27]. Jedoch verhalten sich 80% der DCIS asymptomatisch und 20% als symptombezogene Erkrankung [28]. Ein Risikofaktor für das Auftreten eines intramammären Tumorrezidivs ist insbesondere das Alter der Patientin, vor allem >40 Jahre und der Befund einer klinisch erkannten Erkrankung mit symptomatischem DCIS [29,30].

Beim Mammographie-Screening-Programm werden Risikoläsionen der Mamma mit Mikroverkalkungen und Architekturstörungen entdeckt. Diese Veränderungen werden „benigne Veränderungen mit unsicherem malignem Potential“ (B3) genannt und haben ein niedrigeres Progressrisiko als beim DCIS [31]. Zu diesen Risikoläsionen zählen die atypische duktales Epithelhyperplasie (ADH), die lobuläre Neoplasie (LN), die flache Epithelotypie (FEA) und das intraduktale Papillom [32].

1.3.2 Histologisches Grading

Das *Grading* sollte numerisch angegeben werden: G1, G2, und G3. Es ist bei allen invasiven Mammakarzinomen durchzuführen. Die Kriterien dafür sind die Tubulusbildung, Kernpleomorphie und Mitoserate [32]. Das *Grading* erfolgt nach Elston und Ellis. Zusammenfassend ist G1 gut differenziert mit geringem Malignitätsgrad, G2 mäßig differenziert mit mäßigem Malignitätsgrad und G3 schlecht differenziert mit hohem Malignitätsgrad [33].

1.4 Rezeptorstatus

1.4.1 Molekulare Bestimmung

Beim invasiven Mammakarzinom sollte der Östrogen- (ER) und Progesteronrezeptorstatus (PgR) und der *Human epidermal growth factor receptor 2* (HER2/neu) bestimmt werden. Die Proliferationsrate wird durch den Nachweis von Ki-67 bestimmt. Der ER und PgR wird immunhistochemisch (IHC) bestimmt, wobei mindestens 1% positive Tumorzellen zur Bestimmung als ER- bzw. PgR-positiv erforderlich sind [32].

Die molekularen Subtypen des Mammakarzinoms werden als Luminal A, Luminal B, HER2-positiv und Basal-ähnlich identifiziert. Diese unterscheiden sich im klinischen Verlauf und Therapieansprechen voneinander [34-35]. Die Tumore werden mithilfe eines IHC-Algorithmus folgendermaßen unterschieden [36-38]:

- Luminal A: ER- und/oder PgR-positiv, HER2-negativ, Ki-67 niedrig
- Luminal B:
 - HER2-negativ: ER- und/oder PgR-positiv, HER2-negativ, Ki-67 hoch
 - HER2-positiv: ER- und/oder PgR-positiv, HER2-positiv, Ki67 hoch/niedrig
- HER2-positiv: ER- und PgR-negativ und HER2-positiv
- Triple negativ (TN): ER-, PgR- und HER2-negativ

Das HR+/HER2- MBC stellt die häufigste Untergruppe der fortgeschrittenen Brusttumore dar [39].

1.4.2 Hormonrezeptorstatus

Die meisten Mammakarzinome, etwa 70-75%, exprimieren ER und PgR. Gemäß der molekularen Klassifikation entsprechen diese den luminalen Subtypen [34]. Die Bewertung als Hormonrezeptorpositivität erfordert mindestens 1% positive Tumorzellkerne [32].

Zur Bestimmung des ER mittels IHC-Nachweises am Paraffinschnitt sollte der Prozentsatz positiver Tumorzellkerne bei über 1%, niedrig positiv 1% - 9%, liegen. Zur Bestimmung des PgR mittels IHC-Nachweises am Paraffinschnitt sollte der Prozentsatz positiver Tumorzellkerne bei über 10% liegen. Für diese Bestimmungen werden ausschließlich der *Allred Score* (0-8) und *Remmele Score* (0-12) verwendet [40].

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt folgende Unterteilung [32]:

- ER-/PgR-positiv: $\geq 10\%$ positive Tumorzellen
- ER-/PgR-gering positiv: 1%-9% positive Tumorzellen
- ER-/PgR-negativ: $\leq 1\%$ positive Tumorzellen

1.4.3 Her2/neu-Status

Der HER2/neu ist ein transmembraner Tyrosinekinase Rezeptor und wird durch das Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2 (ERBB2) Gen auf dem langen Arm des Chromosom 17 kodiert [41]. Die genetische Amplifikation und/oder Proteinüberexpression von HER2/neu in neoplastischen Zellen ist ein wichtiger Faktor in der Tumorbologie und zeigt sich bei bis zu 20% der Mammakarzinome [42].

Die Amplifikation des Gens und Überexpression des HER2-Proteins sind mit einem hohen histologischen Grad und Proliferationsindex, sowie einer erhöhten Neigung zur Metastasierung verbunden. Dies führt zu einem kurzen *disease-free survival* und schlechter Prognose [43].

Die zwei am häufigsten verwendeten HER2/neu Untersuchungen in der klinischen Diagnostik sind die IHC und *Fluorescence in situ Hybridisation* (FISH). IHC weist die HER2-Rezeptor Überexpression nach, wobei FISH das Level der Gen-Amplifikation nachweist [44].

Das semiquantitative Bewertungssystem, der sogenannte DAKO-Score (0 - 3+), wird zur Bewertung der HER2 IHC verwendet. Ein Score von 0 und 1+ gilt als negativ, 2+ schwach positiv (geringe Überexpression) und 3+ stark positiv (starke Überexpression). Zum Nachweis der Genamplifikation ist die FISH-Analyse positiv, wenn ≥ 6 Gesignale pro Tumorzellkern vorliegen [45].

Etwa die Hälfte aller Mammakarzinome werden als HER2-low definiert, mit einem IHC Score 1+ oder 2+ und einem negativem FISH Test. Diese weisen keine besonderen klinischen oder molekularen Eigenschaften auf, aber scheinen als Andockstelle für Antikörper-Wirkstoffkonjugate (ADC) zu dienen [46].

1.5 Metastasierung des Mammakarzinoms

1.5.1 Allgemeine Informationen

Die Metastasierung beginnt mit einer lokalen Invasion von umliegenden Zellen des Primärtumors bis die Tumorzellen in Blut- und Lymphgefäße invadieren und intravasieren [47,48]. Die Tumorzellen werden somit durch die Blutbahn oder Lymphgefäße in entfernte Organe disseminiert [47]. Die häufigsten Organe, in denen sich diese Zellen ausbreiten, sind Knochen, Hirn, Lunge und Leber. Schätzungsweise weisen 85% der Patientinnen mit einer fortgeschrittenen Erkrankung Knochenmetastasen vor [49]. Diese neu geformten Zellen trennen und erweitern sich irregulär, aber bleiben dennoch weiterhin ein Mammakarzinom [50].

1.5.2 Statistische Angaben zur Metastasierung

Nahezu ein Drittel der Patientinnen, bei denen Brustkrebs im Frühstadium (Stadium I-III) diagnostiziert wurde, entwickeln im Verlauf einen MBC mit Fernmetastasen [51]. Etwa 6-10% der Patientinnen weisen bereits bei der Diagnose eine metastasierte Erkrankung (de novo, Stadium IV) vor [52].

Sobald Fernmetastasen auftreten gilt die Erkrankung als inkurabel und hierbei wird das mediane OS zwischen 2 und 3 Jahren angegeben [53]. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 27% [54].

1.5.3 Prognostische und prädiktive Faktoren

Viele prognostische und prädiktive Faktoren beeinflussen den klinischen Verlauf des MBC. Hierzu zählen auch Faktoren, die die Tumorbiologie widerspiegeln. Dazu gehören der HR-Status und HER2-Status, aber auch das Alter, Leistungsstatus, sowie die Lokalisation und Anzahl der Fernmetastasen [55,56].

ER+ Tumore haben die beste Prognose und weisen eine niedrige Inzidenzrate [der Metastasierung] innerhalb der ersten fünf Jahre auf. Diese Rate steigt jedoch allmählich an, wenn der Zeitraum über fünf Jahre hinausgeht (bis zu 40%). Im Gegensatz dazu weisen TN-Brusttumore die schlechteste Prognose auf, mit einer steigenden Inzidenzrate [der Metastasierung] innerhalb der ersten ein bis zwei Jahre [57,58]. Viszerale Organe, einschließlich Hirn und Lunge, sind häufiger betroffen bei TN-Tumoren [57].

Im Gegensatz dazu ist die Inzidenz von Knochenmetastasen bei Luminalen-Subtyp Tumoren viel höher (80,5%) als bei HER2+ Tumoren (55,6%) [59].

1.6 Allgemeine Therapieprinzipien des metastasierten Mammakarzinoms

1.6.1 Therapeutisches Ziel

Da das MBC eine inkurable Erkrankung darstellt, besteht der Hauptzweck der Behandlung darin, einen Progress zu verzögern. Dies geschieht vorzugsweise mit Krebsmedikamenten, die in ihrer Anwendung und Toxizität patientenfreundlich sind [60].

1.6.2 Therapeutische Strategien und Methoden

Die Auswahl der therapeutischen Strategie hängt von der Tumorbiologie und klinischen Faktoren ab. Die meisten Patientinnen mit einem MBC erhalten eine systemische Therapie bestehend aus Chemotherapie, endokriner Therapie (ET), zielgerichteter Therapie und/oder biologischer Therapie, sowie supportive Therapie [60,61].

Obwohl die systemische Therapie die Hauptsäule der Behandlung des MBC darstellt, kann eine metastasenspezifische lokale Behandlung Symptome lindern und krebsbedingte Komplikationen verhindern. Zu diesen lokalen Behandlungen gehören die Mastektomie, Strahlentherapie, Radiofrequenz-Ablation, Kryotherapie und andere interventionelle Prozeduren [62].

Des Weiteren hängt die Strategie von den histologischen Merkmalen des Primärtumors, vorherige Therapien, Metastasenlokalisierung und der Zeit bis zu einem Rezidiv ab. Außerdem hängt die Strategie auch von prädiktiven Faktoren, wie z.B. HR-Expression oder HER2-Status, für das Ansprechen auf die Therapie ab [62,63].

1.7 Systemische Therapie des HR+ metastasierten Mammakarzinoms

1.7.1 Aktuelle Leitlinienempfehlung zum HR+/HER2- MBC von 2024

Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) empfiehlt in der Leitlinie von 2024: eine endokrinbasierte Therapie mit CDK4/6 Inhibitoren mit AI oder CDK4/6 Inhibitoren mit Fulvestrant (je nach Menopausenstatus) als Standardtherapie bei einem HR+/HER2- MBC. Als Alternative beim drohenden Organausfall wird eine Chemotherapie empfohlen [63].

Als Erstlinientherapie wird bei prämenopausalen Patientinnen insbesondere eine Standardtherapie mit einem GnRH-Agonisten und Fulvestrant bzw. AI mit einem CDK4/6 Inhibitor empfohlen. Des Weiteren kann auch eine Therapie mit GnRH-Agonisten mit AI oder Fulvestrant oder GnRH-Agonist mit Tamoxifen verwendet werden. Die Erstlinientherapie bei postmenopausalen Patientinnen besteht hauptsächlich aus einer Therapie mit CDK4/6 Inhibitoren und AI oder Fulvestrant. Des Weiteren kann eine Fulvestrant-Mono- oder Tamoxifen-Monotherapie erfolgen [63].

Auch in der *2nd line* oder höher wird weiterhin eine Therapie mit CDK4/6 Inhibitoren mit ET, Everolimus mit ET oder eine ET-Monotherapie nach CDK4/6 Inhibitoren Vortherapie empfohlen. In der Leitlinie wird ebenfalls eine Therapie mit CDK4/6 Inhibitoren *beyond Progression* empfohlen. Bei Nachweis einer therapielevanten *estrogen-receptor 1* (ESR1), BRCA, AKT oder PI3K-Mutation sollte die angewandte Therapie angepasst werden [63].

1.7.2 CDK4/6 Inhibitor

Das HR+/HER2- MBC stellt die häufigste Subgruppe fortgeschrittener Brusttumore dar. Der relevanteste therapeutische Fortschritt der letzten Jahre stellt die Einführung der CDK4/6 Inhibitoren in Kombination mit einer ET dar. Zu diesen CDK4/6 Inhibitoren gehören Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib [64].

CDK4/6 Inhibitoren wirken, indem sie die spezifischen CDK4/6-Proteine hemmen und den Übergang von der G1- zur S-Phase des Zellzyklus blockieren. Durch diese Blockade wird das Fortschreiten des Zellzyklus in der Mitte der G1-Phase und die Proliferation von Krebszellen verhindert [65].

Klinische Studien führten zur Zulassung von CDK4/6 Inhibitoren in Kombination mit ET durch die *Food and Drug Administration* (FDA) und *European Medicines Agency* (EMA). Dies geschah, nachdem eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) in der *1st line* und *2nd line* sowohl bei prämenopausalen als auch bei postmenopausalen Patientinnen mit einem HR+/HER2- MBC festgestellt wurde [66,67]. In den *first line Studies* PALOMA-2, MONARCH-3, MONALEESA-2 und MONALEESA-7 konnte eine deutliche Verbesserung des PFS (zwischen 9 und 15 Monaten) nachgewiesen werden [63].

Palbociclib erhielt 2015 die erste FDA-Zulassung nach positiven Ergebnissen der PALOMA-1 Studie [68]. Palbociclib ist beim HR+/HER2- lokal fortgeschrittenem oder MBC indiziert. Hierbei wird es mit einem AI oder Fulvestrant verabreicht. Bei prä- und perimenopausalen Frauen sollte zusätzlich ein luteinisierender Hormon-Releasing-Hormon (LHRH) Agonist verwendet werden [69]. In der PALOMA-1 Studie wurde Palbociclib mit Letrozol und Letrozol-Mono als Initialtherapie für ET-naive Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Mammakarzinom verglichen. Die PFS-Analyse zeigte ein signifikant verlängertes PFS bei Palbociclib mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol-Mono (medianes PFS: 20,2 bzw. 10,2 Monate). Es wurde ebenfalls eine Gesamtüberleben (OS) Analyse durchgeführt, die ein längeres medianes OS bei Palbociclib mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol-Mono feststellte (medianes OS: 37,5 bzw. 33,3 Monate) [68]. PALOMA-2 bestätigte den PFS-Vorteil, der in PALOMA-1 beobachtet wurde. In PALOMA-2 war das PFS bei Palbociclib mit Letrozol signifikant länger als bei Placebo mit Letrozol bei der Erstlinientherapie für postmenopausale Frauen mit einem ER+/HER2- fortgeschrittenen Brustkrebs (medianes PFS: 27,6 bzw. 14,5 Monate) [70]. In der PALOMA-3 Studie war das mediane PFS ebenfalls bei Palbociclib mit Fulvestrant im Vergleich zu Placebo mit Fulvestrant bei Frauen mit einem HR+/HER2- fortgeschrittenen Brustkrebs länger (medianes PFS 11,2 bzw. 4,6 Monate). Dies war unabhängig vom Menopausenstatus der Frauen, deren Erkrankung bei vorheriger ET in der adjuvanten oder metastasierten Situation weiter fortgeschritten ist. Die OS-Analyse von PALOMA-3 zeigte ein längeres medianes OS bei Palbociclib mit Fulvestrant im Vergleich zu Placebo mit Fulvestrant (medianes OS: 34,9 bzw. 28 Monate). Allerdings ist diese Differenz statistisch nicht signifikant [71].

Die häufigsten Nebenwirkungen (>20%) jeglichen Schweregrades unter einer Therapie mit Palbociclib waren Neutropenie, Leukopenie, Fatigue, Nausea, Stomatitis, Anämie, Diarrhö, Alopezie und Thrombozytopenie [69].

Ribociclib erhielt die FDA-Zulassung im Jahr 2017 nach positiven Ergebnissen der MONALEESA-2 Studie [67]. Es ist für die Behandlung vom HR+/HER2- lokal fortgeschrittenen oder MBC in Kombination mit einem AI oder Fulvestrant indiziert.

Bei prä- und perimenopausalen Frauen sollte die ET mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden [72]. Die MONALEESA-2 Studie stellte fest, dass das PFS sich verbesserte, als das Medikament [Ribociclib] in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol-Mono verwendet wurde. Das PFS lag nach 18 Monaten bei 63% in der Ribociclib Gruppe und 42,2% in der Placebo-Gruppe [67].

In der MONALEESA-3 Studie wurde Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant bei behandlungsnaiven Patientinnen und die, die einen Rückfall nach ET hatten, investiert. Hierbei zeigte sich eine Verbesserung des medianen PFS mit 12,8 Monaten in der Placebo-Gruppe und 20,5 Monaten in der Ribociclib-Gruppe [73]. Außerdem zeigte sich eine OS-Verbesserung unter Ribociclib mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant-Mono. Hierbei wurde das OS nach 42 Monaten auf 57,8% bzw. 45,9% geschätzt [74]. Eine dritte Studie, die MONALEESA-7 Studie, evaluierte die Wirksamkeit von CDK4/6 Inhibitoren in der *1st line* bei prä- und perimenopausalen Frauen mit einem MBC. In dieser Studie haben Ribociclib mit Tamoxifen oder einem nicht-steroidalen AI, wie z.B. Letrozol oder Anastrozol, mit Goserelin zu einer Verbesserung des PFS von 23,8 Monaten geführt. In der Placebo-Gruppe betrug das PFS 13 Monate [75]. Ein *follow up* Bericht bewies den OS-Vorteil bei der Kombination von Ribociclib mit Tamoxifen oder einem nicht-steroidalem AI mit Goserelin im Vergleich zu Placebo mit einem geschätzten 42 Monate OS von 70,2% bzw. 46,0% [76].

Die häufigsten Nebenwirkungen (>20%) waren hierbei Neutropenie, Nausea, Fatigue, Diarrhö, Leukopenie, Erbrechen, Kopfschmerzen, Obstipation, Alopezie, Husten, Anämie und abnormale Leberfunktionstests [72].

Im September 2017 erhielt auch Abemaciclib die erste FDA-Zulassung nach der MONARCH-1 Studie [77]. Es ist für die Behandlung vom HR+/HER2- lokal fortgeschrittenem oder MBC in Kombination mit einem AI oder Fulvestrant indiziert. Bei prä- und perimenopausalen Frauen sollte die ET mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden. Des Weiteren kann Abemaciclib auch für die adjuvante Therapie vom HR+/HER2-, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko verwendet werden [78]. Nach der MONARCH-1 Studie erhielt Abemaciclib die Zulassung als Monotherapie für Frauen mit einem ER+/HER2- fortgeschrittenen Brustkrebs nach einem Progress anschließend an einer ET und vor einer Chemotherapie. In dieser Studie zeigte Abemaciclib eine vielversprechende klinische Aktivität nach 12 Monaten mit einer Gesamtansprechrate von 19,7% und einem medianen PFS von 6 Monaten [77]. Zur selben Zeit wurde Abemaciclib in der MONARCH-2 Studie für prä-/perimenopausale und postmenopausale Frauen, die einen Progress unter ET hatten, erforscht. Hierbei zeigte sich ein signifikanter PFS-Vorteil bei der Kombination von Abemaciclib mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant-Mono (medianes PFS: 16,4 bzw. 9,3 Monate) [79].

Nachdem die zwei Studien initiiert wurden, startete die MONARCH-3 Studie. Diese Studie stellte eine signifikante Verbesserung des PFS und der ORR bei Abemaciclib mit einem nicht-steroidalen AI im Vergleich zu Placebo mit einem nichtsteroidalen AI in der *1st line* für postmenopausalen Frauen fest [80]. Insgesamt zeigte sich, dass Abemaciclib der potenteste CDK4/6 Inhibitor ist, mit einer hervorragenden Aktivität im zentralen Nervensystem, die es diesem Inhibitor ermöglicht die Blut-Gehirn-Schranke zu passieren [65].

Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören Diarrhö, Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Fatigue, Nausea, Erbrechen, Alopezie und verminderter Appetit [78].

Die Studien MAINTAIN (Phase II), PACE (Phase II), PALMIRA (Phase II) und postMONARCH analysierten die Therapie mit CDK4/6 Inhibitoren *beyond Progression*. Hierbei zeigte sich bei MAINTAIN eine Verdoppelung des PFS mit CDK4/6 Inhibitoren im Vergleich zur endokrinen Monotherapie nach einem Progress. In der bislang einzigen Phase III Studie postMONARCH konnte auch durch die Umstellung der ET und die Umstellung auf Abemaciclib ein prognostischer Vorteil nachgewiesen werden. Bei PALMIRA zeigte sich eine minimale Verbesserung und bei PACE keine Verbesserung.

Es ist zu erwähnen, dass bei MAINTAIN nach einem Progress die Therapie von Palbociclib auf Ribociclib umgestellt wurde. Bei PACE und PALMIRA hingegen wurde Palbociclib fortgeführt [63].

1.7.3 Endokrine Therapie

Die ET ist die Grundlage der Behandlung für Patientinnen mit einem Brustkrebs, der einen ER und/oder PgR exprimiert [81]. Dies bestätigt auch die AGO-Empfehlung: Die endokrinbasierte Therapie ist die erste Therapieoption des HR+ MBC [63].

In der metastasierten Situation ist die ET die Therapie der Wahl, mit Ausnahme bei einer lebensbedrohlichen Situation wie z.B. viszerale Krise [82,83]. Bei Patientinnen mit einem schweren Krankheitsverlauf, die sich in einer viszeralen Krise zu befinden scheinen, ist die *Ist line* Chemotherapie eventuell nötig, um ein schnelles Ansprechen zu erzielen [84].

Eine ET moduliert durch Blockierung des ER die Wirkung von Östrogen. Dies geschieht durch den Einsatz von selektiven ER-Modulatoren (SERM) oder durch Reduzierung des Östrogenspiegels mit AI wie z.B. Letrozol, Anastrozol oder Exemestan [85].

Während SERM, wie z.B. Tamoxifen, bei prä- und postmenopausalen Frauen effektiv sind, werden AI hauptsächlich in der postmenopausalen Situation verwendet. Für die Verwendung von AI bei prämenopausalen Frauen sollte eine ovarielle Suppression durch die Gabe von GnRH-Analoga induziert werden [86]. Hierbei zeigte die kombinierte Analyse der SOFT- und TEXT-Studie, bei Frauen mit einem hohen Rezidivrisiko, eine deutliche Reduktion der Rezidivrate bei der Kombination zwischen AI mit ovarieller Suppression [87]. Eine weitere ET für postmenopausale Patientinnen stellt der selektive ER-*downregulator* (SERD) Fulvestrant dar [88].

Laut der aktuellen Leitlinie der AGO für das HR+/HER2- MBC ist auch eine endokrine Monotherapie bei prä- und postmenopausalen Frauen mit Tamoxifen empfohlen. Bei prämenopausalen Frauen wird die Gabe von GnRH-Agonisten ebenfalls empfohlen [63]. Der SERM Tamoxifen ist ein Antiöstrogen, das sich an den ER bindet [89]. Tamoxifen wird in der Leber durch das CYP450-Enzymsystem metabolisiert und primär über den Kot ausgeschieden. Die Halbwertszeit für Tamoxifen liegt zwischen 5 und 7 Tagen. Für den aktiven Metaboliten N-Desmethyl-Tamoxifen liegt die Halbwertszeit bei 14 Tagen [90]. Tamoxifen weist eine Östrogen-agonistische, aber auch antagonistische Wirkung auf. Es bindet sich selektiv an ER und erzielt somit eine Östrogene und Anti-Östrogene Wirkung. Aufgrund dieser zwei Wirkungen ist es ein SERM [91]. Im Brustgewebe bewirkt Tamoxifen eine Anti-Östrogene und Anti-Tumor Wirkung durch das antagonistische Konkurrieren mit Östrogen um die Bindungsstellen. In Knochen stimuliert es den ER und übt eine östrogene Agonisten-Wirkung aus. Diese Wirkung kann Osteoporose bei postmenopausalen Frauen vorbeugen [92].

1985 deutete Killackey et al. einen möglichen Zusammenhang zwischen der Verwendung von Tamoxifen und der Entwicklung eines Endometriumkarzinoms an [93]. Es besteht ein 1,5 bis 6,9-fach erhöhtes Risiko für ein Endometriumkarzinom bei Tamoxifen-Anwendern mit relativ schlechter Prognose [94].

Bei postmenopausalen Frauen findet die Östrogensynthese primär im peripheren Gewebe statt. In dieser Situation haben AI der dritten Generation (Anastrozol, Letrozol und Exemestan) Wirksamkeit gezeigt, indem sie den zirkulierenden Östrogenspiegel sinken [95].

Laut der aktuellen Leitlinie der AGO ist eine endokrine Monotherapie bei postmenopausalen Frauen mit einem AI möglich [63]. Exemestan ist ein steroidaler AI, der sich irreversible an das Enzym Aromatase bindet, während die nicht-steroidalen AI, Anastrozol und Letrozol, sich reversible an das Enzym binden [96].

AI verringern lediglich die extraovarielle Östrogensynthese. Bei prämenopausalen Patientinnen reduzieren AI das *Feedback* von extraovariellen Östrogenen zum Hypothalamus und zur Hypophyse. Die anschließende Gonadotropinsekretion erhöht die ovarielle Stimulation. Aus diesem Grund müssen AI mit LHRH-Analoga kombiniert werden, um eine vollständige Blockade der Ovarien und der peripheren Östrogensynthese zu erreichen. Dies führt dann zu einer postmenopausal-ähnlichen Plasma-Östrogen Konzentration [97].

Da die periphere Hemmung von Aromatase die aus den Ovarien abgeleitete Östrogenproduktion nicht überwinden kann, ist die AI-Monotherapie bei prämenopausalen Frauen mit einem MBC nicht geeignet [98,99]. Daher empfiehlt die AGO bei prämenopausalen Frauen mit einem HR+/HER2- MBC die Behandlung mit einem AI in Kombination mit einem GnRH-Agonisten und einem CDK4/6 Inhibitor oder lediglich in Kombination mit einem GnRH-Agonisten [63]. Eine ovarielle Suppression kann ebenfalls durch chirurgische Ablation oder Bestrahlung erreicht werden. Die pharmakologische Ovarialsuppression mit monatlichen oder 3-monatigen intramuskulären Injektionen von LHRH-Analoga stellt jedoch den Grundstein der hormonellen Therapie dar [100].

Der SERD Fulvestrant bindet sich an den ER, herunterreguliert die ER-Expression und blockiert die ER-Funktion. Es bindet sich mit einer 100-fach höheren Affinität als Tamoxifen und ist auch effektiver als Tamoxifen und AI bei der Hemmung des Östrogenstoffwechsels [101,102]. Ein Merkmal von Fulvestrant, das seine Wirkungsweise von Tamoxifen unterscheidet, ist die konsequente Senkung des Östrogen- und Progesteronspiegels, ohne eine agonistische Wirkung zu haben [103,104].

Bei postmenopausalen Frauen mit einem ER+ MBC ist Fulvestrant als Monotherapie in den folgenden Situationen indiziert: erstens, bei Frauen, die zuvor nicht mit einer ET behandelt wurden und zweitens bei Frauen, die einen Rückfall während oder nach einer adjuvanten Anti-Östrogen Therapie oder einen Progress unter Anti-Östrogen Therapie hatten. Des Weiteren ist das HR+/HER2- MBC eine Indikation für eine Therapie mit Fulvestrant. In dieser Situation wird Fulvestrant mit Palbociclib verwendet. Bei prä- und perimenopausalen Frauen sollte diese Therapiekombination mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden [105].

Endokrine Resistenz

Eine große Herausforderung bei der Behandlung des ER+ Brustkrebs ist die Überwindung der endokrinen Resistenz [106]. Hierbei wird die Resistenz in primär und sekundär kategorisiert.

Die primäre endokrine Resistenz wird als Rezidiv innerhalb der ersten zwei Jahre unter einer adjuvanten ET oder als Progress innerhalb der ersten 6 Monate unter laufender ET in der *1st line* bei einem MBC definiert.

Die sekundäre endokrine Resistenz, auch erworben genannt, ist als ein nach zwei Jahren auftretendes Rezidiv unter einer adjuvanten ET oder innerhalb 12 Monaten nach abgeschlossener adjuvanter ET definiert. Des Weiteren wird die sekundäre Resistenz auch als eine Progression nach mehr als 6 Monaten nach der Initiierung einer ET definiert [63].

Zu den Strategien, um die endokrinen Resistenzen zu überwinden, gehören die Einnahme von CDK4/6 Inhibitoren, SERD und *mechanistic Target of Rapamycin* (mTOR) [86].

Mammakarzinome, die gegen AI oder Tamoxifen resistent sind, weisen weiterhin eine Abhängigkeit gegenüber dem ER-Signalweg auf [107]. SERD besitzen die Fähigkeit, den ER zu destabilisieren und eine antagonistische Wirkung auszuüben [108,109].

Studien haben bewiesen, dass die Zugabe des mTOR Inhibitors Everolimus zu Letrozol die Tumorzellproliferation stört und die Wirksamkeit der ET verbessert [110].

Die TAMRAD Studie analysierte die Kombination von Tamoxifen mit Everolimus beim MBC mit endokriner Resistenz. Hierbei zeigte sich eine Verbesserung des PFS und eine deutlich verbesserte Wirksamkeit bei Patientinnen mit einer sekundären endokrinen Resistenz [86].

Die endokrine Resistenz ist auch mit erworbenen Mutationen, wie z.B. des Gens vom ESR1 assoziiert. [111-113]. Die ESR1 Mutation führt zu einer östrogenunabhängigen ER-Aktivierung und somit zu einer Resistenz gegenüber AI, allerdings nicht gegenüber SERD und SERM [111,112,114]. Elacestrant ist ein nichtsteroidaler SERD und führt zu einer Degradation des ER-alpha. Es hemmt die Estradiol-abhängige ER-gesteuerte Gentranskription und Tumorwachstum [115-118]. Dieser SERD (Elacestrant) erhielt die erste Zulassung im Januar 2023 für postmenopausale Patientinnen mit einem ER+/HER2- MBC und ESR1 Mutation, die einen Progress nach mehr als einer Therapielinie einer ET hatten. [119-121]. In der Phase III Studie EMERALD zeigte sich eine signifikante Reduktion eines Progresses oder Todes bei Patientinnen mit einem ER+/HER2- MBC, die eine Monotherapie mit Elacestrant erhalten haben. In dieser Studie wurde Elacestrant mit anderen Wirkstoffen der ET verglichen (Anastrozol, Letrozol, Exemestan oder Fulvestrant) [122]. Hierbei konnte auch eine Verbesserung des PFS dargestellt werden [123].

Etwa 38% aller Patientinnen mit einer Krebserkrankung weisen eine Veränderung im PI3K/ATK/mTOR Signalweg auf. Bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom tritt eine AKT1 Mutation bei etwa 3% auf [124]. Der AKT-Signalweg spielt eine Schlüsselrolle beim Zellwachstum, Unterdrückung der Apoptose und Neovaskularisation [125]. Capivasertib ist ein hochwirksamer AKT-Inhibitor [126]. Die Hemmung von AKT führt zur Reduktion der ER-induzierten Transkription. Die Kombination von Capivasertib und ET mit Fulvestrant, Anastrozol oder Tamoxifen zeigte sich überlegen beim endokrin-resistentem Mammakarzinom [127]. Nach den Ergebnissen aus der Phase III Studie CAPItello-291 erfolgte die erste Zulassung für Capivasertib 2023 in Kombination mit Fulvestrant für Patientinnen mit einem HR+/HER2- MBC. In dieser Studie zeigte sich bei dieser Kombination die Reduktion eines Progresses oder Todes um 50% im Vergleich zur Fulvestrant Monotherapie bei Patientinnen mit einer Alteration im PI3K/AKT Signalweg [128]. Die EMA hat im April 2024 für die Zulassung für Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant eine offizielle Empfehlung ausgeschrieben. Hierbei wird auf den Benefit dieser Therapie mit einem verbesserten PFS bei Patientinnen mit einem HR+/HER2- MBC, die eine PI3K/AKT/PTEN Alteration aufweisen, hingewiesen. Diese Kombinationstherapie ist nach einem Rezidiv oder einem Progress während oder nach einer ET indiziert [129]. Die Mutation des PIK3CA Gens ist ebenfalls mit der endokrinen Resistenz assoziiert. Alpelisib ist ein PIK3CA Inhibitor und hat insbesondere in Kombination mit Fulvestrant eine Antitumoraktivität. Die Zulassung dieses Wirkstoffes basiert auf den Ergebnissen der Phase III Studie SOLAR-1. Hierbei wurde Alpelisib mit Fulvestrant bei Patientinnen verabreicht, die einen Progress unter Aromatasehemmer-Therapie hatten [130].

ADC stellen eine neue Möglichkeit der Überwindung von Resistenz und Toxizität dar. Die Daten von zwei Phase III Studien der ADCs sacituzumab govitecan (SG) und trastuzumab deruxtecan (T-DXd) zeigten ein verbessertes *Outcome* für Patientinnen mit einem HR+/HER2-MBC [131,132]. Diese beiden Wirkstoffe werden auch von der AGO bei endokriner Resistenz empfohlen [63].

1.7.4 Chemotherapie

Die Chemotherapie ist für Frauen mit einem HR+/HER2- MBC vorbehalten, die entweder nicht auf die ET ansprechen oder eine symptomatische viszerale Beteiligung haben [133].

Eine Chemotherapie kann beim MBC als Mono- oder Polychemotherapie verwendet werden. Eine Monochemotherapie hat einen günstigen therapeutischen Index, welcher die Effektivität, Toxizität und Lebensqualität berücksichtigt. Diese Art der Chemotherapie ist für langsame, nicht bedrohliche Progressionen, sowie bei einer Resistenz oder einem Progress unter ET vorbehalten. Die Polychemotherapie weist einen ungünstigeren therapeutischen Index auf. Diese Art der Chemotherapie ist indiziert, um eine schnelle Remission bei ausgeprägter Symptomatik und viszeraler Krise zu erzielen [63].

Im Vergleich weist die Monotherapie niedrigere Remissionsraten als die Polychemotherapie auf. Allerdings wird die Überlebenszeit davon nicht negativ beeinflusst [32].

Die AGO empfiehlt in der Erstlinientherapie eine Monochemotherapie mit einem Taxan, z.B. Paclitaxel (T) und Docetaxel (D) oder einem Anthrazyklin, z.B. Doxorubicin (A), Epirubicin und Peg-liposomales Doxorubicin (A) oder Vinorelbin und Capecitabin. Eine *Ist line* Polychemotherapie ist mit A und T, T und Capecitabin, D und Capecitabin nach adjuvantischem A, T und Gemcitabin nach adjuvantischem A, sowie A und Cyclophosphamid (C) oder A und C empfohlen [63].

Taxane zählen zu den am meisten verwendeten Chemotherapeutika beim MBC. Hierbei benötigen Paclitaxel und Docetaxel eine Vorbehandlung mit Steroiden, um Retentionen von Flüssigkeiten oder allergische Reaktionen zu vermeiden. Im Vergleich weist nab-Paclitaxel ein geringeres Risiko für allergische Reaktionen auf und benötigt keine Vorbehandlung mit Steroiden. Anthrazykline werden im allgemeinen adjuvant eingesetzt und sind auf Chemotherapie-naive Patientinnen beschränkt. Capecitabin wird in der Regel als Erstlinientherapie für das MBC mit einer Knochen-dominierenden ER+ metastasierten Erkrankung verwendet. Dies gilt für Patientinnen, die zwei Versuche mit einer ET, davon mindestens eine mit einem CDK4/6 Inhibitor, hatten [134].

Nach einer Anthrazyklin Vorbehandlung, unabhängig davon, ob es adjuvant oder in der metastasierten Situation verwendet wurde, ist die Gabe von Paclitaxel, Docetaxel, Capecitabin und nab-Paclitaxel empfohlen. Des Weiteren kann auch A, Eribulin, Vinorelbin und D mit A verwendet werden. Nach einer Therapie mit Taxan und Anthrazyklin ist eine Chemotherapie mit Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin empfohlen. Des Weiteren kann auch eine Taxan und Anthrazyklin *Re-Challenge* erfolgen, sowie auch eine Therapie mit A, Gemcitabin mit Cisplatin/Carboplatin und eine metronomische Therapie mit C und Methotrexat (MTX) [63].

1.7.5 Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADC)

ADCs sind eine zielgerichtete Therapie, die monoklonale Antikörper mit zytotoxischen *payloads* kombinieren [135]. Trastuzumab Emtansin (T-DM1), T-DXd und SG sind für das Mammakarzinom von der FDA zugelassen [136]. T-DM1 war der erste zugelassene ADC bestehend aus Trastuzumab und DM1 und zeigte eine Verbesserung des OS im Vergleich zur Therapie mit Lapatinib und Capecitabin [137].

Dies führte zu der Zulassung durch die FDA für das HER2+ MBC, welches vorher mit Trastuzumab und/oder Taxan therapiert wurde oder ein Progress vorlag [138].

T-DXd ist ein anti-HER2 IgG1 Antikörper gekoppelt mit einem Topoisomerase-I-Inhibitor [139]. In einer Phase I Studie zeigte T-DXd ein Ansprechen bei Patientinnen mit einem MBC, die HER2 exprimierten, aber die Kriterien für einen HER2+ Status nicht erfüllten [140].

In der DESTINY-03 Studie zeigte T-DXd eine Verbesserung des PFS bei Patientinnen mit einem HER2+ MBC im Vergleich zur T-DM1 nach einer Therapie mit Trastuzumab und Taxan. Dies führte zu der Zulassung durch die FDA [141]. T-DXd erhielt ebenfalls die FDA-Zulassung für das HER2-low MBC, welches vorher mit Chemotherapie behandelt wurde.

Hierbei zeigte sich ebenfalls eine Verbesserung des PFS im Vergleich zu anderen Chemotherapeutika [132]. Die aktuelle Leitlinie der AGO empfiehlt den Einsatz von T-DXd bei HER2-low MBC im Falle einer endokrinen Resistenz [63]. Dies widerspiegelt sich auch mit anderen internationalen Leitlinien [142].

SG ist ein trophoblast *cell-surface antigen* (Trop-2) ADC, welcher aus einem anti-Trop-2 monoklonalen Antikörper und dem Metaboliten von Irinotecan, SN-38, besteht [143]. Klinische Studien zeigten vielversprechende Ergebnisse von SG beim TN-Brustkrebs und HR+/HER2-MBC mit einer Verbesserung des PFS und OS im Vergleich zur Chemotherapie. In der ASCENT Studie zeigte SG im Vergleich zu einer Chemotherapie eine signifikante Verbesserung des PFS und OS beim mehrfach therapiertem TN-Brustkrebs [144]. In der TROPiCS-02 Studie wurde die Effektivität von SG beim fortgeschrittenen HR+/HER2-Brustkrebs im Vergleich zu einer Chemotherapie bei Patientinnen mit endokriner Resistenz demonstriert. SG hat in dieser Studie das PFS deutlich verbessert und das Risiko für einen Progress reduziert [128].

1.7.6 Weitere systemische Therapien

Der Einsatz von Bisphosphonaten und RANK-Ligand Antikörper bei Knochenmanifestation kann das Auftreten von skelettbezogenen Ereignissen verzögern und sogar verhindern [145,146]. Somit sollte zur Prävention von Komplikationen eine osteoprotektive Therapie mit Bisphosphonaten oder Denosumab erfolgen [147]. Die sogenannten *Bone-Modifying Agents* (BMA) Bisphosphonat und Denosumab werden aktuell für das MBC verwendet. Bisphosphonate verzögern die Komplikationen am Skelett, indem sie die durch Osteoklasten vermittelte Knochenresorption hemmen [148]. Denosumab ist ein monoklonaler Antikörper, der das Enzym RANKL bindet und hemmt. Dieses Enzym blockiert die Reifung und das Überleben der Osteoklasten und reduziert somit die Knochenresorption [149]. Vor der Gabe von Bisphosphonaten und Denosumab sollte eine zahnärztliche Untersuchung und gegebenenfalls eine Sanierung erfolgen. Dies sollte zur Prävention von Kieferosteonekrosen geschehen [150].

Der mTOR-Hemmer Everolimus ist an der Regulierung des Zellzyklus, der Angiogenese und Glykolyse beteiligt. Es ist beim HR+/HER2- MBC in Kombination mit Exemestan indiziert. Diese Therapie ist für postmenopausale Patientinnen bestimmt, die keine symptomatische viszerale Erkrankung nach einem Rezidiv oder Progress nach einem nicht steroidalen AI aufweisen [151]. In der BOLERO-2 Studie zeigte sich eine signifikante Verlängerung des PFS bei Exemestan mit Everolimus im Vergleich zu Exemestan-Monotherapie [152].

Der monoklonale Antikörper Bevacizumab bindet sich selektiv an das Protein *vascular endothelial growth factor* (VEGF). VEGF fördert das Wachstum von Blutgefäßen in Tumoren. Sobald sich Bevacizumab an VEGF bindet, wird das Tumorwachstum verhindert. Dies geschieht durch die Blockierung des Wachstums der Blutgefäße, die die Tumoren mit Sauerstoff versorgen.

Es wird beim MBC in Kombination mit Paclitaxel und Capecitabin verwendet. In Kombination mit Paclitaxel ist Bevacizumab als Erstlinientherapie beim MBC indiziert. Die Kombination mit Capecitabin in der *1st line* ist bei Patientinnen indiziert, bei denen eine Chemotherapie mit Taxan oder Anthrazyklin als nicht geeignet angesehen wird. Hierbei zeigte sich bei den Kombinationstherapien in zwei Phase III Studien eine signifikante Verbesserung des PFS [153].

1.8 Ziel der Arbeit

Trotz ausreichend fortgeschrittener Therapien tritt eine Metastasierung bei ca. 20% aller Patientinnen mit einem Mammakarzinom auf. Bei einem HR+ Mammakarzinom erfolgt nach einer regulären Chemotherapie eine mehrjährige ET mit Tamoxifen, AI und Fulvestrant. Beim HR+/HER2- MBC werden Kombinationstherapien von CDK4/6 Inhibitoren mit AI oder Fulvestrant angewendet, um Resistenzen gegen die ET zu vermeiden und die Wirkung der Therapie zu erhöhen. Die Einnahme von CDK4/6 Inhibitoren mit ET zeigte in vielen Studien eine Steigerung der Lebensqualität und Verlängerung des PFS und OS bei Patientinnen mit einem HR+/HER2- MBC. Diese Wahrnehmung wollen wir mit dieser Arbeit bestätigen.

Ziel der Arbeit ist die Auswertung von retrospektiven Patientendaten von insgesamt 51 Patientinnen der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf zur Untersuchung des klinischen Verlaufs und Outcome des MBC. Alle Patientinnen haben eine Therapie mit CDK4/6 Inhibitoren in der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf erhalten. Hierbei erfolgte eine detaillierte Datenerhebung aus klinikinternen Patientenakten. Durch die Auswertung des Patientenkollektivs soll die Bereicherung von CDK4/6 Inhibitoren dargestellt werden. Unsere Ergebnisse sollen, wie auch in vielen weiteren Studien, die gerechtfertigte Bereicherung von CDK4/6 Inhibitoren als Standardtherapie und vor allem auch Erstlinientherapie beim HR+/HER2- MBC darstellen. In Kombination mit einer ET soll der positive Effekt auf die Prognose, Ansprechrate und insbesondere auch auf die Prognosevariablen PFS und OS bewiesen werden. Mit der detaillierten Analyse des PFS und OS sollen unsere Ergebnisse als Grundlage für viele weitere Studien dienen. Wir möchten vielversprechende Daten darlegen und somit auch die Effektivität der CDK4/6 Inhibitoren beweisen. Wie auch bei anderen Therapien des MBC, ist uns die Auswertung der möglichen Nebenwirkungen ebenfalls wichtig. Unser Ziel ist es die überschaubaren Nebenwirkungen unter CDK4/6 Inhibitor Therapie darzustellen und somit den Nutzen dieser Therapie zu bestärken.

Für unsere Auswertung interessieren uns neben den Grundcharakteristika bei Erstdiagnose, die histologischen Eigenschaften bei Metastasendiagnose, die Metastasenzahl und auch Verteilung der Metastasen. Wir werten ebenfalls die Anzahl an Therapielinien vor und während der Metastasierung aus. Die Vor- und Folgetherapien von den CDK4/6 Inhibitoren werden in unserer Analyse detailliert ausgewertet und das Nebenwirkungsspektrum aufgelistet.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Bei dieser klinisch retrospektiven Studie wurden Patientinnen mit einem bereits diagnostizierten metastasierten Mammakarzinom an der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf ausgewertet. Es handelt sich um ein Kollektiv von insgesamt 51 Patientinnen mit einem HR+MBC, die in den Jahren 2016 bis Juli 2020 eine Therapie mit einem CDK4/6 Inhibitor erhalten haben. Das mittlere Alter des Patientenkollektivs lag bei 65 Jahren. Während des Beobachtungszeitraums sind 9 Patientinnen im Verlauf der Metastasierung verstorben.

Für die Studie wurde ein Ethikvotum bei der zuständigen Kommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf eingeholt. Es liegt unter der Studiennummer 2019-618, bestätigt am 22.01.2020, vor.

2.2 Datenerhebung

Die Daten wurden mithilfe einer Datenbank in Microsoft® Excel (Version 2019, Redmond, WA, USA) erhoben. Als Grundlage für die Datenerhebung dienten die klinikinternen Patientenakten in Papierform im Archiv der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf und digitalisierter Form im „Medico“ WMC/WIOP® (Version 22.10, Cerner HS GmbH, Deutschland). Wichtige Informationen im Hinblick auf den Erkrankungsverlauf, therapeutische Verläufe, Diagnostik und Ansprechraten lieferten die Protokolle der radioonkologischen Konferenzen (ROK), radiologische Untersuchungsbefunde, Histologiebefunde, Arztbriefe und Therapieprotokolle des ambulanten Chemotherapiezentrum der Universitätsklinik und Entlassungsbriefe der Frauenklinik. Des Weiteren lieferten auch externe Arztbriefe wichtige Informationen zur Tumorerkrankung der Patientinnen.

Die gesammelten Patientendaten wurden in der Excel-Datenbank eingetragen und durch eine individuelle Identifikationsnummer (1-51) pseudoanonymisiert. Durch Kodierungen können bestimmte Datenanalysen mittels Filter durchgeführt und die verschiedenen Patientendaten verglichen und in Relation gebracht werden.

2.3 Datenbank – Aufbau und Inhalt

Die Datenbank ist in folgende Gruppen mit jeweiligem Inhalt gegliedert:

1. Stammdaten der Patientinnen

- Zugewiesene Identifikationsnummer
- Geburtsdatum und Alter der Patientinnen bei ED und Metastasendiagnose
- Sterbedatum
- Anzahl der Erkrankungsmonate seit ED bis Ende der Datensammlung
- Zeitraum zwischen ED und Metastasendiagnose in Monaten
- Nebendiagnosen und Vorerkrankungen
- Familiäre Belastung
- Menopausenstatus bei ED und Metastasendiagnose

2. Tumorbiologie und Histologie der Primärerkrankung und Metastasierung

- Karzinomtyp bzw. Tumordifferenzierung
 - Invasiv, invasiv-dukta, invasiv-lobulär, inflammatorisch
- Tumorlokalisation – befallene Seite

- Rezeptorstatus
 - HR positiv und Her2/neu negativ
- Hormonstatus
 - ER und PR positiv
- ER mit Angabe des Rezeptorstatus nach Remmele und Stegener und Angabe des Immunoreactive Scores (0-12)
- PR mit Angabe des Rezeptorstatus nach Remmele und Stegener und Angabe des Immunoreactive Scores (0-12)
- Ki67-Status in Prozent
- Tumormarker mit quantitativer Bewertung

3. Rezidive

- Zeit in Monaten nach ED
- Lokalisation und Anzahl
- Histologie, Hormonrezeptorstatus
- Ki67-Status
- Rezeptorswitch

4. Metastasierung

Hierbei wird zwischen primärer und sekundärer Metastasierung unterschieden und folgende Merkmale erfasst:

- Gruppierung primär- und sekundär metastasierte Patientinnen
- Datum der Metastasendiagnose und Zeitraum nach ED der Primärerkrankung
- Histologie, Hormonstatus und Rezeptorstatus
- Ki67-Status
- Metastasenlokalisierung
 - Knochen, Leber, Lunge, Hirn, Lymphknoten, Ovarien, Peritoneum, Pleura, Kuten, Andere
 - Gruppierung Viszeral und nur Viszeral
 - Gruppierung nicht Viszeral und nur nicht-Viszeral
- Metastasenanzahl
- Rezeptorswitch

5. Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie wurde während der Primärerkrankung und Metastasierung erfasst. Hierbei wurde außerdem bei Metastasierung die Therapielinie berücksichtigt. Des Weiteren wurden in die Datenbank die jeweiligen Zyklen für jede Therapie eingetragen. Folgende Therapien wurden erfasst:

- Primärerkrankung:
 - Chemotherapie
 - Neoadjuvant: EC, FEC, TAC, EC + Taxan, Paclitaxel, Docetaxel
 - Adjuvant: EC, FEC, TAC, CMF, Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabine
 - Endokrine Therapie
 - Tamoxifen, Letrozol, Anastrozol, Exemestan, GnRH-Analoga

- Metastasierung – palliative Therapie:
 - CDK 4/6 Inhibitor
 - Palbociclib, Ribociclib
 - Chemotherapie
 - Paclitaxel, 5-FEC, Cisplatin, Carboplatin, Capecitabine, Caelyx[®], Bleomycin, Eribulin, Vinorelbin, Navelbine, Gemcitabine
 - Endokrine Therapie
 - Tamoxifen, Fulvestrant, Letrozol, Anastrozol, Exemestan + Everolimus, GnRH-Analoga
 - Antikörper
 - Bevacizumab, Trastuzumab
 - Bone-Modifying Agents
 - Denosumab, Bisphosphonate

6. Palliative medikamentöse Therapie – CDK 4/6 Inhibitor

Für die Auswertung des Patientenkollektivs wurde bei der Therapie mit einem CDK 4/6 Inhibitor folgendes erfasst:

- Wirkstoff
 - Palbociclib, Ribociclib
 - Therapiedauer in Zyklen
 - Therapielinie
 - Zusatzpartner: endokrine Therapie, Bone-Modifying Agents
 - Folgetherapien

7. Weitere Therapien

Folgende Zusatzangaben zur Therapie wurden in der Tabelle berücksichtigt:

- Palliative Radiotherapie
 - Bestrahlungsdatum
 - Bestrahlungslokalisation
 - Brust, Knochen, Hirn, Schädel, Lymphknoten
- Operative Therapie des Primarius
 - Operationsdatum
 - Art der Operation
 - Mastektomie (mit Sentinelnodeektomie (SLNE) bzw. Axilladisketion)
 - BET (mit SLNE bzw. Axilladisketion)

8. Prognosevariablen – CDK 4/6 Inhibitor Therapie

Folgende Prognosevariablen wurden für jede Patientin in der Tabelle erfasst:

- Progressionsfreies Überleben (PFS) in Monaten
- Gesamtüberleben (OS) in Monaten

9. Nebenwirkungen während CDK 4/6 Inhibitor Therapie

Zur Auswertung des Patientenkollektivs wurden auch die Nebenwirkungen während der CDK 4/6 Inhibitor Einnahme mit jeweiligem Schweregrad in die Tabelle eingetragen. Zu den Nebenwirkungen zählen:

- Hämatologische Toxizität
 - Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Lymphozytopenie
- Gastrointestinale Erkrankungen
 - Diarrhö, Nausea, Obstipation, Mukositis, Stomatitis
- Weitere allgemeine Nebenwirkungen
 - Fatigue, Anorexie, Algesie, Alopezie, Dyspnoe, Insomnie, Phobie, Athralgie, Kreatinin – erhöht
- Dosisreduktionen
 - Zeitpunkt bzw. in welchem Zyklus die Dosisreduktion erfolgte
 - Angabe der reduzierten Medikamentendosis

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mithilfe von Microsoft® Excel (Version 2019, Redmond, WA, USA) und IBM SPSS® *Statistics* (Version 27.0.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Die Berechnung des PFS erfolgte von Beginn der jeweiligen Therapie bis zur Vorlage eines Progresses. Die Berechnung des OS der verstorbenen Patientinnen erfolgte von Beginn der CDK 4/6 Inhibitor Therapie bis zum Tod jeglicher Ursache. Bei den Patientinnen, bei denen kein Todesereignis vorlag, erfolgte die Berechnung des OS nach 12 und 24 Monaten von Beginn der CDK4/6 Inhibitor Therapie bis zum Zeitpunkt des letzten *follow-ups*.

Die Dauer der palliativen Situation wurde ab der Metastasendiagnose bis zum Ende des letzten *follow-ups* oder bis zum Todeszeitpunkt berechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Das Patientenkollektiv

3.1.1 Allgemeine Auswertung

Es handelt sich insgesamt um 51 Patientinnen mit einem diagnostizierten HR+ MBC. Alle Patientinnen haben eine Therapie mit einem CDK4/6 Inhibitor an der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf erhalten. Das mittlere Alter der Patientinnen lag zum Ende der Datensammlung (07/2020) bei 62,4 Jahren (Median: 65 Jahre, 95% Confidence Intervall (CI) 58,8-66,1). Bei Erstdiagnose (ED) der primären Tumorerkrankung lag das mittlere Alter bei 50 Jahren (Median: 49 Jahre, 95 % CI 45,6-52,4) und bei ED der Metastasierung lag das mittlere Alter bei 58,4 Jahre (Median: 62 Jahre, 95% CI 58,4-65,6).

Im Verlauf der Metastasierung und während des Beobachtungszeitraums sind 9 (17,6%) Patientinnen verstorben. Von denen sind 2 mit unbekanntem Sterbedatum. Das mediane OS der verstorbenen Patientinnen mit bekanntem Sterbedatum (n=7) lag bei 13 Monaten (95% CI 5,4-17,5). Das mittlere Alter zum Todeszeitpunkt betrug 58,1 Jahre (95% CI 47,3-76,7). Am Ende des Beobachtungszeitraums waren 42 (82,4%) Patientinnen noch am Leben.

Insgesamt waren 24% (n=12) der Patientinnen primär metastasiert und 76% (n=39) waren sekundär metastasiert. Das metastasenfremde Überleben (MFS) betrug bei den sekundär metastasierten Patientinnen im Median 114 Monate (95% CI 86,4-141,6). Bei den sekundär metastasierten Patientinnen wurde nach im Mittel 128,3 Monaten (95% CI 86,4-141,6) Metastasen diagnostiziert. Die Dauer der palliativen Situation im Gesamtkollektiv betrug im Mittel 50,6 Monate (95% CI 35,3-52,7).

3.1.2 Menopausenstatus

Im gesamten Patientenkollektiv waren bei ED des Primärtumors 43,1% (n=22) prä-/perimenopausal und 56,9 % (n=29) postmenopausal. Bei Diagnose der Metastasierung waren 15,7% (n=8) prä-/perimenopausal und 84,3% (n=43) postmenopausal (Abb. 1).

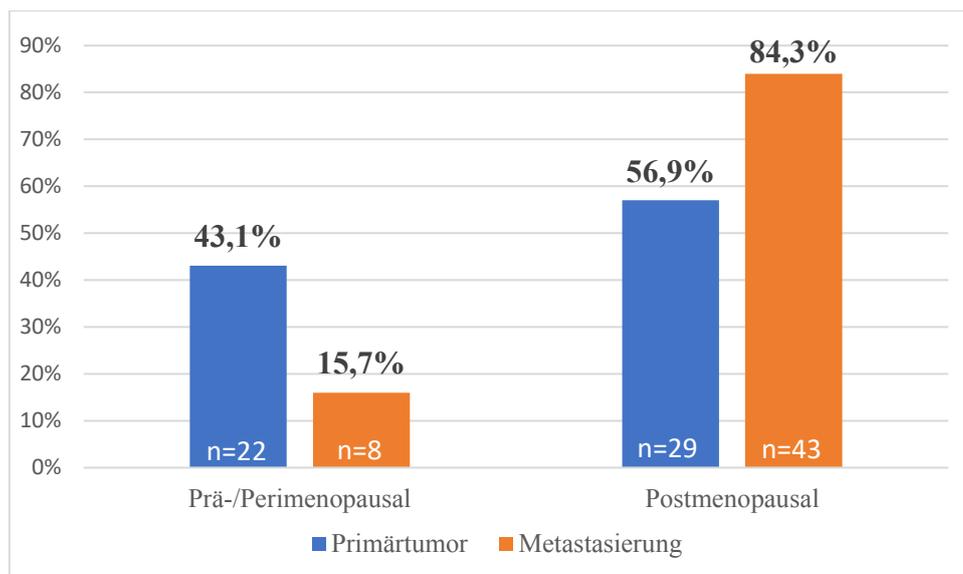


Abb. 1: Menopausenstatus bei Diagnose des Primärtumors und Metastasierung (n=51) in Prozent

3.1.3 Metastasierung

Bei 24% (n=12) wurden bei ED bereits Metastasen festgestellt und waren somit primär metastasiert. 76% (n=39) waren sekundär metastasiert (Abb. 2).

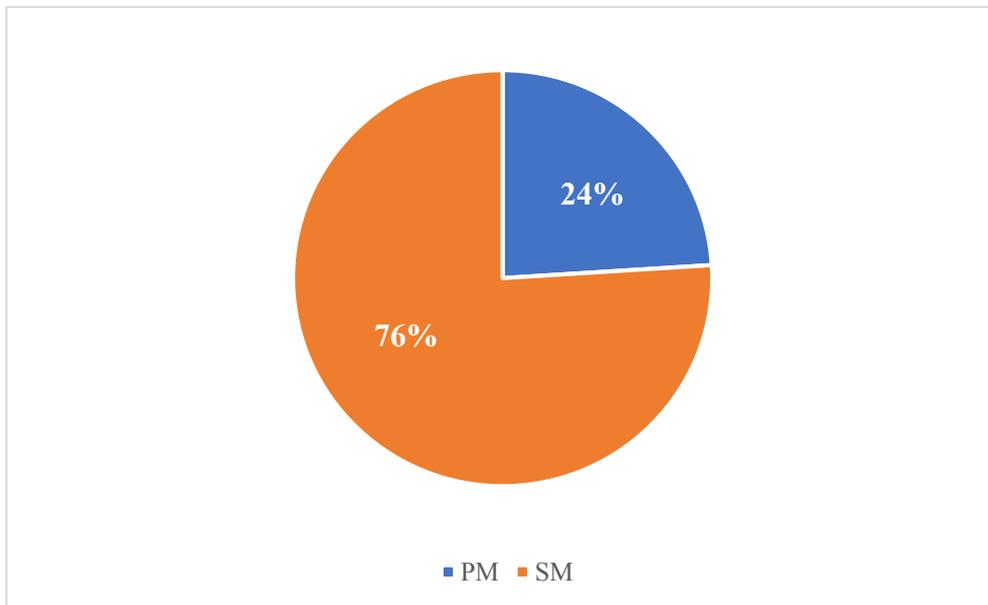


Abb. 2: Metastasierung – PM vs. SM in Prozent im Gesamtkollektiv (n=51)

PM: primär metastasiert, SM: sekundär metastasiert

Eine primäre Metastasierung wurde häufiger bei postmenopausalen Frauen (58,4%, n=7) festgestellt. Eine sekundäre Metastasierung trat ebenfalls bei postmenopausalen Frauen (94,9%, n=37) am häufigsten auf (Abb. 3).

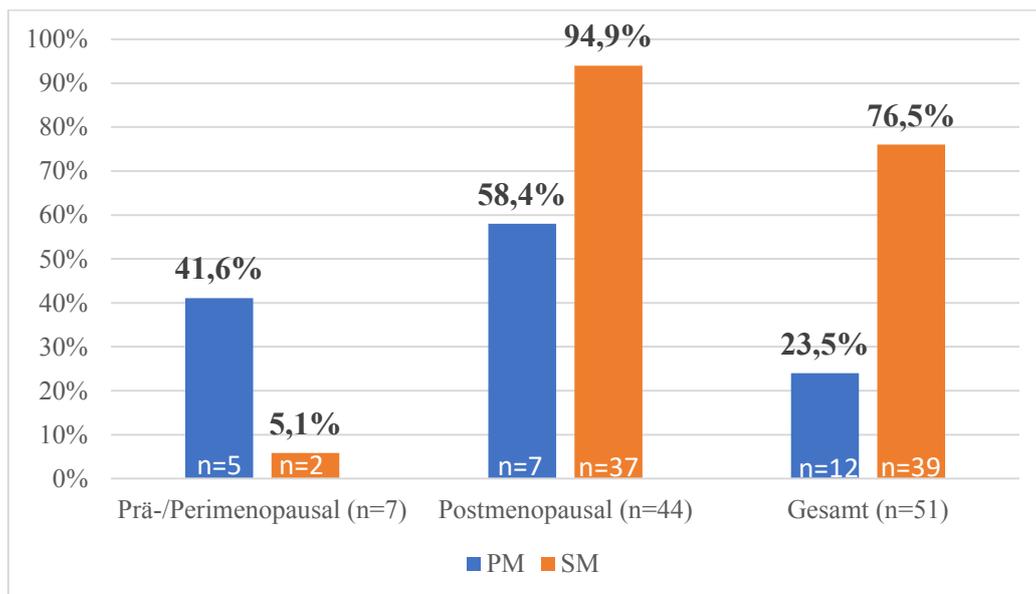


Abb. 3: PM vs. SM in Bezug auf den Menopausenstatus in Prozent

PM: primär metastasiert, SM: sekundär metastasiert

3.1.4 Rezeptor-switch

Bei 90,2% (n=46) entsprach der Rezeptorstatus der Metastase dem des Primärtumors. Im Verlauf der Erkrankung hatten 9,8% (n=5) eine Diskordanz zwischen Primärtumor und Metastase.

3.2 Angaben zum Primärtumor

3.2.1 Rezeptorstatus der Primärtumore

Bei ED hatten 84,3 % (n=43) einen HR+/Her2/neu- Rezeptorstatus im Primärtumor. Eine Patientin (2%) wies ein *triple negativen* Primärtumor vor. Bei 13,7% (n=7) war der Rezeptorstatus unbekannt.

3.2.2 Lokalisation und Histologie der Primärtumore

Der Primärtumor befand sich am häufigsten bei 47% (n=24) in der linken Brust, bei 41% (n=21) in der rechten Brust und bei 12% (n=6) gab es einen beidseitigen Befall.

Die histologische Untersuchung der Primärtumoren zeigte ein gehäuftes Auftreten von invasiv-duktalem Karzinomen bei 62,8% (n=32). Am zweithäufigsten wurde bei 17,6% (n=9) ein invasiv-lobuläres Karzinom nachgewiesen, gefolgt von einem nicht näher bezeichnetem invasivem Karzinom bei 9,8% (n=5). Bei 9,8% (n=5) lag keine Angabe zum Karzinomtyp vor (Abb. 4).

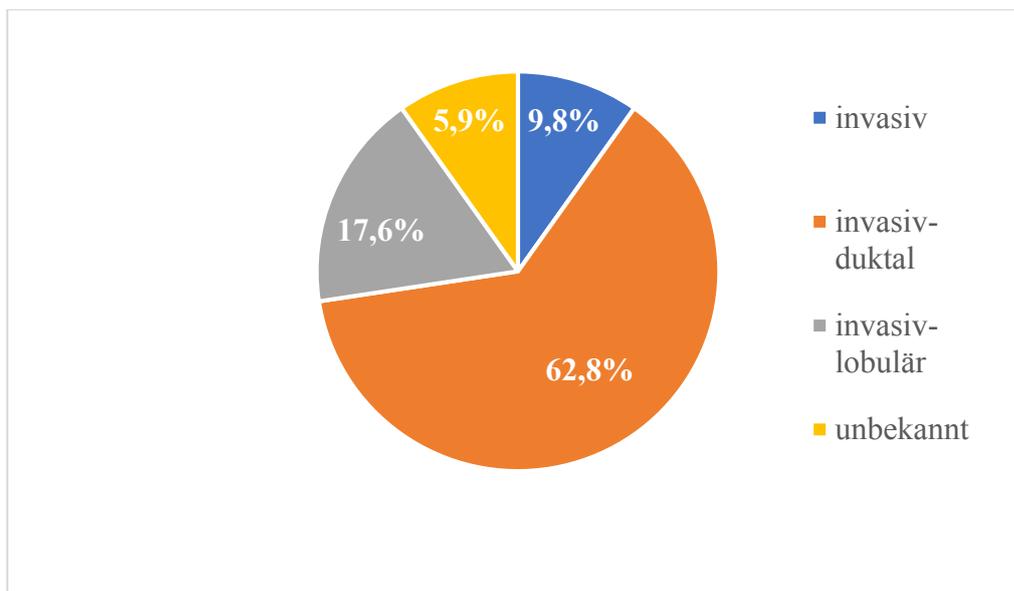


Abb. 4: Histologische Differenzierung der Primärtumore in Prozent

3.2.3 Operative Therapie des Primärtumors

Bei 90% (n=46) wurde der Primärtumor operativ behandelt. Bei 46% (n=21) wurde eine Mastektomie durchgeführt, gefolgt von einer brusterhaltenden Therapie (BET) bei 35% (n=18). Bei 15% (n=7) waren beide operative Verfahren in Verlauf der Tumorerkrankung durchgeführt worden. Bei den PM wurde bei 62,5% (n=5) häufiger eine BET bzw. bei 60% (n=3) eine BET mit Axilladissektion, und bei den SM bei 47,4% (n=18) häufiger eine Mastektomie bzw. bei 61,1% (n=11) eine Mastektomie mit Axilladissektion, angewandt.

Bei den postmenopausalen Frauen war in den meisten Fällen (46,3%, n=19) eine Mastektomie durchgeführt worden (Tabelle 1).

Tabelle 1: Art der Operation

	Alle Patientinnen	PM	SM	Prä-/Perimenopausal	Postmenopausal
BET	39,2% (18)	62,5% (5)	34,2% (13)	40,0% (2)	39,0% (16)
BET + Axilla	66,7% (12)	60,0% (3)	69,2% (9)	100% (2)	62,5% (10)
BET + SLNE	16,7% (3)	0% (0)	23,1% (3)	0% (0)	18,8% (3)
BET + Axilla + SLNE	5,5% (1)	0% (0)	7,7% (1)	0% (0)	6,2% (1)
BET - mono	11,1% (2)	40,0% (2)	0% (0)	0% (0)	12,5% (2)
Mastektomie	45,6% (21)	37,5% (3)	47,4% (18)	40,0% (2)	46,3% (19)
Mastektomie + Axilla	66,6% (14)	100% (3)	61,1% (11)	100% (2)	63,2% (12)
Mastektomie + SLNE	14,3% (3)	0% (0)	16,7% (3)	0% (0)	15,8% (3)
Mastektomie + Axilla + SLNE	4,8% (1)	0% (0)	5,5% (1)	0% (0)	5,2% (1)
Mastektomie – mono	14,3% (3)	0% (0)	16,7% (3)	0% (0)	15,8% (3)
BET + Mastektomie	15,2% (7)	0% (0)	18,4% (7)	20,0% (1)	14,6% (6)

Anzahl der Patientinnen in (), BET: Brusterhaltende Therapie, SLNE: Sentinelnodeektomie, Axilla: Axilladissektion, PM: primär metastasiert, SM: sekundär metastasiert

3.3 Rezidive

Im Verlauf der Tumorerkrankung trat bei 23,6% (n=12) ein Rezidiv auf.

Bei den Patientinnen wurde im Mittel 31 Monate (95% CI 39-77,9) nach ED ein Rezidiv diagnostiziert. 75% (n=9) hatten ein Rezidiv, 16,7% (n=2) hatten zwei Rezidive und 8,3% (n=1) hatte sechs Rezidive.

58,3% (n=7) der Rezidive waren HR+/Her2/neu- und 8,3% (n=1) waren HR+/Her2/neu+.

Bei 41,7 % (n=5) war der Rezeptorstatus der Rezidive unbekannt.

3.4 Metastasierung

3.4.1 Rezeptorstatus der Metastasen

Bei allen Patientinnen (n=51) wurde im Verlauf der Erkrankung vor Beginn der CDK4/6 Inhibitor Therapie ein HR+/HER2- Rezeptorstatus nachgewiesen.

Bei 70,6 % (n=36) erfolgte eine histologische Sicherung der Metastasen und diese waren HR+/HER2-. Bei 29,4% (n=15) erfolgte keine histologische Sicherung der Metastasen. Bei diesen Patientinnen wurde eine Biopsie aus dem Brusttumor entnommen und dieser war HR+/HER2-.

3.4.2 Verteilung der Metastasen

Im gesamten Kollektiv zeigte sich eine Vielzahl an Metastasenlokalisationen, unter anderem deutlich am häufigsten in den Knochen (78,4%), gefolgt von Leber (49,0%), Lunge (43,1%), Lymphknoten (33,3%) und Hirn (11,4%).

Wir haben die Metastasenlokalisationen in *Viszeral* und *nicht-Viszeral* unterteilt. *Viszerale* Metastasen definieren wir durch folgende Lokalisationen: Leber, Lunge, Hirn, Milz, Ovarien, Pleura und Nebennieren. Als *nicht-Viszeral* definieren wir: Knochen, Lymphknoten, Haut und Peritoneum.

Des Weiteren zeigte sich eine Häufung an *nur Viszeral* Metastasen (15,6%, n=8) im Vergleich zu *nur nicht-Viszeral* Metastasen (11,4%, n=6) (Tabelle 2).

Tabelle 2: Häufigste Lokalisationen der Metastasen im Gesamtkollektiv (n=51)

Lokalisation	Anzahl der Patientinnen	Prozent
Nur nicht-Viszeral	6	11,4%
Nur Viszeral	8	15,6%
Lymphknoten	17	33,3%
Knochen	40	78,4%
Lunge	22	43,1%
Leber	25	49,0%
Hirn	6	11,4%

Im Kollektiv der primär metastasierten (n=12) zeigte sich wie auch im Gesamtkollektiv eine deutliche Prädominanz der Metastasierung in den Knochen (n=11). Weitere Metastasen waren in Leber (50%), Lunge (50%), Hirn (33,3%), Lymphknoten (25%), Ovarien (16,7%) und im Peritoneum (16,7%) zu finden (Tabelle 3).

Tabelle 3: Lokalisation der Metastasen im Kollektiv der PM (n=12)

Lokalisation	Anzahl der Patientinnen	Prozent
Viszeral oder Nicht-Viszeral	12	100%
Nur nicht Viszeral	1	8,3%
Nur Viszeral	1	8,3%
Lymphknoten	3	25%
Peritoneum	2	16,7%
Knochen	11	91,7%
Ovarien	2	16,7%
Lunge	6	50%
Leber	6	50%
Hirn	4	33,3%

PM: primär metastasiert

Wie auch bei den primär metastasierten zeigte sich im Kollektiv der sekundär metastasierten eine Häufung der Metastasierung in den Knochen (n=30). Weitere Lokalisationen der Metastasierung bei den SM waren in Leber (48,7%), Lunge (41%), Lymphknoten (35,9%), Pleura (15,4%), sowieso seltener in Peritoneum (7,7%), Kutan (7,7%), Nebenniere (7,7%), Hirn (5,1%) und Milz (2,6%) (Tabelle 4).

Tabelle 4: Lokalisation der Metastasen im Kollektiv der SM (n=39)

Lokalisation	Anzahl der Patientinnen	Prozent
Viszeral oder Nicht-Viszeral	39	100%
Nur nicht Viszeral	5	12,8%
Nur Viszeral	7	17,9%
Lymphknoten	14	35,9%
Peritoneum	3	7,7%
Knochen	30	76,9%
Ovarien	1	2,6%
Pleura	6	15,4%
Lunge	16	41,0%
Kutan	3	7,7%
Leber	19	48,7%
Hirn	2	5,1%
Milz	1	2,6%
Nebenniere	3	7,7%

SM: sekundär metastasiert

Bei beiden Kollektiven, sowohl im Kollektiv der primär metastasierten als auch im Kollektiv der sekundär metastasierten, zeigt sich, dass Metastasen am häufigsten in den Knochen nachgewiesen wurden. In beiden Kollektiven wurden vermehrt auch Metastasen in der Leber und Lunge festgestellt. Lymphknotenmetastasen traten vermehrt bei den sekundär metastasierten auf. Zu den seltenen Lokalisationen gehörten in beiden Kollektiven Metastasen in der Milz, Hirn, Peritoneum, Haut, Nebennieren und Ovarien.

3.5 Palliative medikamentöse Therapie

3.5.1 Allgemeine Angaben

Alle Patientinnen (n=51) haben eine palliative medikamentöse Therapie erhalten. Die maximale Anzahl der Therapielinien lag bei 13. Es haben 19,6% (n=10) nur eine Therapielinie, 15,7% (n=8) zwei Therapielinien, 5,8% (n=3) drei Therapielinien, 19,6% (n=10) vier Therapielinien, 9,8% (n=5) fünf Therapielinien, 17,6% (n=9) sechs Therapielinien erhalten. 11,7% (n=6) haben mehr als sechs und maximal 13 Therapielinien erhalten (Abb. 5).

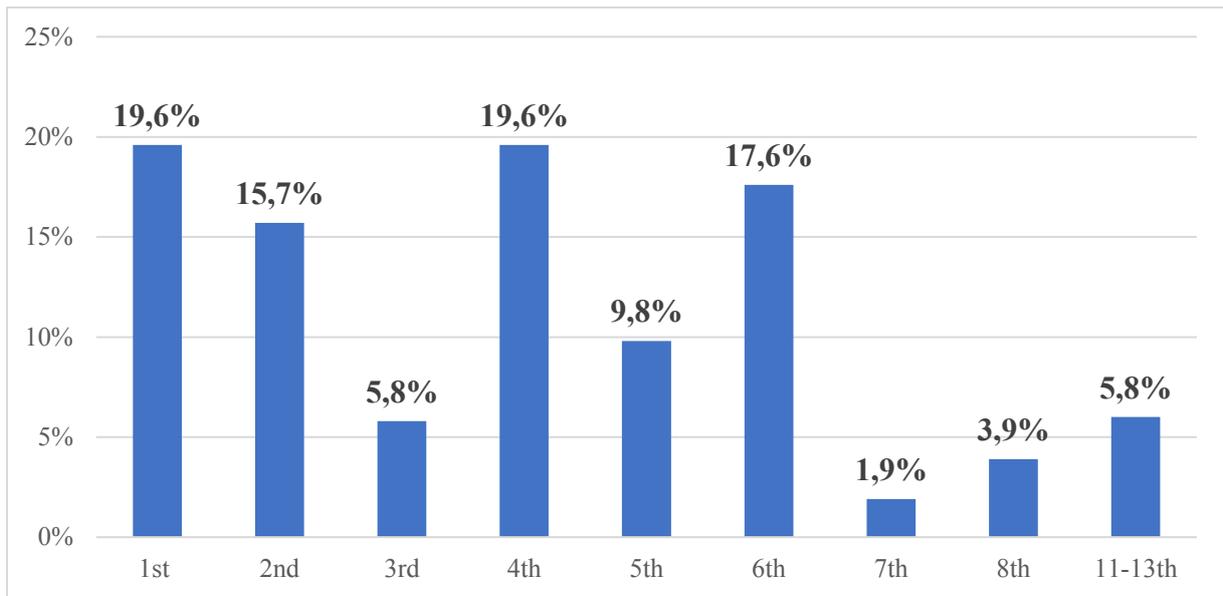


Abb. 5: Anteil durchgeführter Therapielinien pro Patientin in Prozent

Im Verlauf der palliativen Situation haben alle Patientinnen (n=51) eine Therapie mit einem CDK4/6 Inhibitor und einem endokrinen Zusatzpartner erhalten. Des Weiteren haben 76,5% (n=39) ein BMA, 74,5% (n=38) eine endokrine Monotherapie, 62,7% (n=32) eine Chemotherapie, 31,4% (n=16) Bevacizumab, 17,6% (n=9) Everolimus mit Exemestan und 3,9% (n=2) Trastuzumab erhalten (Abb. 6).

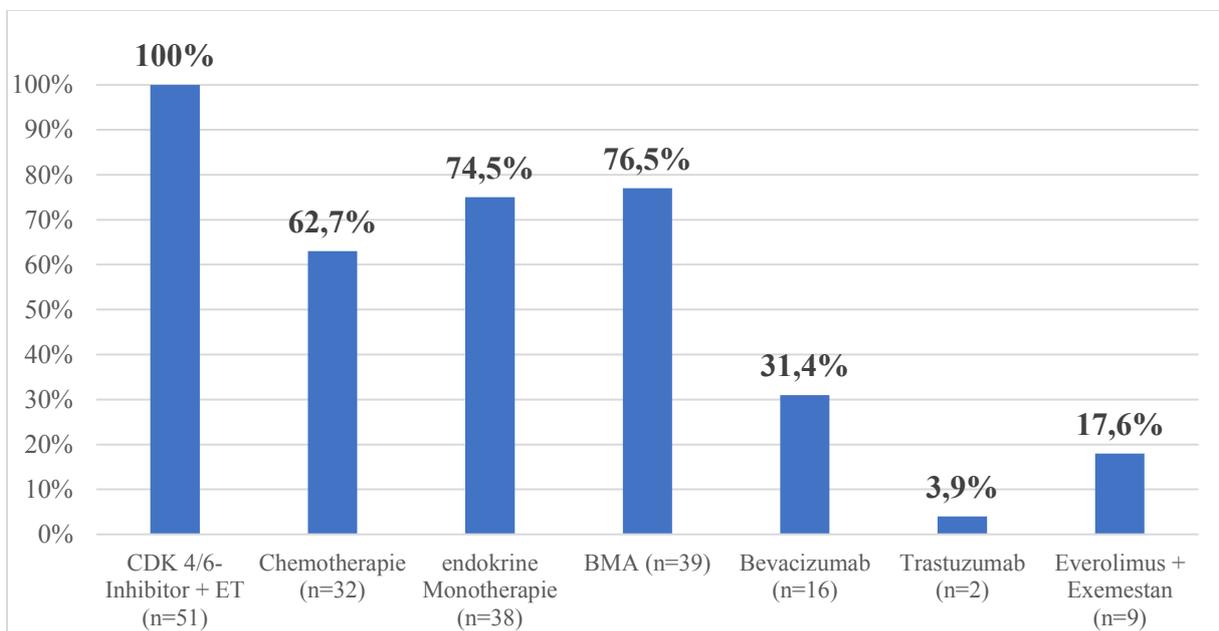


Abb. 6: Palliative medikamentöse Therapie in allen Therapielinien in Prozent
ET: endokrine Therapie, BMA: Bone-Modyfing Agent

Vergleicht man die palliativen Therapien in den jeweiligen Therapielinien, wurde überwiegend in der 1st und 2nd line eine ET (52,9%) verwendet. Hierbei handelt es sich um eine endokrine Monotherapie ohne den Einsatz von CDK4/6 Inhibitoren.

Die zweithäufigste Therapie war die Therapie mit einem CDK4/6 Inhibitor mit ET in der *1st line* (25,5%) und in der *2nd line* (29,3%). In der *3rd line* war CDK4/6 Inhibitor mit ET (48,5%) die am häufigsten verwendete Therapie. Eine Chemotherapie wurde überwiegend in der *3rd line* (27,3%) verabreicht. Everolimus mit Exemestan wurde im Vergleich seltener verwendet (Abb. 7).

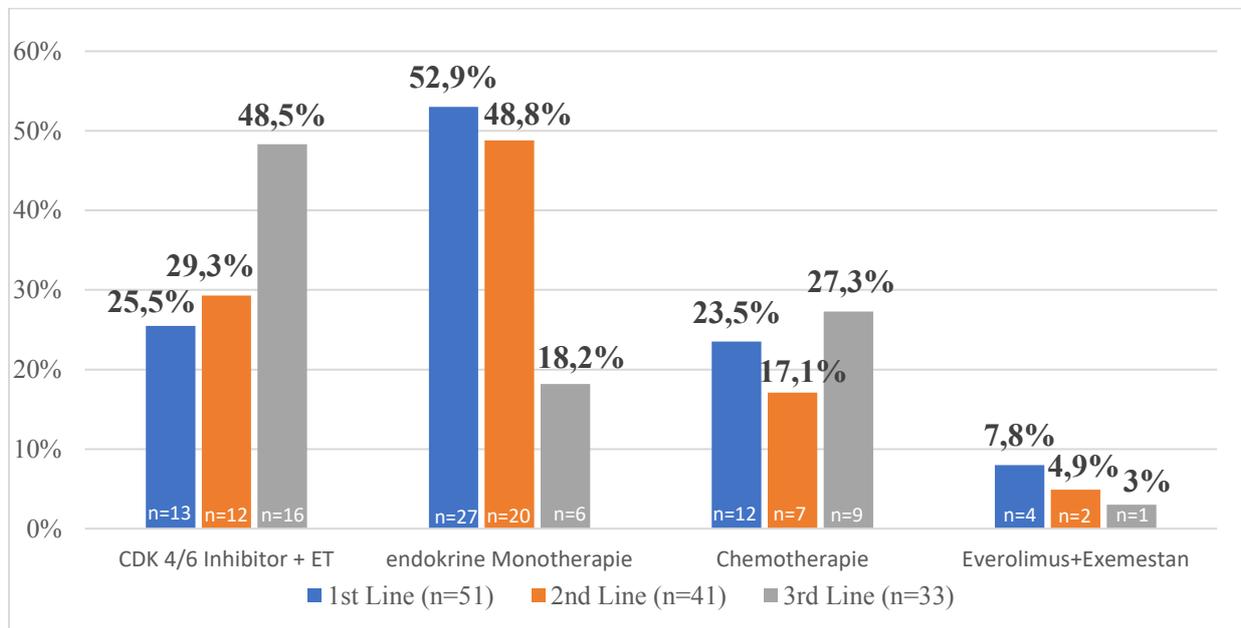


Abb. 7: Anteil der Patientinnen in jeweiliger Therapie und Therapielinien in Prozent

3.5.2 Palliative Chemotherapie

Insgesamt haben 62,7 % (n=32) eine palliative Chemotherapie erhalten. Die maximale Anzahl der Therapielinien lag bei 7. Mehrere Patientinnen haben mehr als einen chemotherapeutischen Wirkstoff im Verlauf der palliativen Situation bekommen.

In allen Therapielinien wurde vor allem Capecitabin (75%, n=24), gefolgt von Taxan (65,6%, n=21) verwendet. 50% (n=16) haben ein Anthrazyklin, 21,9% (n=7) Eribulin, 18,8% (n=6) Carboplatin und 12,5% (n=4) Vinorelbin erhalten. Navelbin und Gemcitabin (jeweils 6,5%, n=2) wurden selten verwendet. Zur Chemotherapeutikagruppe „Andere“ gehörten die Kombinationstherapien FEC (n=1) und TAC (n=1), sowohl auch Bleomycin (n=1), Cisplatin (n=1) und Methotrexat (n=1). Hierbei ist zu erwähnen, dass Bleomycin nur für eine Elektrochemotherapie verwendet wurde (Abb. 8).

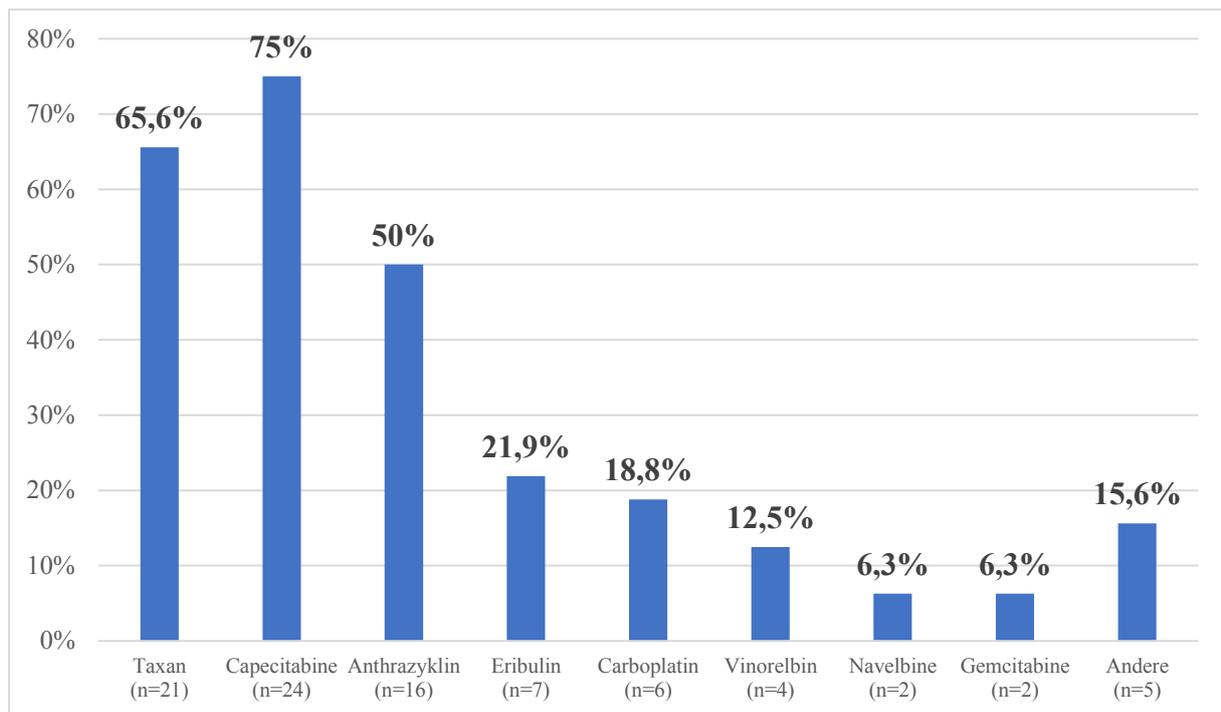


Abb. 8: Palliative Chemotherapie in allen Therapielinien in Prozent (n=32)

58,8% (n=30) aller Patientinnen haben in den ersten drei Therapielinien eine Chemotherapie erhalten. In der *1st line* wurden 23,5% (n=12) mit einer Chemotherapie therapiert. Davon haben 75% (n=9) ein Taxan erhalten. Eine Patientin (8,3%) hat zusätzlich zum Taxan auch Carboplatin erhalten. Vinorelbin (8,3%, n=1), FEC (8,3%, n=1) und TAC (8,3%, n=1) wurden selten verwendet. In der *2nd line* haben 15,7% (n=8) eine palliative Chemotherapie erhalten und davon die Hälfte der Patientinnen (n=4) Capecitabin. 25% (n=2) hatten eine Therapie mit einem Taxan und seltener wurde ein Anthrazyklin (12,5%, n=1) und FEC (12,5%, n=1) verabreicht. In der *3rd line* bekamen 19,6% (n=10) eine palliative Chemotherapie. Davon hat die Hälfte (n=5) Capecitabin erhalten und 20% (n=2) ein Taxan. Anthrazyklin (10%, n=1), Cisplatin, Etoposid (10%, n=1) und Vinorelbin (10%, n=1) wurden selten verabreicht (Tabelle 5).

Tabelle 5: Palliative Chemotherapie in der 1st, 2nd und 3rd line

	1st line (n=12)	2nd line (n=8)	3rd line (n=10)
Taxan	75% (9)	25% (2)	20% (2)
Anthrazyklin	-	12,5% (1)	10% (1)
Capecitabin	-	50% (4)	50% (5)
Carboplatin	8,3% (1)	-	-
Vinorelbin	8,3% (1)	-	10% (1)
Cisplatin, Etoposid	-	-	10% (1)
FEC	8,3% (1)	12,5% (1)	-
TAC	8,3% (1)	-	-

Anzahl der Patientinnen in (), FEC: 5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid, TAC: Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamid

3.5.3 Palliative endokrine Therapie

Während der palliativen Situation haben 74,5% (n=38) eine endokrine Monotherapie erhalten. Davon wurde die Mehrzahl (78,9%, n=30) mit einem AI therapiert. Die verwendeten AI waren Letrozol (43,3%, n=13), Exemestan (43,3%, n=13) und Anastrozol (13,3, n=4). Tamoxifen und Fulvestrant wurden bei jeweils 26,3% (n=10) und die Kombinationstherapie Exemestan mit Everolimus bei 23,7% (n=9) verwendet. 15,8% (n=6) erhielten zusätzlich ein GnRH-Analogon (Abb. 9).

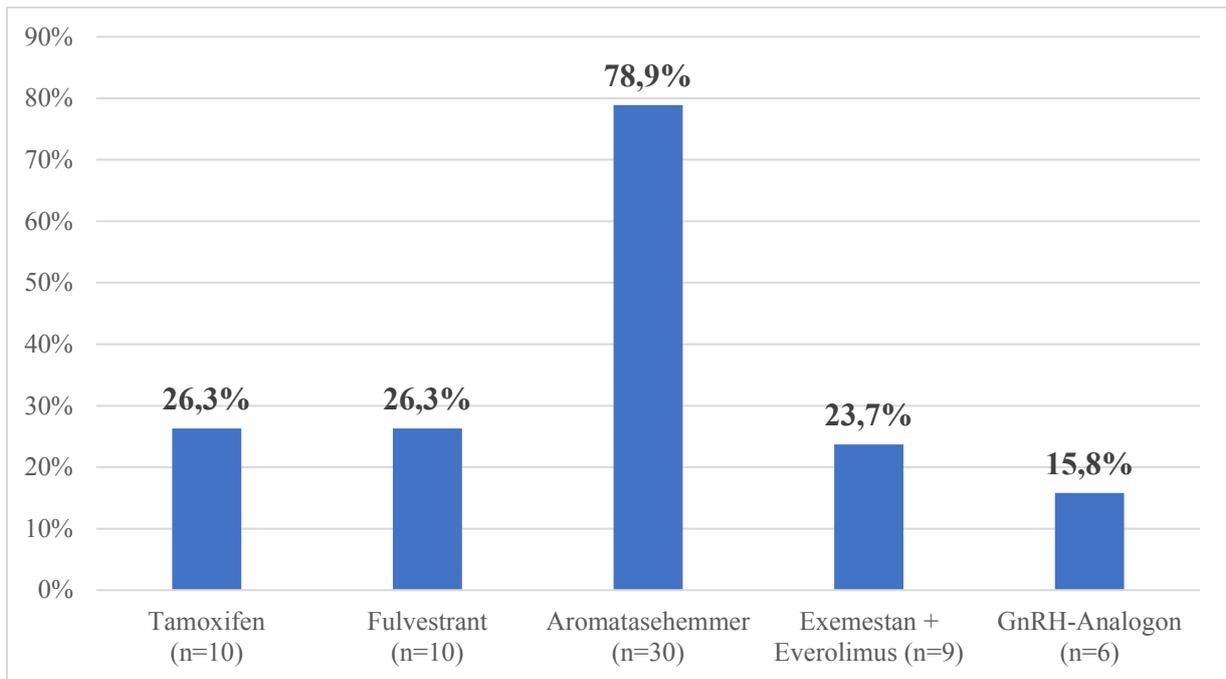


Abb. 9: Palliative endokrine Therapie in Prozent (n=38)

Im Verlauf der palliativen Situation erhielten von den prä-/perimenopausalen Patientinnen (n=8) die Hälfte (n=4) Tamoxifen, 12,5% (n=1) einen AI und 75% (n=6) ein GnRH-Analogon. Die Mehrzahl der postmenopausalen Patientinnen (n=43) haben vor allem eine Therapie mit einem AI (67,4%, n=19) bekommen. 23,3% (n=10) hatten eine Therapie mit Fulvestrant und 13,9% (n=6) eine Therapie mit Tamoxifen (Abb. 10).

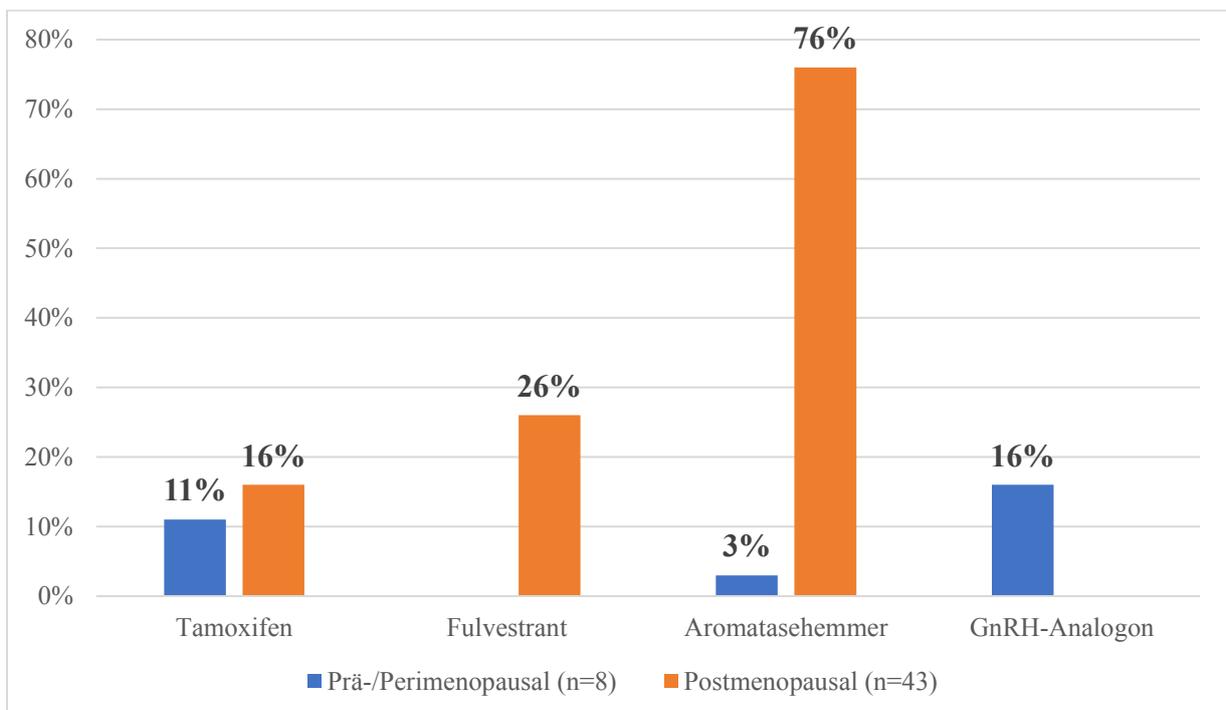


Abb. 10: Palliative endokrine Therapie nach Menopausenstatus in Prozent

Die Patientinnen, die in den ersten drei Therapielinien der palliativen Therapie eine ET erhalten haben, haben mit deutlicher Mehrheit einen AI bekommen. In der *1st line* (n=27) haben 74,1% (n=20), in der *2nd line* 75% (n=15) und in der *3rd line* 83,3% (n=5) einen AI erhalten. Davon hat die Hälfte (n=10) in der *1st line* und 53,3% (n=8) in der *2nd line* Letrozol erhalten. Am zweithäufigsten wurde in der *1st line* bei 40% (n=8) und in der *2nd line* bei 33,3% (n=5) Exemestan verabreicht. Fulvestrant und Tamoxifen wurden am häufigsten in der *1st line* bei jeweils 14,8% (n=4) verwendet. Ein GnRH-Analogon wurde zusätzlich bei 7,4% (n=2) in der *1st line* und bei 20% (n=4) in der *2nd line* verabreicht (Tabelle 6).

Tabelle 6: Palliative endokrine Therapie in der 1st, 2nd und 3rd line

	<i>1st line</i> (n=27)	<i>2nd line</i> (n=20)	<i>3rd line</i> (n=6)
Aromatasehemmer	74,1% (20)	75% (15)	83,3% (5)
Letrozol	50% (10)	53,3% (8)	20% (1)
Exemestan	40% (8)	33,3% (5)	40% (2)
Anastrozol	10% (2)	13,4% (2)	40% (2)
Fulvestrant	14,8 % (4)	10% (2)	-
Tamoxifen	14,8% (4)	15% (3)	16,6% (1)
GnRH-Analogon	7,4% (2)	20% (4)	-

Anzahl der Patientinnen in ()

3.5.4 Palliative antiresorptive Therapie – BMA

78,4% (n=40) haben im Verlauf der Metastasierung eine antiresorptive Therapie mit einem BMA, Denosumab oder Bisphosphonat, erhalten. Davon hatten alle Metastasen in den Knochen. Während der palliativen Situation wurden 97,5% (n=39) mit Denosumab und 22,5% (n=9) mit Bisphosphonat therapiert (Abb. 11). Von den Patientinnen die Bisphosphonat bekommen haben (n=9), wurde bei 88,8%% (n=8) eine Therapie mit Bisphosphonat gestartet, jedoch im weiteren Verlauf auf Denosumab umgestellt. Nur eine Patientin (11,1%) wurde durchgehend mit Bisphosphonat therapiert.

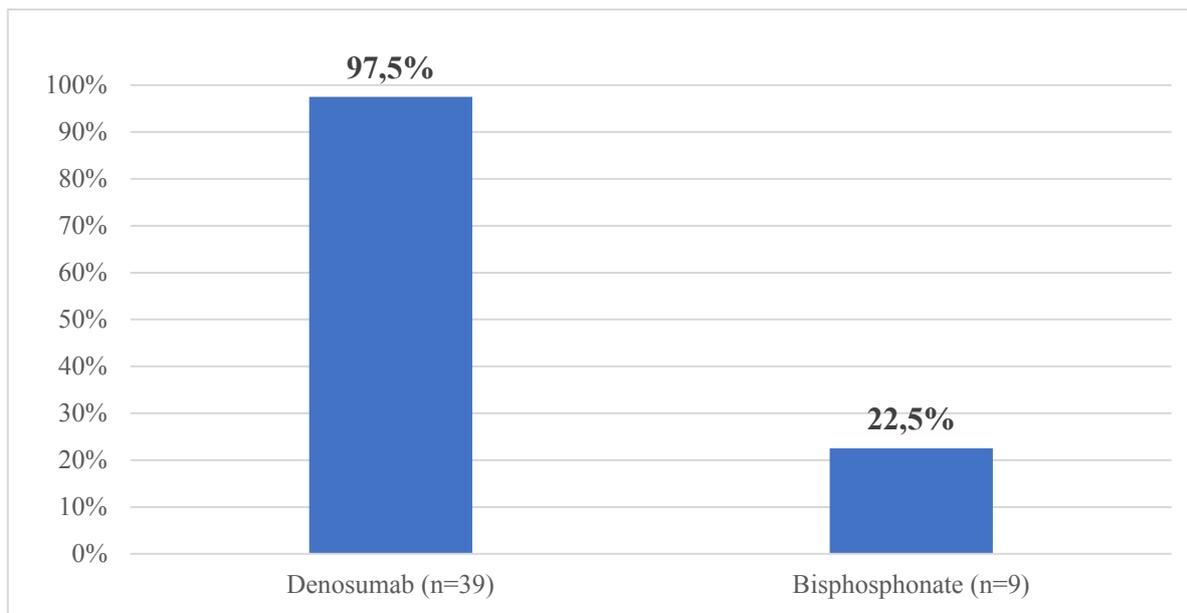


Abb. 11: Palliative antiresorptive Therapie – BMA (n=40)

Einige Patientinnen hatten eine antiresorptive Therapie in mehreren Therapielinien. In der *1st line* hatten 75% (n=30), in der *2nd line* 70% (n=28) und in der *3rd line* 55% (n=22) diese Therapie erhalten. Denosumab war die am häufigsten verwendete antiresorptive Therapie in den ersten drei Therapielinien. Die Mehrzahl der Patientinnen (n=25) erhielt Denosumab in der *1st line*. Bisphosphonat wurde ebenfalls am häufigsten in der *1st line* (n=5) verabreicht (Tabelle 7).

Tabelle 7: Palliative antiresorptive Therapie – BMA – 1st, 2nd und 3rd line

	<i>1st line</i> (n=30)	<i>2nd line</i> (n=28)	<i>3rd line</i> (n=22)
Denosumab	83,3% (25)	85,7% (24)	86,4% (19)
Bisphosphonat	16,7% (5)	14,3% (4)	13,6% (3)

Anzahl der Patientinnen in ()

3.5.5 Palliative Antikörpertherapie

Im Verlauf der palliativen Situation wurden 35,3% (n=18) mit Bevacizumab oder Trastuzumab therapiert. Davon haben 88,8% (n=16) Bevacizumab und 11,2% (n=2) Trastuzumab erhalten. ADC wurden in unserem Kollektiv während unseres Beobachtungszeitraums nicht verwendet. Alle Patientinnen, die mit Trastuzumab therapiert wurden (n=2) haben die Therapie in der *1st line* erhalten. Bevacizumab wurde bei 43,8% (n=7) in der *1st line*, 31,2% (n=5) in der *2nd line* und 12,5% (n=2) in der *3rd line* verabreicht. 12,5% (n=2) haben Bevacizumab in späteren Therapielinien erhalten. In einigen Fällen wurde die Therapie auch in mehr als einer Therapielinie mit verschiedenen Kombinationstherapien verwendet.

Die Patientinnen (n=18) haben die Antikörpertherapie als Kombinationstherapie mit einer ET (44,4%, n=8) oder mit einer Chemotherapie (100%, n=18) erhalten. Alle Patientinnen (n=18) hatte mindestens in einer Therapielinie eine Kombinationstherapie mit einer Chemotherapie.

Bevacizumab wurde am häufigsten mit einem Taxan (n=8) und Trastuzumab am häufigsten mit Vinorelbin (n=2) verabreicht. 38,8% (n=7) hatten eine Kombinationstherapie mit Bevacizumab und ET (Abb. 12).

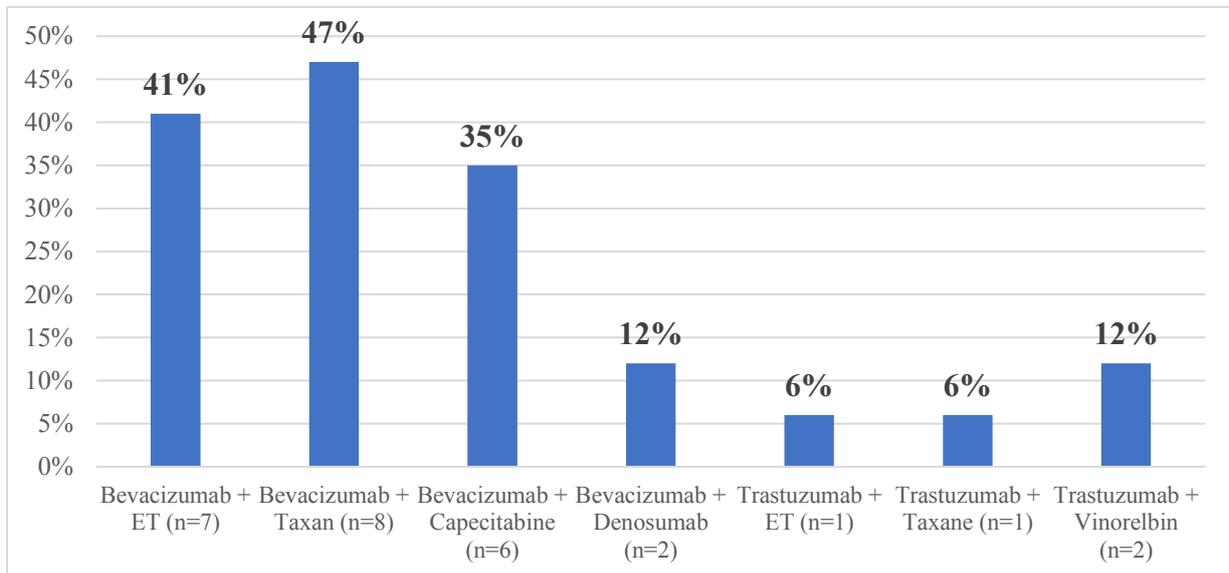


Abb. 12: Palliative Antikörpertherapie – Bevacizumab vs. Trastuzumab in Prozent (n=18)
ET: endokrine Therapie

3.6 Palliative medikamentöse Therapie – CDK 4/6 Inhibitor

3.6.1 Allgemeine Auswertung

Alle Patientinnen (n=51) haben im Verlauf der Metastasierung eine medikamentöse Therapie mit einem CDK4/6 Inhibitor erhalten. Diese Therapie wurde mit einem endokrinen Zusatzpartner und in bestimmten Fällen auch mit einem BMA verabreicht.

Die maximale Anzahl an Therapielinien betrug 7. CDK4/6 Inhibitoren wurden vor allem in den ersten drei Therapielinien eingesetzt, allerdings am häufigsten in der *3rd line* (31,4%, n=16). In der *1st line* haben 25,5% (n=13) und in der *2nd line* 23,5% (n=12) einen CDK 4/6 Inhibitor erhalten. In der *4th bis 7th line* wurde die Therapie seltener verwendet (Abb. 13).

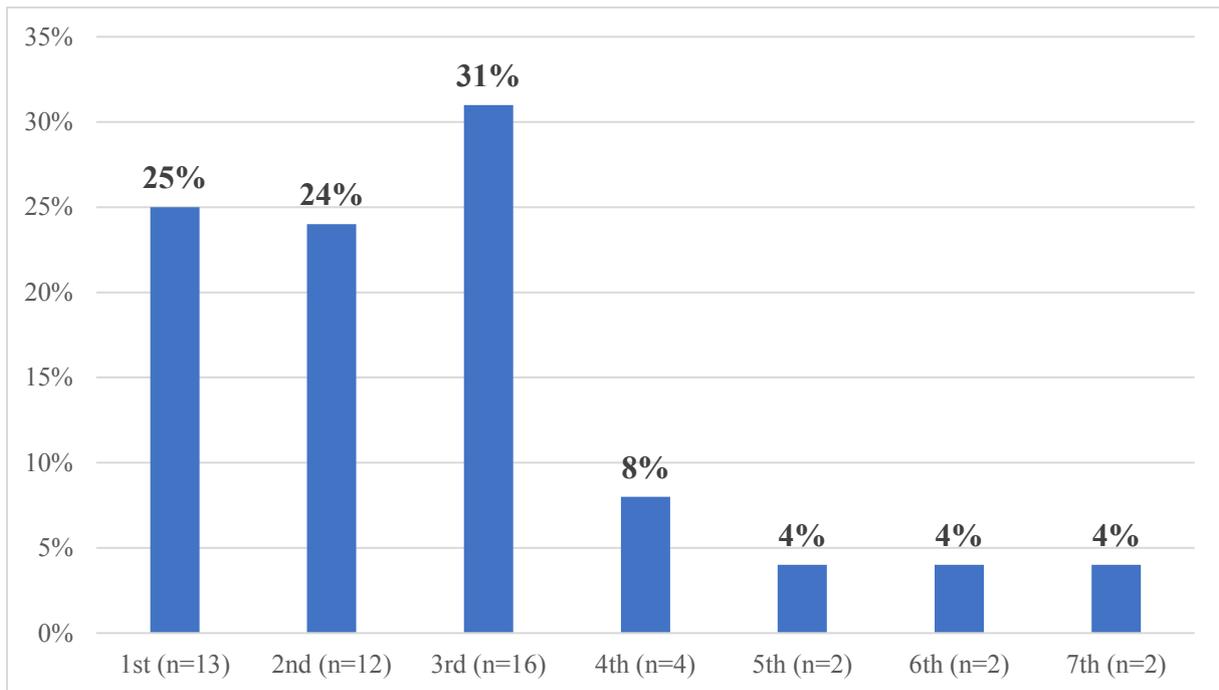


Abb. 13: Verwendung von CDK4/6 Inhibitoren in allen Therapielinien in Prozent

Insgesamt wurden zwei perorale Wirkstoffe der CDK4/6 Inhibitoren verwendet. 94,1% (n=48) und somit die deutliche Mehrzahl hatten Palbociclib und 5,9% (n=3) Ribociclib erhalten (Abb. 14).

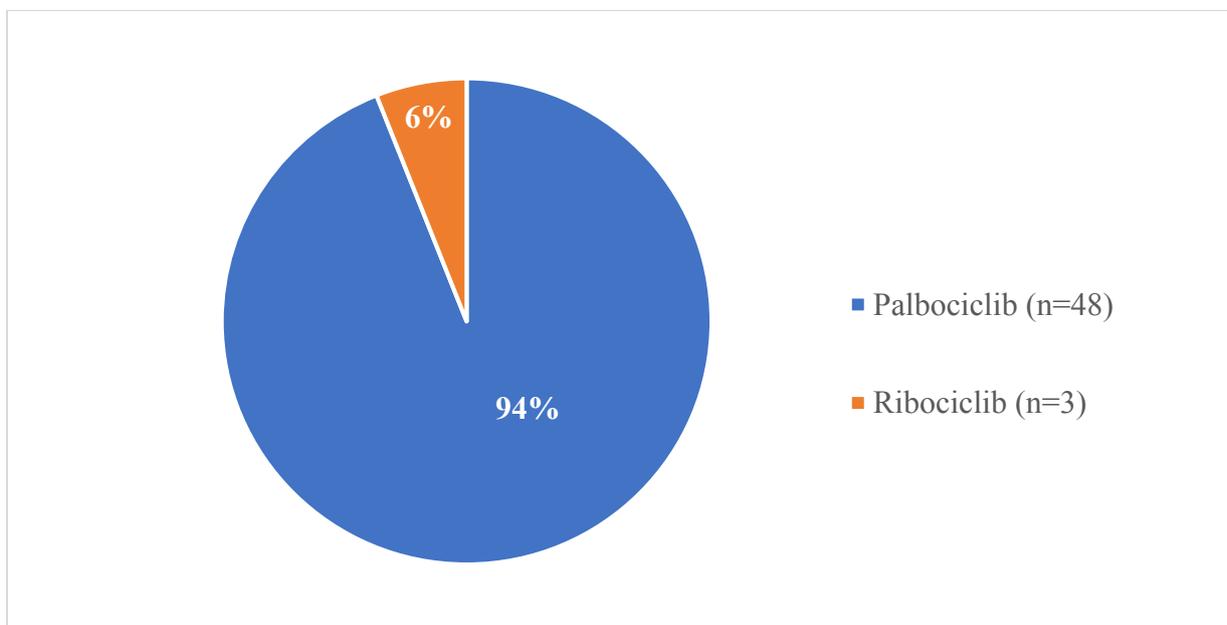


Abb. 14: CDK 4/6 Inhibitor Therapie – verwendete Wirkstoffe

Im Kollektiv der primär metastasierten Patientinnen wurden 83,3% (n=10) mit Palbociclib und 16,7% (n=2) mit Ribociclib therapiert. Bei den sekundär metastasierten haben 97,4% (n=38) Palbociclib und 2,6% (n=1) Ribociclib erhalten.

Palbociclib wurde bei 71,4% (n=5) der prä-/perimenopausalen, und bei 97,7% (n=43) der postmenopausalen Patientinnen verwendet. Ribociclib wurde bei 28,6% (n=2) der prä-/perimenopausalen und 2,3% (n=1) der postmenopausalen Patientinnen verabreicht. Somit ist insgesamt im Metastasen- bzw. Menopausenstatus eine deutliche Prädominanz von Palbociclib zu beobachten (Abb. 15).

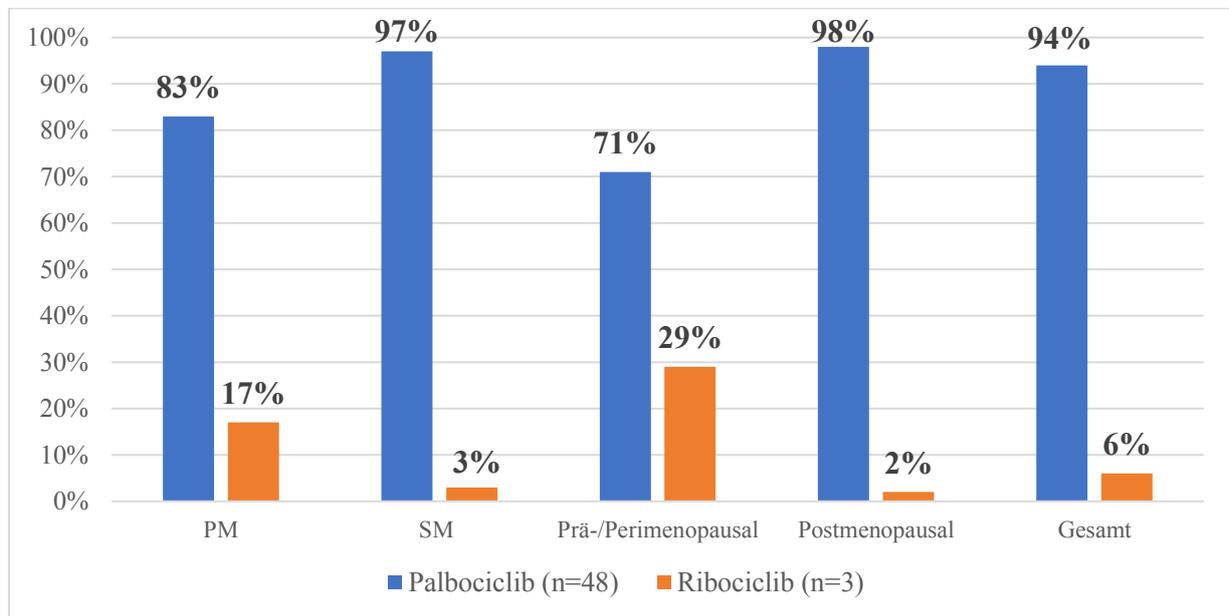


Abb. 15: CDK 4/6 Inhibitor Therapie nach Metastasen – bzw. Menopausenstatus in Prozent
PM: primär metastasiert, SM: sekundär metastasiert

3.6.2 Verwendete Kombinationstherapien

Bei allen Patientinnen wurde ein CDK4/6 Inhibitor in Kombination mit einem endokrinen Zusatzpartner und bei 74,5% (n=38) auch mit einem BMA verabreicht. Es wurde bei 25,5% (n=13) ein AI und bei 74,5% (n=38) wurde Fulvestrant verwendet. Sekundär metastasierte erhielten häufiger einen AI (76,9%, n=30), wobei primär metastasierte häufiger Fulvestrant erhielten (66,7%, n=8). Von den prä-/perimenopausalen (85,7%, n=6) und postmenopausalen (72,7%, n=32) hatte die Mehrzahl Fulvestrant erhalten.

Es wurde mehrfach die Kombinationstherapie CDK4/6 Inhibitor mit Fulvestrant bei 74,5% (n=38) verwendet. Die am häufigsten verwendete Therapie war bei 68,6% (n=35) Palbociclib mit Fulvestrant. Diese wurde in der Mehrzahl bei sekundär metastasierten (74,3%, n=29) und postmenopausalen (70,4%, n=31) angewandt. Die zweithäufigste Kombinationstherapie war bei 23,5% (n=12) Palbociclib mit Letrozol und wurde vor allem sekundär metastasierten (20,5%, n=8) und postmenopausalen (25%, n=11) verabreicht. Palbociclib mit Exemestan wurde selten verwendet (2%, n=1). Ribociclib wurde nur in Kombination mit Fulvestrant bei 5,9% (n=3) verabreicht. 72,5% (n=38) erhielten als weitere Begleitmedikation Denosumab und 1,9% (n=1) ein Bisphosphonat (Tabelle 8).

Tabelle 8: Palliative Therapie – CDK4/6 Inhibitor – Kombinationstherapie

Therapie	Alle Patientinnen (n=51)	PM (n=12)	SM (n=39)	Prä-/Perimenopausal (n= 7)	Postmenopausal (n=44)
CDK4/6 Inhibitor + AI	25,5% (13)	33,3% (4)	23,1% (9)	14,3% (1)	27,3% (12)
CDK4/6 Inhibitor + Fulvestrant	74,5% (38)	66,7% (8)	76,9% (30)	85,7% (6)	72,7% (32)
Palbociclib + Fulvestrant	68,6% (35)	50% (6)	74,3% (29)	57,1% (4)	70,4 % (31)
Palbociclib + Letrozol	23,5 (12)	33,3% (4)	20,5% (8)	14,3% (1)	25% (11)
Palbociclib + Exemestan	2% (1)	-	2,6% (1)	-	2,3% (1)
Ribociclib + Fulvestrant	5,9% (3)	16,7% (2)	2,6% (1)	28,6% (2)	2,3% (1)
Begleitmedikation: Denosumab	72,5% (37)	75% (9)	71,8% (28)	85,7% (6)	70,5% (31)
Begleitmedikation: Bisphosphonate	1,9% (1)	8,3% (1)	-	-	2,3% (1)

Anzahl der Patientinnen in (), PM: primär metastasiert, SM: sekundär metastasiert, AI: Aromatasehemmer, CDK: Cycline-dependent kinase

3.6.3 Anzahl der Zyklen

Im gesamten Kollektiv wurden im Median 10 Zyklen verabreicht. Insgesamt wurden die meisten Zyklen bei Patientinnen mit der Kombinationstherapie CDK4/6 Inhibitor mit Fulvestrant verabreicht. In der *1st line* betrug dieses in Median 15,5 Zyklen. Die Kombinationstherapie mit den meisten verabreichten Zyklen war Palbociclib mit Fulvestrant in der *1st line* mit im Median 17 Zyklen.

3.6.4 Prognosevariablen PFS und OS

Im Gesamtkollektiv (n=51) lag das mediane PFS bei 10 Monaten (95% CI 10,4-17,1). In den ersten drei Therapielinien war das längste mediane PFS in der *1st line* (n=13) mit 17 Monaten (95% CI 10,6-18,1), gefolgt von den *3rd line* (n=16) mit einem medianen PFS von 10 Monaten (95% CI 10,9-17,9). Vergleicht man alle Therapielinien, war das mediane PFS in der *6th line* (n=2) mit 20,5 Monaten am längsten. In der *4th line* (n=4) war das mediane PFS das drittlängste mit 15,5 Monaten (95% CI 10,5-19,1). Das niedrigste mediane PFS wurde in der *2nd line* (n=12) mit 6,5 Monaten (95% CI 10,5-17,5), *5th line* (n=2) mit 4,5 Monaten und *7th line* (n=2) mit 4 Monaten erreicht.

Tabelle 9: Medianes progressionsfreies Überleben (PFS) in Monaten – CDK4/6 Inhibitor

CDK4/6 Inhibitor + ET (n=51)	
Alle lines	10 (51)
1st line	17 (13)
2nd line	6,5 (12)
3rd line	10 (16)
4th line	15,5 (4)
5th line	4,5 (2)
6th line	20,5 (2)
7th line	4 (2)

Anzahl der Patientinnen in (), ET: endokrine Therapie

Die Überlebensfunktionen haben wir mittels Kaplan-Meier-Analyse berechnet.

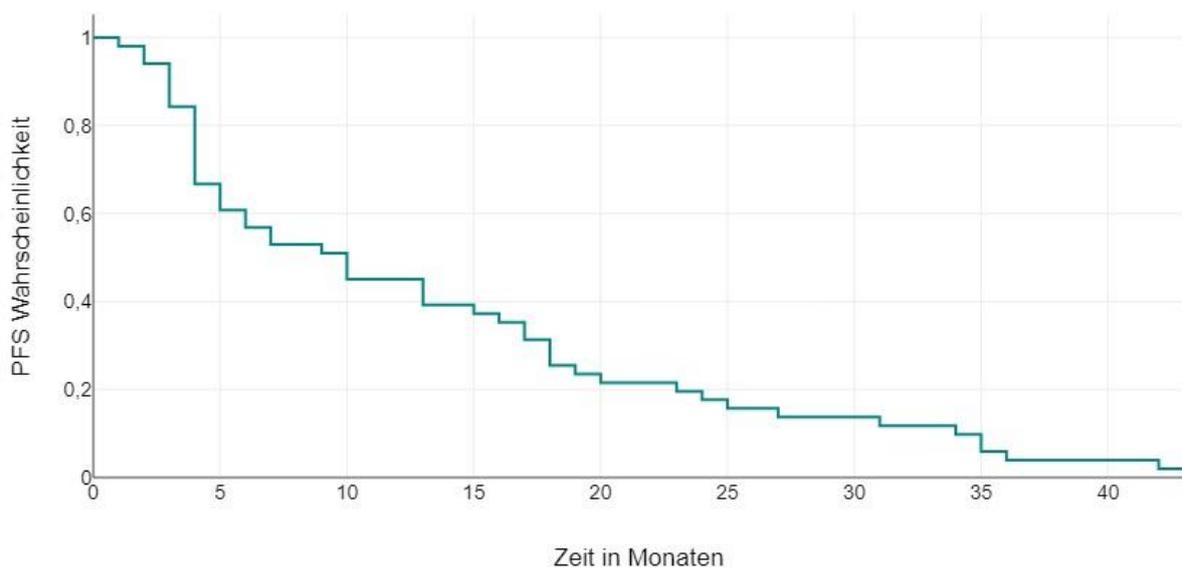


Abb. 16: Kaplan-Meier-Analyse des medianen PFS im Gesamtkollektiv in allen Therapielinien

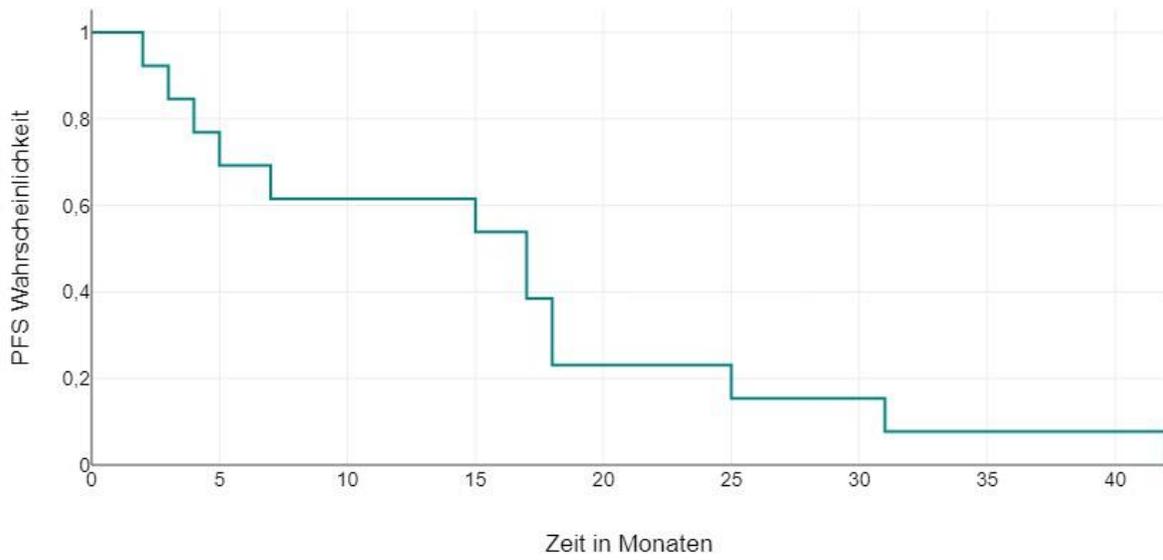


Abb. 17: Kaplan -Meier-Analyse des medianen PFS im Gesamtkollektiv in der *1st line*

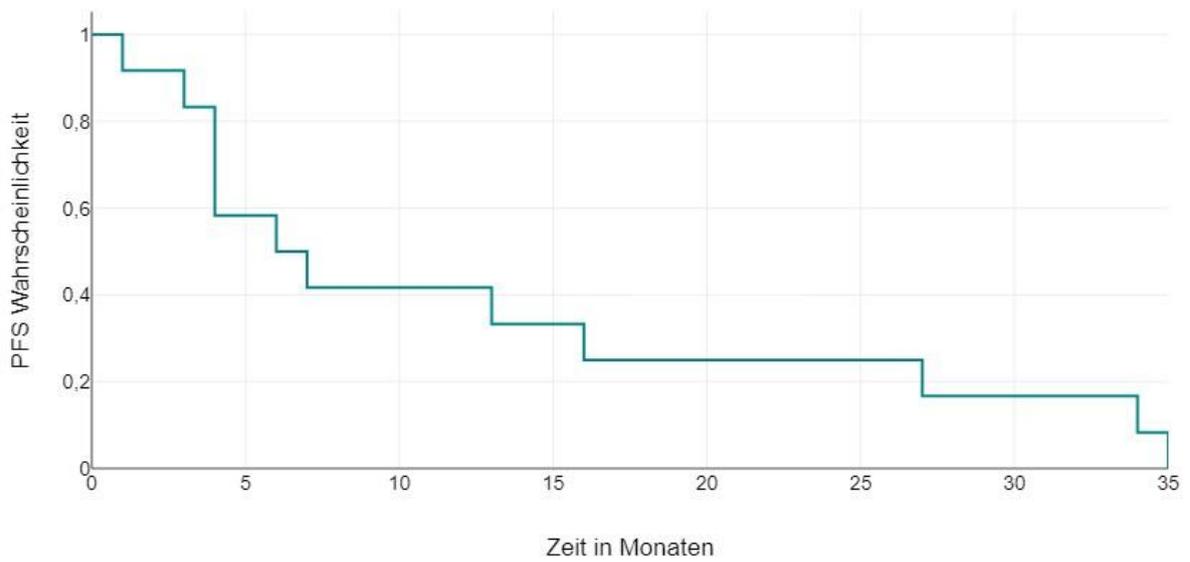


Abb. 18: Kaplan -Meier-Analyse des medianen PFS im Gesamtkollektiv in der *2nd line*

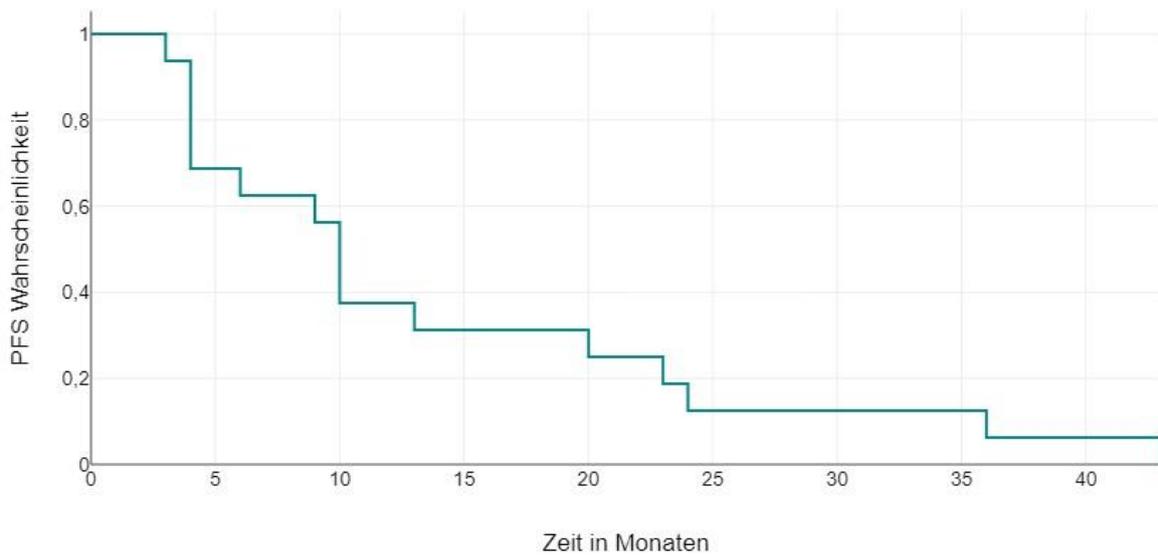


Abb. 19: Kaplan -Meier-Analyse des medianen PFS in Gesamtkollektiv in der 3rd line

Bei den primär metastasierten betrug das mediane PFS 7 Monate (95% CI -4,3-21,3) und bei den sekundär metastasierten 10 Monate (95% CI 10,3-17,8). Vergleicht man das mediane PFS in den verschiedenen Kombinationstherapien ist festzustellen, dass Palbociclib mit Fulvestrant (n=35) das längste mediane PFS mit 13 Monaten (95% CI 10,8-18,8) erzielten. Das zweitlängste mediane PFS erzielten Ribociclib mit Fulvestrant (n=3) mit 10 Monaten (95% CI 6,5-14,1). Patientinnen, die Palbociclib mit Letrozol (n=12), sowie Palbociclib mit Exemestan (n=1) erhalten haben, hatten jeweils ein medianes PFS von 4 Monaten erreicht (Palbociclib mit Letrozol: 95% CI 3,9-21,6) (Abb. 20).

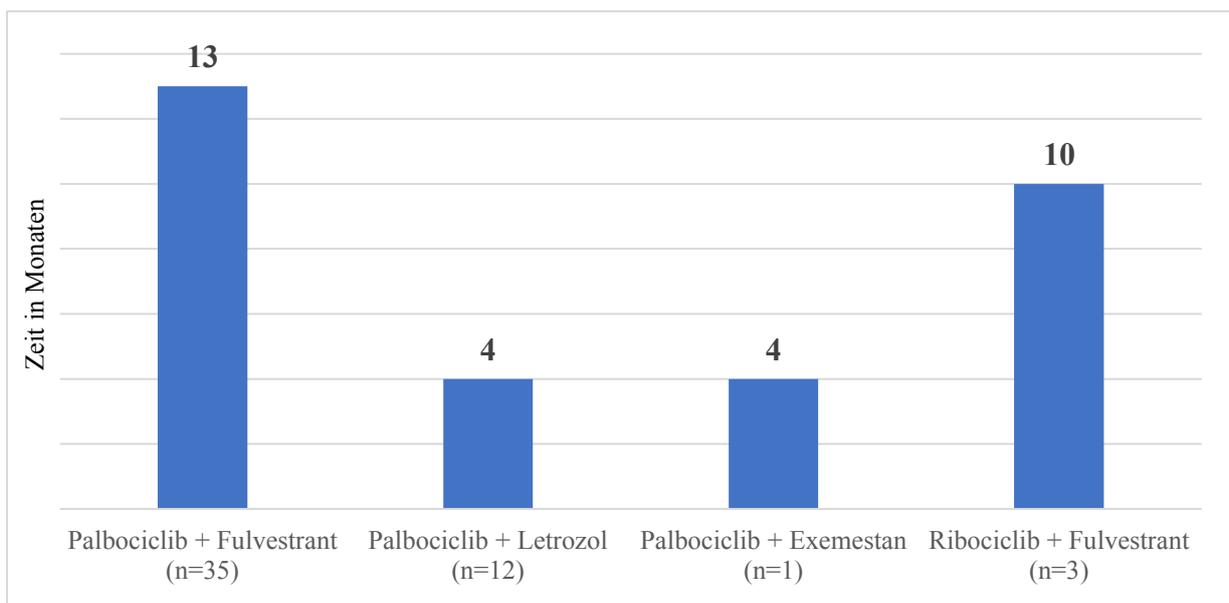


Abb. 20: medianes PFS in Monaten je nach CDK4/6 Inhibitor Therapie

45,1% (n=23) hatten unter CDK4/6 Inhibitor Therapie ein PFS von über 12 Monaten. Bei genauer Auswertung ist zu erkennen, dass davon eine deutliche Mehrheit (82,6%, n=19) einen CDK4/6 Inhibitor mit Fulvestrant bekommen hatten. Davon hatten 78,9% (n=18) Palbociclib mit Fulvestrant und 4,3% (n=1) Ribociclib mit Fulvestrant erhalten.

Lediglich 17,4% (n=4) hatten ein PFS über 12 Monate unter CDK4/6 Inhibitor mit einem AI bzw. Letrozol erreicht. Von den primär metastasierten (n=5) hatten 80% (n=4), und von den sekundär metastasierten 83,3% (n=15) ein PFS über 12 Monate unter CDK 4/6 Inhibitor mit Fulvestrant erreicht. Ähnlich war es bei den postmenopausalen (n=20), wo 80% (n=16) und bei allen prä-/perimenopausalen (n=3), ein PFS von über 12 Monate unter CDK 4/6 Inhibitor Therapie mit Fulvestrant erreicht hatten (Tabelle 10).

Tabelle 10: Patientinnen mit PFS > 12 Monate unter CDK 4/6 Inhibitor Therapie (n=23)

Therapie	Alle Patientinnen (n=23)	PM (n=5)	SM (n=18)	Prä-/Perimenopausal (n= 3)	Postmenopausal (n=20)
CDK4/6 Inhibitor + AI	17,4% (4)	20% (1)	16,7% (3)	-	20% (4)
CDK4/6 Inhibitor + Fulvestrant	82,6% (19)	80% (4)	83,3% (15)	100% (3)	80% (16)
Palbociclib + Fulvestrant	78,3% (18)	60% (3)	83,3% (15)	66,7% (2)	80% (16)
Palbociclib + Letrozol	17,4% (4)	20% (1)	16,7% (3)	-	20% (4)
Ribociclib + Fulvestrant	4,3% (1)	20% (1)	-	33,3% (1)	-

Anzahl der Patientinnen in (), PM: primär Metastasiert, SM: sekundär Metastasiert, AI: Aromatasehemmer, CDK: Cycline-dependent kinase

Von den 9 Patientinnen, die während des Beobachtungszeitraums verstorben sind, war bei 7 Patientinnen das Sterbedatum bekannt. Hierbei betrug das mediane OS 13 Monate (95% CI 5,4-17,5). Bei den restlichen Patientinnen (n=42) ohne Todesereignis wurde bis zum Zeitpunkt des letzten *follow-up* zensiert. Hierbei betrug das mediane OS 20 Monate (95% CI 20,6-27,9). Das 12-Monate OS betrug 90,1% und das 24-Monate OS 54,7%.

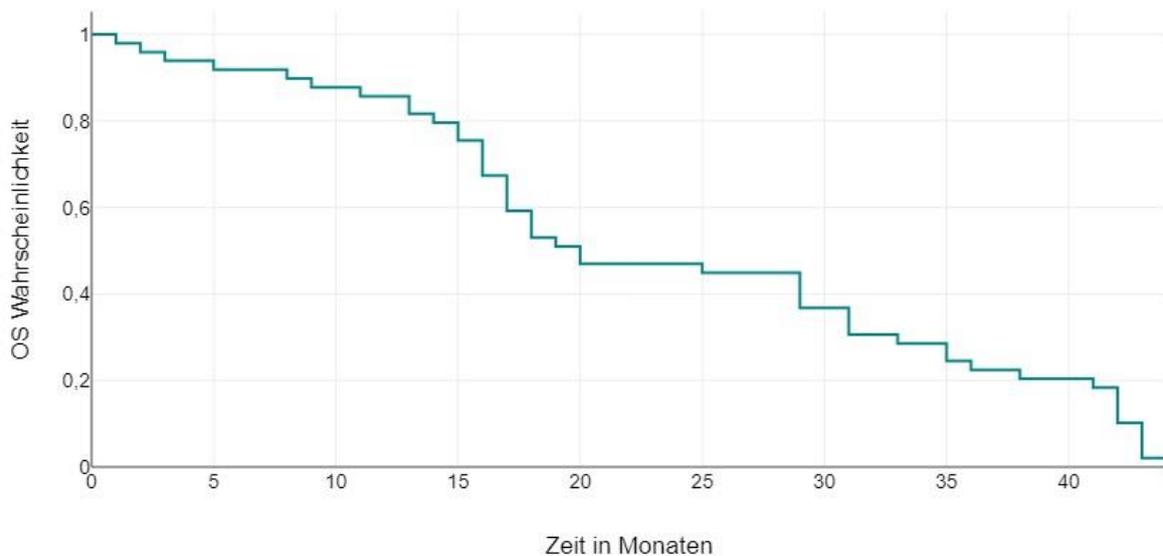


Abb. 21: Kaplan-Meier-Analyse des medianen OS in Monaten im Gesamtkollektiv

3.6.5 Folgetherapien nach CDK 4/6 Inhibitor

Im Verlauf der palliativen Situation und des Beobachtungszeitraums hatten 52,9% (n=27) eine Folgetherapie nach der CDK4/6 Inhibitor Therapie. Diese erfolgte in allen Fällen aufgrund eines Progresses. Davon hatten 17 Patientinnen ein PFS \leq 6 Monate und 10 Patientinnen ein PFS > 6 Monate. Die maximale Anzahl an Folgetherapielinien betrug 6. Es hatten 33,3% (n=9) eine, 25,9% (n=7) zwei, 11,1% (n=3) drei, 11,1% (n=3) vier, 14,9% (n=4) fünf und 3,7% (n=1) sechs Folgetherapielinien. Die Patientinnen haben in den Therapielinien mehrere Medikamente, zum Teil auch zeitgleich, bekommen. 96,3% (n=26) und somit die deutliche Mehrzahl wurden mit einer Chemotherapie therapiert. Am häufigsten wurde Capecitabin (69,2%, n=18) verwendet. 94,1% (n=16) mit PFS \leq 6 Monate und alle Patientinnen mit PFS > 6 Monate (n=10) hatten ebenfalls am häufigsten eine Chemotherapie als Folgetherapie. Bei den Patientinnen mit PFS > 6 Monate wurde primär Capecitabin (90%, n=9) und bei Patientinnen mit PFS \leq 6 Monate Taxan und Capecitabin (jeweils 56,3%, n=9) verwendet.

Als weitere Folgetherapie erhielten 22,2% (n=6) eine ET, 11,1% (n=3) Everolimus und 7,4% (n=2) Trastuzumab (Tabelle 11).

Tabelle 11: Folgetherapien nach CDK4/6 Inhibitor Therapie (n=27)

	Alle Patientinnen (n=27)	Patientinnen mit PFS ≤ 6 Monate (n=17)	Patientinnen mit PFS > 6 Monate (n=10)
Chemotherapie	96,3% (26)	94,1% (16)	100% (10)
Taxan	46,2% (12)	56,3% (9)	30% (3)
Anthrazyklin	42,3% (11)	43,8% (7)	40% (4)
Capecitabin	69,2% (18)	56,3% (9)	90% (9)
Eribulin	26,9% (7)	31,3% (5)	20% (2)
Navelbin	11,5% (3)	12,5% (2)	10% (1)
Vinorelbin	7,7% (2)	12,5% (2)	-
Gemcitabin	7,7% (2)	12,5% (2)	-
Cisplatin, Etoposid	3,8% (1)	6,3% (1)	-
Mitomycin	3,8% (1)	6,3% (1)	-
Endokrine Therapie	22,2% (6)	29,4% (5)	10% (1)
Exemestan	50% (3)	60% (3)	-
Fulvestrant	33,3% (2)	20% (1)	100% (1)
Letrozol	16,7% (1)	20% (1)	-
Trastuzumab	7,4% (2)	5,8% (1)	10% (1)
Everolimus	11,1% (3)	17,6% (3)	-

Anzahl der Patientinnen in (), PFS: progressionsfreies Überleben

Vergleicht man die Anwendung der medikamentösen Therapien in den 6 Folgetherapielinien, fällt die hohe Anzahl an Chemotherapiegaben auf. Während der 6 Folgetherapielinien wurde bei 81,5 % (n=22) mehr als ein Medikament verwendet. Eine Chemotherapie wurde in den Folgetherapien in der *1st line* bei 96,3% (n=26), in der *2nd line* bei 51,9% (n=14) und in der *3rd line* bei 29,6% (n=8) verwendet. Ab der *4th line* wurde der Anteil geringer. Eine ET hat in der *1st* bis *4th* Folgetherapielinie jeweils eine Patientin (3,7%) und in der *5th line* haben es zwei Patientinnen erhalten. Everolimus wurde bei 7,4% (n=2) in der *2nd line* und bei einer Patientin (3,7%) in der *3rd line* verabreicht. Trastuzumab hatte in der *1st* und *3rd line* jeweils eine Patientin (3,7%) erhalten.

3.6.6 Nebenwirkungen unter CDK4/6 Inhibitor Therapie

Während des Beobachtungszeitraums wurden die Nebenwirkungen der CDK4/6 Inhibitor Therapie detailliert dokumentiert und ausgewertet. Bei 98% (n=50) wurde mindestens eine Nebenwirkung festgestellt. Bei einer Patientin (2%) gab es keine Informationen über aufgetretene Nebenwirkungen.

Die festgestellten Nebenwirkungen waren Dosisreduktionen während der Therapie, hämatologische Toxizität, gastrointestinale Erkrankungen und allgemeine Nebenwirkungen und Beschwerden.

Bei 44% (n=22) war eine Dosisreduktion während der Therapie mit einem CDK 4/6 Inhibitor notwendig. Davon hatten 95,5% (n=21) Palbociclib und 4,5% (n=1) Ribociclib erhalten. Die Mehrzahl der Patientinnen war sekundär metastasiert (77,3%, n=17) und postmenopausal (90,9%, n=20). Die Dosis von Palbociclib wurde bei 90,5% (n=19) von 125mg auf 100mg reduziert. Bei 52,4% (n=11) war es notwendig die Dosis von Palbociclib von 100mg weiter auf 75mg zu reduzieren. Die Dosis von Ribociclib wurde bei einer Patientin (4,5%) von 600mg auf 400mg und im weiteren Verlauf auf 200mg reduziert.

Bei Patientinnen, die Palbociclib erhalten haben war eine Reduktion im Median im 3. Zyklus (*Range*: 1-24 Zyklen) und bei Patientinnen, die Ribociclib erhalten haben war eine Reduktion im Median im 2. Zyklus (*Range*: 2) notwendig (Tabelle 12).

Tabelle 12: CDK 4/6 Inhibitor – Nebenwirkungen - Dosisreduktionen (n=22)

	Alle Patientinnen (n=22)	Zyklus der 1.Reduktion, Median [Range]	PM (n=5)	SM (n=17)	Prä-/Peri menopausal (n= 2)	Postmenopausal (n=20)
Palbociclib	95,5% (21)	3 [1-24]	80% (4)	100% (17)	50% (1)	100% (20)
Reduktion auf 100mg	90,5% (19)	2 [1-24]	100% (4)	88,2% (15)	100% (1)	90% (18)
Reduktion auf 75mg	52,4% (11)	2 [1-3]	25% (1)	58,8% (10)	100% (1)	50% (10)
Ribociclib	4,5% (1)	2 [2]	20% (1)	-	50% (1)	-
Reduktion auf 400mg	100% (1)	2 [2]	100% (1)	-	100% (1)	-
Reduktion auf 200mg	100% (1)	2 [2]	100% (1)	-	100% (1)	-

Anzahl der Patientinnen in (), Range in [], PM: primär metastasiert, SM: sekundär metastasiert

Bei 98% (n=49) wurde laborchemisch eine hämatologische Toxizität unter CDK4/6 Inhibitor Therapie festgestellt. Am häufigsten trat eine Leukopenie (91,8%, n=45), vorwiegend II° (48%, n=22), auf. Dies trat im Median im 2. Zyklus (*Range*: 1-21) auf. Weitere häufige hämatologische Nebenwirkungen waren unter anderem Neutropenie (69,4%, n=34), davon vorwiegend II° und III° (35,3% (n=12), Lymphozytopenie (55,1%, n=27), davon vorwiegend I° (63%, n=17), Thrombozytopenie (30,6%, n=15), davon vorwiegend I° (46,6%, n=7) und bei 8,2% (n=4) eine Anämie II°.

Eine Neutropenie trat im Median im 2. Zyklus (*Range*: 1-13), Lymphozytopenie im Median im 5. Zyklus (*Range*: 1-31), Thrombozytopenie im Median im 2. Zyklus (*Range*: 1-16) und Anämie im Median im 3. Zyklus (*Range*: 1-5) auf (Tabelle 13).

Tabelle 13: Schweregrad der Nebenwirkungen während CDK4/6 Inhibitor Therapie – hämatologische Toxizität

	Anzahl der Patientinnen (n=49)	Diagnostiziert im Zyklus, Median [Range]
Anämie	8,2% (4)	3 [1-5]
II°	100% (4)	3 [1-5]
Leukopenie	91,8% (45)	2 [1-21]
I°	20% (9)	2 [2-21]
II°	48,9% (22)	2 [1-14]
III°	22,2% (10)	2 [1-13]
IV°	8,9% (4)	1 [1-3]
Neutropenie	69,4% (34)	2 [1-13]
I°	20,6% (7)	5 [2-13]
II°	35,3% (12)	3 [1-7]
III°	35,3% (12)	2 [1-8]
IV°	8,8% (3)	2 [1-5]
Thrombozytopenie	30,6% (15)	2 [1-16]
I°	46,6% (7)	4 [1-16]
II°	26,7% (4)	2 [1-4]
III°	26,7% (4)	2 [1-2]
Lymphozytopenie	55,1% (27)	5 [1-31]
I°	63% (17)	3 [1-21]
II°	7,4% (2)	4 [2-5]
III°	25,9% (7)	7 [1-31]
IV°	3,7% (1)	2 [2]

Anzahl der Patientinnen in (), Range in [], °: Grad

Gastrointestinale Erkrankungen unter CDK 4/6 Inhibitor Therapie traten bei 34% (n=17) auf. Am häufigsten wurde Nausea (64,7%, n=11), vorwiegend I° beobachtet (63,6%, n=7). Nausea trat im Median im 8. Zyklus (*Range*: 1-32) auf.

Weitere häufige gastrointestinale Erkrankungen waren bei 58,8% (n=10) Obstipation, insbesondere I° (90%, n=9), bei 47,1% (n=8) Diarrhö, vorwiegend I° (87,5%, n=7) und bei 29,4% (n=5) Mukositis, vorwiegend I° (80%, n=4), festgestellt worden. Seltener wurde eine Stomatitis I° (11,7%, n=2) beobachtet. Obstipation wurde im Median im 5. Zyklus (*Range*: 1-18), Diarrhö im Median im 7. Zyklus (*Range*: 1-22) und Mukositis im Median im 11. Zyklus (*Range*: 3-27) festgestellt (Tabelle 14).

Tabelle 14: : Schweregrad der Nebenwirkungen während CDK 4/6 Inhibitor Therapie – gastrointestinale Erkrankungen

	Anzahl der Patientinnen (n=17)	Diagnostiziert im Zyklus, Median [Range]
Diarrhö	47,1% (8)	7 (1-22)
I°	87,5% (7)	6 [1-22]
II°	12,5% (1)	7 [7]
Nausea	64,7% (11)	8 [1-32]
I°	63,6% (7)	9 [1-32]
II°	36,4% (4)	7 [1-10]
Obstipation	58,8% (10)	5 [1-18]
I°	90% (9)	7 [1-18]
II°	10% (1)	3 [3]
Mukositis	29,4% (5)	11 [3-27]
I°	80% (4)	11 [3-27]
II°	20% (1)	14 [14]
Stomatitis	11,7% (2)	18 [12-24]
I°	100% (2)	18 [12-24]

Anzahl der Patientinnen in (), Range in [], °: Grad

64% (n=32) hatten allgemeine Nebenwirkungen oder Beschwerden unter CDK 4/6 Inhibitor Therapie. Bei 71,8% (n=23) und somit am häufigsten trat Fatigue, vorwiegend I° (60,9%, n=14) auf. Im Median im 6. Zyklus (*Range*:1-25) wurde Fatigue beobachtet. Am zweithäufigsten, bei 65,2% (n=20), wurden erhöhte Kreatininwerte im Median im 4. Zyklus (*Range*: 1-16), insbesondere I° (95%, n=19), festgestellt. Am dritthäufigsten trat bei 43,7% (n=14) im Median im 10. Zyklus (*Range*: 3-31) eine Insomnie, vorwiegend I° (57,1%, n=8), auf. Weitere häufige allgemeine Nebenwirkungen oder Beschwerden waren Dyspnoe und Asthenie bei jeweils 40,6% (n=13) und jeweils I°.

Anorexie wurde bei 34,4% (n=11) und jeweils I° beobachtet. Zu den seltenen allgemeinen Nebenwirkungen und Beschwerden gehörten Alopezie und Phobie I° bei jeweils 18,7% (n=6) und bei 15,6% Arthralgie I° (Tabelle 15 und 16).

Tabelle 15: Schweregrad der Nebenwirkungen während CDK 4/6 Inhibitor Therapie – allgemeine Nebenwirkungen und Beschwerden - Teil 1

	Anzahl der Patientinnen (n=32)	Diagnostiziert im Zyklus, Median [Range]
Anorexie	34,4% (11)	8 [2-35]
I°	54,5% (6)	4 [2-35]
II°	18,2% (2)	6 [6]
III°	27,3% (3)	10 [9-14]
Fatigue	71,8% (23)	6 [1-25]
I°	60,9% (14)	7 [1-25]
II°	26,1% (6)	3 [2-11]
III°	13% (3)	9 [3-11]
Alopezie	18,7% (6)	10 [1-28]
I°	66,7% (4)	14 [1-28]
II°	33,3% (2)	7 [1-13]
Dyspnoe	40,6% (13)	9 [3-28]
I°	84,6% (11)	10 [3-28]
II°	15,4% (2)	8 [6-9]

Anzahl der Patientinnen in (), Range in [], °: Grad

**Tabelle 16: Schweregrad der Nebenwirkungen während CDK 4/6 Inhibitor Therapie –
allgemeine Nebenwirkungen und Beschwerden - Teil 2**

	Anzahl der Patientinnen (n=32)	Diagnostiziert im Zyklus, Median [Range]
Asthenie	40,6% (13)	8 [3-31]
I°	23% (3)	22 [8-31]
II°	38,5% (5)	6 [3-14]
III°	38,5% (5)	6 [3-9]
Insomnie	43,7% (14)	10 [3-31]
I°	57,1% (8)	11 [3-31]
II°	35,8% (5)	10 [6-13]
III°	7,1% (1)	9 [9]
Phobie	18,7% (6)	9 [1-28]
I°	66,7% (4)	7 [1-28]
II°	33,3% (2)	10 [8-11]
Kreatinin - erhöht	62,5% (20)	4 [1-16]
I°	95% (19)	4 [1-16]
II°	5% (1)	12 [12]
Arthralgie	15,6% (5)	7 [1-39]
I°	100% (5)	7 [1-39]

Anzahl der Patientinnen in (), Range in [], °: Grad

4 Diskussion

4.1 Verlauf der Studie

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 51 Patientinnen, die eine Therapie mit einem CDK4/6 Inhibitor in den Jahren 2016 bis 2020 in der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf erhalten haben, analysiert. Alle Patientinnen hatten zum Therapiebeginn einen HR+/HER2-MBC und wurden mithilfe von retrospektiven Daten hinsichtlich der Patientencharakteristika und des klinischen Verlaufs und *Outcomes* während der CDK4/6 Inhibitor Therapie ausgewertet.

Unsere Ergebnisse haben wir mit verschiedenen Studien aus der Literatur verglichen. Eine große Rolle spielten hierbei die prospektiven Studien PRAEGNANT (*prospective Academic translational research network for the optimization of oncological health care quality in the advanced setting*) und *Tumour Registry Breast Cancer* (TMK) von iOMedico AG aus Deutschland. Wir haben die Ergebnisse dieser Studien mit unseren Ergebnissen verglichen. Des Weiteren haben wir insbesondere die CDK4/6 Inhibitor Therapie in unserer Studie mit den Zulassungsstudien, PALOMA 1-3, MONALEESA 3 und vielen weiteren Studien mit deren Ergebnissen verglichen.

4.2 Charakteristika der Patientinnen

4.2.1 Allgemeine Angaben

Im Vergleich zu ähnlichen Studien beinhaltet unsere Studie eine überschaubare Anzahl an Patientinnen. Die Studien von Turner et al., Fountzilias et al., Price et al. und Knudsen et al. wiesen eine deutlich höhere Patientenzahl auf [154-157]. Bei den 4 genannten Studien erfolgte, wie auch in unserer Studie, eine retrospektive Datenerhebung aus zum Teil *real-world Studies*. Bei Turner et al. wurden insgesamt 521 Patientinnen, die eine Therapie mit Palbociclib mit Fulvestrant erhalten haben, bezüglich des OS ausgewertet [154]. Bei Fountzilias et al. wurden *real-world Data* aus einem Kollektiv von 365 Patientinnen, die mit CDK4/6 Inhibitoren und ET therapiert wurden, erhoben [155]. Bei Price et al. Studie wurden Daten von 396 Patientinnen unter CDK4/6 Inhibitor Therapie ausgewertet und insbesondere das Nebenwirkungsspektrum analysiert [156]. In Knudsen et al. Studie wurden *real-world Data* von 122 Patientinnen ausgewertet und das PFS unter CDK4/6 Inhibitor Therapie analysiert [157]. Die Schwerpunkte der oben genannten Studien widerspiegeln sich somit mit unseren. Jedoch umfassten die Tumorzentren, die die Daten für die oben genannten Studien lieferten, eine deutlich höhere Anzahl an Patientinnen [154-157].

In unserer Studie lag bei ED der primären Tumorerkrankung das mittlere Alter bei 50 Jahren. Somit waren unsere Patientinnen viel jünger als das im Jahresbericht des RKI angegebene mittlere Erkrankungsalter von 65 Jahren in Deutschland [2]. In unserer Studie lag bei ED der Metastasierung das mittlere Alter bei 58,4 Jahren. In diesem Fall waren unsere Patientinnen im Vergleich zu anderen Studien, die ein medianes Alter bei ED der Metastasierung zwischen 62 und 63,3 angaben, erneut jünger [158-160].

4.2.2 Angaben zum Primärtumor

Der Primärtumor war bei 47% in der linken Brust und bei 41% in der rechten Brust lokalisiert. Somit gab es eine Häufung des Primärtumors in der linken Brust. Diese Häufung wird auch in anderen Studien berichtet [155,161-163].

Besonders die Studie von Cheng et al. zeigte, dass die Wahrscheinlichkeit einer Brustkrebsdiagnose in der linken Brust etwa 5% höher sei als in der rechten Brust [163].

Diese Erkenntnis deckt sich mit unseren Ergebnissen. In der Studie von Hurtz et al., die 523 Patientinnen auf dem TMK Register analysiert hat, ist das Gegenteil zu beobachten [164]. In dieser Studie zeigte sich ein häufigeres Auftreten des Primärtumors in der rechten Brust. Hierbei hatten 51,2% einen Befall in der rechten Brust und 46,6% einen Befall in der linken Brust. In unserer Studie hatten 12% einen beidseitigen Befall. Hierbei haben wir einen relativ hohen Anteil an bilateralen Primärtumoren beobachtet im Vergleich zum Kollektiv von Hurtz et al. und Fountzilias et al., wo der Anteil bei 1,7% bzw. 2,2% lag [155,164].

Die histologische Klassifikation des Karzinomtyps und molekulare Bestimmung des Rezeptorstatus erfolgte in unserem Kollektiv stets durch eine Biopsie. In der Literatur wird das invasiv-duktales Karzinom (NST) als das am häufigsten diagnostizierte Karzinom der Brust bezeichnet [23]. Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen aus unserer Studie. Die histologische Untersuchung der Primärtumoren bestätigte bei 62,7% ein NST Karzinom. Am zweithäufigsten wurde in unserer Studie bei 17,6% ein invasiv-lobuläres Karzinom nachgewiesen. Unsere Ergebnisse decken sich mit den Daten aus der Literatur [165,166].

Bei ED der Primärerkrankung exprimierten 84,3% einen positiven HR. Von diesen Patientinnen waren alle ebenfalls HER2-. Somit ist in unserer Studie der Anteil an HR+/HER2- Primärtumoren im Vergleich zu anderen Studien besonders hoch. Zu beachten ist dennoch die im Vergleich zu anderen Studien geringe Anzahl von 51 Patientinnen. In den Studien von Schröder et al. mit etwa 1100 Patientinnen und Dörfel et al. mit 1650 Patientinnen lag der Anteil an HR+/HER2- Primärtumoren bei 55,5% bzw. 58,9%. Beide Studien analysierten ein Kollektiv aus dem TMK Register [167,168]. Eine ähnlich hohe Prävalenz, wie in unserer Studie an HR+/HER2- Primärtumoren, zeigte sich in der Studie von Teerenhovi et al. In dieser Publikation wurden etwa 7000 Patientinnen analysiert und es exprimierten 79,8% einen HR+/HER2- Primärtumor [169].

In unserer Studie wurde bei lediglich einer Patientin (2%) ein TN-Primärtumor nachgewiesen. Aufgrund der Anzahl unserer Patientinnen ist dies statistisch nicht signifikant. In den Studien von Schröder et al. und Dörfel et al. lag der Anteil an TN-Karzinomen bei 8,6% bzw. 16,1% [167,168]. Bei Teerenhovi et al. lag der Anteil bei 6% [169].

In unserer Studie war bei 13,7% der Rezeptorstatus unbekannt und in den klinischen Unterlagen der Patientinnen lag kein Ergebnis bezüglich des Rezeptorstatus vor.

4.3 Metastasierung

4.3.1 Allgemeine Angaben

Bei Erstdiagnose der Metastasierung waren 15,7% prä-/perimenopausal und 84,3% postmenopausal. Ähnliche Ergebnisse zeigte auch die Studie von Law et al. In dieser Studie wurden 242 Patientinnen mit einem HR+/HER2- MBC ausgewertet, die Palbociclib mit AI als Erstlinientherapie erhalten haben. Hierbei waren bei ED der Metastasierung 85,5% postmenopausal und nur 10,7% prä-/perimenopausal [170]. Diese Ergebnisse decken sich trotz der höheren Anzahl an Patientinnen ebenfalls mit unserem Kollektiv.

In unserer Studie entwickelten die sekundär metastasierten Patientinnen nach im Mittel 128,3 Monaten (10,7 Jahre) nach der ED der Primärerkrankung eine Metastasierung. Im Vergleich zur Studie von Michel et al. ist unser Ergebnis besonders hoch. In dieser Studie wurden 93 Patientinnen ausgewertet und der Zeitraum zwischen ED der Primärerkrankung bis zur Metastasierung lag im Median bei 45 Monaten und war somit viel kürzer als in unserem Kollektiv [171].

In der Studie von Lux et al. wurden 451 Patientinnen mit einem MBC ausgewertet und der Zeitraum bis zur Metastasierung wird nach im Median 1177,8 Tagen (387 Monate) angegeben und ist somit viel höher als unser Ergebnis [172]. Lee et al. beschreibt in seiner Studie mit 547 Patientinnen mit einem MBC den Zeitraum bis zur Metastasierung nach im Median 29 Monaten und war damit deutlich kürzer als in unserem Kollektiv [173]. Zusammenfassend zeigt sich bei den drei genannten Studien ein medianer Zeitraum zwischen 45 und 387 Monaten bis zur Entwicklung von Metastasen nach ED der Primärerkrankung [171-173]. Unser Ergebnis mit 128,3 Monaten liegt somit in diesem Bereich und ist gut vergleichbar.

4.3.2 Metastasenstatus

In unserem Kollektiv hatten alle Patientinnen einen MBC. Bei 23,5% wurden bereits bei Erstdiagnose Metastasen festgestellt und waren somit primär metastasiert. In der Literatur wird eine Häufigkeit von *de novo* Metastasierung, d.h. primäre Metastasierung, bei 6%-10% der Patientinnen mit einem neu diagnostizierten Brustkrebs angegeben [52]. Somit sehen wir in unserem Kollektiv eine besondere hohe Anzahl an primär metastasierten Patientinnen, denn nahezu ein Viertel unserer Patientinnen war primär metastasiert. Eine außergewöhnlich hohe Anzahl ist ebenfalls bei Fountzilias et al., Schröder et al., Fietz et al. und Weiner et al. Studien zu beobachten [155,167,174,175]. In diesen Studien lag der Anteil bei 28,6%-32,8%. Wie auch bei den anderen erwähnten Studien lag die Patientenanzahl bei den Kohortenstudien von Fietz et al. aus dem TMK Register (1395 Patientinnen) und Weiner et al. aus Äthiopien (573 Patientinnen) deutlich höher als in unserer Studie [174,175]. In unserer Studie waren 76,5% sekundär metastasiert. Dieses Ergebnis aus unserer Studie deckt sich mit den Ergebnissen der vier genannten Studien [155,167,174,175].

4.3.3 Rezeptorstatus

Im Verlauf der Metastasierung wurde bei 70,6% eine histologische Sicherung der Metastase durchgeführt und alle exprimierten einen HR+/HER2- Metastasenrezeptorstatus.

Bei den restlichen 29,4% erfolgte aus unbekanntem Gründen keine histologische Sicherung der Metastasen. Bei diesen Patientinnen wurde eine Biopsie aus dem Brusttumor entnommen und es zeigte sich ein HR+/HER2- Rezeptorstatus. Unsere Daten decken sich somit mit der Literatur, dass das HR+/HER2- MBC die häufigste Untergruppe der fortgeschrittenen Brusttumoren darstellt.

In den Studien von Cheng et al., Schröder et al. und Fietz et al. exprimierten 48%-55,5% einen HR+/HER2- MBC. In diesen Studien exprimierten einige Patientinnen auch ein HR+/HER2+, HR-/HER2+ und TN MBC [163,167,174]. In unserer Studie wurden diese molekularen Subtypen der Metastasierung nicht beobachtet.

Einen Rezeptor-Switch haben wir in unserem Kollektiv ebenfalls nicht feststellen können.

4.3.4 Metastasenverteilung

In unserer Studie war kein signifikanter Unterschied im Metastasierungsverhalten zwischen den primär und sekundär metastasierten zu erkennen. In der Literatur wird die häufigste Metastasenlokalisation in den Knochen beschrieben [49]. Dasselbe haben wir in unserer Analyse beobachten können. Die Metastasierung in den Knochen war in unserem Kollektiv, sowohl bei den primär als auch bei den sekundär metastasierten Patientinnen, ebenfalls am häufigsten. In unserem Kollektiv wurde bei 78,4% eine Knochenmetastase nachgewiesen.

In einer ähnlichen Studie von Law et al., die 242 Patientinnen unter CDK4/6 Inhibitor mit AI Therapie umfasste, wies ein großer Anteil (83,1%) Metastasen in den Knochen auf.

In dieser Studie war die Metastasierung in den Knochen, wie auch in unserer Studie, am häufigsten vertreten. Die weiteren Metastasenlokalisationen, die in Law et al. Studie beschrieben werden, sind prozentual geringer vertreten als die Lokalisationen in unserer Studie [170]. In der Studie von Xiao et al., die etwa 295.000 Patientinnen aus der SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) Datenbank ausgewertet hat, war im HR+/HER2- Kollektiv ebenfalls die Metastasierung in den Knochen bei 59,9% am häufigsten. Des Weiteren waren in dieser Studie Metastasen in der Lunge (47,8%), Leber (40,9%) und Hirn (38,8%) ebenfalls häufig vertreten [176]. Eine ähnliche Konstellation war auch in unserer Studie zu beobachten. In unserer Studie hatten wir allerdings auch Metastasen in den Lymphknoten (33,3%) nachweisen können.

Für die Auswertung unseres Kollektivs haben wir außerdem das Metastasenverhalten in *nur viszerale* Metastasen und *nur nicht-viszerale* Metastasen aufgeteilt. Diese Aufteilung war bei 27% der Patientinnen möglich. Hierbei zeigte sich eine Häufung an *nur viszeralen* Metastasen (15,6%) im Vergleich zu *nur nicht-viszeralen* Metastasen (11,4%). Die Studie von Masuda et al. bestätigte unsere Beobachtung. In dieser Studie lag der Anteil an viszeraler Metastasierung bei zwei Drittel der untersuchten Patientinnen. In dieser Studie wurde eine Subgruppe von 35 japanischen Patientinnen aus der PALOMA-3 Studie analysiert [177]. In den Studien von Knudsen et al. und Mukai et al. zeigte sich jedoch eine Häufung an nicht-viszeralen Metastasen und widerspricht somit unseren Ergebnissen [157,178]. Bei Mukai et al. wurden lediglich 46 Patientinnen aus einer japanischen Subgruppe der PALOMA-2 Studie ausgewertet [178]. Aufgrund der überschaubaren Patientenzahl von Masuda et al. und Mukai et al. können wir unsere Ergebnisse mit diesen beiden Studien gut vergleichen [177,178]. Im Gegensatz dazu wurden bei Knudsen et al. mehr als doppelt so viele Patientinnen untersucht [157].

4.4 Palliative medikamentöse Therapie

4.4.1 Therapiealgorithmen

In unserem Kollektiv exprimierten alle Patientinnen in der palliativen Situation einen Hormonrezeptor. Außerdem ergab die HER2-Bestimmung keine Überexpression und somit hatten alle Patientinnen einen HR+/HER2- MBC. Dementsprechend richtete sich die palliative Therapie nach den jeweiligen aktuellen Leitlinien. Die Leitlinienempfehlung der AGO von 2024 sieht die endokrinbasierte Therapie als die erste Therapieoption des HR+ MBC vor. Bei einem HR+/HER2- MBC ist jedoch die Anwendung von CDK4/6 Inhibitoren in Kombination mit AI oder mit Fulvestrant empfohlen. Eine Chemotherapie sollte nur bei drohendem Organausfall angewandt werden [63]. Bei Patientinnen mit einem schweren Krankheitsverlauf, die sich in einer viszeralen Krise zu befinden scheinen, ist eine Chemotherapie als Erstlinientherapie nötig, um ein schnelles Ansprechen zu erzielen [84].

Die verwendeten Therapien in unserem Düsseldorfer Kollektiv waren nach unserer detaillierten Auswertung sehr vielfältig. Alle unsere Patientinnen haben in der palliativen Situation über alle Therapielinien hinweg eine Therapie mit einem CDK4/6 Inhibitor und einem endokrinen Zusatzpartner erhalten. 76,5% wurden zusätzlich mit einem BMA therapiert. 74,5% haben eine endokrine Monotherapie, 62,7% eine Chemotherapie und 31,4% zusätzlich Bevacizumab erhalten. Weniger häufig wurde die Kombinationstherapie Everolimus mit Exemestan (17,6%) und Trastuzumab (3,9%) angewandt.

Es ist zu berücksichtigen, dass oftmals die Patientinnen in unserem Kollektiv jeweils mehr als eine der oben genannten Therapien in der palliativen Situation erhalten haben.

In unserem Kollektiv haben 19,6% nur eine Therapielinie in der palliativen Situation erhalten. Die weiteren 80,4% haben mehrere Therapielinien und somit auch häufig verschiedene Therapien erhalten.

In unserer Studie haben wir die angewandten Therapien in der jeweiligen Therapielinie ausgewertet. Vergleicht man die palliativen Therapien in den verschiedenen Therapielinien, ist festzustellen, dass in der *1st line* sowohl als auch in der *2nd line* am häufigsten eine endokrine Monotherapie bei 48,8% bzw. 52,9% verwendet wurde. Somit entspricht dies den Empfehlungen der AGO – die endokrinbasierte Therapie als die erste Therapieoption des HR+ MBC anzuwenden [63]. Am zweithäufigsten war die Therapie mit einem CDK4/6 Inhibitor mit ET in der *1st line* (25,5%) und in der *2nd line* (29,3%). In der *3rd line* waren CDK4/6 Inhibitoren mit ET (48,5%) die am häufigsten verwendete Therapie. Eine Chemotherapie wurde überwiegend in der *3rd line* (27,3%) verabreicht.

Obwohl die AGO [63] und die S3-Leitlinie [32] beim HR+/HER2- eine Standardtherapie mit einem CDK4/6 Inhibitor mit ET empfehlen, beobachten wir in unserer Studie die Anwendung dieser Therapie am häufigsten erst in der *3rd line*. Dies liegt entweder daran, dass bei Diagnose der Metastasierung die CDK4/6 Inhibitoren in Deutschland noch nicht zugelassen waren, die Patientin sich in einer viszeralen Krise und/oder drohendem Organausfall befand oder aus uns unbekanntem Gründen die Therapie nicht leitliniengemäß als Erstlinientherapie stattfand.

In der Studie von Law et al., die 242 Patientinnen mit einem HR+/HER2- MBC zwischen 2015 und 2019 analysierte, ist im Vergleich zu unserer Studie eine klare Tendenz von CDK4/6 Inhibitoren in der *1st line* zu beobachten [170]. Hierbei ist zu erwähnen, dass die Studie von Law et al. ein Patientenkollektiv aus den USA ausgewertet hat, wo CDK4/6 Inhibitoren, z.B. Palbociclib, bereits seit 2015 zugelassen sind [68, 170]. In dieser Studie haben 89,7% in der *1st line* Palbociclib erhalten und in der *2nd line* wurden am häufigsten CDK4/6 Inhibitoren mit ET (39,6%) und eine Chemotherapie (20,8%) verwendet. Die Studie von Lewis et al. bestätigte ebenfalls die Verwendung von CDK4/6 Inhibitoren in der *1st line*. In dieser Studie mit 906 Patientinnen aus mehreren Ländern Europas, die zwischen 2019 und 2020 (Beobachtungszeitraum: 5 Monate) mit einem MBC therapiert wurden, zeigte sich, dass die meisten Patientinnen (57%) in der *1st line* einen CDK4/6 Inhibitor erhalten haben. Lediglich 11% erhielten eine AI-Monotherapie und 3% eine Fulvestrant-Monotherapie [179]. Hinsichtlich der Anwendung von CDK4/6 Inhibitoren ab 2016 liefert die Studie von Schneeweiss et al. positive Ergebnisse. In dieser Studie sind 1136 Patientinnen mit einem HR+/HER2- MBC aus der prospektiven PRAEGNANT Studie bezüglich der ersten drei Therapielinien analysiert worden. Hierbei zeigte sich, dass von 2014 bis Oktober 2016 in der *1st line* bei 52,5%-55% eine endokrine Monotherapie angewandt wurde. Etwa 35-40% erhielten eine Chemotherapie. Ähnlich war es in der *2nd line*, jedoch erhielten in der *3rd line* die meisten Patientinnen (44,9%-53,1%) eine Chemotherapie. Nach der Zulassung der CDK4/6 Inhibitoren 2016 und den darauf zwei folgenden Jahren, stellten Schneeweiss et al. eine vermehrte Anwendung dieser Inhibitoren in der ersten drei Therapielinien fest. Somit waren ab November 2016 in der *1st line* 44% und im darauffolgenden Jahr 64% mit einem CDK4/6 Inhibitor therapiert worden. In der *2nd line* haben ab November 2016 erneut die meisten Patientinnen (39,8%-42,5%) einen CDK4/6 Inhibitor erhalten. In der *3rd line* haben jedoch ab November 2016 und in den zwei Folgejahren die meisten Patientinnen (41,9%-51%) überwiegend eine Chemotherapie erhalten [180]. In unserer Studie beobachten wir das Gegenteil. In unserem Kollektiv haben die meisten Patientinnen (48,5%) einen CDK4/6 Inhibitor in der *3rd line* erhalten.

Im Gegensatz dazu untersuchte Basile et al. ein Kollektiv von 717 Patientinnen mit einem HR+/HER2- MBC zwischen 2008 und 2020 in Italien. Hierbei zeigte sich, wie auch in unserer Studie, dass am häufigsten in der *1st line* bei 49% eine endokrine Monotherapie, gefolgt von bei 31% eine Chemotherapie und bei lediglich 20% ein CDK4/6 Inhibitor mit ET verwendet wurde [181]. Es ist allerdings die viel höhere Patientenzahl als in unserer Studie zu beachten und auch der Beginn der Studie, denn CDK4/6 Inhibitoren sind in Europa erst seit 2016 zugelassen.

Wir können somit schlussfolgern, dass in unserem Kollektiv am häufigsten eine endokrine Monotherapie in der *1st* und *2nd line* verabreicht wurde und wir erst ab der *3rd line* überwiegend die Anwendung von CDK4/6 Inhibitoren beobachten können.

4.4.2 Endokrine Therapie

Die ET stellt die Grundlage der Behandlung von Patientinnen mit Brustkrebs dar [81] und die endokrinbasierte Therapie ist die erste Therapieoption des HR+ MBC [63]. Die ET ist im Vergleich zur Chemotherapie weniger toxisch und sollte aus diesem Grund als Erstlinientherapie eingesetzt werden [32].

In unserer Studie haben insgesamt 74,5% eine endokrine Monotherapie im Verlauf der Metastasierung in verschiedenen Therapielinien und teilweise auch verschiedene Wirkstoffe erhalten. Die Mehrzahl der Patientinnen wurde mit einem AI therapiert. Eine klare Überlegenheit der AI in der palliativen Situation zeigte sich auch in den Studien von Fietz et al., Kurosky et al. und Hartkopf et al. [174,182,183]. Die Studie von Kurosky et al. analysierte 901 Patientinnen mit einem ER+/HER2- MBC aus mehreren Ländern. Hierbei wurden in der *1st line* etwa zwei Drittel und in der *2nd line* etwas mehr als die Hälfte der Patientinnen mit einer endokrinen Monotherapie therapiert. Dieser Anteil liegt höher als in unserer Analyse, jedoch ist auch die deutlich höhere Anzahl der Patientinnen in Kurosky et al. Studie zu beachten. In dieser Studie zeigte sich ebenfalls eine Verbesserung des OS unter ET im Vergleich zur Chemotherapie [182]. Ein ähnlich großes Kollektiv hat Hartkopf et al. Studie analysiert. Hierbei wurden 958 Patientinnen mit einem HR+/HER2- MBC aus der PRAEGNANT Studie ausgewertet. Es zeigte sich, dass bei etwa 46% eine ET und bei 42% eine Chemotherapie in der *1st line* angewandt wurde. In den folgenden Therapielinien zeigte sich allerdings die Chemotherapie als die dominierende Therapiemethode [183].

Bezüglich der AI-Therapie wurde in unserer Studie Letrozol (43,3%) und Exemestan (43,3%) am häufigsten verwendet, gefolgt von Anastrozol (13,3%). Laut der AGO gibt es keine Hinweise für die Überlegenheit eines der AI [63]. Twelves et al. analysierten die Erstlinientherapie von 196 Patientinnen aus dem *Leeds Cancer Center* mit einem HR+/HER2- MBC zwischen 2012 und 2018. In dieser Studie wurden 82% mit einem AI therapiert. Am häufigsten wurde hierbei Letrozol verwendet [184]. Dasselbe konnten wir ebenfalls in unserer Studie feststellen.

Tamoxifen und Fulvestrant wurden bei jeweils 26,3% und eine Kombinationstherapie mit Exemestan und Everolimus bei 23,7% verwendet. Die ungewöhnlich hohe Verwendung der Therapie mit Exemestan und Everolimus konnten wir in unserer retrospektiven Analyse nicht eruieren. Durch die BOLERO-2 Studie konnte eine Verbesserung des PFS durch diese Kombinationstherapie im Vergleich zur Exemestan Monotherapie festgestellt werden [152].

Die Therapie mit Exemestan und Everolimus wurde auch in anderen Studien beschrieben und bei 5,6%-8,6% der Patientinnen hauptsächlich als Erstlinientherapie angewandt [183,184].

Sowohl AI als auch Fulvestrant und Tamoxifen, werden von der AGO als Monotherapieoption mit einem einfachen Plus bei postmenopausalen Patientinnen für das HR+/HER2- MBC empfohlen [63].

In unserer Studie haben wir die Verwendung der palliativen ET bei prä-/perimenopausalen und postmenopausalen Patientinnen separat ausgewertet. Im Verlauf der palliativen Situation erhielten von den 8 prä-/perimenopausalen Patientinnen die Hälfte (50%) Tamoxifen, 12,5% einen AI und 75% zusätzlich ein GnRH-Analogon. Somit haben diese Patientinnen leitlinienkonform eine Therapie erhalten [32,63]. Die Mehrzahl der 43 postmenopausalen Patientinnen wurde vor allem mit einem AI (67,4%) therapiert. 23,3% (n=10) hatten eine Therapie mit Fulvestrant und 13,9% (n=6) mit Tamoxifen. Alle drei Substanzen werden von der AGO und S3-Leitlinie als endokrine Monotherapie empfohlen [32,63].

Die Patientinnen, die in den ersten drei Therapielinien der palliativen Therapie eine endokrine Monotherapie erhalten haben, wurden mit deutlicher Mehrheit mit einem AI therapiert. Mehrere Studien beobachteten ebenfalls, besonders in der *1st line*, den hohen Einsatz von AI [182-186]. Letrozol war in unserem Kollektiv die am häufigsten verwendete endokrine Monotherapie. In anderen Studien wurde Letrozol ebenfalls am häufigsten verwendet. In diesen Studien lag der Anteil in der *1st line* zwischen 38,6% und 40,3% [182,184,187]. Am zweithäufigsten wurde in unserer Studie in der *1st line* bei 40% und in der *2nd line* bei 33,3% Exemestan verabreicht. In vergleichbaren Studien wurde Exemestan in der *1st line* bei 8% bis 18,7% verwendet [184,185,187]. Fulvestrant und Tamoxifen wurden am häufigsten in der *1st line* bei jeweils 14,8% verabreicht. Tamoxifen wurde in anderen Studien zwischen 8,6% und 18,7% und somit ähnlich oft wie in unserer Studie verwendet [182,184,185]. Hingegen stellten wir fest, dass Fulvestrant in anderen vergleichbaren Studien zwischen 6% und 13,8% in der *1st line* verwendet wurde. Somit war dieser Anteil deutlich geringer als in unserer Studie [183,185-187]. In unserer Studie wurde ein GnRH-Analogon zusätzlich bei 7,4%, bei den prä-/perimenopausalen Patientinnen, in der *1st line* verabreicht und deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien [185,186].

4.4.3 Chemotherapie

Die Chemotherapie ist für Frauen vorbehalten, die entweder nicht auf die ET ansprechen oder eine symptomatische viszerale Beteiligung haben [134].

In unserer Studie haben in der palliativen Situation 62,7% eine Chemotherapie erhalten. Hierbei haben einige Patientinnen mehr als einen chemotherapeutischen Wirkstoff im Verlauf bekommen. Die Verwendung und die Auswahl des Wirkstoffes wurden durch die Radioonkologische Konferenz beschlossen. Die deutliche Mehrzahl, 30 von 32 Patientinnen, hat eine Monochemotherapie erhalten. Das am häufigsten verwendete Chemotherapeutikum in allen Therapielinien war Capecitabin und wurde bei 75% angewandt, gefolgt von Taxan bei 65,6% und 50% haben ein Anthrazyklin erhalten. Die drei genannten Chemotherapeutika werden von der AGO zur Behandlung des HR+/HER2- MBC empfohlen [63].

In unserer Studie haben in den ersten drei Therapielinien 58% eine palliative Chemotherapie erhalten. In der *1st line* lag der Anteil bei 23,5%. Ein ähnlich hoher Anteil (24,9%) wurde in Twelves et al. Studie beobachtet [184]. In dem Kollektiv von Fietz et al., Kurosky et al. und Hartkopf et al. lag der Anteil höher als in unserer Studie, zwischen 35,4% und 57% in der *1st line* [174,181,182]. Im Gegensatz dazu war in der Analyse von Lewis et al. ein Anteil von lediglich 13% in der *1st line* beobachtet worden [179].

In unserer Studie haben von den Patientinnen, die in der *1st line* eine Chemotherapie erhalten haben, 75% ein Taxan erhalten. Somit war Taxan das am häufigsten verwendete Chemotherapeutikum in der *1st line*. In den Studien von Fietz et al., Twelves et al. und Park et al. wurde Taxan ebenfalls am häufigsten in der *1st line* verwendet [174,184,188].

In der Analyse von Park et al. zeigte sich ein ähnlicher Anteil (70%) wie in unserer Studie, jedoch war die Anzahl der Patientinnen etwa neunzehnmal (9 vs. 167) so hoch wie in unserer Studie. In dieser Studie lag der Beobachtungszeitraum bei 10 Jahren (2002-2012) [188]. Bei Twelves et al. Analyse lag der Anteil bei 34,8% [184]. Bei Fietz et al. Analyse bei etwa 60% [174]. Somit lag der Anteil an Chemotherapie in der *1st line* in den beiden Studien geringer als in unserer Studie.

In der *2nd line* haben 15,7% eine palliative Chemotherapie erhalten. In Twelves et al. Studie lag der Anteil in der *2nd line* bei 22,6% und war somit etwas höher als in unserer Studie [184]. Von den Patientinnen, die in der *2nd line* eine Chemotherapie erhalten haben, wurden 50% mit Capecitabin therapiert. Somit war Capecitabin das am häufigsten verwendete Chemotherapeutikum in der *2nd line*. In der Studie von Park et al. und Andre et al. wurde Capecitabin ebenfalls am häufigsten in der *2nd line* verwendet und wurde bei 40,7% bzw. 30% der Patientinnen angewandt. In beiden Studien lag der prozentuale Anteil von Capecitabin in der *2nd line* im Vergleich zu unseren Ergebnissen zwar niedriger, jedoch weisen beide Studien ein viel größeres Kollektiv auf [188,189].

Von den Patientinnen aus unserer Studie, die in der *2nd line* eine Chemotherapie erhalten haben, wurden 25% mit einem Taxan therapiert. Es handelt sich hierbei lediglich um zwei Patientinnen und ist somit statistisch nicht signifikant. In der Studie von Fietz et al. haben in der *2nd line* 18% der 216 Patientinnen mit einem HR+/HER2- MBC ein Taxan erhalten [174].

In unserer Studie haben in der *3rd line* 19,6% eine palliative Chemotherapie erhalten. Davon wurden 50% mit Capecitabin und 20% mit Taxan therapiert. Vergleichsweise selten haben die Patientinnen in der *3rd line* Anthrazyklin, Cisplatin, Etoposid oder Vinorelbin bekommen. Alle genannten Chemotherapeutika werden auch von der AGO empfohlen [63].

4.4.4 Bone-modifying agents (BMA)

In unserer Studie entwickelten 78,4% im Verlauf der Erkrankung eine ossäre Metastasierung. Die S3 Leitlinie empfiehlt bei einer ossären Manifestation eine osteoprotektive Therapie mit Bisphosphonaten oder RANK-Ligand Antikörpern (Denosumab), um Komplikationen, wie z.B. skelettbezogene Ereignisse zu verzögern oder sogar zu verhindern [32,146,147]. Daher haben auch in unserer Studie die Patientinnen mit Metastasen in den Knochen die oben genannten Therapien erhalten. Von diesen Patientinnen wurden im Verlauf der Metastasierung 97,5% mit Denosumab und 22,5% mit Bisphosphonaten therapiert. 88,8% der Patientinnen, die Bisphosphonate erhalten haben, haben im Verlauf der Metastasierung zu Denosumab gewechselt. Nur eine Patientin wurde durchgehend mit Bisphosphonaten therapiert. Der Grund dieser Therapieumstellung konnte retrospektiv nicht eruiert werden. Die Studie von Stopeck et al. wies eine zahlenmäßig geringere und statistisch signifikante Reduktion von skelettbezogenen Ereignissen bei der Gabe von Denosumab gegenüber Zoledronat (Bisphosphonat) nach [190]. Jedoch besteht keine Evidenz für einen Unterschied bei anderen Outcomeparametern, wie z.B. Kieferosteonekrosen. Es liegen hierfür keine Daten zum Vergleich von Denosumab gegenüber den anderen Bisphosphonaten vor [32].

In unserer Studie erfolgte vor der Gabe eines BMA bei allen Patientinnen eine zahnärztliche Untersuchung. Es liegen uns keine Daten über Nebenwirkungen, wie z.B. Kieferosteonekrosen vor.

In der *1st line* hatten 75%, in der *2nd line* 70% und in der *3rd line* 55% einen BMA erhalten. Denosumab war der am häufigsten verwendete BMA in den ersten drei Therapielinien. Am häufigsten wurde Denosumab in der *1st line* bei 83,3% verabreicht. Einen prozentual höheren Anteil, aber mit weniger Patientinnen, stellten wir in der *2nd* und *3rd line* fest (85,7% bzw. 86,4%). Bisphosphonate wurden ebenfalls am häufigsten in der *1st line* (16,7%) verabreicht. Interessante Ergebnisse lieferte die Studie von Diel et al., wo von 555 Patientinnen lediglich 27,7% mit Denosumab und die restlichen 72,3% mit Bisphosphonaten therapiert wurden. Dennoch zeigte sich in der Analyse von Diel et al. eine viel höhere Persistenz bei den Patientinnen, die Denosumab erhalten haben. Ein großer Unterschied war in der 12- und 24-Monate Persistenz zu beobachten. Dort lag die Persistenz bei 77,5% bzw. 62,8% und im Vergleich zu den Bisphosphonaten etwa 20% höher [191]. Eine höhere Persistenz von Denosumab beobachteten wir auch in unserer Studie.

4.4.5 Antikörpertherapie

Bei einem aggressiven Tumorverhalten mit Beschwerden und schnellem Wachstum kann eine Chemotherapie mit Bevacizumab angewandt werden. In der Erstlinientherapie kann diese Kombination das PFS verlängern, jedoch wird auch die Nebenwirkungsrate erhöht. Eine Auswirkung auf das Gesamtüberleben wird hierbei nicht beobachtet [32].

In unserer Studie wurden im Verlauf der Metastasierung 31,4% mit Bevacizumab therapiert. Davon haben 77,7% die Kombinationstherapie mit einer Chemotherapie erhalten. Die restlichen 22,7% haben eine Kombinationstherapie mit einer ET oder Denosumab erhalten. Die Entscheidung für diese Therapieoptionen konnten wir retrospektiv nicht eruieren. In einigen Fällen wurde die Therapie auch in mehr als einer Therapielinie mit verschiedenen Kombinationen verwendet.

Bevacizumab wurde mit einer Chemotherapie bei 43,8% in der *1st line*, 31,2% in der *2nd line* und 12,5% in der *3rd line* verabreicht. Die am häufigsten verwendete Kombinationstherapie war Bevacizumab mit Taxan bei 57,1%. Bereits in vorherigen Studien wurde die Wirksamkeit der *1st line* Behandlung mit Bevacizumab und einem Taxan im Vergleich zur Paclitaxel-Monotherapie bewiesen. In einer Phase-III Studie zeigte sich die Verbesserung der Ansprechrate und des PFS [192,193]. An zweiter Stelle war die Kombination Bevacizumab mit Capecitabin bei 42,9%. Hierbei konnte auch in weiteren Phase-III Studien eine Verbesserung des PFS belegt werden [194-196].

In unserer Studie haben 3,9% eine Therapie mit Trastuzumab erhalten. Leider war es retrospektiv nicht möglich, den Grund dieser Anti-HER2-Therapie zu erforschen, denn es gab keine Angaben zu einem HER2+ Karzinom.

Den Einsatz der vielversprechenden ADC konnten wir in unserer Studie nicht feststellen.

4.5 Palliative CDK4/6 Inhibitor Therapie

4.5.1 Allgemeine Auswertung

Eine Bereicherung des therapeutischen Armamentariums im Bereich des HR+/HER2- MBC stellen zweifelsfrei die seit 2015 zugelassenen CDK4/6 Inhibitoren dar.

Zu den CDK4/6 Inhibitoren gehören Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib [64].

Eine Auswertung aus dem PRAEGNANT Register zeigte, dass in den Jahren 2018 bis 2022 etwa 75% der Patientinnen mit einem HR+/HER2- MBC eine Therapie mit einem CDK4/6 Inhibitor und einem endokrinen Zusatzpartner erhalten haben. Im Vergleich dazu haben nur 10% eine endokrine Monotherapie erhalten [197].

In unserer Studie haben alle Patientinnen während der palliativen Situation eine Therapie mit einem CDK4/6 Inhibitor erhalten. Hierbei wurden die zwei peroralen Wirkstoffe Palbociclib und Ribociclib verwendet. Der dritte zugelassene CDK4/6 Inhibitor Abemaciclib wurde in unserem Kollektiv nicht verwendet. Dies hängt mit der Zulassung der beiden Wirkstoffe und unserem Beobachtungszeitraum zusammen.

Eine große Mehrheit wurde mit Palbociclib (94,1%) und nur wenige Patientinnen (5,9%) mit Ribociclib therapiert. Als primären Grund für den häufigeren Einsatz von Palbociclib sehen wir die frühere Zulassung dieses Wirkstoffes im Vergleich zu Ribociclib [67,68]. Einen ähnlichen hohen Anteil an Palbociclib zeigte sich auch in den *real world* Studien von Fountzilias et al., Palleschi et al., Martin et al. und Ge et al. [155,198-200]. In der Studie von Palleschi et al. wurden 71 Patientinnen unter CDK4/6 Inhibitor Therapie im Zeitraum 2017 bis 2019 ausgewertet. Hierbei wurde die Mehrheit (88,7%) mit Palbociclib und lediglich 5,6% mit Ribociclib therapiert [198]. Ge et al. untersuchte ein Kollektiv von 86 Patientinnen aus der Universitätsfrauenklinik Freiburg, die einen CDK4/6 Inhibitor in dem Zeitraum 2016 bis 2020 erhalten haben. Hierbei hatte ebenfalls die Mehrheit (86,1%) Palbociclib erhalten [200]. In diesen beiden Studien wurde ein sehr geringer Anteil der Patientinnen auch mit Abemaciclib therapiert. Diese Daten bezüglich der Verwendung von Palbociclib ähneln den Ergebnissen aus unserer Studie und sind somit gut vergleichbar [198,200]. Fountzilias et al. und Martin et al. untersuchten ein viel größeres Kollektiv [155,199]. In Martin et al. Analyse, die 1200 Patientinnen, die CDK4/6 Inhibitoren in der *1st line* zwischen 2015 und 2020 erhalten haben, zeigte sich wie auch in den anderen Studien eine deutliche Dominanz von Palbociclib (88,2%) [199]. Fountzilias et al. hat 365 Patientinnen unter CDK4/6 Inhibitor Therapie im Zeitraum 2015 bis 2019 ausgewertet und stellte ebenfalls einen hohen Anteil (82,5%) von Palbociclib fest [155]. Ein ebenfalls großes Kollektiv untersuchte die Studie von Müller et al., wo 448 Patientinnen aus mehreren Universitätskliniken in Deutschland zwischen 2016 und 2020 ausgewertet wurden. Hierbei haben 71,3% Palbociclib, 25,4% Ribociclib und 3,3% Abemaciclib erhalten. Wir können in dieser Studie ebenfalls die reichliche Verwendung von Ribociclib feststellen. Trotz desselben Beobachtungszeitraums wie in unserer Studie können wir mit unseren Daten nicht so eine hohe Verwendung von Ribociclib nachweisen. Hierbei ist allerdings die etwa neunmal so hohe Patientenzahl in Müller et al. Studie zu beachten [201]. Den Einsatz von Ribociclib stellte auch die Studie von Miron et al. dar. Hierbei wurden 107 Patientinnen zwischen 2019 und 2023 ausgewertet. Es haben, wie auch in den oben beschriebenen Studien, die meisten Patientinnen (54,2%) Palbociclib erhalten, jedoch auch 31,8% Ribociclib und 14% Abemaciclib. Es ist allerdings auch der Beobachtungszeitraum dieser Studie zu beachten [202].

In unserer Studie war kein signifikanter Unterschied bei der Therapieauswahl zwischen Palbociclib und Ribociclib bei den primär und sekundär metastasierten Patientinnen zu erkennen. Die Substanz Palbociclib dominierte in unserer Studie und war in beiden Gruppen stark vertreten. Ribociclib hingegen wurde häufiger, bei 2 von 3 Patientinnen, bei den primär metastasierten angewandt.

Bei Therapiebeginn waren die Patientinnen, die mit Palbociclib therapiert wurden, 9,8% prä-/perimenopausal und 84,3% postmenopausal. Bei Ribociclib hingegen waren die meisten Patientinnen (2 von 3) bei Therapiebeginn prä-/perimenopausal und eine Patientin postmenopausal. Zusammenfassend dominiert in unserer Studie die Gabe von CDK4/6 Inhibitoren bei postmenopausalen Patientinnen. In Fountzilias et al., Ge et al., Miron et al. und Boér et al., Studien waren ebenfalls die meisten Patientinnen (79,1%-88%) bei Therapiebeginn postmenopausal [155,200,202,203].

Es ist an dieser Stelle zu erwähnen, dass während der Auswertung der Daten die Ergebnisse der MONALEESA-7 publiziert wurden, die dazu geführt haben, dass der überwiegende Teil der prämenopausalen Patienten heute mit Ribociclib behandelt wird [75].

Die maximale Anzahl an Therapielinien, in der CDK4/6 Inhibitoren eingesetzt wurden, betrug 7. Bis zu 9 Therapielinien konnten in der Studie von Müller et al. festgestellt werden [201].

Jedoch haben in der vierten bis siebten Therapielinie insgesamt weniger Patientinnen einen CDK4/6 Inhibitor erhalten (3,9%-7,8%). CDK4/6 Inhibitoren wurden vor allem in den ersten drei Therapielinien eingesetzt, am häufigsten in der 3rd line (31,4%). In der 1st line haben 25,5% und in der 2nd line 23,5% einen CDK4/6 Inhibitor erhalten. Obwohl die AGO bei prä-/perimenopausalen und postmenopausalen Patientinnen mit einem HR+/HER2- MBC eine Erstlinientherapie mit einem CDK4/6 Inhibitor mit ET stark empfiehlt [63], haben die meisten Patientinnen in unserer Studie, etwa ein Drittel, diese Therapie am häufigsten in der 3rd line erhalten. Lediglich ein Viertel der Patientinnen haben diese Therapie in der 1st line erhalten. Den Grund für die Therapieentscheidung konnten wir in den meisten Fällen nicht eruieren. Dennoch besteht die Vermutung, dass bei Diagnose der Metastasierung bei den meisten Patientinnen die CDK4/6 Inhibitoren in Deutschland noch nicht zugelassen waren und somit eine standardgemäße endokrinbasierte Therapie erfolgte. Einige Patientinnen hatten eine symptomatische viszerale Beteiligung oder befanden sich in einer viszeralen Krise mit drohendem Organausfall. Diese Patientinnen haben vorzugsweise eine Chemotherapie erhalten. In Fountzilas et al. Studie haben in Vergleich zu unserer Studie die meisten Patientinnen (40,9%) eine CDK4/6 Inhibitor Therapie in der 1st line erhalten und am zweithäufigsten in der 3rd line (32,7%). Hierbei zeigte sich, dass 2015 und 2016 die Therapie mit einem CDK4/6 Inhibitor hauptsächlich in der 3rd line stattfand. Erst ab 2017 wurden die Inhibitoren am häufigsten in der 1st line verabreicht [155]. In Palleschi et al. Studie wurde die Mehrzahl der Patientinnen (etwa 67%) in der 1st line mit einem CDK4/6 Inhibitor therapiert [198]. Bei Boér et al. Analyse wurden 962 Patientinnen ausgewertet, die Palbociclib im Zeitraum zwischen Mai 2017 und Juni 2019 erhalten haben. In dieser Studie hat ebenfalls die Mehrzahl (51%) eine CDK4/6 Inhibitor Therapie in der 1st line bekommen, gefolgt von 28% in der 2nd line und 12% in der 3rd line [203]. Beachtet man den Beobachtungszeitraum dieser Studie, liegt dieser genau nach der Zulassung der CDK4/6 Inhibitoren in Europa. Einen etwas geringeren prozentualen Anteil von 45% in der 1st line Therapie mit Verwendung der CDK4/6 Inhibitoren zeigte die Studie von Ge et al. [200].

In Schneeweiss et al. Analyse mit 1803 Patientinnen aus dem PRAEGNANT Register zeigte sich ebenfalls nach der Zulassung der CDK4/6 Inhibitoren 2016 eine eindeutige Dominanz der Verwendung dieser Therapie in der 1st line. Der Beobachtungszeitraum war zwischen 2014 und 2019. Nach der Zulassung der CDK4/6 Inhibitoren in Deutschland im November 2016 stieg der Anteil in der 1st line von 44% auf 64% in den nächsten zwei Jahren an. In der 2nd line lag der Anteil in den zwei folgenden Jahren bei etwa 40%. Sowohl in der 1st line als auch in der 2nd line wurden nach der Zulassung die CDK4/6 Inhibitoren am häufigsten in diesen beiden Therapielinien genutzt. Jedoch zeigte sich in Schneeweiss et al. Studie in der 3rd line ein niedrigerer prozentualer Anteil (27%) nach 2 Jahren der Zulassung. In dieser Therapielinie dominierte der Einsatz von Chemotherapie [180]. In dieser Studie wurde somit leitliniengemäß, nach der Zulassung der CDK4/6 Inhibitoren, die Therapie vorzugsweise in der 1st line angewandt [63,180].

Auch in der Studie von Engler et al. mit 1908 Patientinnen aus dem PRAEGNANT-Register waren in der Zeitperiode zwischen 2014 und 2022 in der *1st line* die CDK4/6 Inhibitoren die am häufigsten verwendete Therapie. Eine endokrine Monotherapie bekamen lediglich 25,4%. Hierbei wurden CDK4/6 Inhibitoren im Jahr 2016 bei lediglich 14,1% verwendet und am häufigsten im Jahr 2020 bei 81,8% [197].

Nach dem Vergleich mit den oben genannten Studien kommen wir zur Schlussfolgerung, dass CDK4/6 Inhibitoren definitiv nach der Zulassung 2015 am häufigsten als Erstlinientherapie eingesetzt werden. In unserer Studie ist es jedoch die *3rd line*, in der diese Therapie am häufigsten verwendet wurde.

4.5.2 Kombinationstherapien

In unserer Studie haben leitliniengemäß alle Patientinnen die Kombinationstherapie aus einem CDK4/6 Inhibitor und einer ET erhalten [32,63]. Der häufigste endokrine Zusatzpartner in unserer Studie war Fulvestrant (74,5%), gefolgt von AI (25,5%). Bezüglich des Metastasenstatus stellten wir fest, dass bei primär metastasierten häufiger Fulvestrant und bei sekundär metastasierten häufiger AI verwendet wurden. Jedoch gibt es keinen Unterschied bezüglich der Wirksamkeit oder möglicher Nebenwirkungen bei Fulvestrant und Letrozol [204].

Am häufigsten haben 68,6% Palbociclib mit Fulvestrant erhalten. Fulvestrant war ebenfalls in den Studien von Fountzilias et al. und Boér et al. der häufigste endokrine Zusatzpartner. Jedoch lag in beiden Studien der Anteil von Fulvestrant bei 53,7%-59% und war somit niedriger als in unserer Studie. Der Anteil an AI lag in beiden Studien bei 41-45,5% und war somit viel höher als in unserer Studie. Die Patientenzahl in den beiden Studien ist allerdings 3- bzw. 10-mal so hoch wie in unserer Studie [155,203]. In Schneeweiss et al. Studie stellten sich die AI als die häufigsten endokrinen Zusatzpartner (66,7%) in der *1st line* raus. Jedoch wurde in der *2nd* und *3rd line* am häufigsten Fulvestrant (54,9% bzw. 68,3%) verwendet [180]. In den Studien von Martin et al. und Dougianotis et al. wurden jeweils CDK4/6 Inhibitoren in der Erstlinientherapie analysiert [199,205]. In Dougianotis et al. Studie wurden 191 Patientinnen zwischen 2016 und 2022 ausgewertet [205]. Bei Martin et al. wurde Letrozol (61,6%) und bei Dougianotis et al. ebenfalls AI (70,7%) am häufigsten verwendet [199,205]. Auch in der Studie von Miron et al. wurde Letrozol bei 54,2% am häufigsten verwendet, gefolgt von Fulvestrant bei 34,6%.

Somit zeigte sich bei den oben genannten Studien eine Dominanz an AI, jedoch wurden in unserer Studie AI nur bei 25,5% als endokriner Zusatzpartner verabreicht.

Die zweithäufigste Kombinationstherapie war bei 23,5% Palbociclib mit Letrozol und wurde vor allem bei sekundär metastasierten und postmenopausalen Patientinnen verwendet.

Ribociclib wurde in unserer Studie lediglich bei 3 Patientinnen angewandt und nur in Kombination mit Fulvestrant verabreicht.

4.6 Überlebensdaten

4.6.1 PFS – allgemeine Auswertung

Die Zulassungen der drei CDK4/6 Inhibitoren (Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib) erfolgten basierend auf einer Verlängerung des PFS in allen Zulassungsstudien [67,68, 69,72,73,75,77,78,79]. In unserer Studie haben wir das mediane PFS ausgewertet und stellten hervorragende Ergebnisse fest. Im Gesamtkollektiv betrug, unabhängig von der Therapielinie, das mediane PFS 10 Monate (95% CI 10,4-17,1). In anderen Studien war das mediane PFS höher. Ge et al. Studie zeigte ein medianes PFS von 12 Monaten [200].

Fountzilias et al. gab ein medianes PFS von 13,5 Monaten (95% CI: 11.1–18.1) und Müller et al. ein medianes PFS von 17 Monaten an [155,201]. Ein noch höheres medianes PFS war in der Studie von Dougianiotis et al. zu beobachten. In dieser Studie lag das mediane PFS bei 28,9 Monaten [205]. Bei Sun et al. Studie mit 165 Patientinnen, die zwischen 2015 und 2018 therapiert wurden, betrug das mediane PFS 24,2 Monate [206].

Im Vergleich ist das mediane PFS in unserer Studie verhältnismäßig niedrig. Jedoch zeigte sich in der Studie von West et al. mit 140 Patientinnen (zwischen 2014 und 2019) ein medianes PFS von 11,3 Monaten (95% CI: 4.6-23.7) und lag somit trotz höherer Patientenzahl etwa 2 Monate unter dem medianen PFS in unserer Studie [207].

In den ersten drei Therapielinien unserer Studie betrug das mediane PFS in der *1st line* 17 Monate (95% CI 10,6-18,1). In Schneeweiss et al. Kollektiv aus dem PRAEGNANT-Register betrug das mediane PFS in der *1st line* 24,7 Monate und war somit deutlich höher als in unserer Studie [180]. Hierbei können wir feststellen, dass bei dem deutlich größeren Kollektiv aus der PRAEGNANT Studie ein hervorragendes Ergebnis des PFS festzustellen ist.

Bezüglich der Bereicherung von CDK4/6 Inhibitoren als Erstlinientherapie lieferten die multizentrischen Studien P-REALITY und P-REALITY X hervorragende Ergebnisse. Hierbei wurde eine Letrozol-Monotherapie oder in Kombination mit Palbociclib bzw. AI-Monotherapie oder in Kombination mit Palbociclib ausgewertet. Es zeigten beide Studien in der *1st line* einen signifikanten PFS-Vorteil [208,209]. Auch die retrospektive Studie des MD-Anderson-Krebszentrums in Houston bestätigte einen PFS-Vorteil in der *1st line* für Palbociclib mit AI im Vergleich zur AI-Monotherapie. In der *2nd line* zeigte Palbociclib mit Fulvestrant ebenfalls ein verbessertes PFS im Vergleich zur Fulvestrant-Monotherapie [210]. In der *2nd line* betrug das mediane PFS in unserer Studie lediglich 6,5 Monate (95% CI 10,5-17,5). Auch in Schneeweiss et al. Analyse war das mediane PFS in der *2nd line* mit 7,8 Monaten (95% CI, 5,8–15,4) im Vergleich zur *1st line* deutlich geringer [180]. Ein ähnliches niedriges Ergebnis zeigte sich bei Martin et al., wo das mediane PFS in der *2nd line* 8,25 Monate betrug [199]. Die Phase III Studie SONIA untersuchte den Einsatz von CDK4/6 Inhibitoren in der *1st* und *2nd line* in Kombination mit Fulvestrant oder einem AI. Hierbei zeigte sich eine deutliche Verbesserung in der *1st line* und eine weniger signifikante Verbesserung in der *2nd line* [211, 212].

In unserer Studie lag das mediane PFS in der *3rd line* bei 10 Monaten (95% 10,9-17,9). Hierbei lag dieser Wert mehr als doppelt so hoch wie das mediane PFS in der *3rd line* von Schneeweiss et al. Studie, welches 4,2 Monate (95% CI, 3.0–14.5) betrug [180]. Es ist zu erwähnen, dass die meisten unserer Patientinnen einen CDK4/6 Inhibitor in der *3rd line* erhalten haben.

Vergleicht man alle Therapielinien, war das mediane PFS in der *6th line* mit 20,5 Monaten (95% CI 8,9-30,5) am längsten. In dieser Therapielinie wurden allerdings nur 2 Patientinnen therapiert. Das niedrigste mediane PFS haben wir in der *7th line* beobachten können und dies betrug 4 Monate (95% CI 0,2-7,8). Allerdings ist zu erwähnen, dass in dieser Therapielinie auch lediglich 2 Patientinnen die Therapie erhalten haben.

Weitere Studien haben den PFS-Vorteil bei älteren Patientinnen ebenfalls darstellen können. In der *real world* Studie PalomAGE wurden Patientinnen mit einem Alter von > 70 Jahren ausgewertet und zeigte in dieser Altersgruppe ebenfalls ein verbessertes PFS bei Hinzunahme eines CDK4/6 Inhibitors [213]. In einer Analyse der Zulassungsstudien PALOMA-1,-2 und -3 wurde ebenfalls ein längeres medianes PFS bei Patientinnen im Alter zwischen 64 und 72 durch Hinzunahme von Palbociclib beobachtet [214]. In unserer Studie lag das mediane Alter bei Diagnose der Metastasierung bei 62 Jahren. Eine separate Analyse der älteren Patientinnen haben wir nicht durchgeführt.

In unserer Studie hatten 45,1% (n=23) unter CDK4/6 Inhibitor Therapie ein PFS > 12 Monate. Davon hat eine deutliche Mehrheit (78,9%) Palbociclib mit Fulvestrant erhalten. Im Vergleich zu anderen Studien ist die 12-Monate PFS-Rate in unserer Studie gering. Unser Ergebnis bezieht sich allerdings auf alle Therapielinien und unabhängig von der Kombinationstherapie.

In der retrospektiven UK-Studie aus Großbritannien mit 276 Patientinnen, die einen CDK4/6 Inhibitor mit einem AI als Erstlinientherapie erhalten haben, wurde die 12-Monate PFS Rate mit 75,9% angegeben [215]. Auch die IRIS-Studie aus Europa zeigte eine höhere PFS-Rate. In dieser retrospektiven Studie wurden etwa 1600 Patientinnen ausgewertet, die Palbociclib mit AI oder mit Fulvestrant erhalten haben. Hierbei betrug die 12-Monate PFS Rate bei Palbociclib mit AI 88,1% und bei Palbociclib mit Fulvestrant 79,8% [216].

4.6.2 PFS – Palbociclib mit Fulvestrant

Vergleicht man das mediane PFS in den verschiedenen Kombinationstherapien, ist festzustellen, dass Palbociclib mit Fulvestrant das längste mediane PFS mit 13 Monaten (95% CI 10,8-18,8) erzielten. 35 Patientinnen haben in unserer Studie diese Kombinationstherapie erhalten. Bereits die Ergebnisse aus der PALOMA-3 Studie mit 521 Patientinnen zeigten ein verlängertes medianes PFS bei Palbociclib mit Fulvestrant (medianes PFS: 11,2 Monate) im Vergleich zu Fulvestrant-Monotherapie (medianes PFS 4,6 Monate) [71,217]. Ein ähnliches Ergebnis, wie in unserer Studie, stellte auch Seki et al. fest. In dieser Studie aus Japan haben 31 Patientinnen Palbociclib mit Fulvestrant erhalten und hatten ein medianes PFS von 13,3 Monaten [218]. Somit decken sich die Ergebnisse dieser Studie mit unserer Studie. Ebenfalls ein ähnliches medianes PFS wie in unserer Studie zeigte die Studie von Palumbo et al. In dieser Studie aus Italien haben 92 Patientinnen Palbociclib mit Fulvestrant erhalten. Das mediane PFS betrug 12,2 Monate und deckt sich somit ebenfalls mit unserem Ergebnis [219]. Ein höheres medianes PFS (16,9 Monate) beobachtete die Studie von Fu et al. mit 134 Patientinnen [220]. Jedoch hatten andere Studien auch ein geringeres medianes PFS nachweisen können. In der Studie von Varella et al. wurden 158 Patientinnen mit Palbociclib und Fulvestrant therapiert. Das mediane PFS betrug 10,3 Monate (95% CI 8.16–12.3) [221]. Somit ist dieses Ergebnis etwa 3 Monate geringer als in unserer Studie.

Vergleicht man den Einsatz der verschiedenen Kombinationstherapien in der *Ist line* unserer Studie, wurde die Therapie Palbociclib mit Fulvestrant am häufigsten bei insgesamt 8 Patientinnen verwendet. Hierbei betrug das mediane PFS 17,5 Monate (95% CI 9,8-30,9). Im Vergleich zu dem medianen PFS aus der PALOMA-3 Studie (11,2 Monate) war unser Ergebnis besonders hoch [71]. Ein ähnliches Ergebnis wie in der PALOMA-3 Studie zeigte sich bei Varella et al. in der *Ist line*. Hierbei betrug das mediane PFS 11,6 Monate und war somit etwa 6 Monate geringer als in unserer Studie [221]. In der Studie von Palumbo et al. haben 29 Patientinnen diese Therapie in der *Ist line* erhalten. Das mediane PFS betrug 13,5 Monate in der *Ist line* und war somit etwa 4 Monate geringer als in unserer Studie [219]. Ein viel niedrigeres Ergebnis zeigte die Studie von Borges et al. aus Portugal mit 210 Patientinnen und einem medianen PFS von 7,4 Monaten (95% CI 6,28-9,05) [222].

Jedoch zeigten andere Studien noch viel höhere mediane PFS in der Erstlinientherapie. Die Analyse von Albanell et al. mit 191 Patientinnen aus der FLIPPER-Studie stellte ein medianes PFS von 31,8 Monaten fest [223]. Eine weitere Studie von Llombart-Cussac et al. mit 486 Patientinnen zeigte ebenfalls ein hohes medianes PFS von 27,9 Monaten [204].

Je nach den Studien und Angaben aus der Literatur können wir verschiedene Ergebnisse zum PFS in der *1st line* beobachten. Unser Ergebnis mit 17,5 Monaten ist im Vergleich zu den genannten Studien sehr positiv zu bewerten. In der *2nd line* haben insgesamt 10 Patientinnen die Kombinationstherapie erhalten und das mediane PFS betrug 10,5 Monate (95% CI 10,3-17,6). Ein ähnliches, aber trotzdem höheres Ergebnis war in der Studie von Palumbo et al. zu beobachten. Hierbei haben 23 Patientinnen die Therapie in der *2nd line* erhalten und das mediane PFS betrug 11,5 Monate [219]. In der Studie von Varella et al. wurde ein leicht höheres medianes PFS erreicht (12,3 Monate) [221]. Hierbei gehen wir auch von einem positiven Ergebnis unserer Studie aus.

In der *3rd line* haben ebenfalls 10 Patientinnen die Therapie erhalten. Das mediane PFS betrug 10 Monate (95% 10,3-17,6). In dieser Therapielinie ist das mediane PFS bei dieser Kombinationstherapie etwa 4 Monate höher als in den Studien von Palumbo et al. und Varella et al. [219,221]. In Palumbo et al. Studie hat die Mehrzahl der Patientinnen (n=40) Palbociclib mit Fulvestrant in der *3rd line* erhalten. Dennoch betrug das mediane PFS lediglich 6 Monate [219]. In Varella et al. Studie betrug das mediane PFS 6,4 Monate (95% CI 4,23–11) [221]. Somit ähneln sich die Ergebnisse dieser beiden Studien in der *3rd line*.

Wir können zusammenfassend feststellen, dass in unserer Studie das mediane PFS mit dieser Therapie etwa 6 Monate höher als das mediane PFS in der Zulassungsstudie PALOMA-3 und den Studien von Borges et al. und Varella et al. liegt. Jedoch haben auch andere Studien einen höheren Wert nachweisen können [71,204,221-223].

Von den 35 Patientinnen, die diese Therapie erhalten haben, hatten 18 Patientinnen ein PFS > 12 Monate. Somit lag der Anteil in dieser Patientengruppe bei 51,4%. Im Vergleich zu der Studie von Borges et al. war dieser Anteil besonders hoch. In dieser Studie betrug der mediane PFS >12-Monate Anteil 31,4% und war somit 20% geringer als in unserer Studie [222]. In anderen Studien beobachteten wir allerdings auch deutlich höhere Anteile. In der Studie von Albanell et al. betrug die 12-Monate PFS-Rate 83,5% und war somit mehr als 30% höher als in unserer Studie [223]. In der Analyse von Mycock et al. mit 741 Patientinnen aus der europäischen IRIS-Studie betrug die 12-Monate PFS-Rate 79,8% [216]. Die IRIS-Studie aus den USA wies dieselbe PFS-Rate nach 12 Monaten nach, jedoch wurden dort 292 Patientinnen ausgewertet [224]. Somit können wir schlussfolgern, dass der Anteil von 51,4% in unserer Studie nicht sehr gering ist, dennoch weisen andere Studien einen höheren Anteil nach [216,223,224].

4.6.3 PFS – Palbociclib mit Letrozol

Im Vergleich zu dem hohen medianen PFS bei der Therapie Palbociclib mit Fulvestrant, wies die Kombinationstherapie Palbociclib mit Letrozol, unabhängig von der Therapielinie, lediglich ein medianes PFS von 4 Monaten (95% CI 3,9-21,6) auf. 12 Patientinnen haben in unserer Studie diese Kombinationstherapie erhalten.

Unser Ergebnis ist im Vergleich zu dem medianen PFS aus der PALOMA-1 Studie fünfmal geringer. Die Ergebnisse aus der PALOMA-1 Studie zeigten ein verlängertes medianes PFS (medianes PFS: 20,2 Monate) im Vergleich zur Letrozol-Monotherapie (medianes PFS 10,2 Monate) [68]. Jedoch beobachteten auch andere Studien ein noch höheres medianes PFS. Die Studie von Llombart-Cussac et al. zeigte ein medianes PFS von 32,8 Monaten (95% CI, 25,8-35,9). In dieser Studie wurden 243 Patientinnen mit dieser Kombinationstherapie therapiert. In derselben Studie zeigte sich im Vergleich ein geringeres medianes PFS (27,9 Monate) bei Palbociclib mit Fulvestrant. Somit wies in dieser Studie die Kombinationstherapie mit dem endokrinen Zusatzpartner Letrozol ein höheres medianes PFS nach [204].

Ein noch höheres medianes PFS beobachtete eine Studie aus Kanada. Fu et al. Studie mit 134 Patientinnen wies ein medianes PFS von 40,8 Monaten nach [220]. Somit ist unser Ergebnis im Vergleich besonders niedrig.

Jedoch hatten auch andere Studien ein geringeres medianes PFS, aber dennoch höheres als in unserer Studie nachweisen können. Die Studie von Brufsky et al. mit 330 Patientinnen zeigte ein medianes PFS von 15,4 Monaten (95% CI 12.5-19.5). In derselben Studie wurde zusätzlich bei 221 Patientinnen auch das mediane PFS von der Letrozol Monotherapie gemessen und war etwa 5 Monate geringer als bei der Kombinationstherapie mit Palbociclib (medianes PFS: 10,2 Monate) [225]. Die Studie von Varella et al., die 226 Patientinnen umfasste, zeigte ein medianes PFS von 8,9 Monaten (95% CI 6.16–11.0) [221]. Somit bestätigt sich durch die verbesserten PFS-Werte in den anderen Studien, dass unser Ergebnis sehr gering ist. Zu beachten ist allerdings auch die geringe Anzahl unserer Patientinnen.

In unserer Studie wurden nur 3 Patientinnen mit dieser Therapie in der *1st line* therapiert. Das mediane PFS betrug 3 Monate und war im Vergleich zu dem Ergebnis aus der Zulassungsstudie PALOMA-2 sehr gering. In dieser Studie betrug das mediane PFS in der *1st line* bei Palbociclib mit Letrozol 27,6 Monate [70]. Somit ist unser Ergebnis deutlich geringer als das von der Zulassungsstudie PALOMA-2 für die *1st line* Behandlung. Auch im Vergleich zu anderen Studien, die allerdings ein größeres Kollektiv ausgewertet hatten, war unser gemessenes medianes PFS sehr gering. In Law et al. Analyse mit 242 Patientinnen, die in der *1st line* behandelt wurden, zeigte sich ein medianes PFS von 31,7 Monaten [170]. In einer noch größeren Studie mit 839 Patientinnen von DeMichele et al. war das mediane PFS in der *1st line* signifikant höher (20,2 Monate) [226]. Jedoch zeigte auch eine andere Studie mit einer überschaulichen Anzahl von 42 Patientinnen, ein medianes PFS von 35,7 Monaten (95% CI, 21.7-46.7) [227]. Somit zeigt sich in den oben diskutierten Studien ein viel höheres medianes PFS in der *1st line* als in unserer Studie. Es ist jedoch die geringe Anzahl der Patientinnen in unserer Studie zu beachten.

Ein ähnliches geringes medianes PFS (2,5 Monate) zeigte sich auch in der *2nd line*. Jedoch haben nur 2 Patientinnen diese Kombinationstherapie in der *2nd line* erhalten. In Varella et al. Studie, mit deutlich mehr Patientinnen, betrug das mediane PFS 10,5 Monate in dieser Therapielinie [221].

In der *3rd line* unserer Studie betrug das mediane PFS 15 Monate und war das längste mediane PFS dieser Kombinationstherapie in unserem Kollektiv. Im Vergleich zu anderen Studien ist dieses mediane PFS besonders hoch. In Varella et al. Studie betrug das mediane PFS 4,2 Monate in der *3rd line* und war somit fünfmal geringer als unser Ergebnis [221].

Somit können wir zusammenfassend feststellen, dass in unserer Studie das mediane PFS bei der Therapie Palbociclib mit Letrozol im Vergleich zu den anderen diskutierten Studien geringer war und die anderen Studien ein deutlich höheres medianes PFS nachweisen konnten. Lediglich in der *3rd line* war das mediane PFS mit 15 Monaten besonders hoch.

Von den 12 Patientinnen, die Palbociclib mit Letrozol erhalten haben, hatten lediglich 4 Patientinnen ein PFS > 12 Monate. Somit lag der Anteil in dieser Patientengruppe bei 33,3%. Einen wesentlich höheren Anteil zeigte die Studie von Brufsky et al. In dieser Studie mit 353 Patientinnen betrug die 12-Monate PFS-Rate 57,4% [225]. Weitere Studien zur PFS-Rate nach 12 Monaten waren schwer auffindbar.

Somit können wir schlussfolgern, dass der Anteil von 33,3% in unserer Studie im Vergleich zu der Studie von Brufsky et al. gering ist [225]. Dennoch wäre ein Vergleich mit zwei weiteren Studien hilfreicher, um unser Ergebnis besser einordnen zu können.

4.6.4 PFS – Ribociclib mit Fulvestrant

Im Gesamtkollektiv erzielte die Kombinationstherapie Ribociclib mit Fulvestrant das zweitlängste mediane PFS mit 10 Monaten (95% CI 6,5-14,1). Unabhängig von der Therapielinie haben 3 Patientinnen diese Therapie erhalten. Davon wurden 2 Patientinnen in der *1st line* und eine Patientin in der *3rd line* therapiert. Bereits die Zulassungsstudie MONALEESA-3 zeigte eine signifikante Verbesserung des medianen PFS mit 20,5 Monaten (95% CI, 18.5-3.5) [74].

Ein relativ hohes medianes PFS beobachteten wir in der *1st* und *3rd line* in unserer Studie. In der *1st line* betrug das mediane PFS 10,5 Monate und in der *3rd line* 10 Monate. Unsere Ergebnisse sind geringer als die von der MONALEESA-3 Studie, jedoch ist hierbei die geringe Anzahl der Patientinnen zu beachten [74]. Des Weiteren hatte nur eine Patientin ein medianes PFS > 12 Monate. Statistisch ist diese Anzahl an Patientinnen (n=1) nicht signifikant. Somit lag der Anteil in dieser Patientengruppe bei 33,3%, allerdings ist die Anzahl unserer Patientinnen (n=3) zu beachten.

Vergleichbare Studien zu dieser Kombinationstherapie waren schwer auffindbar.

In Anbetracht der geringen Anzahl der Patientinnen (n=3), die Ribociclib mit dem endokrinen Zusatzpartner Fulvestrant erhalten haben, ist unser Ergebnis des medianen PFS statistisch nicht signifikant.

4.6.5 OS – allgemeine Auswertung

Nach Diagnose der Metastasierung gilt die Erkrankung als inkurabel und das mediane OS wird zwischen 2 und 3 Jahren angegeben [53]. In der Literatur haben in den letzten 20 Jahren mehrere Studien über eine verbesserte Überlebenszeit von Frauen mit einem MBC berichtet [189,228,229]. Jedoch gab es zur selben Zeit auch widersprüchliche Daten über keine Verbesserung der Lebensverlängerung [159]. Dennoch zeigten viele weitere Studien eine Verbesserung des OS mit der Einnahme von CDK4/6 Inhibitoren [68,71,74,76]. Auch eine retrospektive Studie aus der SEER Datenbank zeigte in der *1st line* bei Patientinnen mit einem de novo MBC bei Hinzunahme eines CDK4/6 Inhibitors einen signifikanten OS-Vorteil [230]. Die beiden Erstlinienstudien P-REALITY und P-REALITY X zeigten ebenfalls einen OS-Vorteil bei Hinzunahme eines CDK4/6 Inhibitors im Vergleich zur AI-Monotherapie [209,231].

In unserer Studie sind während des Beobachtungszeitraums 9 von 51 Patientinnen verstorben. Somit lag der Anteil an verstorbenen Patientinnen bei 17,6%. Leider war bei nur 7 Patientinnen das genaue Sterbedatum bekannt. Bei diesen Patientinnen betrug das mediane OS 13 Monate (95% CI 5,4-17,5). 82,4% waren zum Ende unserer Datensammlung (07/2020) noch am Leben. Bei diesen Patientinnen haben wir bis zum Zeitpunkt des letzten *follow-up* zensiert. In diesem Fall, unabhängig von der CDK4/6 Inhibitor Kombinationstherapie und Therapielinie, betrug das mediane OS 20 Monate (95% CI 20,6-27,9). Das 12-Monate OS betrug 90,1% und das 24-Monate OS 54,7%. Unser 12-Monate OS ist gut mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar. In der UK-Studie betrug das 12-Monate OS 85,1% und das 24-Monate OS 74,0%. Hierbei wurden allerdings nur Patientin ausgewertet, die Palbociclib mit einem AI erhalten haben [215]. In der IRIS-Studie aus Europa zeigten sich noch viel positivere Werte. Hierbei wurden Patientinnen unter Palbociclib mit Fulvestrant oder AI ausgewertet. Das 12-Monate OS betrug bei Palbociclib mit einem AI 97,3% und bei Palbociclib mit Fulvestrant 97,5%. Das 24-Monate OS betrug bei Palbociclib mit AI 90,1% und bei Palbociclib mit Fulvestrant 88,6% [216].

In der Studie von Goyal et al., wo 169 Patientinnen aus der SEER-Datenbank in den Jahren 2015 bis 2017 mit CDK4/6 Inhibitoren therapiert wurden, zeigte sich eine 3-Jahres OS-Rate von 73,0%. In dieser Studie konnte die deutliche Verbesserung des OS bewiesen werden. Es zeigte sich bei 461 Patientinnen, die eine endokrine Monotherapie erhalten hatten, eine 3-Jahres OS-Rate von 49,1%. Somit zeigte sich in diesem Fall eine Verbesserung des OS. Das mediane OS konnte in der *1st* und *2nd line* in dieser Studie nicht ermittelt werden [230]. Die 3-Jahres OS-Rate haben wir in unserem Kollektiv nicht kalkuliert.

Unsere Daten decken sich mit den Ergebnissen von Fountzilas et al. Studie aus Griechenland. In dieser Studie wurde ein ähnliches medianes OS (29,9 Monate) und ähnliche OS-Raten nach 12 bzw. 24 Monaten (89,3% bzw. 53,5%) wie in unserer Studie beobachtet. Jedoch ist zu erwähnen, dass in der Studie von Fountzilas 365 Patientinnen ausgewertet wurden und somit das Kollektiv siebenmal so groß war wie unseres. Der Beobachtungszeitraum von 4 Jahren (2015 bis 2019) ist allerdings ähnlich wie unserer [155]. In der Studie von Rath et al. wurden 101 Patientinnen im Zeitraum 2016 und 2019 ausgewertet, die mit Palbociclib oder Ribociclib behandelt wurden. In dieser Studie dominierte Palbociclib (90,1%) und das 12-Monate OS betrug 73,8% und das 24-Monate OS 55,2% [232]. Hierbei können wir feststellen, dass in unserem Kollektiv das 12-Monate OS fast 17% höher lag und das 24-Monate OS ähnlich wie in unserer Studie ausgefallen ist.

In unserer Studie betrug in der *1st line* das mediane OS 10 Monate (95% CI 10,3-17,7). Die OS Rate nach 12 Monaten betrug 61,5% und nach 24 Monaten 23,1%. Dies war unabhängig von der Kombinationstherapie. Zu beachten ist jedoch die Anzahl von 13 Patientinnen, die in der *1st line* einen CDK4/6 Inhibitor erhalten haben. In Rath et al. Studie wurden 22 Patientinnen in der *1st line* mit CDK4/6 Inhibitoren therapiert. Hierbei betrug das mediane OS 27,1 Monate (95% CI 21,9-not estimable). Obwohl in dieser Studie lediglich 9 mehr Patientinnen in der *1st line* therapiert wurden, ist das mediane OS etwa 17 Monate höher als in unserer Studie [232].

Ein noch viel höheres medianes OS wies die Studie von Engler et al. mit Daten aus der PRAEGNANT-Studie auf. In dieser Studie betrug in der *1st line* das mediane OS 61,2 Monate (43,4-N/A). Es wurden allerdings 474 Patientinnen ausgewertet, die in der *1st line* eine CDK4/6 Inhibitor Therapie erhalten haben [197]. Leider müssen wir feststellen, dass unser medianes OS von 10 Monaten in der *1st line* im Vergleich zu den anderen Studien sehr gering ist.

In der *2nd line* wurden in unserer Studie 12 Patientinnen mit einem CDK4/6 Inhibitor therapiert. Jedoch mussten wir für die Gesamtüberlebensberechnung 2 Patientinnen zensieren, da diese im Krankheitsverlauf verstorben waren. Das mediane OS betrug 20 Monate (95% CI 20,8-28,9) in der *2nd line*. In der Studie von Martin et al. haben 308 Patientinnen eine CDK4/6 Inhibitor Therapie in der *2nd line* erhalten und das mediane OS betrug 35,7 Monate [199]. Dieses Ergebnis ist etwa 16 Monate höher als unseres, aber durch die große Anzahl von Patientinnen nur schwer vergleichbar mit unseren Daten. Weitere vergleichbare Daten waren schwer auffindbar. Goyal et al. konnte in der *2nd line* eine 3-Jahres OS Rate von 68,4% nachweisen. In dieser Studie betrug die 3-Jahres OS-Rate bei Patientinnen mit endokriner Monotherapie 49,9%. Hierbei zeigt sich ein verbessertes OS unter CDK4/6 Inhibitor Therapie [230].

In der *3rd line* wurden 16 Patientinnen in unserer Studie mit einem CDK4/6 Inhibitor therapiert, jedoch mussten wir 3 verstorbene Patientinnen zensieren. Das mediane OS betrug in der *3rd line* 20 Monate (95% CI 20,7-28). Leider konnten wir dazu keine vergleichbaren Daten ausfindig machen.

4.6.6 OS – Palbociclib mit Fulvestrant

Im Verlauf unserer Studie haben wir das OS bei jeder verwendeten Kombinationstherapie ausgewertet. Palbociclib mit Fulvestrant wurde am häufigsten in unserer Studie verwendet. Hierbei konnten wir das mediane OS bei 29 Patientinnen bestimmen und es betrug 29 Monate (95% CI 20,6-28). Somit ist unser Ergebnis im Vergleich zu den Daten der Zulassungsstudie PALOMA-3 relativ gering. In der Studie von Turner et al. wurde das mediane OS von 521 Patientinnen aus der PALOMA-3 Studie berechnet. Hierbei betrug das mediane OS 34,9 Monate (95% CI 28,8-40) [71].

Eine aktuellere Studie von Cristofanilli et al. mit einem längeren *follow-up* bestätigte die Verbesserung des OS und beschrieb ein 5-Jahres OS von 23,3% (95% CI, 18,7–28,2) [233]. Das beschriebene mediane OS in der PALOMA-3 Studie ist somit etwa 5 Monate länger als in unserer Studie. Jedoch ist die Anzahl der Patientinnen in der PALOMA-3 Studie etwa achtzehnmal so hoch wie unser Kollektiv [71,233]. Eine weitere Studie, die ein etwas höheres medianes OS nachweist, war die Studie von Martin et al. In dieser Studie mit 149 Patientinnen aus der PEARL-Studie zeigte sich ein medianes OS von 31,1 Monaten. Der Beobachtungszeitraum war allerdings zwischen 2014 und 2018 und die Patientenzahl höher als in unserer Studie [199]. Jedoch zeigte die Studie von Borges et al. mit 210 Patientinnen ein niedrigeres medianes OS. In dieser Studie betrug das mediane OS 24,7 Monate (95%CI 21,58–29,27) und war somit etwa 4 Monate geringer als in unserer Studie. Hierbei ist allerdings die siebenmal so hohe Anzahl der Patientinnen und der Beobachtungsraum von 2017 bis 2019 zu beachten [222].

Somit können wir schlussfolgern, dass das mediane OS bei dieser Kombinationstherapie mit 29 Monaten im Vergleich zu der Zulassungsstudie und weiteren Studien gering ist. Dennoch sollte die Patientenzahl und der Beobachtungszeitraum beachtet werden. Ein direkter Vergleich gestaltete sich leider schwierig.

4.6.7 OS – Palbociclib mit Letrozol

In unserer Studie war Palbociclib mit Letrozol die zweithäufigste verwendete Kombinationstherapie. Hierbei konnten wir bei 10 Patientinnen das OS berechnen und das mediane OS betrug 7 Monate (95% CI 3,3-24,6). Leider müssen wir feststellen, dass dieses Ergebnis im Vergleich zur Zulassungsstudie besonders gering ist. In der Zulassungsstudie PALOMA-1 betrug das mediane OS 37,5 Monate [68]. Unser Ergebnis ist somit etwa 30 Monate geringer. Eine aktuellere Studie von Finn et al., eine Analyse aus PALOMA-2, zeigte ein medianes OS von 53,9 Monaten und 51,2 Monaten in der Placebo-Gruppe. In dieser Studie zeigte sich somit ein numerisch längeres OS in der Palbociclib mit Letrozol Gruppe. Hierbei wurden 666 Patientinnen ausgewertet, die diese Therapie in der *1st line* erhalten haben [234]. In unserer Studie betrug das mediane OS in der *1st line* 31 Monate. Dieses Ergebnis ist auch geringer als in den Zulassungsstudien, jedoch konnten wir bei lediglich 3 Patientinnen das OS bestimmen. Die Studie von DeMichele et al. mit 766 Patientinnen, die zwischen 2015 und 2019 in der *1st line* Palbociclib mit Letrozol erhalten haben, zeigte eine signifikante Verbesserung des OS. Hierbei betrug die 24-Monate OS Rate 81,2% [226]. In unserem Kollektiv betrug in der *1st line* die 24-Monate OS Rate 66,7%. Jedoch konnten wir in der Berechnung nur 3 Patientinnen einbeziehen. Unser Ergebnis ist somit schwer mit der Literatur vergleichbar. Die 12-Monate OS Rate betrug in unserer Studie 100%. Dieses Ergebnis ist ebenfalls aufgrund unserer geringen Patientenzahl schwer mit der Literatur zu vergleichen.

In der Studie von Brufsky et al. wurden zwischen 2015 und 2019 330 Patientinnen in der *1st line* therapiert. Hierbei zeigte sich eine 12-Monate OS Rate von 89,4%. Jedoch wurden in dieser Studie nur Patientinnen mit Leber- und Lungenmetastasen ausgewertet. Bei den Patientinnen mit Lebermetastasen (n=123) betrug das mediane OS 30,1 Monate (95% CI, 24,3–42,7) und war im Vergleich zur Letrozol-Monotherapie in dem Kollektiv etwa 14 Monate länger (medianes OS: 16,8 Monate). Dieses Ergebnis ähnelt sich mit unserem, jedoch ist es schwer vergleichbar, denn in dieser Studie ist die Patientenzahl sehr hoch und es wurden lediglich Patientinnen mit Lebermetastasen ausgewertet. Die mediane OS-Bestimmung der Patientinnen mit Lungenmetastasen war nicht möglich [225]. In unserer Studie betrug das mediane OS in der *2nd* und *3rd line* 16 bzw. 39,5 Monate und konnte mit ähnlichen Studien nicht verglichen werden.

Somit können wir schlussfolgern, dass ein direkter Vergleich unserer Daten mit der Literatur schwierig ist. Das mediane OS von 7 Monaten bei der Therapie Palbociclib mit Letrozol ist im Vergleich zu den Zulassungsstudien sehr gering. Dennoch sollte ebenfalls unsere geringe Patientenzahl beachtet werden.

4.6.8 OS – Ribociclib mit Fulvestrant

In unserer Studie wurde diese Therapie bei lediglich 3 Patientinnen angewandt. Hierbei konnten wir bei den 3 Patientinnen das OS berechnen und das mediane OS betrug 9 Monate (95% CI - 2,8-22,1). Allerdings ist unsere geringe Patientenzahl, die schwierig mit den Daten aus der Literatur zu vergleichen ist, zu beachten. Bereits die MONALEESA-3 Studie zeigte eine Verbesserung des OS im Vergleich zur Fulvestrant-Monotherapie. Hierbei wurde das OS nach 42 Monaten bei 57,8% bzw. 45,9% geschätzt. Jedoch betrug die Patientenzahl 726 und war somit viel höher als in unserer Studie [73,74]. Eine solche OS-Berechnung haben wir in unserer Studie nicht durchgeführt.

Eine aktuellere Studie von Slamon et al., mit einem längeren medianen *follow-up* von 56,3 Monaten bezüglich des OS in der *1st* und *2nd line* aus der MONALEESA-3 Studie, zeigte erneut eine OS-Verbesserung unter Ribociclib mit Fulvestrant im Vergleich zur Fulvestrant-Monotherapie. Hierbei betrug das mediane OS 53,7 Monate bzw. 41,5 Monate [235]. In unserer Studie haben 2 von 3 Patientinnen die Therapie in der *1st line* erhalten. Das mediane OS betrug in diesem Fall 10 Monate.

In einer aktuellen Studie von Neven et al. wurden 365 Patientinnen aus MONALEESA-3 in der *1st line* mit einem langen medianen *follow-up* von 70,8 Monaten ausgewertet. Hierbei zeigte sich bei dieser Therapie eine Verbesserung des medianen OS (67,6 Monate). Im Vergleich war das mediane OS bei der Fulvestrant-Monotherapie etwa 16 Monate niedriger (51,8 Monate) [236].

Leider müssen wir feststellen, dass aufgrund der geringen Anzahl an Patientinnen (n=3), unsere Daten schwierig mit der Literatur zu vergleichen sind. Unser medianes OS von 9 Monaten ist im Vergleich zu den Studien aus MONALEESA-3 sehr gering.

4.7 Folgetherapien nach CDK4/6 Inhibitor Therapie

In unserer Studie haben während unseres Beobachtungszeitraums 52,9% eine Folgetherapie nach der CDK4/6 Inhibitor Therapie erhalten. Davon hatten die meisten Patientinnen (33,3%) lediglich eine Folgetherapielinie. Der uns bekannte und primäre Grund für die Beendigung der Therapie war ein Progress. Hierbei haben die meisten Patientinnen (96,3%) eine Chemotherapie erhalten.

Dieser sehr hohe Anteil liegt daran, dass bei jeder Patientin, die eine Folgetherapie erhalten hat, ein Progress vorlag. Wir gehen in diesem Fall von einem drohenden Organausfall oder symptomatischer viszeraler Beteiligung aus, welches den Einsatz von Chemotherapie gerechtfertigt. In der AGO-Leitlinie und in anderen Studien wird der Einsatz von Chemotherapie in dieser Situation befürwortet und empfohlen [63,134].

In unserer Studie wurde am häufigsten Capecitabin als Folgetherapie verwendet. Dasselbe war auch in der Studie von Xi et al. zu beobachten. In dieser Studie wurden die meisten Patientinnen mit Palbociclib therapiert [237]. Auch in der Studie von Basile et al. haben die meisten Patientinnen Capecitabin erhalten. Jedoch wurden in dieser Studie nur Patientinnen ausgewertet, die mit CDK4/6 Inhibitoren in der *1st line* therapiert wurden [181].

In unserer Studie hat nach der *1st line* lediglich eine Patientin Capecitabin erhalten. Unsere Ergebnisse können wir nicht mit den Ergebnissen von Basile et al. in Relation setzen, da in unserer Studie nur 3 Patientinnen eine Folgetherapie erhalten, wo CDK4/6 Inhibitoren in der *1st line* eingesetzt wurden [181]. Jedoch weisen andere Studien einen höheren Einsatz von Taxan nach [238]. In unserer Studie wurde Taxan am zweithäufigsten als Folgetherapie eingesetzt.

In anderen Studien wurde im Falle eines Progresses die Therapie mit CDK4/6 Inhibitoren in den folgenden Therapielinien fortgeführt [237,239]. Eine solche therapeutische Strategie konnten wir in unserem Kollektiv nicht beobachten.

Einen direkten Vergleich zu anderen Studien konnten wir in unserer Recherche nicht herstellen. Dennoch beobachten wir in unserer Studie ähnliche Ergebnisse und Tendenzen wie in den oben zitierten Studien.

4.8 Nebenwirkungen unter CDK4/6 Inhibitor Therapie

Alle drei zugelassenen CDK4/6 Inhibitoren weisen ähnliche Nebenwirkungen auf, jedoch mit einzelnen Unterschieden [69,72]. Eine Analyse bezüglich der Nebenwirkungen von Abemaciclib konnten wir in unserer Studie nicht durchführen. Jedoch zeigte sich in anderen Studien eine höhere Rate an Diarrhöen unter Abemaciclib und eine niedrigere Rate an hämatologischer Toxizität im Vergleich zu Palbociclib und Ribociclib [80,240].

Die PEARL und Young-PEARL-Studie zeigten hervorragende Ergebnisse im Hinblick auf die Sicherheit und Verträglichkeit von Palbociclib im Vergleich zur Chemotherapie. Hierbei konnte auch ein Vorteil bei der Lebensqualität und eine geringere Therapieabbruchrate nachgewiesen werden [241,242].

Eine detaillierte Analyse, welche Nebenwirkungen bei welchem endokrinen Zusatzpartner auftreten, haben wir nicht durchgeführt. Aufgrund der niedrigen Patientenzahl, die in unserer Studie mit Ribociclib therapiert wurden, ist unsere Studie bezüglich des Nebenwirkungsspektrums hauptsächlich für Palbociclib repräsentativ.

In unserer Studie traten insbesondere Nebenwirkungen, wie beispielsweise Dosisreduktionen während der Therapie, hämatologische Toxizität und gastrointestinale Beschwerden auf. Diese werden auch von der EMA als häufigste Nebenwirkungen während einer CDK4/6 Inhibitor Therapie aufgelistet [69,71,74,80]. In unserem Kollektiv war die hämatologische Toxizität am häufigsten zu beobachten. Vorwiegend traten eine Leukopenie und Neutropenie bei den meisten Patientinnen auf. Dies liegt hauptsächlich an dem Einfluss von CDK4/6 Inhibitoren auf das Knochenmark. Diese Häufigkeit wird auch in anderen Studien beschrieben [69,72,233,243-245]. In unserer Studie beobachteten wir eine Leukopenie bei 98,1%. In der Studie von DeMichele et al. zeigten laborchemisch alle Patientinnen (n=37) eine Leukopenie.

Hierbei ist die relativ geringe Anzahl der Patientinnen, wie auch in unserer Studie, zu beachten. Jedoch hatten in dieser Studie etwa die Hälfte (51%) eine Leukopenie III° oder IV° nachweisen können [245]. In unserer Analyse zeigte sich laborchemisch am häufigsten eine Leukopenie II° (48,9%). Vergleichbare Studien, die die Leukopenie als die häufigste Nebenwirkung nachweisen, waren schwer auffindbar. Die Studie von Kikuchi et al. zeigte die Neutropenie als die häufigste Nebenwirkung. In dieser Studie wurden 35 Patientinnen ausgewertet, die eine Therapie mit Palbociclib erhalten haben [246]. In den 3 randomisierten Studien der EMA wird die Leukopenie als eine der häufigsten Nebenwirkungen von Palbociclib aufgelistet. Hierbei zeigte sich allerdings in diesen Studien ein deutlich höherer Anteil (82,1%) an Neutropenie im Vergleich zur Leukopenie (48,6%) [69]. In anderen Studien, die eine deutlich höhere Anzahl an Patientinnen vorweisen (334-444 Patientinnen) ist eine deutliche Mehrheit an laborchemisch nachgewiesener Neutropenie zu beobachten [69,121,187,196]. Somit sind die Ergebnisse aus diesen Studien aufgrund der viel höheren Anzahl an Patientinnen nur bedingt mit unseren vergleichbar. Es zeigt sich somit in der Literatur die Neutropenie als die häufigste hämatologische Nebenwirkung unter CDK4/6 Inhibitor Therapie. Hingegen kommt eine Thrombozytopenie in unserer Studie (30,6%) deutlich weniger häufig vor. Eine Lymphozytopenie wird in der Literatur kaum erwähnt.

In unserer Studie wurde bei nur sehr wenigen Patientinnen (8,2%) eine Anämie festgestellt. Dies ist im Vergleich zu dem Vorkommen von Anämie bei der EMA (29,6%) sehr niedrig [71]. Eine Dosisreduktion wird auch in anderen Studien beschrieben. In unserer Studie war bei 44% (n=22) eine Dosisreduktion während der Therapie mit einem CDK 4/6 Inhibitor notwendig. Auch in der Studie von Price et al. und Kikuchi et al. wird ein relativ hoher Anteil von 32,8% bzw. 37% angegeben [156,246]. Noch höher lag der Anteil mit 48% bei Low et al. In dieser Studie wurden 456 Patientinnen ausgewertet [247]. In unserer Studie hatten von den 22 Patientinnen insgesamt 19 Patientinnen eine Dosisreduktion aufgrund der aufgetretenen Neutropenie. Bei den restlichen 3 Patientinnen gehen wir von einer generellen Unverträglichkeit aus.

Im Vergleich zur PALOMA-1 Studie, wo etwa die Hälfte der Patientinnen, bei denen eine Neutropenie nachgewiesen wurde, als Reaktion eine Dosisreduktion hatten, ist unsere Rate besonders hoch. Dennoch sollte auf die viel höhere Patientenzahl der PALOMA-1 Studie verwiesen werden [68]. Bei Price et al. war der häufigste Grund bei 45% ein Progress [156]. Dies konnten wir in unserer Studie nicht beobachten. In unserer Studie wurde im Falle eines Progresses eine Chemotherapie durchgeführt.

Gastrointestinale Nebenwirkungen werden von der EMA unter Palbociclib und Ribociclib Therapie als sehr häufig eingestuft [69,72]. Diese traten bei 34% (n=17) auf. Am häufigsten wurde Nausea (64,7%, n=11) beobachtet. Dies deckt sich mit den Daten der EMA [69,72].

In der Studie von Finn et al. konnte ebenfalls eine Häufigkeit an Nausea nachgewiesen werden [243]. Als zweithäufigste Nebenwirkung in diesem Spektrum konnten wir die Obstipation nachweisen. Vergleichbare Daten waren leider nicht auffindbar. Als dritthäufigste gastrointestinale Nebenwirkung beobachteten wir die Diarrhö, die bei 8 Patientinnen (15,6%) auftrat. In der Studie von Price et al. trat Diarrhö bei 20,7% (n=82) auf und war die zweithäufigste Nebenwirkung nach der Neutropenie. Jedoch wird in dieser Studie ebenfalls erwähnt, dass numerisch die meisten Patientinnen Diarrhö unter Abemaciclib hatten [156]. Dieser CDK4/6 Inhibitor wurde in unserem Kollektiv nicht verwendet. Abemaciclib hat in anderen Studien eine Häufung an Diarrhö im Vergleich zu Palbociclib und Ribociclib gezeigt [80,240].

Diese sehr häufige gastrointestinale Nebenwirkung zeigte sich auch in den Studien von Dickler et al. und Sledge et al., die Diarrhöen bei über 80% der Patientinnen, die mit Abemaciclib therapiert wurden, beobachteten. In diesen Studien wird ebenfalls eine Neutropenie III° bzw. VI° bei 21,2%-23,6% beschrieben [77,79]. Somit sind die gastrointestinalen Nebenwirkungen in unserer Studie mit anderen Studien und den Daten der EMA gut vergleichbar. Nur bei Diarrhöen lassen sich für Palbociclib und Ribociclib nur wenige Daten vergleichen.

Wir konnten in unserer Studie viele weitere Nebenwirkungen nachweisen. Eine der häufigsten ist hierbei Fatigue bei 45,1%, jedoch bei etwas mehr als der Hälfte der Patientinnen eine Fatigue I°. Unsere Daten decken sich mit den Daten der EMA, wo Fatigue bei 41,5% der Patientinnen angegeben wird [69].

Aufgrund der weiteren vielfältigen Nebenwirkungen haben wir uns nur auf die oben genannten und von uns analysierten Nebenwirkungen unter CDK4/6 Inhibitor Therapie konzentriert.

4.9 Limitation

In dieser Arbeit wurden 51 Patientinnen, die in der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf mit einem CDK4/6 Inhibitor therapiert wurden, ausführlich ausgewertet. Es handelt sich um eine retrospektive Datenerhebung anhand der Patientenakten. Es wurden leitliniengerecht Patientinnen mit einem HR+/HER2- MBC mit einem CDK4/6 Inhibitor therapiert. Hierbei wurden nur Patientinnen ausgewertet, die seit November 2016 bis Juli 2020 mit einem CDK4/6 Inhibitor therapiert wurden.

Dieses sehr selektiv ausgesuchte Patientenkollektiv führte zu einer relativ geringen Anzahl an Patientinnen. Im Vergleich zu anderen Studien, die oft viel mehr Patientinnen analysiert haben, war in einigen Punkten der Vergleich erschwert. Zu dem Zeitraum bis 2020 wurde an der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf besonders Palbociclib und weniger Ribociclib verwendet. Abemaciclib wurde in unserem Beobachtungszeitraum nicht verwendet. Somit konnten wir unsere Daten nur mit Studien zu Palbociclib und vereinzelt Ribociclib vergleichen.

Durch den etwa dreieinhalbjährigen Beobachtungszeitraum unserer Studie mussten wir zum Zeitpunkt des letzten *follow-up* zur Berechnung des OS mehr als 80% der Patientinnen zensieren. Dennoch konnten wir hervorragende Daten bezüglich des PFS sammeln.

Trotz des oftmals erschwerten Vergleichs zu den Daten aus der Literatur konnten unsere Ergebnisse dennoch ausreichend verglichen und mit anderen Studien gleichwertig dargestellt werden.

4.10 Schlussfolgerung

Das HR+ Mammakarzinom stellt sich als die häufigste Form aller Mammakarzinome dar. Hierbei ist das HR+/HER2- MBC die häufigste Untergruppe der fortgeschrittenen Mammakarzinome. In unserem Kollektiv hatten alle Patientinnen ein HR+/HER2- MBC und davon waren ca. 77% sekundär metastasiert.

Laut der Literatur metastasiert das Mammakarzinom am häufigsten in den Knochen (85%), gefolgt von Leber und Lunge, jedoch selten im Hirn. Auch in unserer Studie konnten wir dies nachweisen. Die meisten Patientinnen (ca. 79%) metastasierten in den Knochen, gefolgt von Leber (49%), Lunge (43%) und Hirn (11%).

Trotz der inkurablen Erkrankung des metastasierten Mammakarzinoms beobachteten wir in unserer Studie neben dem Einsatz von CDK4/6 Inhibitoren auch die Verwendung der Chemotherapie oder einer endokrinen Monotherapie und konnten darunter erfreuliche Langzeitverläufe beobachten. Die Auswahl der Therapie erfolgte stets leitliniengerecht und je nach Verlauf der Erkrankung.

Die endokrine Therapie stellt zweifelsfrei die Grundlage der medikamentösen Therapie des HR+ Mammakarzinoms, insbesondere in der *1st line*, dar. Eine Bereicherung des therapeutischen Armamentariums im Bereich des HR+ Mammakarzinoms stellen zweifelsfrei die seit 2015 zugelassenen CDK4/6 Inhibitoren dar. In unserer Studie wurden alle Patientinnen während unseres Beobachtungszeitraums in der palliativen Situation mit einem CDK4/6 Inhibitor therapiert. Hierbei wurde bei einer deutlichen Mehrheit der Patientinnen der Wirkstoff Palbociclib verwendet. Alle Patientinnen haben während der CDK4/6 Inhibitor Therapie ebenfalls zusätzlich einen endokrinen Zusatzpartner erhalten. In unserer Studie wurde dafür am häufigsten Fulvestrant verwendet. Bei den ossär metastasierten Patientinnen wurde ebenfalls ein BMA zur Therapie hinzugefügt.

Ein besonderer Fokus in unserer Studie war die Analyse der Prognosevariablen PFS und OS. In der Literatur wird ein deutlich verbessertes und höheres PFS unter CDK4/6 Inhibitor Therapie im Vergleich zur endokrinen Monotherapie beschrieben. In unserem Kollektiv lag das mediane PFS bei 10 Monaten. Das längste PFS konnten wir bei den Patientinnen nachweisen, die einen CDK4/6 Inhibitor in der *1st line* erhalten haben. Hierbei betrug das mediane PFS 17 Monate. Aufgrund der inkurablen Erkrankung des MBC wird das mediane OS zwischen 2 und 3 Jahren in der Literatur angegeben. Jedoch zeigten viele Studien eine Verbesserung des OS mit einer Einnahme von CDK4/6 Inhibitoren im Vergleich zur endokrinen Monotherapie. Unabhängig von der Kombinationstherapie und Therapielinie betrug das mediane OS in unserer Studie 20 Monate, das 12-Monate OS 90,1% und das 24-Monate OS 54,7%. Vergleicht man unsere Ergebnisse dieser Prognosevariablen mit den Ergebnissen anderer Studien, sind noch viel positivere Ergebnisse zu beobachten.

Unsere Daten widerspiegeln das Patientenkollektiv der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf und zeigen eine deutliche Bereicherung der Therapie des HR+/HER2- MBC durch die Hinzunahme der CDK4/6 Inhibitoren. Durch diese Substanzgruppe kann nicht nur die Prognose der Patienten entscheidend verbessert werden, sondern auch die Lebensqualität erhalten werden durch die verhältnismäßig geringen Nebenwirkungsraten.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Sung, H., et al., *Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin. 2021. **71**(3):209-249.
2. Robert Koch Institut: *Krebs in Deutschland für 2019/2020*, 14. Ausgabe. 2023, Berlin. 78-81.
3. Colditz, GA., et al. *Priorities for the primary prevention of breast cancer*. CA Cancer J Clin. 2014. **64**:186–194.
4. Siegel, RL, et al. *Cancer Statistics, 2017*. CA Cancer J Clin. 2017.**67**:7–30.
5. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER): *Cancer Stats Facts: female breast cancer. SEER 22, 2017–2021, All Races, Females*. Zugriffsdatum: 10.06.2024. URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
6. Barnard, M., et al. *Established breast cancer risk factors and risk of intrinsic tumor subtypes*. Biochim Biophys Acta Rev Cancer. 2015. **1856**:73–85.
7. Hemminki, K., et al. *Attributable risks for familial breast cancer by proband status and morphology: a nationwide epidemiologic study from Sweden*. Int J Cancer. 2002. **100**:214–219.
8. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer *Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease*. Lancet. 2001. **358**:1389–1399.
9. Kast, K., et al., *Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer*. J Med Genet, 2016. **53**(7): p. 465-71.
10. Lühnen, J. et al. *Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation..* 2017. Zugriffsdatum: 15.02.2023. URL: <http://www.leitlinie-gesundheitsinformation.de/>.
11. Marjoribanks, J., et al. *Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women*. Cochrane Database Syst Rev. 2017. **1**(1):CD004143.
12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), *Menopause Full Guideline, Methods, evidence and recommendations*, Version 1.5, November 2015, Zugriffsdatum: 15.02.2023; URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261>
13. Rakha, E.A., et al. *An overview of assessment of prognostic and predictive factors in breast cancer needle core biopsy specimens*. J Clin Pathol, 2007. **60**(12): p. 1300-6.
14. Krekel, N.M., et al., *Intraoperative ultrasound guidance for palpable breast cancer excision (COBALT trial): a multicentre, randomised controlled trial*. Lancet Oncol, 2013. **14**(1): p. 48-54
15. Eggemann, H., et al., *Ultrasonography-guided breast-conserving surgery is superior to palpationguided surgery for palpable breast cancer*. Clin Breast Cancer, 2014. **14**(1): p. 40-5
16. Eggemann, H., et al., *Intraoperative Ultrasound in the Treatment of Breast Cancer. Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2013. **73**(10): p. 1028-1034
17. Vuong, D., et al. *Molecular classification of breast cancer*. Virchows Arch. 2014. **465**(1):1-14.
18. Makki, J., et al. *Diversity of breast carcinoma: Histological subtypes and clinical relevance*. Clin Med Insights Pathol. 2015. **8**(1):23- 31.

19. Nounou, MI., et al. *Breast cancer: Conventional diagnosis and treatment modalities and recent patents and technologies*. Breast Cancer Basic Clin Res. 2015. **9(Suppl. 2)**:17-34.
20. Harris, LN., et al. *Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer*. 2016. **34**:1134–1150.
21. Ziperstein, MJ., et al. *Evaluating breast cancer cell morphology as a predictor of invasive capacity*. Biophys J. 2016. **110**:621–625.
22. Stevanovic, A., et al. *Metastatic breast cancer*. Aust Fam Phys. 2006. **35**:309–311.
23. Henry, NL., et al. *Breast Cancer Histologic Subtypes Show Excess Familial Clustering*. Wiley Cancer. 2019. **125(18)**:3131-8.
24. Masood, S., et al. *Breast Cancer Subtypes: Morphologic and Biologic Characterization*. Womens Health. 2016. **12(1)**:103-19.
25. Akram, M., et al. *Awareness and current knowledge of breast cancer*. Biol Res. 2017. **50(1)**:33.
26. West, A., et al. *Division induced dynamics in non-Invasive and invasive breast cancer*. Biophys J. 2017. **112**:123–125.
27. Cowell, C. F. et al. *Progression from ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer. revisited*. Mol Oncol. 2013. **7(5)**:859-69.
28. Virnig, B.A., et al., *Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes*. J Natl Cancer Inst, 2010. **102(3)**: p. 170-8.
29. Shamliyan, T., et al., *Association between patient and tumor characteristics with clinical outcomes in women with ductal carcinoma in situ*. J Natl Cancer Inst Monogr, 2010. **2010(41)**: p. 121-9.
30. Tunon-de-Lara, C., et al., *Ductal carcinoma in situ of the breast in younger women: a subgroup of patients at high risk*. Eur J Surg Oncol, 2010. **36(12)**: p. 1165-71.
31. Perry, N., et al., *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*. Fourth edition-summary document. Ann Oncol, 2008. **19(4)**: p. 614-22
32. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF) *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms* [Version 4.4 – Juni 2021, AWMF-Registernummer: 032-045OL], Zugriffsdatum: 15.02.2023; URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>
33. Elston, C.W. and Ellis, I.O., *Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up*. Histopathology, 1991. **19(5)**: p. 403-10.
34. Perou, C.M., et al., *Molecular portraits of human breast tumours*. Nature, 2000. **406(6797)**: p. 747-52.
35. Sorlie, T., et al., *Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. **98(19)**: p. 10869-74.
36. Cheang, M.C., et al., *Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer*. J Natl Cancer Inst, 2009. **101(10)**: p. 736-50.
37. Hugh, J., et al., *Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial*. J Clin Oncol, 2009. **27(8)**: p. 1168-76
38. Prat, A., et al., *Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer*. J Clin Oncol, 2013. **31(2)**: p. 203-9.
39. Schettini, F., et al. *Hormone receptor/human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: where we are now and where we are going*. Cancer Treat Rev. 2016. **46**:20–26.

40. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). *AGO-Leitlinien, Kommission Mamma: Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome*. 2021; Zugriffsdatum 02.03.2023, URL: <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>.
41. Bertelsen, V., et al. *The mysterious ways of ErbB2/HER2 trafficking*. *Membranes*. 2014. **4**(3):424-446.
42. English, DP., et al. *HER2 expression beyond breast cancer: therapeutic implications for gynecologic malignancies*. *Mol Diagn Ther*. 2013. **17**:85-99.
43. Feng, Y., et al. *Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis*. *Genes Dis*. 2018. **5**(2):77-106.
44. Bilous, M., et al., *Current Perspectives on HER2 Testing: A Review of National Testing Guidelines*. *Mod Pathol* 2003. **16**(2):173–182.
45. Bauernfeind, I., et al., *Mammakarzinome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*, 17. Auflage, 2019, Tumorzentrum München, p. 107-8.
46. Shirman, Y., et al., *HER2-Low Breast Cancer: Current Landscape and Future Prospects*. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2023 Aug **14**(15):605-616.
47. Hunter KW, et al.: *Mechanisms of metastasis*. *Breast Cancer Res* **10**(Suppl 1): S2, 2008.
48. Talmadge JE, et al.: *AACR centennial series: the biology of cancer metastasis: historical perspective*. *Cancer Res*. 2010. **70**(14):5649-69.
49. Lipton A, et Al.: *The science and practice of bone health in oncology: managing bone loss and metastasis in patients with solid tumors*. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009, **7** (Suppl 7): S1-29. quiz S30
50. Page, K., et al.: *Next generation sequencing of circulating cell-free DNA for evaluating mutations and gene amplification in metastatic breast cancer*. *Clin Chem*, 2017. **63**(2): 532–541.
51. Lobbezoo, DJ., et al.: *Prognosis of metastatic breast cancer: are there differences between patients with de novo and recurrent metastatic breast cancer?* *Br J Cancer*. 2015. **112**(9):1445–51.
52. Dawood, S., et al. *Survival differences among women with de novo stage IV and relapsed breast cancer*. *Ann Oncol*. 2010. **21**(11):2169-2174.
53. Howlader, N., et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016*. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2019. Zugriffsdatum: 02.03.2023; URL: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2016/index.html.
54. Gong, Y., et al: *Impact of molecular subtypes on metastatic breast cancer patients: a SEER population-based study*. *Sci Rep*. 2017. **7**:45411.
55. Largillier, R., et al. *Prognostic factors in 1,038 women with metastatic breast cancer*. *Ann Oncol*. 2008. **19**(12):2012–9.
56. Kennecke, H., et al. *Metastatic behavior of breast cancer subtypes*. *J Clin Oncol*. 2010. **28**(20):3271–3277.
57. Dent, R., et al. *Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer*. *Breast Cancer Res Treat*. 2009. **115**(2):423–428.
58. Savci-Heijink, CD., et al. *A novel gene expression signature for bone metastasis in breast carcinomas*. *Breast Cancer Res Treat*. 2016. **156**(2):249–59.
59. Silberholz, J., et al. *Clinical benefit, toxicity and cost of metastatic breast cancer therapies: systematic review and meta-analysis*. *Breast Cancer Res Treat*. 2019. **176**(3):535–543.
60. Pagani O., et al. *International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured?* *J Natl Cancer Inst*. 2010. **102**(7):456-463.

61. Beslija, S., et al. *Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer* Ann Oncol. 2009. **20**(11):1771.
62. Gavilá, J., et al. *SEOM clinical guidelines in metastatic breast cancer 2015*. Clin. Transl. Oncol. 2015. **17**(12):946–955.
63. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). *AGO-Leitlinien, Kommission Mamma: Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome*. 2024; Zugriffdatum 21.05.2024, URL: <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>
64. Schettini, F., et al. *CDK 4/6 inhibitors as single agent in advanced solid tumors*. Front Oncol. 2018. **8**:608.
65. Sobhani, N., et al. *Updates on the CDK4/6 inhibitory strategy and combinations in breast cancer*. Cells. 2019. **8**(4):E321.
66. Schettini, F., et al. *Overall survival of CDK4/6-inhibitor-based treatments in clinically relevant subgroups of metastatic breast cancer: systematic review and meta-analysis*. J Natl Cancer Inst. 2020. **112**(11):1089–1097.
67. Hortobagyi, GN., et al. *Ribociclib as firstline therapy for HR-positive, advanced breast cancer*. N Engl J Med. 2016. **375**(18):1738–1748.
68. Finn, R.S., et al. *The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): A randomised phase 2 study*. Lancet. Oncol. 2015. **16**(1):25–35.
69. European Medicines Agency (EMA), *Ibrance®*, Summary of product characteristics. Juli 2021, Zugriffsdatum: 29.08.2022; URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_en.pdf
70. Rugo, HS., et al. *Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up*. Breast Cancer Res Treat. 2019. **174**(3):719–729.
71. Turner, NC., et al. *Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer*. N Engl J Med. 2018. **379**(20):1926–1936.
72. European Medicines Agency (EMA), *Kisqali®*, Summary of product characteristics. Juli 2022, Zugriffsdatum: 26.08.2022; URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_en.pdf
73. Slamon, D.J., 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**(24):2465–2472.
74. Slamon, D.J., et al. *Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer*. N Engl J Med. 2020. **382**(6):514–524.
75. 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**(7):904–915.
76. Im, S.A., et al. *Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer*. N Engl J Med. 2019. **381**(4):307–316.
77. Dickler, M.N., et al. *MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR⁺/HER2⁻ Metastatic Breast Cancer*. Clin. Cancer Res. 2017. **23**(17):5218–5224.
78. European Medicines Agency (EMA), *Vernezios®*, Summary of product characteristics. April 2022, Zugriffsdatum: 27.08.2022; URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_en.pdf

79. Sledge, G.W. Jr., et al. *MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy*. J Clin Oncol. 2017. **35**(25):2875-2884.
80. Goetz, M.P., et al. *MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer*. J Clin Oncol. 2017. **35**(32):3638-3646.
81. Burstein, H.J., et al. *Systemic therapy for estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer*. N Engl J Med. 2020. **383**(26):2557–70.
82. Rugo, H.S., et al. *Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline*. J Clin Oncol. 2016. **34**(25):3069–103.
83. Cardoso, F., et al. *4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)*. Ann Oncol. 2018. **29**(8):1634–57.
84. Harb, W.A., et al. *Management of patients with hormone receptor-positive breast cancer with visceral disease: challenges and treatment options*. Cancer Manag Res. 2015. **7**:37–46.
85. Harbeck, N., et al. *Breast cancer*. Nat Rev Dis Primers. 2019. **5**(1):66.
86. Hartkopf, A.D., et al. *Endocrine-Resistant Breast Cancer: Mechanisms and Treatment*. Breast Care (Basel). 2020. **15**(4):347-354.
87. Kieseritzky, K., et al. *Prämenopausales Mammakarzinom: Antihormonelle Therapie kombinieren*. Im Focus Onkologie. 2019. **22**(2):58-58.
88. Ciruelos, E., et al. *The therapeutic role of fulvestrant in the management of patients with hormone receptor-positive breast cancer*. Breast. 2014. **23**(3):201–208.
89. Rochefort, H., et al. *Mechanism of action of high affinity antiestrogens. An overview*. Am J Clin Oncol. 1991. **14S2**:1-4.
90. Taniguchi-Takizawa, T., et al. *Different substrate elimination rates of model drugs pH-dependently mediated by flavin-containing monooxygenases and cytochromes P450 in human liver microsomes*. Drug Metab Pharmacokinet. 2021. **40**:100412.
91. Farrar, M.C., et al. *Tamoxifen*. Treasure Island (FL): StatPearls. 2022. Zugriffsdatum: 05.09.2022. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532905/>
92. Lee W.L., et al. *The role of selective estrogen receptor modulators on breast cancer: from tamoxifen to raloxifene*. Taiwan J Obstet Gynecol. 2008. **47**(1):24-31.
93. Killackey, M.A., et al. *Endometrial adenocarcinoma in breast cancer patients receiving antiestrogens*. Cancer Treat. Rep. 1985. **69**,237–238.
94. Hu, R., et al. *Molecular mechanisms of tamoxifen-associated endometrial cancer*. Oncol. Lett. 2015, **9**, 1495–1501.
95. Lonning, P., et al. *Aromatase inhibition: clinical state of the art and questions that remain to be solved*. Endocr Relat Cancer. 2013. **20**: R183–R201.
96. Buzdar, A., et al. *An overview of the pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors anastrozole, letrozole, and exemestane*. Cancer. 2002. **95**: 2006–2016.
97. Smith, I.E., et al. *Aromatase inhibitors in breast cancer*. N Engl J Med. 2003. **348**(24):2431–42.
98. Fisher, S.A., et al. *A randomized double-blind comparison of the effects of clomiphene citrate and the aromatase inhibitor letrozole on ovulatory function in normal women*. Fertil Steril. 2002. **78**(2):280–285.
99. Dowsett, M., et al. *Hormonal effects of aromatase inhibitors: focus on premenopausal effects and interaction with tamoxifen*. J Steroid Biochem Mol Biol. 2003. **86**(3-5):255–263.
100. Pistelli, M., et al. *Aromatase inhibitors in premenopausal women with breast cancer: the state of the art and future prospects*. Curr Oncol. 2018. **25**(2):e168-e175.

101. Howell, A., et al. *Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment.* J Clin Oncol. 2002. **20**(16):3396–403.
102. Howell, A., et al. *Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial.* J Clin Oncol. 2004. **22**(9):1605–13.
103. Osborne, C.K., et al. *Fulvestrant: an oestrogen receptor antagonist with a novel mechanism of action.* Br. J. Cancer. 2004. **90**:S2-S6.
104. Wakeling, A.E., et al. *Similarities and distinctions in the mode of action of different classes of antioestrogens.* Endocr. Relat. Cancer. 2000. **7**:17-28.
105. European Medicines Agency (EMA), *Faslodex®*, Summary of product characteristics. January 2018, Zugriffsdatum: 07.09.2022; URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/faslodex-epar-product-information_en.pdf].
106. Osborne, C.K., et al. *Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer.* Annu Rev Med. 2011. **62**(1):233–47.
107. Patel H.K., et al. *Selective estrogen receptor modulators (SERMs) and selective estrogen receptor degraders (SERDs) in cancer treatment.* Pharmacol Ther. 2018 **186**:1–24.
108. Dodwell, D., et al. *Postmenopausal advanced breast cancer: options for therapy after tamoxifen and aromatase inhibitors.* Breast. 2006. **15**(5):584–94.
109. Fawell S.E., et al. *Inhibition of estrogen receptor-DNA binding by the “pure” antiestrogen ICI 164,384 appears to be mediated by impaired receptor dimerization.* Proc Natl Acad Sci USA. 1990. **87**(17):6883–7.
110. Baselga, J., et al. *Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer.* J Clin Oncol. 2009. **27**(16):2630–7.
111. Jeselsohn, R., et al.: *Emergence of constitutively active estrogen receptor- α mutations in pretreated advanced estrogen receptor-positive breast cancer.* Clin Cancer Res. 2014. **20**(7):1757-1767.
112. Razavi, P., et al.: *The genomic landscape of endocrine-resistant advanced breast cancers.* Cancer Cell. 2018. **34**(3):427-438.
113. Burstein, H.J., et al. *Systemic therapy for estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer.* N Engl J Med. 2020. **383**(26):2557-2570.
114. Toy, W., et al.: *ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer.* Nat Genet. 2013. **45**(12):1439-1445.
115. Bihani, T., et al.: *Elacestrant (RAD1901), a selective estrogen receptor degrader (SERD), has antitumor activity in multiple ER+ breast cancer patient-derived xenograft models.* Clin Cancer Res. 2017. **23**(16):4793-4804.
116. Wardell, S.E., et al.: *Evaluation of the pharmacological activities of RAD1901, a selective estrogen receptor degrader.* Endocr Relat Cancer. 2015. **22**(5):713-724.
117. Garner, F., et al.: *RAD1901: A novel, orally bioavailable selective estrogen receptor degrader that demonstrates antitumor activity in breast cancer xenograft models.* Anticancer Drugs. 2015. **26**(9):948-956.
118. Patel, H.K., et al.: *Elacestrant (RAD1901) exhibits anti-tumor activity in multiple ER+ breast cancer models resistant to CDK4/6 inhibitors.* Breast Cancer Res. 2019. **21**(1):146.

119. Menarini Group. *Stemline Therapeutics, a subsidiary of Menarini Group, receives U.S. FDA approval for ORSERDU™ (elacestrant) as the first and only treatment specifically indicated for patients with ESR1 mutations in ER+, HER2- advanced or metastatic breast cancer.* 2023. Zugriffsdatum: 10.06.2024, URL: <https://www.menarini.com/>
120. Stemline Therapeutics Inc. *ORSERDU™ (elacestrant) tablets, for oral use: US prescribing information.* 2023. Zugriffsdatum: 10.06.2024. URL: <https://www.fda.gov/>.
121. US FDA. *FDA approves elacestrant for ER-positive, HER2-negative, ESR1-mutated advanced or metastatic breast cancer.* 2023. Zugriffsdatum: 10.06.2024. URL: <https://www.fda.gov/>.
122. Bidard, F.C., et al. *Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) versus standard endocrine therapy for estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from the randomized phase III EMERALD trial.* J Clin Oncol. 2022. **40**(28):3246–3256.
123. US FDA Center for Drug Evaluation and Research. *Elacestrant: multi-discipline review.* 2021. Zugriffsdatum: 10.06.2024. URL: <https://www.fda.gov/>.
124. Millis, S.Z., et al. *Landscape of phosphatidylinositol-3-kinase pathway alterations across 19 784 diverse solid tumors.* JAMA Oncol. 2016. **2**(12):1565–1573.
125. Nitulescu, G.M., et al. *The Akt pathway in oncology therapy and beyond (Review)* Int J Oncol. 2018. **53**(6):2319–2331.
126. Andrikopoulou, A., et al. *The emerging role of capivasertib in breast cancer.* Breast. 2020. **63**:157-167.
127. Ribas, R., et al. *AKT antagonist AZD5363 influences estrogen receptor function in endocrine-resistant breast cancer and synergizes with fulvestrant (ICI182780) in vivo.* Mol Cancer Therapeut. 2015. **14**(9):2035–2048.
128. Turner, N., et al. *Capivasertib in Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer.* NEJM. 2023. **388**(22):2058–70.
129. European Medicines Agency (EMA), *Truqap®, Summary of opinion.* April 2024, Zugriffsdatum: 02.06.2024; URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-truqap_en.pdf
130. *Alpelisib for breast cancer.* Aust Prescr. 2022. **45**(3):95-96. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9218394/>
131. Rugo, H.S., et al. *Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer.* J Clin Oncol. 2022. **40**(29):3365-76.
132. Modi, S., et al. *Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer.* N Engl J Med. 2022. **387**(1):9-20.
133. Schneeweiss, A., et al. *Chemotherapy for metastatic breast cancer - an anachronism in the era of personalised and targeted oncological therapy?* Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2015. **75**(6), 574– 583.
134. Hernandez-Aya, L. F., et al. *Chemotherapy principles of managing stage IV breast cancer in the United States.* Chinese Clinical Oncology. 2016. **5**(3):13.
135. Kovtun, Y.V., et al. *Cell killing by antibody-drug conjugates.* Cancer Lett. 2007. **255**(2):232–240.
136. Mark, C., et al. *Antibody-Drug Conjugates in Breast Cancer: Current Status and Future Directions.* Int J Mol Sci. 2023. **24**(18):13726.
137. Verma, S., et al. *Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer.* N. Engl. J. Med. 2012. **367**(19):1783–1791.
138. FDA, *Kadcycla Safety and Efficacy.* 2019. Zugriffsdatum: 10.06.2024. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125427s1051bl.pdf

139. Hafeez, U., et al. *Antibody-Drug Conjugates for Cancer Therapy*. *Molecules*. 2020. **25**(20):4764.
140. Modi, S., et al. *Antitumor Activity and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Low-Expressing Advanced Breast Cancer: Results From a Phase Ib Study*. *J Clin Oncol*. 2020. **38**(17):1887-96.
141. Cortés, J., et al. *Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer*. *N Engl J Med*. 2022. **386**(12):1143-54.
142. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines: *Breast Cancer*. 2022. Zugriffsdatum: 10.06.2024.
URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
143. Mathijssen, R.H., et al: *Clinical pharmacokinetics and metabolism of irinotecan (CPT-11)*. *Clin Cancer Res*. 2001. **7**(8):2182-2194.
144. Bardia, A., et al. *Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer*. *N. Engl. J. Med*. 2021. **384**(16):1529–1541.
145. Wong, M.H. et al. *Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012. **15**(2):CD003474.
146. Lipton, A., et al., *Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials*. *Eur J Cancer*, 2012. **48**(16): p. 3082-92.
147. Ibrahim, M., et al., *Should de-escalation of bone-targeting agents be standard of care for patients with bone metastases from breast cancer? A systematic review and meta-analysis*. *Annals of Oncology*, 2015. **26**(11): p. 2205-2213.
148. Luo, Q., et al. *Is de-escalated bisphosphonates therapy a suitable alternative to standard dosing in malignant tumor patients with bone metastases: a systematic review and meta-analysis*. *Front Oncol*. 2019. **9**:774.
149. Hanley, D.A., et al. *Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes*. *Int J Clin Pract*. 2012. **66**(12):1139–1146.
150. Grötz, K., et al. *Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen*. AWMF online. 2012. **4**: p. 2012.
Zugriffsdatum: 12.09.2022. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/007-0911_S3_Antiresorptiva-assoziierte-Kiefernekrosen-AR-ONJ_2018-12-abgelaufen.pdf
151. European Medicines Agency (EMA), *Affinitor®*, *Summary of product characteristics*. June 2022, Zugriffsdatum: 12.09.2022; URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afinitor-epar-product-information_en.pdf
152. Baselga, J., et al. *Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer*. *N Engl J Med*. 2012. **366**(6):520–529.
153. European Medicines Agency (EMA), *Avastin®*, *Summary of product characteristics*. July 2022, Zugriffsdatum: 12.09.2022; URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_en.pdf.
154. Turner, N.C., et al. *Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer*. *New England Journal of Medicine*. 2018. **379**(20):1926-1936.
155. Fountzilias, E., et al. *Real-world clinical outcome and toxicity data and economic aspects in patients with advanced breast cancer treated with cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitors combined with endocrine therapy: the experience of the Hellenic Cooperative Oncology Group*. *ESMO Open*. 2020. **5**(4):e000774.
156. Price, G.L., et al. *Real world incidence and management of adverse events in patients with HR+, HER2- metastatic breast cancer receiving CDK4 and 6 inhibitors in a United States community setting*. *Curr Med Res Opin*. 2022. **38**(8):1319-1331.

157. Knudsen, E.S., et al. *Real-World Experience with CDK4/6 Inhibitors for Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer at a Single Cancer Center*. *Oncologist*. 2022. **27**(8):646-654.
158. Chen, M.T., et al. *Comparison of patterns and prognosis among distant metastatic breast cancer patients by age groups: a SEER population-based analysis*. *Sci Rep*. 2017. **7**(1):9254.
159. Schlesinger-Raab, Anne, et al. *Metastasiertes Mammakarzinom: Keine Lebensverlängerung seit 20 Jahren*. *Dtsch Arztebl*. 2005. **102**(40): A-2706 / B-2280 / C-2154.
160. A. Batra, S., et al. *Eligibility of real-world patients with metastatic breast cancer for clinical trials*. *The Breast*. 2020. **54**:171-178.
161. Perkins, C.I., et al. *Association between breast cancer laterality and tumor location, United States, 1994-1998*. *Cancer Causes Control*. 2004. **15**(7):637–645.
162. Ekbom, A., et al. *Epidemiologic correlates of breast cancer laterality (Sweden)*. *Cancer Causes Control*. 1994. **5**(6):510–516.
163. Cheng, S.A., et al. *Breast cancer laterality and molecular subtype likely share a common risk factor*. *Cancer Manag Res*. 2018. **10**:6549-6554.
164. Hurtz, H.J., et al. *TMK-Group (Tumour Registry Breast Cancer). Persistent impairments 3 years after (neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer: results from the MaTox project*. *Breast Cancer Res Treat*. 2017. **165**(3):721-731.
165. Rosen, P. P., *Rosen's breast pathology 2nd Edition*, Lippincott Williams & Wilkins. 2001.
166. Ellis, I.O., et al. *Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon: IARC Press. 2003. pp. 13–59.
167. Schröder, J., et al. *Treatment and pattern of bone metastases in 1094 patients with advanced breast cancer, Results from the prospective German Tumour Registry Breast Cancer cohort study*. *European Journal of Cancer*. 2017. **79**:139-148.
168. Dörfel, S., et al. *Adjuvant chemotherapeutic treatment of 1650 patients with early breast cancer in routine care in Germany: data from the prospective TMK cohort study*. *Breast Cancer*. 2018. **25**(3):275-283.
169. Teerenhovi, H., et al. *Real-World Clinical Outcomes in Biological Subgroups of Breast Cancer in the Hospital District of Southwest Finland*. *The Oncologist*. 2021 **26**(8):1372–e1380.
170. Law, J.W., et al. *Real-World Treatment Patterns and Clinical Effectiveness of Palbociclib Plus an Aromatase Inhibitor as First-Line Therapy in Advanced/Metastatic Breast Cancer: Analysis from the US Syapse Learning Health Network*. *Curr Oncol*. 2022. **29**(2):1047-1061.
171. Michel, A., et al. *Time interval between the diagnosis of breast cancer and brain metastases impacts prognosis after metastasis surgery*. *J Neurooncol*. 2022. **159**(1):53-63.
172. Lux, M.P., et al. *Therapy Landscape in Patients with Metastatic HER2-Positive Breast Cancer: Data from the PRAEGNANT Real-World Breast Cancer Registry*. *Cancers (Basel)*. 2018. **11**(1):10.
173. Lee, E.S., *Identifying the potential long-term survivors among breast cancer patients with distant metastasis*, *Original Articles breast tumors*. 2016. **27**(5):828-833.
174. Fietz, T., et al. *Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer – Results from the prospective German TMK cohort study*. *Breast*. 2017. **34**:122-130.
175. Weiner, C.M., et al. *Characteristics and follow-up of metastatic breast cancer in Ethiopia: A cohort study of 573 women*. *Breast*. 2018. **42**:23-30.

176. Xiao, W., et al. *Breast cancer subtypes and the risk of distant metastasis at initial diagnosis: a population-based study*. *Cancer Manag Res*. 2018. **10**:5329-5338.
177. Masuda, N., et al. *Palbociclib in combination with fulvestrant in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: PALOMA-3 subgroup analysis of Japanese patients*. *Int J Clin Oncol*. 2019. **24**(3):262-273.
178. Mukai, H., et al. *Palbociclib in combination with letrozole in patients with estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: PALOMA-2 subgroup analysis of Japanese patients*. *Int J Clin Oncol*. 2019. **24**(3):274-287.
179. Lewis, K., et al. *First-line treatment patterns in HR+/HER2- locally advanced or metastatic breast cancer in Europe*. *Ann Oncol*. 2020. **31** (suppl 4), pp. S371-S372
180. Schneeweiss, A., et al. *Initial experience with CDK4/6 inhibitor-based therapies compared to antihormone monotherapies in routine clinical use in patients with hormone receptor positive, HER2 negative breast cancer - Data from the PRAEGNANT research network for the first 2 years of drug availability in Germany*. *Breast*. 2020. **54**:88-95.
181. Basile, D., et al. *First- and second-line treatment strategies for hormone-receptor (HR)-positive HER2-negative metastatic breast cancer: A real-world study*. *Breast*. 2021. **57**:104-112.
182. Kurosky, S.K., et al. *Treatment Patterns and Outcomes of Patients With Metastatic ER(+)/HER-2(-) Breast Cancer: A Multicountry Retrospective Medical Record Review*. *Clin Breast Cancer*. 2018.**18**(4):e529-e538.
183. Hartkopf, A.D., et al. *Treatment landscape of advanced breast cancer patients with hormone receptor positive HER2 negative tumors - Data from the German PRAEGNANT breast cancer registry*. *Breast*. 2018. **37**:42
184. Twelves, C., et al. *Systemic treatment of hormone receptor positive, human epidermal growth factor 2 negative metastatic breast cancer: retrospective analysis from Leeds Cancer Centre*. *BMC Cancer*. 2020. **20**(1):53
185. Le Saux, O., et al. *Assessment of the efficacy of successive endocrine therapies in hormone receptor-positive and HER2-negative metastatic breast cancer: a real-life multicentre national study*. *Eur J Cancer*. 2019. **118**:131-141.
186. Jacquet, E., et al. *Endocrine therapy or chemotherapy as first-line therapy in hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer patients*. *Eur J Cancer*. 2018. **95**:93-101.
187. Lindman, H., et al. *Treatment patterns and outcomes of different subtypes of metastatic breast cancer patients in a Swedish real world setting with a focus on HER2-/HR+ subtype*. *Cancer Research*. 2019. Abstract P1-16-10.
188. Park, I.H., et al. *Effects of second and subsequent lines of chemotherapy for metastatic breast cancer*. *Clin Breast Cancer*. 2015. **15**(1):e55-62.
189. Andre, F., et al. *Breast cancer with synchronous metastases: trends in survival during a 14-year period*. *J Clin Oncol*. 2004. **22**(16):3302–3308.
190. Stopeck, A.T., et al., *Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(35): p. 5132-9.
191. Diel, I., et al. *Real-world use of denosumab and bisphosphonates in patients with solid tumours and bone metastases in Germany*. *Support Care Cancer*. 2020. **28**(11):5223–5233.
192. Miller, K., et al., *Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer*. *N Engl J Med*. 2007. **357**(26):2666-76.

193. Gray, R., et al., *Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer*. J Clin Oncol. 2009. **27**(30): p. 4966-72.
194. Robert, N.J., et al., *RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2–negative, locally recurrent or metastatic breast cancer*. Journal of Clinical Oncology. 2011. **29**(10):1252-1260.
195. Welt, A., et al., *Capecitabine and bevacizumab with or without vinorelbine in first-line treatment of HER2/neu-negative metastatic or locally advanced breast cancer: final efficacy and safety data of the randomised, open-label superiority phase 3 CARIN trial*. Breast Cancer Res Treat. 2016. **156**(1):97-107.
196. Lang, I., et al., *Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer: interim efficacy results of the randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 TURANDOT trial*. Lancet Oncol. 2013. **14**(2):125-33.
197. Engler, T., et al. *Implementation of CDK4/6 Inhibitors and its Influence on the Treatment Landscape of Advanced Breast Cancer Patients - Data from the Real-World Registry PRAEGNANT*. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2022. **82**(10):1055-1067.
198. Palleschi, M. et al. *Ki67 and PR in Patients Treated with CDK4/6 Inhibitors: A Real-World Experience*. Diagnostics (Basel). 2020. **10**(8):573.
199. Martin, J.M., et al. *Systemic Therapies Following Progression on First-line CDK4/6-inhibitor Treatment: Analysis of Real-world Data*. Oncologist. 2022. **27**(6):441-446.
200. Ge, I., et al. *Real-World Data Analysis of CDK4/6 Inhibitor Therapy-A Patient-Centric Single Center Study*. Cancers (Basel). 2024. **16**(9):1760.
201. Müller, C., et al. *CDK4/6 Inhibitors in Advanced HR+/HER2 - Breast Cancer: A Multicenter Real-World Data Analysis*. Breast Care (Basel). 2023. **18**(1):31-41.
202. Miron, A.I., et al. *Real-World Outcomes of CDK4/6 Inhibitors Treatment in Metastatic Breast Cancer in Romania*. Diagnostics (Basel). 2023. **13**(11):1938.
203. Boér, K., et al. *Characteristics and Treatment Patterns Among Patients Receiving Palbociclib for HR+/HER2- Advanced Breast Cancer: A Nationwide Real-World Experience*. Onco Targets Ther. 2021. **14**:3971-3981.
204. Llombart-Cussac, A., et al. *Fulvestrant-Palbociclib vs Letrozole-Palbociclib as Initial Therapy for Endocrine-Sensitive, Hormone Receptor–Positive, ERBB2-Negative Advanced Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Oncol. 2021. **7**(12):1791–1799.
205. Douganiotis, G., et al. *Prognostic Significance of Low HER2 Expression in Patients With Metastatic Hormone Receptor-positive Breast Cancer Treated With First Line CDK4/6 Inhibitors: A Greek Multicenter Real-world Data Analysis*. Cancer Diagn Progn. 2022. **2**(5):585-591.
206. Sun, J., et al. *Real-world benefit of combination palbociclib and endocrine therapy for metastatic breast cancer and correlation with neutropenia*. Cancer Med. 2021. **10**(21):7665-7672.
207. West, M., et al. *Real-world analysis of disease progression after CDK 4/6 inhibitor (CDKi) therapy in patients with hormone receptor positive (HR+)/HER2- metastatic breast cancer (MBC)*. Journal of Clinical Oncology. 2021. **39**(15):e13030-e13030.
208. DeMichele, A., et al *Comparative effectiveness of first-line palbociclib plus letrozole versus letrozole alone for HR+/HER2–metastatic breast cancer in US real-world clinical practice*. Breast Cancer Res 2021. **23**:37.
209. Rugo, H.S., et al. *Real-world study of overall survival with palbociclib plus aromatase inhibitor in HR+/HER2– metastatic breast cancer*. NPJ Breast Cancer 2022. **8**:114

210. Ha, M.J., et al. *Palbociclib plus endocrine therapy significantly enhances overall survival of HR+/HER2- metastatic breast cancer patients compared to endocrine therapy alone in the second-line setting: A large institutional study*. Int J Cancer. 2022. **150**:2025–2037
211. Sonke, G.S., et al. *Primary outcome analysis of the phase 3 SONIA trial (BOOG 2017–03) on selecting the optimal position of cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors for patients with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2 – advanced breast cancer (ABC)*. J Clin Oncol 2023. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA1000
212. ClinicalTrials.gov. *Endocrine Therapy Plus CDK4/6 in First or Second Line for Hormone (SONIA) Receptor Positive Advanced Breast Cancer*. 2023. Zugriff am 03.08.2024, URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03425838>
213. Carola, E., et al. *First-line systemic treatment with palbociclib in women aged ≥ 70 years presenting with hormone receptor- positive advanced breast cancer: Results from the PALOMAGE program*. J Clin Oncol. 2023.
214. Rugo, H.S., et al. *Palbociclib plus endocrine therapy in older women with HR+/HER2- advanced breast cancer: a pooled analysis of randomised PALOMA clinical studies*. Eur J Cancer. 2018. **101**:123– 133.
215. El Badri, S., et al. *Palbociclib in combination with aromatase inhibitors in patients ≥ 75 years with oestrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2 negative advanced breast cancer: A real-world multicentre UK study*. Breast. 2021. **60**: 199– 205.
216. Mycock, K., et al. *Real-world treatment of patients with palbociclib for HR+/HER2-advanced/metastatic breast cancer: the Europe IRIS study*. Future Oncology. 2021. **18**(3): 349-362.
217. Rugo, H.S., et al. *Prognostic Factors for Overall Survival in Patients with Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: Analyses From PALOMA-3*. Oncologist. 2021. **26**(8):e1339-e1346.
218. Seki, H., et al. *Efficacy and safety of palbociclib and fulvestrant in japanese patients with ER+/HER2- advanced/metastatic breast cancer*. 2019. **33**(6):2037-2044.
219. Palumbo, R., et al. *Patterns of treatment and outcome of palbociclib plus endocrine therapy in hormone receptor-positive/HER2 receptor-negative metastatic breast cancer: a real-world multicentre Italian study*. Therapeutic Advances in Medical Oncology. 2021. **13**:1758835920987651.
220. Fu, F., et al. *The Impact of Real-World Alternative Dosing Strategies of Palbociclib on Progression-Free Survival in Patients with Metastatic Breast Cancer*. Curr. Oncol. 2022. **29**(3):1761–1772.
221. Varella, L., et al. *Real-world clinical outcomes and toxicity in metastatic breast cancer patients treated with palbociclib and endocrine therapy*. Breast Cancer Research and Treatment. 2019. **176**(4).
222. Borges, F.C., et al. *Real-world effectiveness of palbociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer: Results from a population-based cohort study*. The Breast. 2022. **62**:135-143.
223. Albanell, J. et al. *Randomized phase II study of fulvestrant plus palbociclib or placebo in endocrine-sensitive, hormone receptor-positive/HER2-advanced breast cancer: GEICAM/2014–12 (FLIPPER)*. European Journal of Cancer, **61**:26 – 37.
224. Taylor-Stokes, G., et al. *Treatment patterns and clinical outcomes among patients receiving palbociclib in combination with an aromatase inhibitor or fulvestrant for HR+/ HER2-negative advanced/metastatic breast cancer in real-world settings in the US: Results from the IRIS study*. Breast. 2019. **43**:22-27.

225. Brufsky, A., et al. *Real-world effectiveness of palbociclib plus letrozole vs letrozole alone for metastatic breast cancer with lung/liver metastases: Flatiron database analysis.* *Cancer Res.* 2022. **2**:865292.
226. DeMichele, A., et al. *Overall survival for first-line palbociclib plus letrozole vs letrozole alone for HR+/HER2- metastatic breast cancer patients in US real-world clinical practice.* 2020. *Cancer Research.* **80**:1-19.
227. Takahashi, M., et al. *Palbociclib-letrozole as first-line treatment for advanced breast cancer: Updated results from a Japanese phase 2 study.* *Cancer Med.* 2020. **9**(14): 4929– 4940.
228. Dawood, S., et al. *Trends in survival over the past two decades among white and black patients with newly diagnosed stage IV breast cancer.* *J Clin Oncol.* 2008. **26**(30):4891–4898.
229. Giordano, S.H., et al. *Is breast cancer survival improving?* *Cancer.* 2004. **100**(1):44–52.
230. Goyal, R.K., et al. *Overall survival associated with CDK4/6 inhibitors in patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer in the United States: A SEER-Medicare population-based study.* *Cancer.* 2023. **129**:1051–1063.
231. DeMichele, A., et al. *Comparative effectiveness of first-line palbociclib plus letrozole versus letrozole alone for HR+/HER2- metastatic breast cancer in US real-world clinical practice.* *Breast Cancer Res.* 2021. **23**:37.
232. Rath, S., et al. *Efficacy and safety of palbociclib and ribociclib in patients with estrogen and/or progesterone receptor positive, HER2 receptor negative metastatic breast cancer in routine clinical practice.* *PLoS ONE.* 2021. **16**(7): e0253722.
233. Cristofanilli, M., et al. *Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial.* *Lancet Oncol.* 2016. **17**(4): 425–439.
234. Finn, R.S., et al. *Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2- ABC): Analyses from PALOMA-2.* *Journal of Clinical Oncology.* 2022. **40**:17.
235. Slamon, D. J., et al. *Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) ± ribociclib (RIB).* *Journal of Clinical Oncology.* 2021. **39**(15):1001-1001.
236. 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.* *Breast Cancer Res.* 2023. **25**(1):103.
237. Xi, J., et al. *Retrospective analysis of treatment patterns and effectiveness of palbociclib and subsequent regimens in metastatic breast cancer.* *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* 2019. **17**(2):141–147.
238. Li, Y., et al. *A multicenter analysis of treatment patterns and clinical outcomes of subsequent therapies after progression on palbociclib in HR+/HER2- metastatic breast cancer.* *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2021. **13**:17588359211022890.
239. Prinic, N., et al. *Predictors of systemic therapy sequences following a CDK 4/6 inhibitor-based regimen in post-menopausal women with hormone receptor positive, HEGFR-2 negative metastatic breast cancer.* *Curr. Med. Res. Opin.* 2019. **35**(1):73–80.

240. Asghar, U, et al. *The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy*. Nat Rev Drug Discov. 2015. **14**(2):130–146.
241. Martin, M., et al. *Overall survival with palbociclib plus endocrine therapy versus capecitabine in postmenopausal patients with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer in the PEARL study*. Eur J Cancer. 2022. **168**:12–24.
242. Lee, S., et al. *Patient-Reported Outcomes of Palbociclib Plus Exemestane with GnRH Agonist versus Capecitabine in Premenopausal Women with Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: A Prospective, Open-Label, Randomized Phase II Trial (KCSG-BR 15– 10)*. Cancers (Basel). 2020. **12**:3265.
243. Finn, R.S., et al. *Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer*. N Engl J Med. 2016. **375**(20):1925–1936.
244. Infante, J., et al. *A phase I study of the cyclindependent kinase 4/6 inhibitor ribociclib (LEE011) in patients with advanced solid tumors and lymphomas*. Clin Cancer Res. 2016. **22**(23):5696–5705.
245. DeMichele, A., et al. *CDK4/6 inhibitor palbociclib (PD0332991) in Rb+ advanced breast cancer: phase II activity, safety, and predictive biomarker assessment*. Clin Cancer Res. 2015. **21**(5):995–1001.
246. Kikuchi, M., et al. *Analysis of the selection of CDK4/6 inhibitors based on experience using palbociclib*. Biomed Rep. 2019. **11**(6):253–256.
247. Low, J.L., et al. *Real-world outcomes from use of CDK4/6 inhibitors in the management of advanced/metastatic breast cancer in Asia*. Ther Adv Med Oncol. 2022. **14**:17588359221139678.