

MASTERARBEIT | MASTER'S THESIS

Titel | Title

Struktur und Wirkung von SERMs und SERDs bei Brustkrebs und Präklinik

verfasst von | submitted by

Shorena Chachanidze

angestrebter akademischer Grad | in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Magister der Pharmazie (Mag.pharm)

Wien | Vienna, 2025

Studienkennzahl lt. Studienblatt |
Degree programme code as it appears on the
student record sheet:

UA 996 066 605

Studienrichtung lt. Studienblatt | Degree pro-
gramme as it appears on the student record
sheet:

Studium für die Gleichwertigkeit Masterstudium
Pharmazie

Betreut von | Supervisor:

Assoz. Prof. Mag. Dr. Verena Pichler

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich herzlich bei Dr. Verena Pichler für die exzellente Betreuung meiner Masterarbeit bedanken. Die fachliche Unterstützung, die wertvollen Anregungen und konstruktive Kritik haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Besonders danken möchte ich meinem Team bei Löwen-Apotheke für großzügige Unterstützung während des Schreibens. Die flexible Arbeitsgestaltung und das entgegengebrachte Vertrauen ermöglichten mir, Beruf und akademische Abschlussarbeit erfolgreich zu vereinbaren.

Ich möchte mich von ganzem Herzen bei meiner Familie und meinen Freunden für ihre bedingungslose Unterstützung und Motivation bedanken.

Darüber hinaus danke ich allen, die mich auf unterschiedliche Weise begleitet haben – sei es durch anregende Gespräche, praktische Hilfe oder einfach ihr Verständnis in stressigen Zeiten.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERMs), insbesondere triphenylethylen-, benzothiopen-, benzopyran-basierte SERMs und selektive Östrogenrezeptor-Degrader (SERDs), bezüglich ihrer Wirkmechanismen, Anwendungsgebiete und aktuellen Forschungserkenntnisse dargestellt. Ziel der Arbeit ist es, einen umfassenden Überblick über die pharmakologischen Eigenschaften sowie Vor- und Nachteile der unterschiedlichen Substanzen zu schildern. Gleichzeitig müssen Limitationen der Arbeit reflektiert werden. Dazu zählen die teilweise eingeschränkte Verfügbarkeit klinisch validierter Vergleichsdaten zwischen den verschiedenen Wirkstoffgenerationen sowie die Tatsache, dass viele innovative Wirkstoffe bislang vorwiegend in präklinischen oder klinischen Studien untersucht werden. Die Vergleichbarkeit von Wirksamkeits- und Nebenwirkungsprofilen bleibt daher begrenzt und erfordert die weitere Validierung.

Die Ergebnisse liefern ein wertvolles Erkenntnis, dass SERMs und SERDs eine wichtige Rolle in der Behandlung von Brustkrebs spielen. Während SERMs in der Praxis etabliert sind und durch ihre selektive Wirkung auf Östrogenrezeptoren bestimmte Nebenwirkungen minimieren, bieten SERDs durch den gezielten Abbau der Rezeptoren neue therapeutische Möglichkeiten, insbesondere bei therapieresistenten Fällen.

Die Arbeit gliedert sich in eine Einleitung mit Beleuchtung der Problemstellung, die Zielsetzung, anschließend werden die Grundlagen der SERMs und SERDs dargestellt, inklusive struktureller und pharmakologischer Besonderheiten sowie deren (Prä-)klinischer Studien und Resultate. Im Abschluss werden die wichtigsten Erkenntnisse der Arbeit zusammengeführt.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung.....	1
Ziel.....	4
Methodik der Literaturrecherche.....	5
Selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERMs).....	6
Triphenylethylen-basierte SERMs.....	10
Benzothiophen-basierte SERMs.....	16
Benzopyran-basierte SERMs.....	17
Selektive Östrogenrezeptor-Degrader (SERDs).....	19
Fazit.....	32
Abkürzungsverzeichnis.....	34
Literaturverzeichnis.....	37

Struktur und Wirkung von SERMs und SERDs bei Brustkrebs und Präklinik

Einleitung

Brustkrebs zählt zu den häufigsten Krebserkrankungen bei Frauen und stellt eine Haupttodesursache dar. Jährlich treten etwa 2,3 Millionen (WHO) Neuerkrankungen auf, verbunden mit schweren gesundheitlichen, psychologischen und sozialen Belastungen für die Betroffenen und deren Familien. Hormonrezeptorpositiver (HR+) Brustkrebs macht etwa 70-80% der Fälle aus und ist eng mit der Östrogen-Signalisierung verknüpft. Insbesondere der Östrogenrezeptor-alpha (ER α) spielt bei der Tumorentwicklung und Proliferation eine entscheidende Rolle, was ihn zu einem zentralen Ansatzpunkt für therapeutische Maßnahmen macht.

Die Behandlung von HR+-Brustkrebs hat in den letzten Jahrzehnten bedeutende Fortschritte durch die Einführung von selektiven Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERMs) wie Tamoxifen und selektiven Östrogenrezeptor-Degradern (SERDs) wie Fulvestrant erzielt. Während SERMs durch spezifische Wechselwirkungen je nach Gewebe agonistische oder antagonistische Effekte entfalten, zeigen SERDs ausschließlich antagonistische Wirkungen und fördern den Abbau von Östrogenrezeptoren (ER). Dennoch besteht weiterhin die Herausforderung, Therapieerfolge langfristig zu sichern, da Resistenzmechanismen wie Mutationen in der Ligandenbindungsdomäne (LBD) des ER (z.B. Y537S und D538G) die Wirksamkeit dieser Therapieansätze einschränken können.

ER sind zentrale Regulatoren der Genexpression und spielen eine entscheidende Rolle in der Biologie des Brustkrebses. Sie gehören zur Familie der Kernrezeptoren und bestehen aus zwei Hauptsubtypen, ER α und ER β , die durch das Steroidhormon Östrogen aktiviert werden. Nach Aktivierung verlagern diese Rezeptoren in den Zellkern, wo sie an spezifische DNA-Sequenzen binden und die Transkription zahlreicher Gene modulieren. Die dominierende Rolle von ER α bei Brustkrebs ist gut dokumentiert und wird in etwa 70% der HR+-Brustkrebsfälle beobachtet. Seine Aktivierung führt zu verstärkter Zellproliferation und Tumorwachstum, deshalb gilt es als zentraler Angriffspunkt für therapeutische Strategien wie SERMs und SERDs (1)(2).

Die biochemischen Eigenschaften und die Gewebeverteilung der beiden Subtypen ER α und ER β unterscheiden sich signifikant. ER α ist hauptsächlich in Geweben wie Brustdrüse, Uterus, Ovarien, Leber und Fettgewebe vorhanden und spielt eine

Schlüsselrolle in der Pathophysiologie des HR+-Brustkrebses. Im Gegensatz dazu ist der ER β in Geweben wie Prostata, Blase, Dickdarm und Immunsystem zu finden. Der Beta-Subtyp scheint einen stärkeren Einfluss auf das Zentralnerven- und Immunsystem zu haben und wirkt generell der ER α -vermittelten Zellproliferation in Geweben wie Brust und Uterus entgegen (3). Diese funktionellen Unterschiede verdeutlichen die Notwendigkeit gezielter therapeutischer Ansätze, insbesondere da ER α in der Brustkrebsentwicklung eine treibende Kraft darstellt. Die Signalübertragung von ER erfolgt über zwei grundlegenden Mechanismen: genomische und nicht-genomische Signalwege. Die genomischen Signalwege beinhalten die direkte DNA-Bindung der Rezeptoren, gefolgt von einer transkriptionellen Regulation spezifischer Gene. Dagegen vermitteln nicht-genomische Signalwege schnelle zelluläre Anpassungen durch Aktivierung von Proteinkinase-Kaskaden wie PI3K/Akt oder MAPK. Diese dualen Mechanismen verleihen den Östrogenrezeptoren eine breite physiologische Wirkung, insbesondere auf der Ebene der Zellproliferation und Differenzierung (1). Die gleichzeitige Aktivierung beider Wege stellt jedoch eine therapeutische Herausforderung dar, da unterschiedliche Funktionen der Rezeptoren strategisch adressiert werden müssen, um eine vollständige Hemmung zu erreichen. Besonders bei HR+ Tumorzellen trägt die Komplexität dieser Signalwege oft zur Tumorprogression und Therapieversagen bei.

Die hohe ER α -Expression korreliert mit aggressiver Tumorprogression und erhöhter Metastasenbildung und macht sie zu einem kritischen therapeutischen Ziel (4,5). Zielgerichtete Therapien wie SERMs und SERDs hemmen die ER α -vermittelte Proliferation. Allerdings sind Mutationen wie Y537S und D538G in der LBD von ER α ein großes Problem, da sie die Rezeptoraktivität unabhängig von einer Ligandenbindung steigern und zu einem resistenten Tumor-Phänotyp führen. Die Kombination von ER-zielgerichteten Therapien mit Inhibitoren anderer Signalwege wird intensiv erforscht, um Resistenzmechanismen zu überwinden (2).

Die Struktur von ER umfasst drei Hauptdomänen: eine N-terminale Transaktivierungsdomäne, eine zentrale DNA-Bindungsdomäne und eine C-terminale LBD. Besonders die LBD ist anfällig für Mutationen, die die Rezeptorfunktion und die Wirksamkeit von Antiöstrogenen wie Fulvestrant beeinträchtigen können. Hot-Spot-Mutationen wie Y537S und D538G erhöhen die Stabilität aktiver Rezeptorkonformationen und verringern oft die Bindungsaffinität von Therapeutika (5,6). Strukturanalysen dieser Mutationen haben gezeigt, dass sie gezielte Modifikationen an Therapeutika erfordern, um die Rezeptor-Antagonisierung zu verbessern. Zukünftige Forschungen sollten sich darauf konzentrieren, innovative Moleküle zu entwickeln, die spezifisch durch Resistenzen induzierten strukturellen Veränderungen der ER α -LBD adressieren können.

Die Funktion von ER wird stark durch ihre Wechselwirkungen mit Co-Regulatorproteinen beeinflusst. Während der Bindung von Östrogen die Rekrutierung von Coaktivatoren wie p300 fördert, rekrutieren Antiöstrogene SERMs und SERDs Corepressoren wie SMRT (Silencing Mediator of Retinoid and Thyroid Hormone Receptors) und NCoR (Nuclear Receptor Corepressor). Diese Wechselwirkungen modulieren die Genexpression und bestimmen letztlich die biologischen und therapeutischen Effekte der Rezeptoren (1,8). Dabei zeigen SERMs und SERDs unterschiedliche Mechanismen: Während SERMs die ER-Funktion selektiv modulieren, führen SERDs zu einem vollständigen Abbau der Rezeptoren, wodurch eine weitere Signalübertragung unterbunden wird. Mutationen, die die Coaktivator/Corepressor-Dynamik stören, können jedoch die Therapie signifikant beeinträchtigen, was weitere Forschung zur Optimierung der Antiöstrogene erforderlich macht.

Allelische Varianten und epigenetische Modifikationen können die ER-Funktion erheblich beeinflussen. Der Verlust von NR2F2-Kopienzahl sowie Mutationen innerhalb der LBD sind wichtige Mechanismen, die die Resistenz gegenüber endokrinen Therapien fördern (5). Auch epigenetische Prozesse wie DNA-Methylierung und Histon-Acetylierung modulieren die ER α -Expression und könnten durch gezielte pharmakologische Interventionen rückgängig gemacht werden, um die Empfindlichkeit gegenüber SERMs und SERDs zu erhöhen (5). Präklinische Studien, die diese epigenetischen Modifikationen untersuchen, können neue therapeutische Perspektiven eröffnen, insbesondere für resistente Brustkrebsformen.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Wechselwirkung von ER α mit alternativen Signalwegen, welche zu Zellwachstum und Tumorpheriferation führen und eine wichtige Rolle bei der endokrinen Resistenz bei Brustkrebs spielen. Der PI3K/AKT/mTOR-Signalweg ist häufig in HR+-Brustkrebszellen aktiviert und interagiert mit ER α , um Zellproliferation und Überleben zu fördern. Ebenso trägt die Aktivierung des MAP-Kinase-Wegs zu pro-proliferativen Effekten bei, indem die Wachstumsfaktoren und andere tumorunterstützende Gene reguliert werden. Bisherige Forschungsergebnisse zeigen, dass eine alleinige Hemmung von ER α häufig nicht ausreicht, um die Tumorpheriferation effektiv zu stoppen. Daher werden derzeit kombinatorische Ansätze untersucht, die sowohl ER α als auch alternative Signalwege wie PI3K oder mTOR gleichzeitig hemmen. Solche Strategien könnten Therapieergebnisse beim HR+-Brustkrebs erheblich verbessern (1,9).

Insgesamt verdeutlichen diese Erkenntnisse die zentrale Rolle von ER α in der Entstehung und Progression des HR+-Brustkrebses. Sie zeigen auch auf, dass eine Kombination aus molekularer Analyse, zielgerichteten Therapien und personalisierten Ansätzen erforderlich ist, um die Behandlungsergebnisse zu optimieren. Resistenzen gegenüber bestehenden Therapien bleiben jedoch eine Herausforderung.

Ziel

Diese Masterarbeit zeigt eine Übersicht von SERMs und SERDs, charakterisiert die strukturellen und molekularen Eigenschaften sowie die Wirkungsmechanismen in der Prävention und Therapie von Brustkrebs. Es wird analysiert, welche Fortschritte in ihrer präklinischen und klinischen Entwicklung erzielt wurden und wie innovative Wirkstoffe zur Überwindung von Grenzen der Therapie, einschließlich Resistenzmechanismen, beitragen können. Im Fokus stehen sowohl die pharmakokinetischen Profile und Sicherheitsaspekte neuer Substanzen als auch deren klinische Relevanz. Darüber hinaus wird geprüft, wie Kombinationstherapien mit anderen Wirkstoffklassen, wie CDK4/6- oder PI3K-Inhibitoren, eine verbesserte Therapieeffizienz ermöglichen können.

Methodik der Literaturrecherche

Die Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken Google Scholar, PubMed, PubChem, ClinicalTrials.gov und Google Chrome unter Verwendung der Suchbegriffe: SERM, SERD, Breast Cancer, Tamoxifene, Afimoxifene, Endoxifene, Droloxifene, Idoxifene, Arzoxifene, Nafoxidine, Pipendoxifene, Miproxifene, Raloxifene, Boroxifene, Trioxifene, Panomifene, Acolbifene, EM-800, Arzoxifene, Zindoxifene, Amcenestrant, Brilanestrant, Bexirestrant, Borestrant, Camizestrant, Elacestrant, Etacstil, Fulvestrant, Giredestrant, Imlunestrant, Rintodestrant, Taragarestrant, new oral SERDs, Clinical Trials for SERDs, ER+, HER2-, CDK4/6-Inhibitor, ER+ Brustkrebs, Mammakarzinom dazu Kombinationen dieser Begriffe verwendet. Die Ergebnisse wurden nach Relevanz, Publikationsdatum (der letzten 10 Jahre bei SERDs), Verfügbarkeit des Volltexts und Sprache (Deutsch und Englisch) eingegrenzt. Für die Übersetzung von fremdsprachigen Quellen und Fachbegriffen wurden die Online-Tools Google Translate und Deepl genutzt und anschließend mit dem Originaltext abgeglichen. Zur Erstellung der Referenzen wurde Mendeley verwendet.

Übersicht und Diskussion

Selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERMs)

Die gezielte Modulation der ER durch SERMs repräsentiert einen wesentlichen Ansatz in der Behandlung von HR+-Brustkrebserkrankungen. Durch das Verständnis ihrer molekularen Strukturen, Wirkungsmechanismen und therapeutischen Anwendungen wird die Grundlage für innovative Behandlungsstrategien gelegt, die sowohl die Wirksamkeit als auch das Sicherheitsprofil optimieren können. Die nachfolgenden Abschnitte beleuchten die spezifischen Eigenschaften dieser therapeutischen Ansätze, deren aktuelle Anwendungen sowie die Herausforderungen und Limitationen, die bei der Therapie auftreten. Dies wird durch eine vergleichende Analyse verdeutlicht, die SERMs in den größeren Kontext der endokrinen Therapie integriert und ihre Rolle im Gesamtbild der Brustkrebsbehandlung herausstellt.

Die SERMs stellen eine Klasse synthetischer nichtsteroidaler Moleküle dar, die durch ihre vielseitige Wirkungsweise in unterschiedlichen Zielgeweben entweder als Agonisten oder Antagonisten des ER fungieren. Ihre Wirkung wird durch die spezifische Bindung an die LBD von ER vermittelt, wobei durch diese Bindung verschiedene funktionelle Konformationen des Rezeptors induziert werden, die sowohl die Rekrutierung von Coaktivatoren als auch von Corepressoren regulieren. Diese Fähigkeit, je nach Gewebe unterschiedliche Effekte hervorzurufen, ist ein entscheidender Mechanismus, der die therapeutische Selektivität von SERMs ermöglicht (7,10).

Ein zentraler Aspekt der Wirkung von SERMs ist ihre duale Funktionalität (Abbildung 1), die es ihnen erlaubt, in bestimmten Geweben die Aktivität von ER zu hemmen, während sie in anderen Geweben agonistische Effekte hervorrufen. Diese gewebespezifische Modulation beruht auf der Regulierung von Proteinkonformationen, welche die Rekrutierung und Bindung von Co-Regulatoren beeinflussen. Dadurch können SERMs wie Tamoxifen die proliferative Wirkung von ER im Brustgewebe blockieren und gleichzeitig in anderen Geweben, beispielsweise im Knochen, positive Effekte ausüben, wie die Förderung der Knochendichte (7).

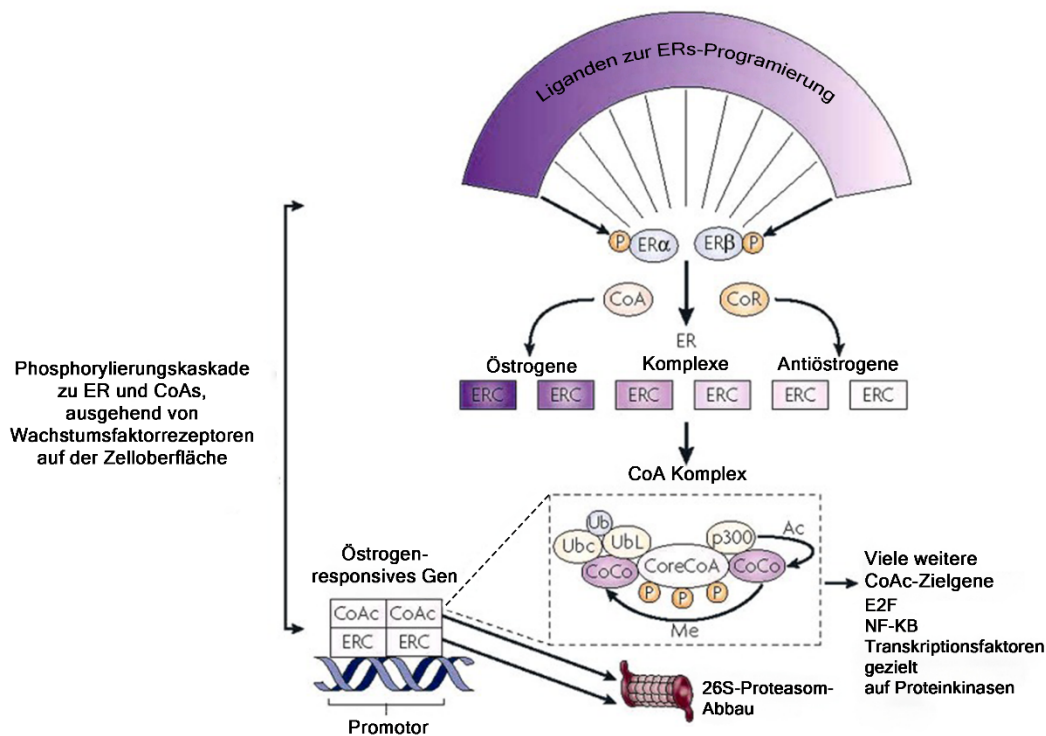
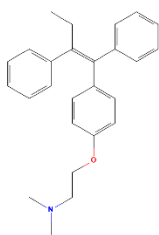


Abbildung 1: Schematische Darstellung von SERM-Wirkmechanismus. Die Wirkung von SERMs in einem Zielgewebe wird maßgeblich durch molekulare Netzwerke beeinflusst. Die spezifische Form der Liganden, die an die ERα und ERβ binden, bestimmt, ob der entstehende Komplex ein östrogenes oder antiöstrogenes Signal aussendet. Der Kontext des ER-Komplexes (ERC) spielt ebenfalls eine entscheidende Rolle. Die Anzahl der vorhandenen CoR (Corepressor) oder CoA (Coaktivator) kann die Antwort modulieren. Einfach gesagt, könnte eine Stelle mit wenigen CoAs oder hohen CoR-Werten eine dominierende antiöstrogene Wirkung haben. Allerdings ist die Expression der östrogenen Wirkung nicht nur die einfache Bindung des Rezeptorkomplexes an den Promotor eines östrogen-responsiven Gens, sondern ein dynamischer Prozess des Aufbaus und Abbaus von CoA-Komplexen (11). Ein zentraler CoA, wie der Steroidrezeptor-Coaktivator-3 (SRC3), sowie der ERC werden durch Phosphorylierungskaskaden beeinflusst, die Zielstellen auf beiden Komplexen phosphorylieren. Dieser Kern-CoA bildet dann einen aktivierten Multiproteinkomplex, der spezifische Co-Coaktivatoren (CoCo) enthält, darunter p300. Jeder dieser CoCos besitzt eine spezifische enzymatische Aktivität, die später aktiviert wird. Der CoA-Komplex bindet an den ERC am Promotor des östrogen-responsiven Gens, um die Transkription zu aktivieren. Anschließend führen die CoCo-Proteine Methylierung oder Acetylierung durch, um die Dissoziation des Komplexes zu fördern. Zugleich zielt die Ubiquitinierung durch das gebundene Ubiquitin-konjugierende Enzym auf die Zerstörung von Proteinen des Komplexes durch die Ubiquitin-Ligase über das 26S-Proteasom. Auch die ERs selbst werden ubiquitiniert und im 26s-Proteasom abgebaut. Somit findet ein geregelter Zyklus aus Aufbau, Aktivierung und Abbau statt, der auf dem vorprogrammierten ERC basiert (11). Allerdings wirkt der CoA insbesondere SRC-3 ubiquitär und kann den Liganden-gesteuerten Auslöser durch die modifizierenden Gene weiter beeinflussen oder verstärken. Diese Gene können die stimulierende Antwort des ERC in einem Gewebe verfestigen und steigern. Folglich ist das Zielgewebe so programmiert, dass es eine Bandbreite an Reaktionen zwischen voller östrogene und antiöstrogene Wirkung zeigt, abhängig von der Form des Liganden und der Komplexität des gewebe modulierenden Netzwerks (10). Die Abbildung ist adaptiert von Maximov et al. (7).

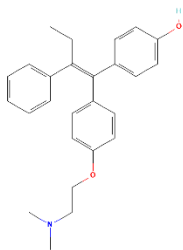
Die molekulare Struktur von Antiöstrogenen ist entscheidend für ihre selektive Wirkung in verschiedenen Geweben. Viele dieser Substanzen basieren auf einem Triphenylethylen-Gerüst sowie flexible Seitenketten, die eine spezifische Bindung an die LBD von ER ermöglichen. Das Triphenyl-Gerüst dient dabei als zentrale Struktur, die eine hohe Bindungsaffinität zum Rezeptor gewährleistet und somit eine effektive Blockade von ER-vermittelten Signalwegen in Brustkrebszellen sicherstellt (10). Die flexiblen Seitenketten tragen dazu bei, spezifische Konformationsänderungen im Rezeptor zu bewirken, die entweder die Bindung von CoA blockieren oder die Rekrutierung von CoR fördern. Diese strukturellen Eigenschaften bilden die Grundlage für die gewebe selektive Wirkung der SERMs, wodurch in Brustgeweben antagonistisches Verhalten und in Knochengewebe agonistische Effekte auftreten können (2,10).

Zusammenfassend zeigen SERMs ein breites therapeutisches Potenzial durch ihre duale Wirkweise und strukturelle Flexibilität. Ihre vielfältige Anwendung erfordert jedoch eine präzise Diagnostik und sorgfältige Abwägung von Nutzen und Risiken. Zukünftige Entwicklungen könnten zu einer verbesserten Anpassung an die individuellen Patientenprofile und einer effizienteren Überwindung von Resistenzen führen.



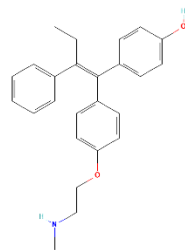
Tamoxifen

Zugelassen



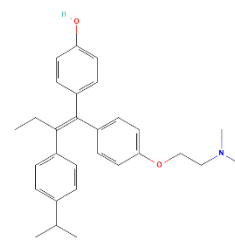
Afimoxifen

In der Phase-II/III



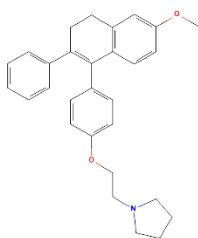
Endoxifen

In der Phase-II

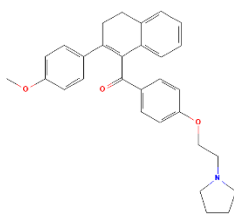


Miproxifen

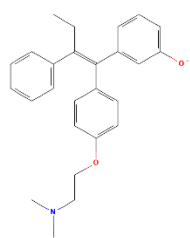
In der Phase-II
eingestellt



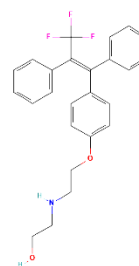
Nafoxidin
In der Phase-II
eingestellt



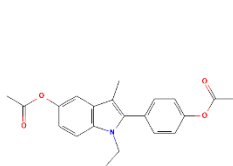
Trioxifen
In der Phase-II
eingestellt



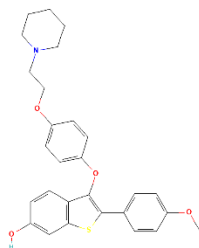
Droloxifen
In der Phase-III
eingestellt



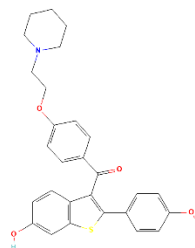
Panomifen
In der Phase-Ia
eingestellt



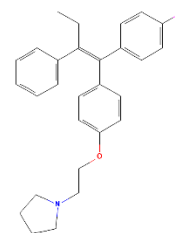
Zindoxifen
In der Phase-I/II
eingestellt



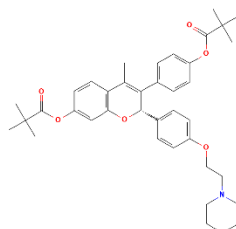
Arzoxifen
In der Phase-III
eingestellt



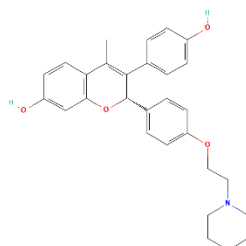
Raloxifen
Zugelassen



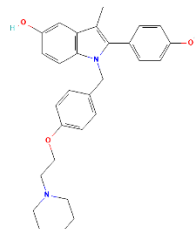
Idoxifen
In der Phase-III
eingestellt



EM-800
In der Phase-III



Acolbifen
In der Phase-III



Pipendoxifen
In der Phase-II
eingestellt

Abbildung 2: Im folgenden Abschnitt wird eine Übersicht über die wichtigsten SERMs gegeben. Die Strukturen sind in Abbildung 2 dargestellt. Quelle: PubChem

Übersicht über die SERMs

Tamoxifen und seine Hauptmetaboliten

Tamoxifen ist ein orales, nichtsteroidales Antiöstrogen, bestehend aus den Strukturelementen einer tertiären Aminoverbindung und einem Stilbenoid. Diese Struktur bedingt seine vielseitige Wirkungsweise. Es wurde im Jahr 1962 von ICI Pharmaceuticals (derzeit AstraZeneca) synthetisiert und als Kontrazeptivum getestet, jedoch stellte es sich für diesen Zweck als ungeeignet heraus. Anfang der 70er-Jahre wurde Tamoxifen als Brustkrebsmedikament eingesetzt.

Fünf Jahre adjuvante Behandlung mit Tamoxifen bei HR+-Brustkrebs zeigen deutliche Überlebensvorteile. Randomisierte klinische Studien haben eine Reduktion der Rezidivraten von 47% und eine Verbesserung des 10-Jahres-Überlebens um bis zu 10,9% bei Patienten mit befallenen Lymphknoten dokumentiert (12). Speziell bei prämenopausalen Patientinnen konnte Tamoxifen zu einer Risikoreduktion von 39% für ein Wiederauftreten des Brustkrebses führen (9). Diese Ergebnisse verdeutlichen die Bedeutung von Tamoxifen als adjuvante Standardtherapie. Allerdings hängt die Wirksamkeit dieser Therapie entscheidend von der Expression von ER α ab, weshalb eine präzise Diagnostik zur Identifikation geeigneter Patient/innen essenziell ist (13). Diese Ergebnisse werfen jedoch auch die Frage auf, ob eine weitergehende Individualisierung der Behandlungsdauer weitere Vorteile bringen kann. Eine Dosisfindungsstudie mit 40 mg Tamoxifen versus 20 mg Tamoxifen bei Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebs und langsam metabolisierendem CYP 2D6 zeigte keinen Unterschied in den PFS (Progression-Free Survival)-Raten nach 6 Monaten (67,6% vs. 66,7%), trotz signifikant höherer Endoxifen-Spiegel im Hochdosisbereich (14). Dies galt auch für die Niedrigdosispräventionsstudie (5 mg/Tag), bei der der CYP 2D6-Genotyp nicht mit der Entwicklung von Brustkrebsvorläuferläsionen in der Brust korrelierte (15). Dies deutet darauf hin, dass eine wesentliche Auswirkung aufs Rückfallrisiko nach adjuvanter Tamoxifen unwahrscheinlich ist (16).

Randomisierte Studien mit Tamoxifen im Vergleich zu den anderen SERMs, die in Erwartung auf eine bessere klinische Aktivität synthetisiert wurden, wiesen nach, dass sie bei fortgeschrittenem Brustkrebs entweder gleich (Idoxifen, Toremifen) oder weniger wirksam als Tamoxifen (Raloxifen, Arzoxifen) waren (17,18). Der Wirkmechanismus von Tamoxifen basiert auf der Interaktion mit der LBD von ER α , was eine Konformationsänderung hervorruft, die wiederum die Rekrutierung von CoR erleichtert und so die Zellproliferation hemmt. Die therapeutische Wirksamkeit kann von Enzym polymorphismen beeinträchtigt werden (19). Darüber hinaus wurde die langfristige orale Verabreichung mit Toxizität und unerwünschten Nebenwirkungen wie Hitzewallungen, Amenorrhoe, Endometriumkarzinom, Thromboembolie und Retinopathie in Verbindung gebracht (20,21). Es gibt Hinweise, dass die lokale

transdermale Anwendung der Metaboliten von Tamoxifen ermöglicht, den First-Pass-Effekt und damit verbundenen Nebenwirkungen zu vermeiden (22). Die Balance zwischen therapeutischen Nutzen und potenziellen Nebenwirkungen erfordert eine sorgfältige Abwägung bei der Patientenauswahl. Die Behandlung über etwa 5 Jahre mit adjuvantem Tamoxifen bei HR+-Brustkrebs zeigt deutliche Überlebensvorteile. Randomisierte klinische Studien haben eine Rezidivreduktion von 47% und eine Verbesserung des 10-Jahresüberlebens von 10,9% für nodal-positive und 5,6% für nodal-negative dokumentiert (12). Bei prämenopausalen Patienten konnte Tamoxifen zu einer Risikoreduktion von 39% für ein Wiederauftreten des Brustkrebses führen (9). Diese Ergebnisse verdeutlichen die Bedeutung von Tamoxifen als adjuvante Standardtherapie.

Tamoxifen wird durch Cytochrom-P450-Isoenzym 2D6 (CYP 2D6) zu 4-Hydroxytamoxifen (Afimoxifen) und durch CYP3A zu 4-Hydroxy-N-desmethyltamoxifen (Endoxifen) metabolisiert, beide mit äquivalenter Affinität zu ER α (100-mal höher als Tamoxifen) und einer antiproliferativen Wirkung gegen ER+-Brustkrebszelllinien, wie MCF-7 (23). Der intrinsische Genotyp des CYP 2D6-Enzyms und gleichzeitige Gabe von CYP 2D6-hemmenden Substanzen (z.B. bestimmte Antidepressiva) verändern nachweislich den Serumspiegel dieser wirksamsten Metaboliten. Durchgeführte Studien zeigten, dass die Erhöhung der Tamoxifen-Dosis von 20 auf 40 oder 80 mg täglich den Endoxifenspiegel im Blut erhöhen kann (24,25).

Interessanterweise wurden Studien mit Endoxifen als topisches Medikament zur Verringerung der mammographischen Dichte in der Brustkrebsprävention durchgeführt (26,27). Leider wurde die letztgenannte Studie aufgegeben, weil ein Großteil der PatientInnen einen Ausschlag auf der Brust entwickelte.

Die Konzentration von Tamoxifen und Endoxifen bei oraler und topischer Verabreichung wurde in verschiedenen Organen und Tumoren quantifiziert, mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen beiden Behandlungen in der Leber, im Brustgewebe und im Tumor. Bemerkenswert ist, dass Endoxifen im Vergleich zum oral verabreichten Tamoxifen eine höhere Akkumulation von Tumorzellen und eine wesentlich geringere Wirkstoffkonzentration in der Leber hat. Die Wirksamkeit des F127-EDX-Gels zur Stabilisierung und Reduzierung des Tumorwachstums von Xenotransplantation wurde bei Nacktmäusen untersucht. Die topische Anwendung des F127-EDX-Gels nach dritten Behandlungswochen zeigte eine Abnahme des Tumorumfanges um 80%. Nach 45-tägiger Behandlung war der verbleibende Tumor bei Mäusen schwer zu ertasten und mit dem Messschieber zu messen (28). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Behandlung mit Endoxifen das Potenzial hat, die Inzidenz von Brustkrebs zu reduzieren. Aus diesem Grund laufende randomisierte Phase-II-Studie (EVANGELINE) untersucht Endoxifen (40 mg/Tag) plus Goserelin im Vergleich zu Exemestan plus Goserelin bei prämenopausalen Frauen mit ER+/HER2-, Ki67 > 10% Brustkrebs (29).

Die Phase-II-Studie zum Afimoxifen folgte einem randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Design, bei dem prämenopausale Frauen ab 18 Jahren mit moderater bis schwerer Mastalgie in drei Gruppen eingeteilt wurden: Placebo, 2 mg und 4 mg Afimoxifen, die als transdermal (TamoGel) jeweils zweimal täglich auf die Brust aufgetragen wurden. Die Behandlung zog sich über vier Menstruationszyklen hin, gefolgt von Nachuntersuchungen, bei denen die Schmerzintensität mittels visueller Analogskala (VAS) sowie die klinische Beurteilung durch Ärzte erfasst wurden. Die Ergebnisse zeigten, dass die 4-mg-Dosis zu einer signifikanten Reduktion der Schmerzen führte (12,71 mm auf der VAS im Vergleich zu Placebo, $P=0,034$). Die topische Anwendung von Afimoxifen wurde gut vertragen, Nebenwirkungen waren selten und hatten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Insgesamt bewertete die Studie Afimoxifen als eine sichere und wirksame Option zur Behandlung zyklischer Mastalgie, die Schmerzen effektiv lindert, ohne die Hormone oder den Menstruationszyklus zu beeinträchtigen (30).

Miproxifen ist ein Derivat von Afimoxifen und wurde durch die Entwicklung der Prodrug-Form TAT-59 weiter optimiert. Die Antitumoraktivität der Hauptmetaboliten, DP-TAT-59 und DM-DP-TAT-59, ist 30-fach stärker im Vergleich zu Tamoxifen. Die Prodrug-Strategie von TAT-59 erlaubt nicht nur die Optimierung der Bioverfügbarkeit, sondern auch eine gezielte pharmakodynamische Wirkung, wodurch systemische Nebenwirkungen minimiert werden können. Dies betont, wie entscheidend die Wahl spezifischer chemischer Modifikationen zur Verbesserung der Wirkstoffprofile ist (31). In präklinischen Studien konnte Miproxifen die Proliferation östrogenabhängiger MCF-7-Tumor-Xenografts in ovariectomierten Nacktmäusen stärker hemmen als Tamoxifen. Besonders bemerkenswert ist die ausgeprägte Wirksamkeit von TAT-59 in Tamoxifen-resistenten Tumorzellen wie R-27 und FST-1 (31). Die Ergebnisse wiesen auf potenzielle und überwindende Wirkmechanismen gegen Resistenzen hin. Das Arzneimittel wurde auch im Vergleich zu Tamoxifen bei Patienten mit fortgeschrittenem ER+ oder ER-unbekanntem Brustkrebs untersucht. Die optimale Dosis in Bezug auf Wirksamkeit und Nebenwirkungen befindet sich bei 20 mg täglich bei oraler Gabe (32). Die Ansprechrate von TAM-59 war ähnlich hoch wie die von Tamoxifen in einer Phase-II-Studie mit 195 Patienten. Die Ansprechrate betrug 30,1 % (28/93) in der TAT-59-Gruppe und 26,5 % (27/102) in der TAM-Gruppe (33). Die Entwicklung von TAT-59 wurde 1999 abgebrochen, möglicherweise aufgrund der mangelnden Differenzierung gegenüber Tamoxifen.

Boroxifen ist ein synthetisch hergestelltes Analogon von Tamoxifen, bei dem der Phenylring durch ein Nido-Carborane ersetzt wurde. Das Ziel dieser Modifikation ist, die Eigenschaften des ursprünglichen Triphenylethylen-SERMs für die Bor-Neutroneneinfangtherapie (BNCT) zu nutzen (34). Durch die Einführung des Borcluster-

Moleküls kann Boroxifen Träger für Bor-10-Atome dienen, die bei der BNCT gezielt Tumorzellen zerstören, ohne das umliegende gesunde Gewebe erheblich zu schädigen. Da Boroxifen an den ER bindet, könnte das Wachstumssignal von Östrogen in Tumorzellen blockiert werden. Darüber hinaus könnte diese Kombination einerseits die hormonabhängige Wachstumshemmung (durch die antiöstrogene Wirkung) und andererseits die gezielte Zerstörung von Tumorzellen durch die radiologische Auswirkung des eingebauten Bors bieten (34). Die biologischen Aktivitäten und Fähigkeit, Bor-10 gezielt in Krebszellen anzureichern, werden wahrscheinlich weiter untersucht.

Nafoxidin (U11.100A) ist ein nichtsteroidaler SERM aus Triphenylethylen. Nafoxidin wurde ursprünglich als postkoitales Verhütungsmittel gedacht (35) und später für die Behandlung von Brustkrebs untersucht (36). In einer präklinischen Studie an weiblichen (C57BL x DBA/f) F1-Hybridmäusen wurde die Tumorminie MXT-3590 durch Urethan induziert und schließlich durch subkutane Transplantation in syngene Mausmodellen vermehrt (37). Dabei wurden ovariectomiert, um die Hormonabhängigkeit zu steuern. Subkutane Injektionen (0,1 ml) von Kochsalzlösung oder einer Lösung bestehend aus Estradiolbenzoat (2,5 µg) und Nafoxidin (40 µg) in Kochsalzlösung zweimal wöchentlich wurden verabreicht. Weder Östrogen noch Nafoxidin konnten die Werte von nuklearen Progesteronrezeptoren beeinflussen, erhöhten jedoch die zytoplasmatischen Progesteronrezeptoren für mehrere Tage (37). Obwohl Nafoxidin als Antiöstrogen eingestuft wurde, zeigte es sowohl in hormonabhängigen als auch in hormonunabhängigen Tumorzelllinien eine starke östrogene Wirkung, vergleichbar mit Estradiol, was bei seiner klinischen Anwendung unbedingt berücksichtigt werden sollte. In klinischen Studien schien Nafoxidin wirksam zu sein, aber verursachte schwere Nebenwirkungen, was die Entwicklung zur Beendigung führte.

Trioxifen (LY133314) ist ein oral nichtsteroidaler SERM mit potenzieller antineoplastischer Wirkung. Trioxifen konkurriert mit Östradiol um die Bindung an den ERα und hemmt dadurch die ERα-vermittelte Signalübertragung und Genexpression (38). Eine Studie untersuchte seine klinischen und endokrinologischen Effekte bei 36 Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebs. Diese Studie zielte darauf ab, die Dosierung und den Effekt von Trioxifen auf die klinische antitumorale Persistenz, Toxizität und endokrine Parameter zu beschreiben und endokrinologische Wirkungen mit Tamoxifen zu vergleichen. Die Patienten wurden entweder mit einer niedrigen Dosis (LD-0,5 bis 12 mg/m² zweimal täglich) oder einer hohen Dosis (HD-40 bis 100 mg/m² zweimal täglich) behandelt. Trioxifen zeigte eine ähnliche klinische Wirksamkeit wie Tamoxifen, jedoch mehr Toxizität, und hatte unterschiedliche Effekte auf den Hormonspiegel. Es ist denkbar, dass die inhärente östrogene Wirkung teilweise für diesen beobachteten Unterschied verantwortlich ist (39).

Droloxifen (3-OH-Tamoxifencitrat) ist ein neuartiges Tamoxifen-Derivat mit einer höheren Bindungsaffinität zum ER und einer schnelleren Pharmakokinetik als Tamoxifen. Er wurde durch die Einführung einer Hydroxygruppe am aromatischen Ring modifiziert. Diese strukturelle Änderung macht Droloxifen besonders interessant für die Behandlung von Brustkrebs, der gegen Tamoxifen resistent ist (40). In einer Phase-II-Studie mit fortgeschrittenem Brustkrebs wurden bei 15 % der Patient*innen eine partielle Remission und bei weiteren 19% eine stabile Erkrankung nach 24 Wochen gefunden. Besonders beachtlich ist, dass drei von vier Patient*innen mit Remission zuvor als Tamoxifen-Resistenz zählten. Dieses Ergebnis verdeutlicht das Potenzial zur Überwindung erworbener Resistenzen (40).

Die Dosis betrug einmal täglich 100 mg Droloxifen in oraler Verabreichung. Bei 14 von 26 Probanden traten keine Nebenwirkungen auf. Bei zwei Patienten wurde eine belastende Müdigkeit dokumentiert und die Behandlung abgebrochen. In einer weiteren Dosisfindungsstudie der Phase-II wurden 20, 40 und 100 mg verglichen. In dieser doppelblinden Studie haben 369 Patientinnen teilgenommen, bei 234 wurde die Wirksamkeit vollständig ausgewertet (41). Die objektive Ansprechrate (ORR) betrug 31,1%, 44,6%, 41,9% für die Gruppen I (20 mg), II (40 mg) und III (100 mg). Die Nebenwirkungen waren mäßig und nicht dosisabhängig. Die empfohlene Dosierung für Phase-III-Studien lag bei 40 mg/Tag.

In der Phase-III-Studie wurden Droloxifen 40 mg/Tag und Tamoxifen 20 mg/Tag bei Frauen mit ER+ und/oder PgR+ fortgeschrittenem Brustkrebs verglichen (42). Die Hazard-Ratio (Droloxifen/Tamoxifen) für den primären Endpunkt, die Zeit bis zur Weiterentwicklung der Krankheit, betrug 1,287 zum Vorteil von Tamoxifen (95% C.I.:1,114-1,487; $p < 0,001$). Die ORR betrug 22,4% für Droloxifen und 28,6% für Tamoxifen ($p=0,02$). Tamoxifen war wirksamer, sowohl bei prä- als auch postmenopausalen Patientinnen mit einem Alter unter 65 Jahren; bei Frauen über 65 Jahren gab es keinen Unterschied. Die Hazard-Ratio für die Gesamtmortalität betrug 0,871 (95% C.I.:0,672-1,129; $p=0,29$), zum Vorteil von Droloxifen, dies war jedoch statistisch nicht signifikant. Im Hinblick auf diese Ergebnisse wurde keine weitere Entwicklung von Droloxifen durchgeführt (42).

Panomifen ist ein Tamoxifen-Analogon und gehört ebenfalls zu den Triphenylethylen-Derivaten. Die Einführung der Trifluormethylgruppen in die Molekülstruktur führt zu einer erhöhten Lipophilie und metabolischen Stabilität im Vergleich zu Tamoxifen. Dank dieser Modifikation wurde die Wirkungsdauer im Zielgewebe verlängert, was eine stärkere Hemmung von ER-Signalwegen ermöglichte. Das ist vor allem für die Behandlung von ER+-Tumoren relevant, wobei die chemischen Veränderungen nicht nur die Stabilität

gegen enzymatischen Abbau verbesserten, sondern auch die Bindungsaffinität und -selektivität zum ER deutlich steigerten (43). Die chemische Struktur von Panomifen beeinflusst nicht nur dessen Wirksamkeit, sondern auch das pharmakologische Profil in präklinischen Modellen. Studien an Nagetieren haben gezeigt, dass Panomifen in geringen Dosen ab 0,5 mg/kg eine signifikante Antitumorwirkung entfaltet, während die Hauptwirkung auf östrogene, antiöstrogene, antigonadotrope und unfruchtbarkeitsfordernde Wirkungen zwischen einer Dosis von 0,025 und 5,0 mg/kg dokumentiert ist (44). Die Nebenwirkungen traten meist dosisabhängig auf. In Tiermodellen gingen diese Nebenwirkungen nach einer dreimonatigen Erholungsphase vollständig zurück und waren daher vollständig umkehrbar. Die Entwicklung wurde eingestellt, weil keine ausreichende Wirksamkeit im Vergleich zu Tamoxifen gezeigt wurde.

Idoxifen ist ein Stilbenoid und hat aufgrund einer Pyrrolidin-Seitenkette mit einem Iodatom an der Position 4 eine hohe Bindungsaffinität zu ER α . Die präklinischen Studien zeigten, dass Idoxifen die Proliferation der MCF-7-Krebszelllinie in Nacktmäusen stärker hemmte als Tamoxifen (45) und zugleich eine geringere Stimulation der Gebärmutter zeigte (46). Leider haben klinische Studien eine erhöhte Inzidenz von Gebärmuttervorfällen und Polypen bei behandelten Patientinnen ergeben, und es wurde kein wesentlicher Unterschied zwischen Idoxifen und Tamoxifen in der klinischen Wirksamkeit festgestellt. Die weitere Entwicklung dieses Arzneimittels zur Behandlung von Brustkrebs wurde daher eingestellt (47).

Zindoxifen (D16726) ist ein Phenylindol, das Dihydroxyindol bei der Hydrolyse (DI5414) freisetzt. Die Verbindung hat sowohl östrogenantagonistische als auch agonistische Eigenschaften und hat eine Auswirkung auf den DMBA (Dimethylbenzoanthracen)-induzierten Brustkrebs bei Ratten gezeigt (48,49). In einer Phase-I/II-Studie wurden 28 Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebs behandelt, von denen 26 zuvor eine Hormontherapie erhielten. Zindoxifen wurde oral (in Kapseln) in steigenden Dosen von 10 mg bis 100 mg täglich verabreicht. Blut wurde vor und während der Zindoxifen-Behandlung zur hormonellen Bewertung entnommen; der Serumspiegel von Östradiol, Gonadotropinen und Sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG) wurde mit bereits veröffentlichten Assays gemessen (50). Die Nebenwirkungen waren allgemein mild (Übelkeit, Müdigkeit) und dosisabhängig, besonders bei den höheren, täglichen Dosen von 80 mg. Die Ergebnisse waren enttäuschend im Vergleich zu den berichteten präklinischen Studien (49,51). Keiner der 25 Patienten, die für die Beurteilung des Ansprechens infrage kamen, hatte eine Tumorrückbildung bedingt durch Zindoxifen. Die Studie hat gezeigt, dass Zindoxifen nur eine minimale therapeutische Aktivität bei der Behandlung von fortgeschrittenem Brustkrebs hat (52).

Pipendoxifen (ERA-923) gehört zur Gruppe der Indole. Es wurde durch Hinzufügen einer Alkylaminoethoxyphenyl-Seitenkette zu Zindoxifen entwickelt. In präklinischen Studien verhinderte Zindoxifen das östrogenstimulierte Wachstum der Zelllinie MCF-7 ähnlich wie Tamoxifen, hemmte aber demgegenüber die Proliferation von Gebärmuttereschleimhaut- und Eierstockkrebs-Zelllinien. Der bemerkenswerteste Aspekt von Pipendoxifen ist, dass es nachweislich das Wachstum von Brustkrebs-Tumorklinen hemmte, die gegen Tamoxifen resistent sind, ohne die Gebärmuttereschleimhaut zu stimulieren (53). Die Phase-I-Studie in Tagesdosen von 10 bis 200 mg an 50 gesunde postmenopausale Frauen, die 28 Tage behandelt wurden, hat keine bedeutenden Auswirkungen auf die verschiedenen Knochenumsatzmarker, auf das Gesamtcholesterin oder LDL-Cholesterin (54). Diese Ergebnisse waren nicht überraschend, wenn man den begrenzten Zeitraum der Verabreichung bedenkt. Eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-II-Studie mit zwei Dosisstufen von Pipendoxifen für die Behandlung von metastasiertem Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen, die gegen Tamoxifen resistent sind, ist gescheitert. Die Ergebnisse sind lückenhaft, vermutlich wurde die Weiterentwicklung aufgrund von begrenzter Wirksamkeit oder Lebertoxizität (ein bekanntes Problem bei einigen SERMs) nicht fortgesetzt (55).

Raloxifen (Evista, Optruma), ein weiteres wichtiges orales SERM, wird vorwiegend bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose eingesetzt, hat sich jedoch auch effektiv bei der Prävention von invasivem und nichtinvasivem Brustkrebs erwiesen (STAR-Studie). Eine randomisierte Studie, genannt Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE), und eine mediane Nachbeobachtung der Patientinnen von 45 Monaten verringerten die Inzidenz von Brustkrebs um 76% bei einer Anwendung von Raloxifen, verabreicht über 4 Jahre (56). Die Langzeitnachbeobachtung zeigte eine signifikante Reduktion der Inzidenz von Brustkrebs um 72%, was einer 84%igen Verringerung der Inzidenz von ER+-Brustkrebs entsprach, ohne dass dies Auswirkungen auf die Inzidenz von ER-Brusttumoren hatte (57). Diese Studien zeigten, dass Raloxifen eine geringere Toxizität, einschließlich weniger thromboembolischer Ereignisse im Vergleich zu Tamoxifen hat (58). In der RUTH-Studie (Raloxifene Use for The Heart) wurde untersucht, ob Raloxifen 60 mg/Tag im Vergleich zu Placebo das Risiko von koronaren Herzkrankheiten senkt. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 5,6 Jahren reduzierte Raloxifen die Inzidenz von invasivem Brustkrebs um 44 % (Hazard Ratio [HR]=0,56; 95 % CI, 0,38-0,83), aber zeigte sich keine signifikante Auswirkung auf das Risiko der koronaren Herzkrankheit (59). Raloxifen hat seine Wirksamkeit bei der Vorbeugung von Osteoporose und Wirbelbrüchen sowie bei der Brustkrebsprävention gezeigt, jedoch keine Wirksamkeit zur Behandlung von Brustkrebs.

Arzoxifen (LY353381) wurde entwickelt, um den idealen SERM zu liefern. Es ist ein Raloxifen-Analogon mit einer Sauerstoffmodifizierung an der Carbonylgruppe von Raloxifen. Es schien die Östrogenrezeptor-Bindungsaffinität und die antiöstrogene Eigenschaften zu erhöhen und die orale Bioverfügbarkeit zu verbessern (60,61). Arzoxifen erwies eine deutlich stärkere antiöstrogene Wirkung auf Brust- und Endometriumzellen zu haben, bei gleichzeitiger positiver östrogenen Wirkung auf den Knochen- und Cholesterinstoffwechsel (60).

Arzoxifen wird schnell in Desmethyl-Arzoxifen (LY335562) umgewandelt. Der Metabolit hat eine hohe Östrogenrezeptoraffinität und Fähigkeit, Brustkrebszelllinien (MCF-7) zu hemmen. Tatsächlich scheint der Metabolit ein wirksamerer Inhibitor von MCF-7-Zellen zu sein als Tamoxifen und Arzoxifen selbst (62). Arzoxifen hemmt die basale Proliferation dieser Zelllinien in Abwesenheit von Östrogen, während Tamoxifen die basale Proliferation stimulierte (61). Bei ovariectomierten Ratten verhinderte Arzoxifen den Knochenabbau und hatte nur eine geringe Auswirkung auf die Gebärmütter (63).

In der ER α -positiven Brustkrebszelllinie MCF-7 wurde festgestellt, dass Arzoxifen genauso zellwachstumshemmend ist wie Tamoxifen und weniger östrogenantagonistische Wirkungen auf die Genexpression in MCF-7-Zellen hatte als Tamoxifen (64).

Es wurde auch berichtet, dass Arzoxifen die Gewichtszunahme bei ovariectomierten Ratten verhindert (63). Gegensätzlich zu Tamoxifen führte die Langzeitexposition bei Nacktmäusen zu keinen Arzoxifen-stimulierten Tumoren (65,66), was einen weiteren deutlichen Vorteil gegenüber Tamoxifen darstellt. Die Phase-III-Studie wurde vorzeitig aufgegeben, da keine signifikante Wirkung bei Brustkrebs gezeigt wurde, aber sie könnte eine Rolle bei postmenopausaler Osteoporose spielen (66). Die Weiterentwicklung wurde im Jahr 2009 eingestellt, weil die sekundären Zielparameter nicht erreicht wurden.

EM800 und Acolbifen (EM-652). EM-800 zeichnet sich durch eine außergewöhnlich hohe Affinität sowohl zu ER α als auch zu ER β aus. In präklinischen Modellen zeigte es einen effektiven Schutz vor der Entwicklung des DMBA-induzierten Mammakarzinoms (67) und senkte den Serumcholesterin- und Triglycerid-Spiegel bei der Ratte (68). Bemerkenswert ist auch, dass die Kombination mit Dehydroepiandrosteron komplett das Tumorstadium unterdrückte. Acolbifen, ein aktives Benzopyran-Derivat von EM-800, zeigt ebenso eine hohe Affinität zu beiden ER-subtypen (ER α und ER β) und hemmt sowohl die AF1- als auch AF2-Domänen beider Rezeptoren. Diese umfassende Rezeptorblockade erhöht die antiöstrogene Potenz erheblich. Studien dokumentieren, dass EM-652 durch die Verdrängung von [3 H] E $_2$ (tritiertes Östradiol) nicht nur effizient Tumorentwicklung verhindern kann, sondern auch die Aktivität von Signalkaskaden, wie

der Ras-induzierten Transkription, blockieren kann. In Phase-I und Phase-II bei Frauen sowie bei Ratten und Affen wurden reine antiöstrogene Aktivität und fehlende Toxizität dokumentiert (69). Die Nebenwirkungen waren minimal und beschränkten sich hauptsächlich auf eine Zunahme von Ovarialzysten, die nach Absetzen des Medikaments zurückgingen, und eine geringe Verminderung des Knochengewebes. Die klinische Studie mit Acolbifen bei prämenopausalen Frauen mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko (Tagesdosis 20 mg Kapseln orale Verabreichung) hat gezeigt, dass Acolbifen die Brustzellproliferation deutlich reduzierte, insbesondere den Anteil von Proliferationsmarker Ki-67 (70). Die folgende Phase-III-Studie DHEA „(Dehydroepiandrosterone)+Acolbifene Against Vasomotor Symptoms (Hot Flushes) in Postmenopausal Women“ wurde abgeschlossen, jedoch wurden keine Resultate veröffentlicht. All diese Daten deuten darauf hin, dass EM-800 und EM-652 hochwirksame Antiöstrogene sind, die neben der Krebsbehandlung auch positive Effekte auf Knochen- und Lipidstoffwechsel haben könnten, ohne unerwünschte Nebenwirkungen, die bei anderen Antiöstrogenen beobachtet wurden (69).

Selektive Östrogenrezeptor-Degrader (SERDs)

Die Auseinandersetzung mit SERD eröffnet neue Perspektiven in der Behandlung von HR+-Brustkrebs, insbesondere in Anbetracht der Herausforderungen durch Therapieresistenzen. Im Fokus stehen die strukturellen Merkmale und molekularen Mechanismen dieser Wirkstoffe, deren präklinische Entwicklung sowie aktuelle Zulassungsstatus und klinische Studien. Die Analysen verdeutlichen nicht nur die Fortschritte in Verständnis und in der Anwendung dieser therapeutischen Ansätze, sondern stellen auch die Integrationsmöglichkeiten in personalisierte Behandlungsstrategien heraus. SERDs zeichnen sich durch spezifische strukturelle Eigenschaften aus, die ihre Funktion wesentlich bestimmen und sie von den SERMs unterscheiden. Zu den herausragenden Merkmalen gehört die lange hydrophobe Seitenkette, die gezielt an die LBD des ER bindet. Diese Bindung initiiert den Abbau des Rezeptors über den Ubiquitin-Proteasom-Weg, wodurch die ER-vermittelte Tumorphoriferation bei Brustkrebszellen effektiv gehemmt wird (71). Dieser Mechanismus ist ein zentraler Ansatzpunkt in der Therapie von HR+-Brustkrebs, da er die Signalweiterleitung des Östrogens unterbricht und somit die Wachstumsförderung durch den Rezeptor beendet.

Die Bindung der hydrophoben Seitenkette und der LBD verhindert die Dimerisierung des Rezeptors, was eine wesentliche Voraussetzung für die Signaltransduktion ist. Durch die Blockade dieser Funktion wird die Östrogen-vermittelte Gen-Transkription effektiv unterbrochen (6). Dieser Unterschied zu SERMs, deren Wirkung sich in gewebespezifische agonistische und antagonistische Effekte aufteilt, unterstreicht die rein antagonistische Wirkung der SERDs. Dadurch entfallen potenzielle agonistische Nebenwirkungen, die im Vergleich zu SERMs in spezifischen Geweben nachweisbar sind, was ihre Effektivität und Sicherheit bei der Behandlung von HR+-Brustkrebs zusätzlich verbessert (71). Diese Eigenschaft positioniert SERDs als eine wichtige Alternative, insbesondere in Fällen, in denen konventionelle Therapieansätze keine ausreichende Wirkung zeigen. Ein zentraler Vorteil von SERDs liegt in ihrer Fähigkeit, Resistenzmechanismen zu überwinden, die häufig bei Langzeitbehandlungen mit SERMs oder Aromatasehemmern auftreten.

Durch den gezielten Abbau des ERs wird die Signalübertragung auch in Situationen eingeschränkt, in denen Mutationen in der LBD eine konstitutive Aktivierung des Rezeptors fördern (2). Diese Mutationen, wie beispielsweise Y537S oder D538G, stellen eine große therapeutische Herausforderung dar, da herkömmliche endokrine Therapien in solchen Fällen oft nicht mehr greifen (6).

SERDs bieten hier eine vielversprechende Perspektive, da sie durch ihre spezifische Degradationswirkung diese Resistenzmechanismen umgehen können.

Die rein antagonistische Wirkung der SERDs basiert auf der Blockade sowohl der Dimerisierung als auch der DNA-Bindung des Rezeptors.

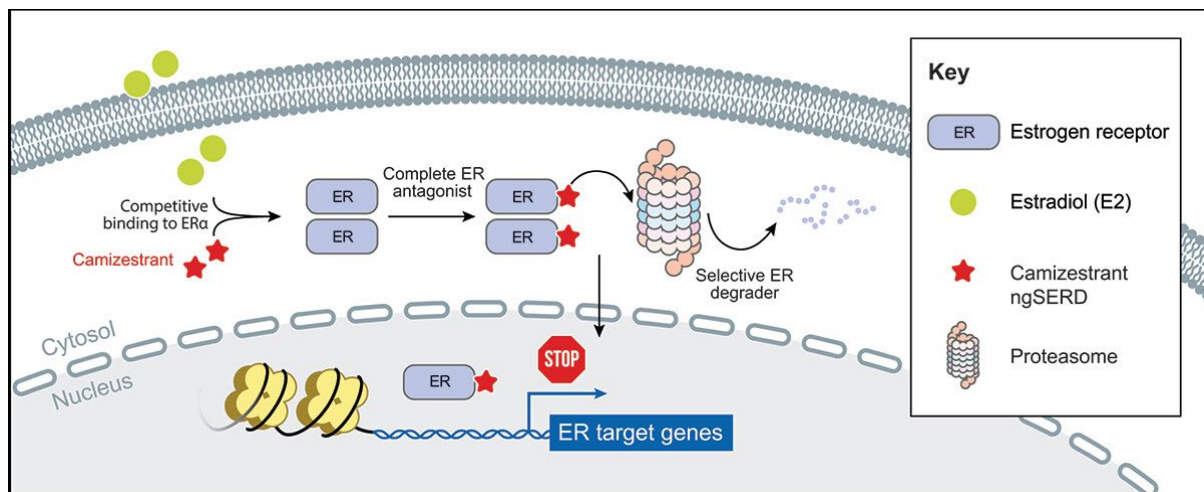


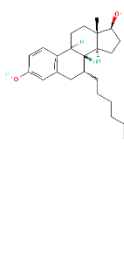
Abbildung 3: Wirkmechanismus von SERDs (Bsp. Camizestrant). Camizestrant (rote Sterne) bindet kompetitiv an den ER und verdrängt dabei Estradiol (grüne Punkte). Durch die Bindung wird der ER zu einem vollständigen Antagonisten, der anschließend durch das Proteasom abgebaut wird. Dieser Abbau des ER verhindert, dass der ER an die ER-Zielgene im Zellkern binden und deren Transkription aktivieren kann. Dies führt dazu, dass die durch den ER gesteuerte Genexpression gestoppt wird. Die Abbildung ist adaptiert von Hamilton E. et al. (122).

Zusätzlich wird die SUMOylierung (Posttranslationale Modifikation, bei der Small-Ubiquitin-lik-Modifier-Proteine an andere Proteine angehängt und dadurch die Eigenschaften dieser Proteine verändert werden) des ERs beeinflusst, was ebenfalls zur Unterdrückung der kontinuierlichen Aktivität beiträgt. Dabei spielen spezifisch hydrophobe Positionen im Rezeptor, wie Leucin-536, eine entscheidende Rolle. Substitutionen an dieser Position können die Rezeptoraktivität signifikant reduzieren, indem sie die stabilen Konformationen, die für die Aktivierung nötig sind, destabilisieren (6). Diese molekularen Mechanismen werden durch Kristallstrukturanalysen untermauert, die zeigen, wie SERDs strukturelle Anpassungen innerhalb der CoA-Bindungstasche des Rezeptors vornehmen. Diese Veränderungen ermöglichen eine hochspezifische Bindung und Inaktivierung des ER α , was die Wirksamkeit dieser Wirkstoffklasse weiter unterstreicht.

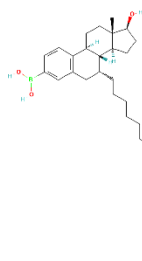
Molekulare Simulationen haben gezeigt, dass SERDs die Funktion des Rezeptors langfristig hemmen, indem sie optimiert an das N-terminale Ende der Helix 12 binden. Diese bindungsspezifischen Modifikationen stören die Interaktion mit CoAs und führen zu einer stabilen Hemmung der Rezeptorfunktion (6). Neben der strukturellen Blockade haben SERDs das Potential in präklinischen Studien gezeigt, gezielt Brustkrebszellen zu hemmen und eine Reduktion der Nebenwirkungen zu erreichen, die typischerweise mit konventioneller Behandlung assoziiert werden (2).

Innovative Entwicklungen, wie orale SERDs, haben in präklinischen Studien vielversprechende Ergebnisse gezeigt. Substanzen wie Elacestrant und Giredestrant (GDC-9545) fördern nicht nur den Abbau des ERs, sondern hemmen gleichzeitig das Tumorstadium in Tiermodellen (4). Diese Eigenschaften positionieren sie als zukunftssträchtige therapeutische Option, die sowohl die Behandlungsfreundlichkeit als auch die Wirksamkeit verbessern könnte. Besonders bedeutsam ist die Kombination solcher SERDs mit CDK4/6-Inhibitoren, die in präklinischen Modellen eine Tumorreduktion um 24% bewirken konnten. Diese Ergebnisse verdeutlichen das Potential von SERDs in Kombinationstherapien, da sie eine verstärkte antitumorale Wirkung entfalten können (4).

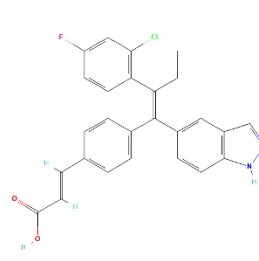
Ein besonders innovativer Ansatz in der Entwicklung von SERDs umfasst die Synthese von Diazocin-Derivaten, die durch photoschaltbare Mechanismen (es handelt sich um Moleküle oder Materialien, die ihre Eigenschaften durch Lichtbestrahlung gezielt verändern können) moduliert werden können. Diese Verbindungsklasse ermöglicht eine präzise zeitlich gesteuerte Hemmung der ER-Funktion, was potenzielle Anwendungen in der phototherapeutischen Brustkrebsbehandlung eröffnet. Erste präklinische Ergebnisse weisen auf moderate inhibitorische Aktivitäten mit IC_{50} -Werten im Nanomolarbereich hin (72). Diese modulierbaren SERDs repräsentieren einen vielversprechenden Ansatz, insbesondere in Fällen mit komplexen Resistenzmustern.



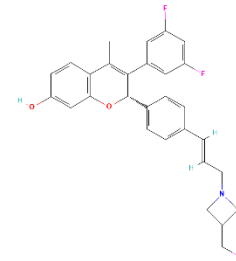
Fulvestrant
Zugelassen



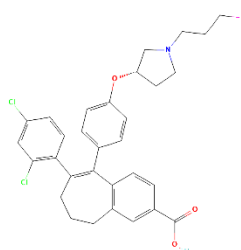
Borestrant
In der Phase-I/II



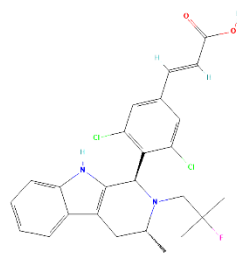
Brilanestrant
In der Phase-II
eingestellt



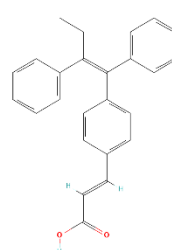
Bexirestrant
In der Phase-I
eingestellt



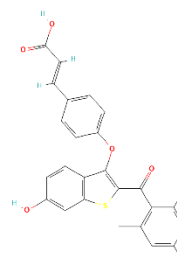
Amcenestrant
In der Phase-III
eingestellt



Taragarestrant
In der Phase-III



Etacstil
Eingestellt



Rintodestrant
in der Phase-I

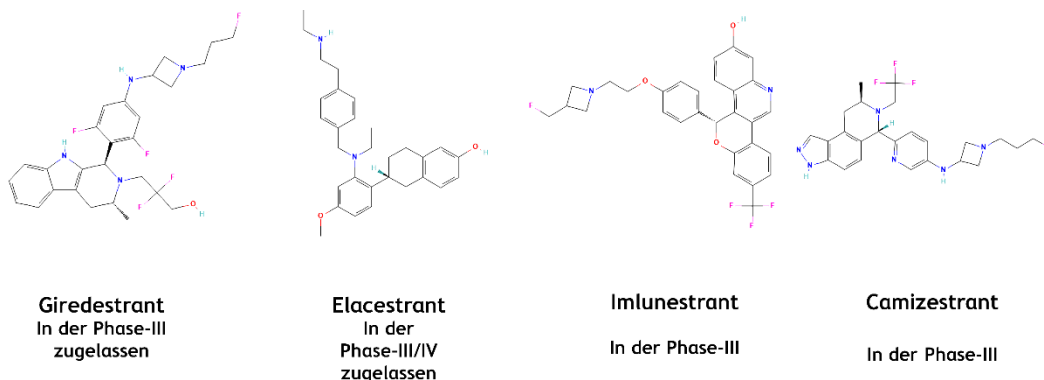


Abbildung 4: In den folgenden Absätzen werden die gängigsten SERDs besprochen, die entsprechenden chemischen Strukturen sind in Abbildung 4 abgebildet. Quelle: PubChem

Übersicht über die SERDs

Fulvestrant (Faslodex) ist ein endokriner Östrogenrezeptor-Antagonist ohne agonistische Wirkung. Er reduziert die Konzentration des Östrogenrezeptorproteins im Blut, was zu einer verminderten Expression des Progesteronrezeptors (PgR) führt. Fulvestrant gehört zu den injizierbaren SERDs und hat seine Effektivität durch die Förderung des ER-Abbaus über das Ubiquitin-Proteasom-System eindeutig unter Beweis gestellt. Diese rein antagonistische Wirkung unterscheidet Fulvestrant von den gängigen SERMs, deren agonistische Eigenschaften in spezifischen Geweben potenziell nachteilige Effekte hervorrufen können. Fulvestrant etabliert sich somit als solides Modell für die Entwicklung neuer SERDs (2). Die molekulare Analyse von Fulvestrant zeigt, dass es durch die Hemmung der Rezeptordimerisierung und DNA-Bindung zu einer eindeutigen Unterbrechung des ER α -Signalweges kommt (73). Diese strukturelle und funktionelle Spezifität verdeutlicht die Effektivität dieser Substanz (2). In Tiermodellen wurde gezeigt, dass Fulvestrant die Aufnahme von tritiiertem Estradiol im Gehirn nicht blockiert. Dies deutet darauf hin, dass Fulvestrant die Blut-Hirn-Schranke nicht überwindet (74). Das könnte eine Erklärung geben, warum es zu keinen beschriebenen Hitzewallungen bei den Patientinnen vorkommt (75). Daten aus der postMONARCH-Studie zeigen, dass die Kombination von Fulvestrant (500 mg) und Abemaciclib (150 mg) eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ermöglicht. Die Kombination beider Substanzen erreichte ein medianes PFS (Progression-free Survival) von 6 Monaten im Vergleich zu 5,3 Monaten mit Placebo bei der Primäranalyse (76).

In der FALCON-Studie wurde Fulvestrant (500 mg) im Vergleich zu Anastrozol (1 mg) bei endokrin unbehandelten Frauen mit fortgeschrittenem ER+-Brustkrebs untersucht und zeigte eine deutliche Verbesserung des PFS (77). Die abschließende Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) -Analyse von FALCON zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Fulvestrant und Anastrozol (Mediane 44,8 bzw. 42,7 Monate; Hazard Ratio [HR], 0,97 [95% CI, 0,77 bis 1,21]; $P = .7579$). Bei Patienten mit nichtviszeraler Erkrankung ($n = 208$) zeigte eine Verminderung des relativen Sterberisikos um 15% mit Fulvestrant im Vergleich zu Anastrozol (medianes OS, 65,2 vs. 47,8 Monate; HR, 0,85 [95 % KI, 0,60 bis 1,20]). Bemerkenswerterweise basierte die Zulassung des First-in-Class-Fulvestrants auf der FALCON-Studie.

In der Phase-III-CONFIRM-Studie wird eine neue Dosis von 500 mg Fulvestrant mit der Standarddosis von 250 mg verglichen. Das progressionsfreie Überleben war in der Fulvestrant-500 mg-Gruppe ($n = 362$) signifikant länger als in der Fulvestrant 250 mg-Gruppe ($n = 374$) (HR = 0,80; 95% KI 0,68–0,94; $p = 0,006$), was einer 20%igen Reduktion des Progressionsrisikos entspricht. Die objektive Ansprechrates war unter Fulvestrant 500 mg und 250 mg vergleichbar (9,1% bzw. 10,2%). Die klinische Nutzenrate betrug 45,6% in der Fulvestrant 500 mg-Gruppe und 39,6% in der Fulvestrant 250 mg-Gruppe. DoCB und OS lagen bei 16,6 bzw. 25,1 Monate in der 500 mg-Gruppe, während DoCB und OS in der 250 mg-Gruppe 13,9 bzw. 22,8 Monate betrugen. Die Lebensqualität war in beiden Gruppen ähnlich. Fulvestrant 500 mg verlängerte das progressionsfreie Überleben, ohne die Toxizität zu erhöhen, was einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der Nutzen-Risiko-Abwägung im Vergleich zu Fulvestrant 250 mg entspricht (78). Ein Nachteil von Fulvestrant ist die intramuskuläre Verabreichung, die die Patientenfreundlichkeit im Vergleich zu oralen Therapien reduziert (2). Diese Limitation verdeutlicht die Notwendigkeit weiterer Entwicklungen, wie etwa die Einführung oraler SERDs.

Borestrant (ZB-716) ist ein Analogon von Fulvestrant. Nach oraler Verabreichung bindet Borestrant an den ER und erregt die Konformationsänderung und infolge des ER-Abbaus. Eine präklinische ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion) – Studie zeigte die Eignung von Borestrant als oral bioverfügbarer SERD für die klinische Entwicklung (79). Borestrant zeigte eine gute orale Bioverfügbarkeit bei Ratten und Hunden, mit dosisproportionalem Anstieg der Plasmakonzentration (6-30 mg/Kg/Tag) und kumulativer Bereicherung bei männlichen Tieren (400 mg/Kg/Tag). ZB716 bindet stark an Plasma- und Serumproteine in verschiedenen Spezies, was auf eine potenziell hohe Wirksamkeit bei niedrigen Konzentrationen hinweist. Die Metabolisierung erfolgte durch CYP2D6- und CYP3A-Enzyme. Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) wurde innerhalb von 0,5 bis 8 Stunden nach Einnahme erreicht. Die Nebenwirkungen waren reversible Leberveränderungen und gastrointestinale Beschwerden bei hohen Dosen

(79). Die Ergebnisse präklinischer Studien zeigen, dass Borestrant ein vielversprechender Einsatz für die klinischen Studien sein kann. Derzeit laufende multizentrische Phase-I/II-ENZENO-Studie untersucht Borestrant sowohl in Monotherapie als auch in Kombination mit Palbociclib bei Frauen mit einem lokoregional rezidierten oder fernmetastasierten ER+/HER2-Brustkrebs (80).

Brilanestrant (GDC-0810) ist ein oral nichtsteroidaler SERD, der speziell darauf ausgelegt ist, eine bessere Bioverfügbarkeit zu gewährleisten. Eine präklinische Studie untersuchte die Wirksamkeit bei Tamoxifen-resistenten Brustkrebsmodellen. Dabei wurden verschiedene in-vivo Xenograft-Modelle eingesetzt, insbesondere mit Tamoxifen-sensitiven und -resistenten MCF7-Tumoren in Mäusen, die mit Östrogenpellets versehen waren (81). Die Ergebnisse zeigten, dass GDC-0810 effektiv ER degradierte und Tumorwachstum hemmte, sogar nach längerer Behandlung und bei erhöhten Dosen von Tamoxifen. Obwohl Brilanestrant in MCF-7-Zellen als Antagonist wirkte, zeigte es in anderen Brustkrebszelllinien – darunter HCC1500, CAMA-1 und MDA-MB-134-IV – eine partielle agonistische Wirkung auf den ER (82). In einer klinischen Phase-Ia/Ib/Ila-Dosisfindungsstudie erwies sich als sicher, verträglich und zeigte antitumorale Wirkung bei stark vorbehandelten Patienten mit lokal fortgeschrittenem/metastasierendem ER+-Brustkrebs, sowohl mit als auch ohne ESR1-Mutationen (83). Es wurden verschiedene Dosierungen von Brilanestrant getestet, wobei die maximal verträgliche Dosis (Recommended Phase II Dose, RP2D) bei 600 mg täglich festgelegt wurde. Die nachfolgende Phase-II-Studie bewertete die Wirksamkeit von Brilanestrant im Vergleich zu Fulvestrant, jedoch wurde die klinische Weiterentwicklung vom Sponsor aus kommerziellen Gründen eingestellt, im Gegensatz zu anderen in der Entwicklung befindlichen Substanzen, die frühe Anzeichen auf eine ER-Antagonistenaktivität sowie eine überlegene antitumorale Wirkung zeigten (84).

Bexirestrant (SCO-120) ist ein oral nichtsteroidaler SERD und wirksam gegen Neoplasmen. Nach oraler Einnahme bindet SCO-120 an den Wildtyp- und Mutationsformen des ER α , darunter die entsprechenden Y537S- und D538G-Mutationen. In präklinischer Studie wurde die in-vivo-Wirksamkeit von Bexirestrant an weiblichen athymischen Nacktmäusen untersucht, bei denen hormonabhängige MCF-7-Y537S-Brustkrebszellen subkutan implantiert wurden (85). Die orale Dosis betrug 50 mg/kg täglich über einen Zeitraum von 28 Tagen. Die Ergebnisse zeigten eine bedeutende tumorhemmende Wirkung bis zu 56 %, was auf eine ausgeprägte antitumorale Aktivität hinweist. Insgesamt deuten die Daten darauf hin, dass Bexirestrant eine gute orale Bioverfügbarkeit hat, was die Verbindung zu einem Wirkstoffkandidaten für weitere präklinische und klinische Forschungen macht (85). Eine nachfolgende klinische Phase-I-Studie zur Bestimmung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik,

Pharmakodynamik und Wirksamkeit von Bexirestrant bei HR+/HER2- Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs wurde aus kommerziellen Gründen eingestellt (86).

Amcenestrant (SAR439859) ist ein oral nichtsteroidaler SERD mit starker dualer Aktivität. In der ersten klinischen Studie an Menschen, der Phase-I/II-Studie AMEERA-1, zeigte Amcenestrant eine ausgeprägte antitumorale Wirkung (87). In der nachfolgenden Phase-I-Studie AMEERA-2 wurde eine klinische Nutzenrate von 80% bei einer Dosierung von 400 mg/Tag beobachtet, begleitet von einer objektiven Ansprechrate von 40%. Besonders interessant war, dass der Steady-State (Fließgleichgewicht) innerhalb von 8 Tagen erreicht wurde, was auf eine stabile pharmakokinetische Basis für die Dosierung hinweist (88). Nebenwirkungen wurden hauptsächlich in Grad 1 oder 2 klassifiziert und betrafen Haut und Unterhautgewebe. Insgesamt hat ein günstiges Sicherheitsprofil gezeigt und wies weder Akkumulation noch schwerwiegende Nebenwirkungen auf (88). Folgende Phase-II-Studie AMEERA-3, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Amcenestrant mit einer endokrinen Standardtherapie (Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol, Exemestan, Tamoxifen) verglichen hat, wurde vorzeitig gestoppt. Die Studie konnte die primäre Hypothese, dass Amcenestrant das PFS signifikant verlängert, nicht bestätigen (3,6 Monate bei Amcenestrant vs. 3,7 Monate bei Standardtherapie) (89). Die Phase-II-Window-of-Opportunity-Studie AMEERA-4 untersuchte zwei Dosierungen von Amcenestrant (400 mg und 200 mg) im Vergleich zu Letrozol (2,5 mg) bei präoperativen postmenopausalen Patientinnen. Das Hauptziel der Studie war, zu klären, ob Amcenestrant eine stärkere oder vergleichbare Wirkung wie Aromatasehemmer zeigt. Wegen der COVID-19-Pandemie wurde die Patientenrekrutierung deutlich verlangsamt. Um die Entwicklung von Amcenestrant nicht zu verzögern, wurde eine ungeplante Zwischenanalyse durchgeführt. Die Ergebnisse waren gut genug, um die nächsten Schritte in der klinischen Entwicklung zu planen, und es gab keine Bedenken hinsichtlich der Sicherheit. Deshalb wurde die Studie vorzeitig beendet (90). In der Phase-III-Studie AMEERA-5 wurden Teilnehmer (prä-, peri- und postmenopausale Frauen und Männer) im Verhältnis 1:1 in zwei Behandlungsgruppen randomisiert. In der einen Gruppe enthielten Patienten täglich Amcenestrant (200 mg) in Kombination mit Palbociclib (125 mg), wobei die Behandlung mit Palbociclib in 28-Tage-Zyklen ablief, das heißt: Die Patienten nahmen das Medikament 21 Tage lang, gefolgt von einer 7-tägigen Pause. In der zweiten Gruppe wurde täglich Letrozol (2,5 mg) zusammen mit Palbociclib verabreicht, ebenfalls in den gleichen Zyklen. Für prä- und perimenopausale Frauen sowie Männer wurde zusätzlich Goserelin (3,6 mg) am ersten Tag jedes 28-Tage-Zyklus subkutan injiziert, um den Östrogen- bzw. Testosteronspiegel zu kontrollieren (91). Diese Studie wurde im Rahmen der Futility-Analyse nicht mehr fortgesetzt.

Die nachfolgende Phase-III-Studie AMEERA-6 wurde ebenfalls eingestellt. Diese Studie beabsichtigte Teilnehmer im Frühstadium (Stadien IIB-III) zu untersuchen, die

mindestens 6 Monate eine adjuvante AI-Therapie erhielten, jedoch innerhalb von 30 Monaten aufgrund behandlungsbedingter Toxizität abgesetzt haben (92). Der primäre Endpunkt war das invasive brustkrebsfreie Überleben. Das invasive krankheitsfreie Überleben war ein wichtiger sekundärer Endpunkt.

Taragarestrant (D0502) wurde von InventisBio entwickelt. Seine Struktur ist ähnlich wie AZD9496 (93). Dieser orale SERD zeigte hohe Wirksamkeit in verschiedenen ER+-Brustkrebszelllinien und Xenotransplantatmodellen. In Kombination mit Palbociclib hemmte Taragarestrant sowohl im MCF7-Xenotransplantatmodell als auch im ESR1-mutierten (Y537S) Brustkrebs-Xenotransplantatmodell des Tumorwachstums stärker als GDC-0810, AZD9496 und Fulvestrant (94). In der Phase-Ia-Dosissteigerung wurde R2PD (Recommended Phase 2 Dose) identifiziert und keine DLTs (dose-limiting toxicities) beobachtet (95). Die Phase-Ib-Dosiserweiterung wurde ebenfalls beendet. In dieser Phase IIB erhielten Patienten Taragarestrant (400 mg QD) in 28-tägigen Zyklen. Die Auswertung der Daten konnte bei 51 Patienten von 60 durchgeführt werden. Die ORR lag bei 15,7 % und die Krankheitskontrollrate bei 68,6 %. Die CBR lag bei 47,1% und das PFS betrug 5,6 Monate (95% CI:2,0; 10,0). Die Ergebnisse zeigen, dass Taragarestrant-Monotherapie eine vielversprechende antitumorale Aktivität bei der Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ER+/HER- Brustkrebs besitzt (96). Taragarestrant wird derzeit in der Phase III erprobt.

Etacstil (GW5638) wurde auf Basis der Tamoxifen-Struktur entwickelt, wobei die basische Piperidin-Seitenkette durch eine Acrylsäure ersetzt wurde (97). In präklinischer Studie wurde festgestellt, dass GW5638 in keinem der Tamoxifen-stimulierten Tumormodelle (MT2 TAM; MCF7 TAM LT) Tumorwachstum fördert, sondern bei Tamoxifen-naiven ER+ Brust- und Endometriumkarzinom das Tumorwachstum effektiv hemmt und dabei nicht stimulierend wirkt (98). Obwohl die Entwicklung von Sponsor gescheitert wurde, wurde seine starre und saure Seitenkette in mehreren neu entwickelten SERDs eingesetzt, darunter GDC-0810, G1T48, LSZ102, SHR9549, AZD9496, D-0502, ZN-c5 und LX-039(93).

Rintodestrant (G1T48) ist ein oral verfügbarer, nichtsteroidaler SERD. Die Phase-I-Studie besteht aus drei Teilen: einem Dosisfindungsteil (Teil 1), einem Erweiterungsteil mit Rintodestrant als Monotherapie (Teil 2) und einem Erweiterungsteil mit Rintodestrant in Kombination mit Palbociclib (Teil 3). Erste offene Phase-I-Dosisfindungsstudie am Menschen untersuchte G1T48 bei Frauen mit ER+/HER- ABC nach Progression unter endokriner Therapie (99). Die Studie zeigte ein partielles Ansprechen von 30%, begleitet von einer medianen Verringerung des ER-H-Scores um -27,8 %. Das mittlere PFS betrug

bei 600 mg 2,3 und bei 1000 mg 3,2 Monate. Die Ergebnisse unterstreichen die Fähigkeit von Rintodestrant, den ER wirksam zu hemmen und abzubauen (99). Obwohl die Daten vielversprechend sind, erfordern sie eine weiterführende Optimierung der Therapie. Eine Bildgebungsstudie (Phase-I-Teilstudie) mit dem PET-Tracer [^{18}F] FES (16a- ^{18}F -Fluor-17B-Östradiol), der die Expression des ER charakterisiert, untersuchte die Bioverteilung von [^{18}F] FES bei Frauen mit metastasiertem ER+ (ER1) Brustkrebs, die mit Rintodestrant behandelt wurden. Während der Behandlung führte diese Substanz zu einer deutlichen Reduktion der Aufnahme von [^{18}F]FES in Geweben wie Uterus und Hypophyse, wobei diese Effekte nach Therapieende reversibel waren. Diese Dynamik verdeutlicht, dass diese chemische Struktur nicht nur die Bindung und den Abbau des Rezeptors beeinflusst, sondern auch die Möglichkeit einer kontrollierten und flexiblen Modulation der Wirkintensität eröffnet (100). In dem dritten Teil der Studie zeigte G1T48 in Kombination mit Palbociclib ein signifikantes Sicherheitsprofil bei Patienten mit ER+/HER- fortgeschrittenem Brustkrebs. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Neutropenie (88%), Leukopenie (45%), Anämie (10%) und Thrombozytopenie (10%) (101). Die Substanz befindet sich noch in der klinischen Forschung.

Giredestrant (GDC-9545) wurde entwickelt, um die bestimmten Einschränkungen von GDC-0810 und GDC-0927 zu beheben, sowie die Wirksamkeit von Brilanestrant und die orale Bioverfügbarkeit von GDC-0927 zu verbessern (102). Derzeit laufende multizentrische, offene Dosis-Eskalations- und Erweiterungsstudie Phase-Ia/Ib, die die Sicherheit, pharmakokinetisches Profil und pharmakodynamische Aktivität bewertet, wird Giredestrant als Monotherapie sowie in Kombination mit Palbociclib und/oder LHRH (Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) –Agonisten bei Frauen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem ER+/HER2- Brustkrebs untersuchen (103). In einer Dosisfindungsphase haben Patienten in unterschiedlichen Dosen (10, 30, 90 oder 250 mg QD) Giredestrant erhalten, um die maximal verträgliche Dosis festzulegen (30 mg/Tag). Die absolute Bioverfügbarkeit lag bei etwa 58%. Dieser Wert ist höher als bei anderen SERDs, und das offensichtliche Verteilungsvolumen von 266 L weist auf eine ausreichende Verteilung im Zielgewebe hin. Die Exposition war proportional dosisabhängig, mit einer T_{max} von 3 Stunden und einer biologischen Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von etwa 30 Stunden. In weiterer Dosis-Erweiterungsphase werden die Plasmakonzentrationen von Giredestrant (100 mg) und Palbociclib (125 mg), ORR, CBR, DoR analysiert. Diese Studie wird voraussichtlich im Laufe des Jahres 2026 abgeschlossen sein (103).

Die MORPHEUS-BC ist eine offene, randomisierte Phase-Ib/II-Umbrella-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Giredestrant mit mehreren Behandlungskombinationen bei Patientinnen mit ER+/HER-/PIK3CA-mutiertem Brustkrebs untersucht werden. Die Zwischenanalyse hat gezeigt, dass eine Kombination

aus Giredestrant und Samuraciclib ein günstiges Sicherheitsprofil ergibt. Die klinische Nutzenrate lag bei 46,7 % (104). Insgesamt bestätigen die bisherigen Ergebnisse, dass die Kombination eine sichere Behandlungsoption darstellt, die künftig weiter untersucht werden soll. Die endgültigen Resultate für den primären Endpunkt werden voraussichtlich bis Ende November 2027 vorliegen.

Die Phase-II-Studie coopERA Breast Cancer war eine randomisierte Zweiarmsstudie, die die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Giredestrant im Vergleich zu Anastrozol bei postmenopausalen Frauen mit ER+/HER2- Brustkrebs im Frühstadium untersuchte. Die Studienteilnehmer erhielten entweder Giredestrant (30 mg) in Kombination mit Palbociclib oder Anastrozol (1 mg) mit Palbociclib. Der primäre Endpunkt war die geometrische Veränderung des Ki67-Scores, der die Geschwindigkeit der Krebszellvermehrung misst, vom Ausgangswert bis zu den zweiten Wochen, während der „Window of Opportunity“-Phase. Zu den sekundären Endpunkten gehören Zellzyklusarrestate, Sicherheitsdaten und Plasmakonzentration von Giredestrant. Die Nebenwirkungen waren insgesamt verträglich, wobei Neutropenie die häufigste schwere Nebenwirkung in beiden Gruppen war. Die Zwischenergebnisse deuten darauf hin, dass Giredestrant eine vielversprechende Option für die neoadjuvante Therapie von ER+-Brustkrebs sein könnte (105). Die laufende Phase-III-Studie persevERA Breast Cancer ist eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie (106). Die Patienten erhalten entweder Giredestrant in Kombination mit Palbociclib oder Letrozol in Kombination mit Palbociclib. In dieser Studie werden Patienten behandelt, deren Brustkrebserkrankung frühestens 12 Monate nach Abschluss der Antihormontherapie erneut aufgetreten ist. Parallel laufen noch weitere randomisierte, offene Phase-III-Studien pionERA Breast Cancer, die die Wirksamkeit und Sicherheit von GDC-9545 (30 mg) im Vergleich zu Fulvestrant (500 mg) untersuchen (107). Beide Medikamente werden in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor nach Wahl des Prüfarztes (Palbociclib, Ribociclib oder Abemaciclib) verabreicht und heredERA, in der die Behandlung zweistufig abläuft:

1. Induktionsphase: Zunächst erhalten Patienten für vier bis sechs Zyklen eine Kombination aus einer subkutanen Fixdosis-Kombination von Pertuzumab und Trastuzumab (PH FDC SC) und einer Taxan-Chemotherapie. Unter bestimmten Bedingungen können bis zu acht Zyklen verabreicht werden.

2. Erhaltungsphase: Patienten, die auf Induktionstherapie ansprechen, werden 1:1 randomisiert. Eine Gruppe erhält Giredestrant, zusätzlich zu PH FDC SC. Die andere Gruppe wird mit PH FDC SC behandelt, wobei nach Ermessen des Prüfarztes eine optionale endokrine Therapie hinzugefügt werden kann (108).

Das primäre Ziel der Studie ist die Bewertung des PFS und sekundäre Endpunkte umfassen das OS, die OAR, DoR, Sicherheit und patientenberichtete Ergebnisse. Mittlerweile hat Giredestrant ein FTD (Fast Track Designation) von der U.S. FDA als Zweit- und Drittlinientherapie für ER+/HER2- metastasierten Brustkrebs erhalten (109).

Elacestrant (RAD1901) ist ein oral nichtsteroidaler SERD, der im Jahr 2023 zur Behandlung von ER+, HER2-, ESR1-mutiertem fortgeschrittenem und metastasierendem Brustkrebs zugelassen wurde. In präklinischer Studie wies Elacestrant eine hohe Affinität zu ERα ($IC_{50}=48$ nM) in kompetitiven Rezeptorbindungstests auf und wirkt als potenter Antagonist sowie Degradierender des ERα-Östrogenrezeptors (EC_{50} von 0,6 nM) in MCF-Zelllinien (110). Elacestrant in einer Dosierung von 30 mg/kg oder 60 mg/kg QD zeigte nach vierwöchiger Behandlung in MCF7-Xenograft-Modellen eine ähnliche Tumorstillstandshemmung wie Tamoxifen und Fulvestrant. Höhere Dosierungen von 90 mg/kg und 12 mg/kg führten zu einer deutlich stärkeren Tumorstillstandshemmung (110). In weiterer Studie in Mäusen bei einer Einzeldosis von 0,3 mg/kg wurde eine statistisch signifikante Zunahme des Uterusgewichts beobachtet, während bei höheren Dosierungen über 1 mg/kg kein derartiger Effekt beobachtet wurde (111). Diese Befunde deuten auf eine dosisabhängige agonistische- bzw. die antagonistische Wirkung von Elacestrant hin, wobei die antagonistische Wirkung offenbar erst bei höheren Dosierungen entfaltet wird. Die pharmakologische Aktivität sowie die Sicherheit wurden in einer Phase-I-Studie mit stark vorbehandelten Patienten mit ER+-Mamakarzinom evaluiert. In dieser Kohorte wurde eine objektive Ansprechrate (ORR) von 10% erreicht (112). Er degradierte den ER und hemmte gleichzeitig das ER-induzierte Tumorzellenwachstum. Ob die ER-Hemmung im zentralen Nervensystem ebenso wirksam ist wie an anderen Krankheitsherden, wird in klinischer Studie Phase Ib/I untersucht (113). Die Phase-III-Studie EMERELD untersuchte Elacestrant als Monotherapie mit einer Standardtherapie (Fulvestrant oder Aromatasehemmer) bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem ER+/HER2- Brustkrebs, die bereits mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt waren (114). Elacestrant zeigte ein längeres progressionsfreies Überleben im Vergleich zu etablierter endokriner Standardtherapien (2,8 vs. 1,9 Monate). In der ESR1-mutierten Subgruppe war das PFS 3,8 vs. 1,9 Monate noch ausgeprägter. Zusätzlich wurde Elacestrant in einer präoperativen frühen Phase-I-ELIPSE als Monotherapie untersucht. In dieser Studie erhielten 22 Patienten mit bisher unbehandeltem ER+/HER2-Mamakarzinom, einer Tumorgroße zwischen 1,5 und 5 cm, klinisch/radiologisch unauffälligen axillären Lymphknoten sowie einem Ki67-Wert $\geq 10\%$ eine präoperative Kurzzeitbehandlung (115). Elacestrant regte eine hohe Expression von Immunogenen an, wie etwa IGJ, GZMB, CD4, CD8a und unterdrückte die Zellproliferation sowie Östrogen-Signalübertragung. Bei Patienten mit unbehandeltem ER+/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium zeigte eine präoperative Kurzzeitbehandlung mit Elacestrant eine signifikante Wirksamkeit mit einem überschaubaren Sicherheitsprofil. Diese Daten sprechen insgesamt für eine weitführende Untersuchung dieses vielversprechenden neuartigen oralen SERD im Frühstadium des Brustkrebses (115).

Imlunestrant (LY3484356) ist ein oral bioverfügbarer SERD der nächsten Generation, der eine zielgerichtete Hemmung des ER, einschließlich ESR1-mutierter Brustkrebs ermöglicht (116). EMBER ist eine laufende Phase-Ia/Ib-Studie, die darauf abzielt, die Wirksamkeit und Sicherheit von Imlunestrant als Monotherapie oder in Kombination mit Antikrebsmitteln bei Patienten mit ER+ lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs zu untersuchen. In der Dosisescalationsphase wird Imlunestrant als Monotherapie verabreicht, während eine Kombination mit anderen Wirkstoffen (Abemaciclib, Everolimus, Alpelisib, Trastuzumab, Pertuzumab, Aromatasehemmer) in der anschließenden Dosiserweiterungsphase geprüft wurde. In der Erweiterungskohorte erhalten Patienten mit ER+/HER2-, die zuvor keine Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor erhalten haben, entweder Imlunestrant plus Abemaciclib ohne oder mit AI oder Imlunestrant plus Trastuzumab bei Patienten mit ER+/HER+ Brustkrebs, die mindestens zwei HER2-gerichtete Therapien bei Patienten mit ER+-Endometriumkarzinom, das nach einer Chemotherapie fortgeschritten ist und keine Fulvestrant- oder AI-Behandlung bekommen haben (116). In der Monotherapie wurden eine CBR von 33,3 % und ein medianes PFS von 3,8 Monaten erreicht, während die Kombination mit Abemaciclib eine 6-Monats-PFS-Rate von 50,4 % sowie eine ORR von 18,2 % zeigte. Das mediane PFS lag dabei bei 6,8 Monaten, was die Effektivität der Kombination bekräftigt. Während die Kombinationstherapie vielversprechende Ergebnisse lieferte, war eine hohe Inzidenz von Nebenwirkungen, insbesondere Diarrhö (87,9 %) und Müdigkeit (48,5 %) zu beobachten (116). Obwohl diese Nebenwirkungen als Grad 1 oder 2 eingestuft wurden, könnte ihre Häufigkeit die Lebensqualität beeinträchtigen und sollte in künftigen Studien weiter untersucht werden. Die EMBER-2 war eine randomisierte, offene Phase-I-Studie, die untersuchte, ob Imlunestrant als Studienmedikament sicher ist und welche Auswirkungen auf den Brustkrebs im Frühstadium (I-III) hat, wenn es vor einer OP verabreicht wird. Im Studienablauf wurden die Patienten vor der Operation etwa zwei Wochen lang täglich entweder 200 mg, 400 mg oder 800 mg eingenommen. Die Studie bestätigte die 400 mg-Dosis als empfohlene Dosis für weitere klinische Studien. Das Ziel war, diese Daten für weitere Entwicklung und zukünftige klinische Nutzung zu verwenden (117). EMBER-3 ist eine multizentrische, randomisierte und offene Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit von Imlunestrant im Vergleich zu einer endokrinen Standardtherapie oder in Kombination mit Abemaciclib untersucht. Die Studie rekrutiert derzeit Patienten und zielt darauf ab, das PFS in beider Intention-To-Treat (ITT)- und ESR1-mutierten Studienpopulation zu bewerten (118). In der Phase-III-Studie EMBER-4 werden Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und bekommen entweder Imlunestrant (400 mg QD) oder eine adjuvante ET (Tamoxifen oder AI). Die Teilnahme an der Studie kann Patienten mit einem erhöhten Brustkrebs-Rezidivrisiko (116). Die Behandlungsdauer beträgt 5 Jahre.

Camizestrant (AZD9833) ist ein oral neuartiger SERD der nächsten Generation. SERENA-I-Studie ist eine multizentrische Dosisescalations- und Expansionsstudie, in

der die Sicherheit und Verträglichkeit von Camizestrant als Monotherapie oder in Kombination mit verschiedenen zielgerichteten Substanzen, darunter Palbociclib, Everolimus, Abemaciclib, Capivasertib, Ribociclib und Anastrozol bei Patienten mit endokrin resistentem, ER+/HER2- Brustkrebs untersucht wurden (119). Erste Ergebnisse aus der Studie zeigen eine vielversprechende antitumorale Aktivität sowie ein dosisabhängiges Sicherheitsprofil. Besonders bei Patienten, die bereits mit einem CDK4/6-Inhibitor und Fulvestrant vorbehandelt wurden oder eine nachgewiesene ESR1-Mutation aufweisen (120). Der Abschluss der Studie wird bis Ende November 2025 erwartet. Aufbauend auf den Daten von SERENA-1 wird in der SERENA-4 Phase-III-Studie der potenzielle klinische Vorteil von Camizestrant in Kombination mit Palbociclib gegenüber der Standardtherapie mit Anastrozol plus Palbociclib bei Patienten mit fortgeschrittenem ER+/HER- Brustkrebs untersucht. Das primäre Ziel ist, die Überlegenheit der experimentellen Kombination hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens nachzuweisen. Der Studienabschluss ist für Februar 2029 vorgesehen. Die SERENA-2-Studie unterstreicht, dass eine frühzeitige Intervention mit Camizestrant nach dem molekulargenetischen Nachweis einer ESR1-Mutation den größten klinischen Nutzen bieten könnte. Die stärkste mediane Verbesserung des PFSs wurde bei Patienten mit einer einzelnen ESR1-Mutation beobachtet. Im Zusammenhang wurde die SERENA-6 Studie konzipiert. Eine laufende, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit eines frühen Wechsels von einem Aromatasehemmer zu Camizestrant bei Patienten mit HR+/HER2- metastasiertem Brustkrebs und einer nachweisbaren ESR1-Mutation evaluiert wird. Eingeschlossen werden Patienten, die aktuell mit einem Aromatasehemmer in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor behandelt werden. Im Studienablauf erfolgt eine randomisierte Zuteilung in zwei Studienarme und sie erhalten jeweils einen CDK4/6-Inhibitor und ein Placebo plus Camizestrant oder einen Aromatasehemmer, um die Umstellung auf Camizestrant im Vergleich zur Weiterbehandlung mit einem AI bei Patienten mit mutiertem ESR1-Gen zu bewerten (121). Die CAMBRIA-1 und CAMBRIA-2-Studien sind offene, randomisierte Phase-III-Studien, in denen die Sicherheit und Wirksamkeit von Camizestrant (75 mg QD) ±LHRHa (luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon-Agonisten) im Vergleich zur endokrinen Standardtherapie (AI oder Tamoxifen ± LHRHa) bei Patienten mit ER+/HER2- frühem Brustkrebs untersucht werden. Der primäre Endpunkt beider Studien ist das invasive brustkrebsfreie Überleben. Zu den sekundären Endpunkten gehören das invasive krankheitsfreie Überleben, fernrezidivfreies Überleben, OS sowie die Verträglichkeit des Medikaments. Im Gegensatz zur CAMBRIA-1-Studie ist in der CAMBRIA-2-Studie die Verwendung von Abemaciclib (CDK4/6-Hemmer) bei Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko für die ersten zwei Jahre empfohlen. Ziel ist, herauszufinden, ob Camizestrant die Rückfallhäufigkeit im Vergleich zur endokrinen Standardtherapie deutlich verringert (122).

Fazit

Die vorliegende Arbeit hat sich umfassend mit der Analyse und dem Vergleich von SERMs und SERDs im Kontext der Behandlung hormonrezeptorpositiven Brustkrebses auseinandergesetzt. Ziel dieser Arbeit war es, die strukturellen und funktionellen Eigenschaften dieser beiden Therapieansätze zu beleuchten, ihre pharmakokinetischen und therapeutischen Eigenschaften zu analysieren. Die detaillierten Analysen von unterschiedlichen chemischen Strukturen belegen, dass Triphenylethylen- und Benzothiophen-basierte SERMs durch spezifische Konformationen der Rezeptoren (Helix 12) sowohl agonistische als auch antagonistische Wirkungen ausüben können, was zu einer gewebespezifischen Modulation führt. Sie hemmen das Tumorwachstum im Brustgewebe, fördern jedoch in anderen Geweben wie etwa im Knochen erwünschte (oder unerwünschte) östrogene Effekte. SERDs hingegen zeichnen sich durch strukturbedingt sperrige Seitenketten und Endgruppen aus, die eine vollständige Degradation des Rezeptors und eine rein antagonistische Blockade gewährleisten. Die molekulare Feinstruktur beeinflusst dabei nicht nur die Affinität und Isoform-Selektivität, sondern bestimmt auch Pharmakokinetik, Gewebeverteilung und die Fähigkeit zur Umgehung adaptiver Resistenzmechanismen. Neuartige Prodrug-Strategien und die Einführung lipophiler Substituenten steigern die therapeutische Selektivität und das lokale Wirkstoffangebot, insbesondere im Zielgewebe wie dem Mammakarzinom. Moderne orale SERDs wie Elacestrant und Giredestrant konnten in präklinischen und klinischen Studien eine vergleichsweise höhere Wirksamkeit und ein vergleichsweise höheres Sicherheitsprofil zeigen. Hervorzuheben ist hierbei insbesondere die Fähigkeit von Elacestrant, ESR1-Mutationen, die mit konstitutiver Rezeptoraktivität und Therapieresistenz einhergehen, effektiv zu adressieren. Die Ergebnisse untermauern, dass SERDs durch ihre rein antagonistische Wirkung und ihre Fähigkeit zur Rezeptordegradation bedeutende Fortschritte in der endokrinen Therapie darstellen. Die Einführung moderner oral verabreichbarer SERDs hat einen deutlichen Vorteil in Bezug auf die Patientenfreundlichkeit und die Therapietreue geschaffen. Forschungen zeigten, dass die Wirkstoffe wie Amcenestrant und Giredestrant nicht nur eine konsistente Rezeptorbindung und eine starke Hemmung der Zellproliferation bewirken, sondern durch ihre optimierten pharmakokinetischen Eigenschaften auch Langzeittherapien erleichtern. Besonders hervorzuheben ist die gleichmäßige Plasmakonzentration ohne signifikante Akkumulation, die sowohl die Sicherheit als auch die Effektivität der Behandlung langfristig steigern kann. Diese Entwicklungen verdeutlichen den großen Fortschritt, der durch die Optimierung molekularer Strukturen, wie hydrophobe Seitenketten und verbesserte Rezeptorbindung erzielt werden konnte. Ebenso eröffnen Kombinationstherapien, insbesondere die Kombinationen von SERDs und CDK4/6-, PI3K- oder mTOR-Hemmern, neue therapeutische Perspektiven in der Behandlung endokrin resistenter und fortgeschrittener Brustkrebsformen. Studien wie die coopERA

(105) demonstrierten eine signifikante Reduktion von Proliferationsmarkern Ki67 und eine nachhaltige Tumorkontrolle, was die Bedeutung von Kombinationstherapien unterstreicht. Die Arbeit verdeutlicht, dass die kontinuierliche Optimierung der Wirkstoffstrukturen nicht nur zur Verbesserung der Wirksamkeit, sondern ebenso zur Minimierung unerwünschter Effekte beiträgt. Mit Blick auf zukünftige Entwicklungen ergibt sich die Notwendigkeit, weitere innovative Strukturmodifikationen an SERMs und SERDs experimentell und klinisch zu erschließen, um das Nutzen-Risiko-Profil dieser Wirkstoffklassen nachhaltig zu verbessern. Insbesondere die Überwindung bestehender Resistenzen sowie die Reduktion andauernder Nebenwirkungen stehen im Fokus. Die Daten verdeutlichen, dass die Optimierung von Rezeptor-Degradationsmechanismen, die Weiterentwicklung von Kombinationstherapien und die Integration personalisierter Ansätze zentrale Säulen der zukünftigen Forschung sein können. Der wissenschaftliche Fortschritt in diesem Bereich könnte nicht nur die Effektivität der Brustkrebstherapie verbessern, sondern auch die Lebensqualität der Patienten nachhaltig steigern.

Abkürzungsverzeichnis

[¹⁸F] FES - ¹⁸F-fluoroestradiol

[³H] E₂ -tritiertes Östradiol

ABC -fortgeschrittener Brustkrebs

ADME - Absorption, Distribution, Metabolismus, Exkretion

AI - Aromatasehemmer

Akt /PKB - Proteinkinase B

BNCT - Bor-Neutroneneinfangtherapie

CAMA-1 - Luminal-Brustkrebs-Zelllinie

CBR - klinische Nutzenrate

CDK4/6 - Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6

CI - Konfidenzintervall

CoA - Coaktivator

CoCo - Co-Coaktivator

CoR - Corepressor

CYP3A - Cytochrome P450, Familie 3, Unterfamilie A

DHEA - Dehydroepiandrosteron

DMBA - Dimethylbenzanthracen

DNA - Desoxyribonukleinsäure

DN-ODE - datengetriebene Modellierung mit Neural ODEs

DoCB - Dauer des klinischen Nutzens

DoR - Dauer des Ansprechens

ERC - Östrogenrezeptor-Komplex

ERα - Östrogenrezeptor-alpha

Erβ - Östrogenrezeptor-beta

ESR1 - Mutation im Östrogenrezeptor-1-Gen

ET - endokrine Therapie

FTD - Fast-Track-Status (U.S.FDA)

HCC1500 – duktales Mammakarzinom-Zelllinie

HD - hohe Dosis

HER2 - human epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor

HR (Hazard Ratio) - Risikoverhältnis

HR+ - Östrogenrezeptor-positiv

ITT - Intention-to-treat-Analyse

Ki-67 (Kiel-clone number 67) - Proliferationsmarker

LBD - Ligandenbindungsdomäne

LD - niedrige Dosis

LDL - Lipoprotein geringer Dichte

LHRHa - luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon-Agonisten

MAPK - Mitogen-aktivierte Proteinkinase

MCF-7(Michigan Cancer Foundation-7) - Brustkrebs-Zelllinie

MDA-MB-134 - invasive lobuläre Mammakarzinom-Zelllinie

mTOR - Signalweg

NCoR - Kernrezeptor-Corepressor

NF-kB - Transkriptionsfaktor

NR2F2 - Kernrezeptor-Unterfamilie 2, Gruppe F, Mitglied 2

OAR - Outcome-adaptive Randomisierung

ORR - objektive Ansprechrate

OS - Gesamtüberleben

PET - Positronen-Emissions-Tomografie

PFS - progressionsfreies Überleben

PgR - Progesteronrezeptor

PH FDC SC - Phesgo® Fixdosiskombination zur subkutanen Injektion

PI3K - Phosphoinositid-3-Kinase

QD (quaque die) - täglich

RP2D - empfohlene Phase-2-Dosis

SERD - selektive Östrogenrezeptor-Degrader

SERM - selektive Östrogenrezeptor-Modulator

SHBG - sexualhormonbindendes Globulin

SMRT - Silencing-Mediator von Retinoid- und Schilddrüsenhormonrezeptoren

SRC - 3-Steroidrezeptor-Coaktivator-3

SUMO - kleiner-Ubiquitin-ähnlicher-Modifikator

VAS - visuelle Analogskala

Literaturverzeichnis

1. Saha T, Makar S, Swetha R, Gutti G, Singh SK. Estrogen signaling: An emanating therapeutic target for breast cancer treatment. *European Journal of Medicinal Chemistry*. Elsevier Masson s.r.l. 2019 Sep 1; 177:116–43.
2. Wang Z, Ma Z, Shen Z. Selective degradation of the estrogen receptor in the treatment of cancers. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2021 May 1; 209: 205-214.
3. Paterni I, Granchi C, Katzenellenbogen JA, Minutolo F. Estrogen receptors alpha (ER α) and beta (ER β): Subtype-selective ligands and clinical potential. *Steroids*. Elsevier Inc. 2014 Jun 24; 90: 13–29.
4. Yao J, Tao Y, Hu Z, Li J, Xue Z, Zhang Y, et al. Optimization of small molecule degraders and antagonists for targeting estrogen receptor based on breast cancer: current status and future. *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media SA; 2023 Sep 21;14. 1–23.
5. Belachew EB, Sewasew DT. Molecular Mechanisms of Endocrine Resistance in Estrogen-Positive Breast Cancer. *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2021 Mar 25; 12: 2–11.
6. Diennet M, Shaikh F, El Ezzy M, Thiombane K, Weber S, Poupart J, et al. Structural determinants of pure antiestrogenicity. *bioRxiv*. 2023 Nov 2; 32:1–32.
7. Maximov PY, Theresa M, Lee V, Craig Jordan V. The Discovery and Development of Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs) for Clinical Practice. *C. Clinical Pharmacology*. 2013; 8:135-55.
8. Clusan L, Ferrière F, Flouriot G, Pakdel F. A Basic Review on Estrogen Receptor Signaling Pathways in Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). 2023 Apr 1; 24:1–19.
9. Haki M, Bayat R. Innovative Approaches for Molecular Targeted Therapy of Breast Cancer: Interfering with Various Pathway Signaling. *Int J Mol Cell Med*. 2025;14(1): 534–51.
10. Jordan VC, O'Malley BW. Selective Estrogen-Receptor Modulators and Antihormonal Resistance in Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2007 Dec 20; 25(36): 5815–24.

11. Lonard DM, O'Malley BW. The Expanding Cosmos of Nuclear Receptor Coactivators. *Cell*. Elsevier B.V.; 2006 May 5;125(3): 411–4.
12. Lewis JS, Jordan VC. Selective estrogen receptor modulators (SERMs): Mechanisms of anticarcinogenesis and drug resistance. *Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2005 Dec 11; 591(1–2):247–63.
13. Jordan VC. Chemoprevention of breast cancer with selective oestrogen-receptor modulators. *Nat Rev Cancer*. 2007 Jan; 7(1):46–53.
14. Tamura K, Imamura CK, Takano T, Saji S, Yamanaka T, Yonemori K, et al. CYP2D6 Genotype–Guided Tamoxifen Dosing in Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer (TARGET-1): A Randomized, Open-Label, Phase II Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2019 Dec 10;38 (6):558–66.
15. DeCensi A, Johansson H, Helland T, Puntoni M, Macis D, Aristarco V, et al. Association of CYP2D6 genotype and tamoxifen metabolites with breast cancer recurrence in a low-dose trial. *NPJ Breast Cancer*. 2021 Dec 1;7(1):1-5
16. Bradbury M, Hutton B, Beltran-Bless AA, Alzahrani M, Lariviere T, Fernandes R, et al. Time to Update Evidence-Based Guideline Recommendations About Concurrent Tamoxifen and Antidepressant Use? A Systematic Review. *Clinical Breast Cancer*. Elsevier Inc. 2022 Apr 1;22(3): e362-73.
17. Howell A, Howell SJ. Tamoxifen evolution. *British Journal of Cancer*. Springer Nature; 2023 Feb 2;128(3):421-5.
18. Deshmane V, Krishnamurthy S, Melemed AS, Peterson P, Buzdar AU. Phase III Double-Blind Trial of Arzoxifene Compared With Tamoxifen for Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2025 Jun 21;25(31):4967–73.
19. Mürdter TE, Schroth W, Bacchus-Gerybadze L, Winter S, Heinkele G, Simon W, et al. Activity levels of tamoxifen metabolites at the estrogen receptor and the impact of genetic polymorphisms of phase I and II enzymes on their concentration levels in plasma. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 May;89(5):708–17.
20. Gail MH, Costantino JP, Bryant J, Croyle R, Freedman L, Helzlsouer K, et al. Weighing the Risks and Benefits of Tamoxifen Treatment for Preventing Breast Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1999 Nov 3;91(21):1829–46.
21. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecologic Oncology*. 2004 Jun 19; 94(2): 256–66.
22. Yang Y, Pearson RM, Lee O, Lee CW, Chatterton RT, Khan SA, et al. Dendron-based micelles for topical delivery of endoxifen: A potential chemopreventive medicine for breast cancer. *Adv Funct Mater*. 2014 May 2;24(17):2442–9.

23. Lien EA, Solheim E, Kvinnsland S, Ueland PM. Identification of 4-Hydroxy-/V-desmethyltamoxifen as a Metabolite of Tamoxifen in Human Bile. *Cancer Research*. 1988 Apr 15;48:2304-08
24. Fox P, Balleine RL, Lee C, Gao B, Balakrishnar B, Menzies AM, et al. Dose escalation of tamoxifen in patients with low endoxifen level: Evidence for therapeutic drug monitoring - The TADE study. *Clinical Cancer Research*. 2016 Jul 1;22(13):3164–71.
25. Braal CL, Kleijburg A, Jager A, Koolen SLW, Mathijssen RHJ, Corro Ramos I, et al. Therapeutic Drug Monitoring-Guided Adjuvant Tamoxifen Dosing in Patients with Early Breast Cancer: A Cost-Effectiveness Analysis from the Prospective TOTAM Trial. *Clin Drug Investig*. 2022 Feb 1;42(2):163–75.
26. Jayaraman S, Reid JM, Hawse JR, Goetz MP. Endoxifen, an Estrogen Receptor Targeted Therapy: From Bench to Bedside. *Endocrinology (United States)*. Endocrine Society; 2021 Dec 1;162(12):1–12.
27. Bäcklund M, Eriksson M, Gabrielson M, Hammarström M, Quay S, Bergqvist J, et al. Topical Endoxifen for Mammographic Density Reduction—A Randomized Controlled Trial. *Oncologist*. 2022 Jul 1;27(7): e597–600.
28. Houghton PJ, Stewart CF, Cheshire PJ, Richmond LB, Kirstein MN, Poquette CA, et al. Antitumor Activity of Temozolomide Combined with Irinotecan Is Partly Independent of O⁶-Methylguanine-DNA Methyltransferase and Mismatch Repair Phenotypes in Xenograft Models. 2000 Oct 1; 6(10):4110-18.
29. Goetz MP, Suman VJ, Lopez C, Erickson H, Nguyen L, Hammer SS, et al. Abstract CT237: A randomized phase 2 non-inferiority trial of (Z)-endoxifen + goserelin and exemestane + goserelin as neoadjuvant treatment for premenopausal women with ER+/HER2- breast cancer (EVANGELINE). *Cancer Res*. 2025 Apr 15;85(8):237–237.
30. Mansel R, Goyal A, Nestour E Le, Masini-Etévé V, O’Connell K, Mansel RE, et al. A phase II trial of Afimoxifene (4-hydroxytamoxifen gel) for cyclical mastalgia in premenopausal women. *Breast Cancer Res Treat*. 2007 Dec 10;106(3):389–97.
31. Shibata J, Toko T, Saito H, Fujioka A, Sato K, Hashimoto A, et al. Estrogen agonistic/antagonistic effects of miproxifene phosphate (TAT-59). *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; 45(2):133-41.
32. Aoyama H, Tominaga T, Abe O. [Early phase II study of TAT-59 in patients with advanced or recurrent breast cancer--a multicenter dose finding study]. *Cancer & Chemotherapy*. 1998 May 1;25(6):853–65.
33. Nomura Y, Nakajima M, Tominaga T, Abe O. [Late phase II study of TAT-59 (miproxifene phosphate) in advanced or recurrent breast cancer patients (a double-blind

comparative study with tamoxifen citrate)]. *Cancer & Chemotherapy*. 1998 Jun 1;25(7):1045–63.

34. Valliant JF, Schaffer P, Stephenson KA, Britten JF. Synthesis of boroxifen, a nido-carborane analogue of tamoxifen. *Journal of Organic Chemistry*. 2002 Jan 25;67(2):383–7.

35. Lednicer D, Babcock JC, Lyster SC, Stucki JC, Duncan GW. Derivatives of 2, 3-diphenylindenes as antifertility agents. *Chemistry & Industry*. 1961; 51:2098–9.

36. Legha SS, Slavik M, Carter SK. Nafoxidine- an antiestrogen for the treatment of breast cancer. *Cancer*. 1976;38(4):1535–41.

37. Watson C, Medina D, Clark JH. Estrogen Receptor Characterization in a Transplantable Mouse Mammary Tumor. *Cancer Research*. 1977 Sep 1; 37:3344-8

38. Jones CD, Suarez T, Massey EH, Black LJ, Tinsley FC. Synthesis and antiestrogenic activity of [3,4-dihydro-2-(4-methoxyphenyl)-1-naphthalenyl][4-[2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy]phenyl]methanone, methanesulfonic acid salt. *J Med Chem*. 1979 Aug 1;22(8):962–6.

39. Lee RW, Buzdar AU, Blumenschein GR, Hortobagyi GN. Trioxifene mesylate in the treatment of advanced breast cancer. *Cancer*. 1986 Apr 29;57(1):40–3.

40. Haarstad H, Gundersen S, Wist E, Raabe N, Mella O, Kvinnsland S. Droloxifene-a new anti-estrogen; a phase II study in advanced breast cancer. *Acta Oncol (Madr)*. 1992;31(4):425–8.

41. Bruning PF. Droloxifene, a new anti-oestrogen in postmenopausal advanced breast cancer: Preliminary results of a double-blind dose-finding phase II trial. *Eur J Cancer*. 1992 Feb 21;28(8):1404–7.

42. Buzdar A, Hayes D, El-Khoudary A, Yan S, Lønning P, Lichinitser M, et al. Phase III randomized trial of droloxifene and tamoxifen as first-line endocrine treatment of ER/PgR-positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2002 May; 73(2):161-75.

43. Malo-Forest B, Landelle G, Roy JA, Lacroix J, Gaudreault RC, Paquin JF. Synthesis and growth inhibition activity of fluorinated derivatives of tamoxifen. *Bioorg Med Chem Lett*. 2013 Mar 15;23(6):1712–5.

44. Csányi E, Nyitray M. Interpretation of the Changes in Long-Term Animal Studies with the Antiestrogen Panomifen. *Toxicol Lett*. 1995 Aug; 78: 3-96

45. Johnston SRD, Riddler S, Haynes BP, A'Hern R, Smith IE, Jarman M, et al. The novel anti-oestrogen idoxifene inhibits the growth of human MCF-7 breast cancer xenografts

and reduces the frequency of acquired anti-oestrogen resistance. *Br J Cancer*. 1997 Mar 1;75(6):804–9.

46. Nuttall ME, Bradbeer JN, Stroup GB, Nadeau DP, Hoffman SJ, Zhao H, et al. Idoxifene: A Novel Selective Estrogen Receptor Modulator Prevents Bone Loss and Lowers Cholesterol Levels in Ovariectomized Rats and Decreases Uterine Weight in Intact Rats. *Endocrinology*. 1998 Dec 1;139(12):5224–34.

47. Arpino G, Krishnan MN, Dinesh CD, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Idoxifene versus tamoxifen: A randomized comparison in postmenopausal patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*. 2003 Feb 1;14(2):233–41.

48. Von Angerer E. Development of new drugs for endocrine tumour chemotherapy. *Cancer Treat Rev*. 1984 Mar;11(1):147–53.

49. Hilgard P, Stekar J, Wuttke W, Elliger M, Holtei W. Comparative pharmacology of zindoxifene and tamoxifen. *Journal of Steroid Biochemistry*. 1987; 28:95.

50. Dowsett M, Attree SL, Virdee SS, Jeffcoate SL. Oestrogen-Related Changes in Sex Hormone Binding Globulin Levels During Normal and Gonadotrophin-Stimulated Menstrual Cycles. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1985 Sep 1;23(3):303–12.

51. Von Angerer E, Prekajac J, Berger M. The inhibitory effect of 5-acetoxy-2-(4-acetoxyphenyl)-1-ethyl-3-methylindole (D 16726) on estrogen-dependent mammary tumors. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1985 Apr;21(4):531–7.

52. Stein' RC, Dowsett3 M, Cunningham' DC, Davenport' J, Ford2 HT, Gazet2 JC, et al. Phase I/II study of the anti-oestrogen zindoxifene (D16726) in the treatment of advanced breast cancer. A Cancer Research Campaign Phase I/II Clinical Trials Committee study. *Br. J. Cancer*. 1990; 61:451-3.

53. Greenberger LM, Annable T, Collins KI, Komm BS, Lyttle CR, Miller CP, et al. A New Antiestrogen, 2-(4-Hydroxy-phenyl)-3-methyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1H-indol-5-ol hydrochloride (ERA-923), Inhibits the Growth of Tamoxifen-sensitive and-resistant Tumors and Is Devoid of Uterotropic Effects in Mice and Rats. *Clinical Cancer Research*. 2001 Oct;7: 3166-77.

54. Cotreau MM, Stonis L, Dykstra KH, Gandhi T, Gutierrez M, Xu J, et al. Multiple-dose, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of a new selective estrogen receptor modulator, ERA-923, in healthy postmenopausal women. *J Clin Pharmacol*. 2002;42(2):157–65.

55. Ahrendt HJ KH, König K KL, Feld MG. Selective Estrogen Receptor Modulators-an Update (Joint Statement by the German Society for Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine [DGGEF] and the German Professional Association of

Gynecologists [BVF]). *Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology*. 2015 Jan 27; 12:287-317.

56. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The Effect of Raloxifene on Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women Results from the MORE Randomized Trial. *JAMA*. 1999 Jun 16;281(23):2189–97.

57. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. The Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2001 Jan. 65:125-34.

58. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial: Preventing breast cancer. *Cancer Prevention Research*. 2010 Jun;3(6):696–706.

59. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Jane Geiger M, Grady D, Kornitzer M, et al. Effects of Raloxifene on Cardiovascular Events and Breast Cancer in Postmenopausal Women. *The New England Journal of Medicine*. 2006 Jul 13;335(2):125-37.

60. Palkowitz AD, Glasebrook AL, Thrasher KJ, Hauser KL, Short LL, Phillips DL, et al. Discovery and Synthesis of [6-Hydroxy-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenoxy]-2-(4-hydroxyphenyl)]benzo[b]thiophene: A Novel, Highly Potent, Selective Estrogen Receptor Modulator. *J Med Chem*. 1997 May 1;40(10):1407–16.

61. Suh N, Glasebrook AL, Palkowitz AD, Bryant HU, Burris LL, Starling JJ, et al. Arzoxifene, a New Selective Estrogen Receptor Modulator for Chemoprevention of Experimental Breast Cancer. *Cancer Research*. 2001 Dec 1; 61:8412-15.

62. Freddie CT, Christensen GL, Lykkesfeldt AE. A new MCF-7 breast cancer cell line resistant to the arzoxifene metabolite desmethyларzoxifene. *Mol Cell Endocrinol*. 2004 May 31;220(1–2):97-107.

63. Sato M, Turner CH, Wang T, Adrian MD, Rowley E, Bryant HU. LY353381.HCl: A Novel Raloxifene Analog with Improved SERM Potency and Efficacy In Vivo. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998 Oct;287(1):1–7.

64. Freddie CT, Larsen SS, Bartholomæussen M, Lykkesfeldt AE. The effect of the new SERM arzoxifene on growth and gene expression in MCF-7 breast cancer cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2004 Apr 30;219(1–2):27–36.

65. Schafer JM, Lee ES, Dardes RC, Bentrem D, O’regan RM, De A, et al. Analysis of Cross-Resistance of the Selective Estrogen Receptor Modulators Arzoxifene (LY353381) and LY117018 in Tamoxifen-stimulated Breast Cancer Xenografts. *Clinical Cancer Research*. 2001 Aug; 7:2505-12.

66. Munster PN. Arzoxifene: The development and clinical outcome of an ideal SERM. *Expert Opin Investig Drugs*. 2006 Mar;15(3):317–26.
67. Steeve Couillard MGCLABC and FL. Comparison of the Effects of the Antiestrogens EM-800 and Tamoxifen on the Growth of Human Breast ZR-75-1 Cancer Xenografts in Nude Mice. *Cancer Research*. 1998 Jan 1;58:60-4.
68. Luo S, Sourla A, Labrie C, Gauthier S, Merand Y, Belanger A, et al. Effect of Twenty-Four-Week Treatment with the Antiestrogen EM-800 on Estrogen-Sensitive Parameters in Intact and Ovariectomized Mice. *Endocrinology*. 1998 May 1;139(5):2645–56.
69. Labrie F. LC et al. EM-652 (SCH 57068), a third generation SERM acting as pure antiestrogen in the mammary gland and endometrium. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 1999; 69:51-84.
70. Fabian CJ, Kimler BF, Zalles CM, Phillips TA, Metheny T, Petroff BK, et al. Clinical trial of acolbifene in premenopausal women at high risk for breast cancer. *Cancer Prevention Research*. 2015 Dec 1;8(12):1146–55.
71. Patel HK, Bihani T. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) and selective estrogen receptor degraders (SERDs) in cancer treatment. Vol. 186, *Pharmacology and Therapeutics*. Elsevier Inc.; 2018. p. 1–24.
72. Heintze L. Biologische Charakterisierung von Azo-und Diazocin-basierten Photoschaltern. *Uni Kiel*. 2022 Apr 12;1-150.
73. Wakeling AE, Dukes M, Bowler J. A Potent Specific Pure Antiestrogen with Clinical Potential. *Cancer Research*. 1991 Aug 1; 51:3867-73.
74. GN Wade JDBJMGJMM. ICI 182,780: a pure antiestrogen that affects behaviors and energy balance in rats without acting in the brain. *American Physiological Society*. 1993 Dec 1;1392–8.
75. Howell A, Osborne CK, Morris C, Wakeling AE. ICI 182,780 (Faslodex(TM)): Development of a novel, “pure” antiestrogen. *Cancer*. 2000 Aug 15;89(4):817–25.
76. Kalinsky K, Bianchini G, Hamilton E, Graff SL, Park KH, Jeselsohn R, et al. Abemaciclib Plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer Following Progression on CDK4/6 Inhibition: Results from the Phase III postMONARCH Trial. *J Clin Oncol*. 2024 Dec 18;43(9):1101–12.
77. Robertson JFR, Shao Z, Noguchi S, Bondarenko I, Panasci L, Singh S, et al. Fulvestrant Versus Anastrozole in Endocrine Therapy-Naïve Women With Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: Final Overall Survival in the Phase III FALCON Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2025 May 1;43(13):1539–45.

78. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, et al. Results of the CONFIRM Phase III Trial Comparing Fulvestrant 250 mg With Fulvestrant 500 mg in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 Sep 20;28(30):4594–600.
79. Liu J, Rajasekaran N, Hossain A, Zhang C, Guo S, Kang B, et al. Fulvestrant-3-boronic acid (Zb716) demonstrates oral bioavailability and favorable pharmacokinetic profile in preclinical ADME studies. *Pharmaceuticals*. 2021 Aug 1;14(8):1-16.
80. Wang G, Liu J, Zheng S, Miele L, Wiese T, Zhong Q, et al. Abstract P2-08-11: An orally bioavailable selective estrogen receptor downregulator. *Cancer Res*. 2017 Feb 15;77(4):1–77.
81. Lai A, Kahraman M, Govek S, Nagasawa J, Bonnefous C, Julien J, et al. Identification of GDC-0810 (ARN-810), an Orally Bioavailable Selective Estrogen Receptor Degradar (SERD) that Demonstrates Robust Activity in Tamoxifen-Resistant Breast Cancer Xenografts. *J Med Chem*. 2015 Jun 25;58(12):4888–904.
82. Guan J, Zhou W, Hafner M, Blake RA, Chalouni C, Chen IP, et al. Therapeutic Ligands Antagonize Estrogen Receptor Function by Impairing Its Mobility. *Cell Press*. 2019 Aug 8;178(4):949–63.
83. Bardia A, Mayer I, Winer E, Linden HM, Ma CX, Parker BA, et al. The oral selective estrogen receptor degrader GDC-0810 (ARN-810) in postmenopausal women with hormone receptor-positive HER2-negative (HR + /HER2 –) advanced/metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2023;197(2):319–31.
84. James D Joseph BD, WZ, AA et al. The selective estrogen receptor downregulator GDC-0810 is efficacious in diverse models of ER+ breast cancer. *eLife Sciences Publications, Ltd*. 2016 Jul 13; 5:1–33.
85. Ranjan Kumar Pal et al. Selective Estrogen Receptor Degradar (WO 2021/014386 A1). WIPO - Search International and National Patent Collections. 2021 Jan 28;1–36.
86. Sun Pharma. Bexirestrant (SCO-120) / Sun Pharma Advanced Research Company- Larvol Delta. 2023 Feb.
87. Bardia A, Chandarlapaty S, Linden HM, Ulaner GA, Gosselin A, Cartot-Cotton S, et al. AMEERA-1 phase 1/2 study of amcenestrant, SAR439859, in postmenopausal women with ER-positive/HER2-negative advanced breast cancer. *Nat Commun*. 2022 Dec 1;13(1):1-15.
88. Tamura K, Mukohara T, Yonemori K, Kawabata Y, Nicolas X, Tanaka T, et al. Phase 1 study of oral selective estrogen receptor degrader (SERD) amcenestrant (SAR439859), in Japanese women with ER-positive and HER2-negative advanced breast cancer (AMEERA-2). *Breast Cancer*. 2023 May 1;30(3):506–17.

89. Tolaney SM, Chan A, Petrakova K, Delaloge S, Campone M, Iwata H, et al. AMEERA-3: Randomized Phase II Study of Amcenestrant (Oral Selective Estrogen Receptor Degradar) Versus Standard Endocrine Monotherapy in Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2a-Negative Advanced Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2023 Aug 20;41(24):4014–24.
90. Campone M, Bidard FC, Neven P, Wang L, Ling B, Dong Y, et al. AMEERA-4: a randomized, preoperative window-of-opportunity study of amcenestrant versus letrozole in early breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2023 Dec 1;25(1).
91. Bardia A, Cortes J, Hurvitz SA, Delaloge S, Iwata H, Shao ZM, et al. AMEERA-5: a randomized, double-blind phase 3 study of amcenestrant plus palbociclib versus letrozole plus palbociclib for previously untreated ER+/HER2– advanced breast cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2022; 14:1-12.
92. Meyskens T, Metzger O, Poncet C, Goulioti T, Xenophontos E, Carey LA, et al. Adjuvant study of amcenestrant (SAR439859) versus tamoxifen for patients with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (EBC), who have discontinued adjuvant aromatase inhibitor therapy due to treatment-related toxicity (AMEERA-6). *Journal of Clinical Oncology*. 2022 Jun 1;40(16):1–2.
93. Min J, Liu X, Peng R, Chen CC, Wang W, Guo RT. New generation estrogen receptor-targeted agents in breast cancer: present situation and future perspectives. *Acta Materia Medica*. Compuscript Ltd; 2024; 3:57–71.
94. Wang Y, Shi Z, Jiang Y, Dai X. Abstract 5776: Pharmacologic and PK/PD study of D-0502: An orally bioavailable SERD with potent antitumor activity in ER-positive breast cancer cell lines and xenograft models. *Cancer Res*. 2018 Jul 1;78(13):1–1.
95. Osborne C, Richards DA, Wilks ST, Diab S, Juric D, Lathrop K, et al. Abstract PS11-26: A phase 1 study of D-0502, an orally bioavailable SERD, for advanced or metastatic HR-positive and HER2-negative breast cancer. *Cancer Res*. 2021 Feb 15;81(4):1–1.
96. Wang J, Sun T, Zhang Q, Shi Y, Wang X, Chen Y, et al. Abstract PS15-02: A Phase I b Study of D-0502 as Monotherapy for Advanced or Metastatic ER-Positive and HER2-Negative Breast Cancer: Results from the Dose-Expansion Stage. *Cancer Res*. 2024 May 2;84(9):1–1.
97. Willson TM, Henke BR, Momtahan TM, Charifson PS, Batchelor KW, Lubahn DB, et al. 3-[4-(1,2-Diphenylbut-1-enyl)phenyl]acrylic Acid: A Non-Steroidal Estrogen with Functional Selectivity for Bone over Uterus in Rats. *J Med Chem*. 1994 May 1;37(11):1550–2.

98. Dardes RC, O RM, Gajdos C, Robinson SP, Bentrem D, De Los Reyes A, et al. Effects of a New Clinically Relevant Antiestrogen (GW5638) Related to Tamoxifen on Breast and Endometrial Cancer Growth in Vivo. *Clinical Cancer Research*. 2002 Jun; 8:1991-2001.
99. Aftimos P, Maglakelidze M, Glaudemans AW, Hamilton E, Chap L, de Vries E, et al. Abstract PD8-07: Pharmacodynamic analysis from a phase 1 study of rintodestrant (G1T48), an oral selective estrogen receptor degrader, in ER+/HER2- locally advanced or metastatic breast cancer. *Cancer Res*. 2021 Feb 15;81(4):1–1.
100. Iqbal R, Yaqub M, Oprea-Lager DE, Liu Y, Luik AM, Beelen AP, et al. Biodistribution of 18F-FES in Patients with Metastatic ER+ Breast Cancer Undergoing Treatment with Rintodestrant (G1T48), a Novel Selective ER Degradar. *Journal of Nuclear Medicine*. 2022 May 1;63(5):694–9.
101. Maglakelidze M et al. 1063_Maglakelidze_ASCO 2021 G1T48-01 poster FINAL. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. 2021 Jun;1–1.
102. Chen YC, Yu J, Metcalfe C, De Bruyn T, Gelzleichter T, Malhi V, et al. Latest generation estrogen receptor degraders for the treatment of hormone receptor-positive breast cancer. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. Taylor and Francis Ltd.; 2022; 31(6):515–29.
103. Jhaveri KL, Bellet M, Turner NC, Loi S, Bardia A, Boni V, et al. Phase Ia/b Study of Giredestrant ± Palbociclib and ± Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonists in Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced/Metastatic Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2024 Feb 15;30(4):754–66.
104. M. Oliveira MC et al. Interim analysis (IA) of the giredestrant (G) + samuraciclib (SAMURA) arm in MORPHEUS breast cancer (BC): A phase I/II study of G treatment (tx) combinations in patients (pts) with oestrogen receptor-positive (ER+), HER2-negative, locally advanced/metastatic BC (LA/mBC). *Annals of Oncology*. 2024 Sep; 35:370–1.
105. Hurvitz SA, Bardia A, Quiroga V, Park YH, Blancas I, Alonso-Romero JL, et al. Neoadjuvant palbociclib plus either giredestrant or anastrozole in oestrogen receptor-positive, HER2-negative, early breast cancer (coopERA Breast Cancer): an open-label, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2023 Sep 1;24(9):1029–41.
106. Turner NC, Jhaveri KL, Bardia A, Niikura N, Dieras V, Barrios CH, et al. persevERA Breast Cancer (BC): Phase III study evaluating the efficacy and safety of giredestrant (GDC-9545) + palbociclib versus letrozole + palbociclib in patients (pts) with estrogen-receptor-positive, HER2-negative locally advanced or metastatic BC (ER+/HER2–LA/mBC). *Journal of Clinical Oncology*. 2021 May 28;39(15):1–1.
107. Kalinsky K, Jeselsohn R, Bellet M, Fasching PA, Gomez-Abuin G, Jung KH, et al. pionERA Breast Cancer (BC): Phase III study of first-line (1L) giredestrant vs. fulvestrant, both combined with a cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDK4/6i), in patients (pts)

with estrogen receptor-positive (ER+), HER2-locally advanced/ metastatic BC (LA/mBC) with resistance to prior adjuvant (adj) endocrine therapy (ET). Breast Cancer-Metastatic. 2025 Aug 17;1-1.

108. Kuemmel S, Harper-Wynne C, Park YH, Franke F, de Laurentiis M, Schumacher-Wulf E, et al. heredERA Breast Cancer: a phase III, randomized, open-label study evaluating the efficacy and safety of giredestrant plus the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with previously untreated HER2-positive, estrogen receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer. BMC Cancer. 2024 Dec 1;24(1):1–14.

109. Hoffmann-La F, Ltd R, Switzerland B, Relations I. Investor Update Roche presents first phase II data on giredestrant, a next generation selective oestrogen receptor degrader, in untreated oestrogen receptor (ER)-positive, early breast cancer. 2021 Sep 17;1-5.

110. Garner F, Shomali M, Paquin D, Lyttle CR, Hattersley G. RAD1901: A novel, orally bioavailable selective estrogen receptor degrader that demonstrates antitumor activity in breast cancer xenograft models. Anticancer Drugs. 2015 Sep 7;26(9):948–56.

111. Wardell SE, Nelson ER, Chao CA, Alley HM, McDonnell DP. Evaluation of the pharmacological activities of RAD1901, a selective estrogen receptor degrader. Endocr Relat Cancer. 2015 Oct 1;22(5):713–24.

112. Bardia A, Kaklamani V, Wilks S, Weise A, Richards D, Harb W, et al. Phase I Study of Elacestrant (RAD1901), a Novel Selective Estrogen Receptor Degradar, in ER-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol. 2021 Jan 29; 39:1360–70.

113. Guglielmi G, Del Re M, Gol LS, Bengala C, Danesi R, Fogli S. Pharmacological insights on novel oral selective estrogen receptor degraders in breast cancer. European Journal of Pharmacology. Elsevier B.V.; 2024 Feb 23; 969:1–10.

114. Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, Streich G, Montero AJ, Fr ´ F, 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 May 18;40(28):3246-56.

115. Vidal M, Pascual T, Falato C, Sanchez-Bayona R, Muñoz M, Cerbreco I, et al. Abstract PD13-01: PD13-01 Elacestrant in postmenopausal women with estrogen receptor positive and HER2-negative early breast cancer: primary efficacy and safety analysis of the preoperative, window of opportunity SOLTI-1905-ELIPSE trial. Cancer Res. 2023 Mar 1;83(5):1–1.

116. Jhaveri KL, Lim E, Jeselsohn R, Ma CX, Hamilton EP, Osborne C, et al. Imlunestrant, an Oral Selective Estrogen Receptor Degradar, as Monotherapy and in Combination With

Targeted Therapy in Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Phase Ia/Ib EMBER Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2024 Jul 10;42(35):4173–86.

117. Neven P, Stahl N, Vidal M, Martín M, Kaufman PA, Harbeck N, et al. A Preoperative Window-of-Opportunity Study of Oral SERD, Imlunestrant, in Newly Diagnosed ER-Positive, HER2-Negative Early Breast Cancer: Results from the EMBER-2 Study. *Clinical Cancer Research*. 2024 Dec 1;30(23):5304–13.

118. P. Neven et al. Imlunestrant with or without abemaciclib as first- and second-line therapy in advanced breast cancer (ABC): A subgroup analysis from the EMBER-3 trial. *ESMO Open*. 2025 May;10:9–10.

119. Hamilton E, Oliveira M, Turner N, García-Corbacho J, Hernando C, Ciruelos EM, et al. A phase I dose escalation and expansion trial of the next-generation oral SERD camizestrant in women with ER-positive, HER2-negative advanced breast cancer: SERENA-1 monotherapy results. *Annals of Oncology*. 2024 Aug 1;35(8):707–17.

120. Baird R, Oliveira M, Gil EMC, Patel MR, Bermejo de las Heras B, Ruiz-Borrego M, et al. Abstract PS11-05: Updated data from SERENA-1: A Phase 1 dose escalation and expansion study of the next generation oral SERD AZD9833 as a monotherapy and in combination with palbociclib, in women with ER-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *AACR Journals*. 2021 Feb 15;81(4):1–1.

121. Apostolidou K, Zografos E, Papatheodoridi MA, Fiste O, Dimopoulos MA, Zagouri F. Oral SERDs alone or in combination with CDK 4/6 inhibitors in breast cancer: Current perspectives and clinical trials. *The Breast*. 2024 Apr 4;75: 1–10.

122. Hamilton EP, Loibl S, Bachelot T, Gnant M, Niikura N, Park YH, et al. CAMBRIA-1 & CAMBRIA-2 phase III trials: camizestrant versus standard endocrine therapy in ER+/HER2– early breast cancer. *Future Oncology*. 2025 Feb 27;21(7):795–806.

