

Update Mammakarzinom 2022 Teil 4 – Brustkrebs in fortgeschrittenen Krankheitsstadien

Update Breast Cancer 2022 Part 4 – Advanced-Stage Breast Cancer

Autorinnen/Autoren

Bahriye Aktas¹, Tanja N. Fehm², Manfred Welslau³, Volkmar Müller⁴, Diana Lüftner⁵, Florian Schütz⁶, Peter A. Fasching⁷, Wolfgang Janni⁸, Christoph Thomssen⁹, Isabell Witzel⁴, Erik Belleville¹⁰, Michael Untch¹¹, Marc Thill¹², Hans Tesch¹³, Nina Ditsch¹⁴, Michael P. Lux¹⁵, Maggie Banys-Paluchowski¹⁶, Cornelia Kolberg-Liedtke¹⁷, Andreas D. Hartkopf⁸, Achim Wöckel¹⁸, Hans-Christian Kolberg¹⁹, Elmar Stickeler²⁰, Nadia Harbeck²¹, Andreas Schneeweiss²²

Institute

- 1 Department of Gynecology, University of Leipzig Medical Center, Leipzig
- 2 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Düsseldorf, Düsseldorf
- 3 Onkologie Aschaffenburg, Aschaffenburg
- 4 Department of Gynecology, Hamburg-Eppendorf University Medical Center, Hamburg
- 5 Immanuel Hospital Märkische Schweiz & Medical University of Brandenburg Theodor-Fontane, Brandenburg, Buckow
- 6 Gynäkologie und Geburtshilfe, Diakonissen-Stiftungs-Krankenhaus Speyer, Speyer
- 7 Erlangen University Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics, Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN, Friedrich-Alexander University Erlangen-Nuremberg, Erlangen
- 8 Department of Gynecology and Obstetrics, Ulm University Hospital, Ulm
- 9 Department of Gynaecology, Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Halle (Saale)
- 10 ClinSol GmbH & Co KG, Würzburg
- 11 Clinic for Gynecology and Obstetrics, Breast Cancer Center, Gynecologic Oncology Center, Helios Klinikum Berlin Buch, Berlin
- 12 Agaplesion Markus Krankenhaus, Department of Gynecology and Gynecological Oncology, Frankfurt am Main
- 13 Oncology Practice at Bethanien Hospital, Frankfurt am Main
- 14 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Augsburg, Augsburg
- 15 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Frauenklinik St. Louise, Paderborn, St. Josefs-Krankenhaus, Salzkotten, St. Vincenz Krankenhaus GmbH
- 16 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck
- 17 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Essen, Essen
- 18 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Würzburg, Würzburg
- 19 Department of Gynecology and Obstetrics, Marienhospital Bottrop, Bottrop

20 Department of Gynecology and Obstetrics, RWTH University Hospital Aachen, Aachen

21 Breast Center, Department of Gynecology and Obstetrics and CCC Munich LMU, LMU University Hospital, Munich

22 National Center for Tumor Diseases (NCT), Heidelberg University Hospital and German Cancer Research Center, Heidelberg

Schlüsselwörter

fortgeschrittenes Mammakarzinom, Chemotherapie, endokrine Therapie, Antikörper-Medikament-Konjugate

Key words

advanced breast cancer, chemotherapy, endocrine therapy, antibody drug conjugates

eingereicht 20.07.2022

akzeptiert 31.07.2022

Bibliografie

Senologie 2023; 20: 70–80

DOI 10.1055/a-2001-4729

ISSN 1611-6453

© 2022. The Author(s).

This article was originally published by Thieme as Bahriye Aktas et al., Update Breast Cancer 2022 Part 4 – Advanced-Stage Breast Cancer. Geburtsh Frauenheilk 2022; 82: 922–932 as an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Zitierweise für diesen Artikel Geburtsh Frauenheilk 2022; 82: 922–932. DOI 10.1055/a-1912-7362

Korrespondenzadresse

Peter A. Fasching, MD

Erlangen University Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics, Comprehensive Cancer Center Erlangen EMN, Friedrich Alexander University of Erlangen-Nuremberg, Universitätsstraße 21–23, 91054 Erlangen, Deutschland
peter.fasching@fau.de

ZUSAMMENFASSUNG

Für die Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem HER2-negativem, hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom sind in den letzten Jahren einige Substanzen in die Praxis eingeführt worden. Zusätzlich sind weitere Medikamente in der Entwicklung. Im letzten Jahr sind einige Studien veröffentlicht worden, die entweder einen Vorteil für das progressionsfreie Überleben oder aber auch für das Gesamtüberleben gezeigt haben. Diese Übersichtsarbeit fasst die neuesten Ergebnisse, welche auf aktuellen Kongressen oder in Fachzeitschriften veröffentlicht wurden, zusammen und ordnet sie in den klinischen Behandlungskontext ein. Insbesondere wird auf den Stellenwert einer Therapie mit CDK4/6 Inhibitoren, Trastuzumab-Deruxtecan, Sacituzumab-Govitecan und Capivasertib eingegangen. Für Trastuzumab-Deruxtecan wurde in der Destiny-Breast-04-Studie ein Gesamtüberlebensvorteil bei HER2-negativem Mammakarzinom mit einer niedrigen HER2-Expression (HER2-low expression) berichtet. Ebenso konnte ein Gesamtüberlebensvorteil in der FAKTION-Studie mit Capivasertib verzeichnet werden. Nach dem fehlenden Gesamtüberlebensvorteil für Palbociclib in der 1. Therapielinie stellt sich hier die Frage nach der klinischen Einordnung.

ABSTRACT

For the treatment of patients with advanced HER2-negative hormone receptor-positive breast cancer, several substances have been introduced into practice in recent years. In addition, other drugs are under development. A number of studies have been published over the past year which have shown either an advantage for progression-free survival or for overall survival. This review summarizes the latest results, which have been published at current congresses or in specialist journals, and classifies them in the clinical treatment context. In particular, the importance of therapy with CDK4/6 inhibitors – trastuzumab deruxtecan, sacituzumab govitecan and capivasertib – is discussed. For trastuzumab deruxtecan, an overall survival benefit in HER2-negative breast cancer with low HER2 expression (HER2-low expression) was reported in the Destiny-Breast-04 study. Similarly, there was an overall survival benefit in the FAKTION study with capivasertib. The lack of overall survival benefit for palbociclib in the first line of therapy raises the question of clinical classification.

Einleitung

Die Neuentwicklungen zur Behandlung von Patientinnen in der metastasierten Therapiesituation hat einige neue Standardtherapien hervorgebracht wie die CDK4/6-Inhibitoren in der 1. fortgeschrittenen Therapielinie beim hormonrezeptorpositiven, HER2-negativen Mammakarzinom, die Immun-Checkpoint-Inhibitoren beim triple-negativen, PD-L1-positiven Mammakarzinom und die PARP-Inhibitoren bei einer *BRCA1/2*-Keimbahnmutation. Des Weiteren konnten die Antikörper-Medikament-Konjugate (antibody-drug-conjugate, ADC) Sacituzumab-Govitecan bei Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom und Trastuzumab-Deruxtecan bei Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom in jeweils späteren Therapielinien etabliert werden. Insbesondere für die ADC konnten in der letzten Zeit neue Patientinnengruppen identifiziert werden, in denen diese Medikamente trotz geringer Expression des Zielmoleküls eine hohe Wirksamkeit entfalten konnten.

HER2-low – Biomarker oder neue Subgruppe

Mit dem Anti-HER2-ADC Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) konnte sowohl in der 1-armigen Destiny-B01-Studie als auch in der Destiny-B03-Studie eine hohe Wirksamkeit bei Patientinnen mit einem positiven HER2-Status (HER2-positiv nach den Kriterien der ASCO/CAP-Richtlinien [1]) gezeigt werden. Mit „positiv“ ist in diesem Zusammenhang gemeint, dass die Patientinnen entweder in der Immunhistochemie einen Score von 3+ haben mussten oder eine Amplifikation des *HER2*-Gens mit einer Gen-zu-Zentromer-Ratio von $\geq 2,0$ aufweisen mussten. Diese Definition identifi-

ziert Patientinnen, die ohne eine Anti-HER2-Behandlung wegen des aktivierten HER2-Pathways eine außerordentlich schlechte Prognose haben. In die Destiny-B01-Studie wurden aber auch Patientinnen eingeschlossen, die zwar keine Überexpression oder Amplifikation von *HER2* hatten, jedoch mit einem immunhistochemischen Score von 1+ oder 2+ (ohne Amplifikation) eine gewisse Expression von HER2 aufwiesen. Diese Population wird „HER2-low“ genannt.

„Low Expression“ als Therapiekonzept

Das Therapiekonzept, dass Moleküle an der Krebsoberfläche genutzt werden können, um Therapien dorthin zu lenken, auch wenn diese nicht zwingend für eine schlechte Prognose verantwortlich sind, ist nicht neu. So wurden z. B. bereits Anti-HER2 CAR-T-Zellen für eine Therapie mit Sarkomen [2] und Anti-HER2 CAR-NK-Zellen für eine Therapie von Glioblastomen [3] in klinischen Studien genutzt. In beiden Fällen war keine Überexpression oder Amplifikation gefordert für eine Therapie. Ein weiteres Beispiel ist das Di-Sialo-Gangliosid GD2, welches beim Mammakarzinom und anderen Karzinomen zu finden ist [4] und welches bei gewissen Neuroblastomen für eine Antikörpertherapie bereits relevant ist [5]. Obwohl GD2 bei ca. 50% aller Mammakarzinome gefunden werden kann, hat es keinen Einfluss auf die Prognose und ist sicher ein interessantes Target [4]. Ein bekannteres, weiteres Beispiel ist Trop2, ein Target, welches mittels des ADC Sacituzumab-Govitecan adressiert werden kann und für die Behandlung von Patientinnen mit vorbehandeltem, metastasierten TNBC zugelassen ist [6].

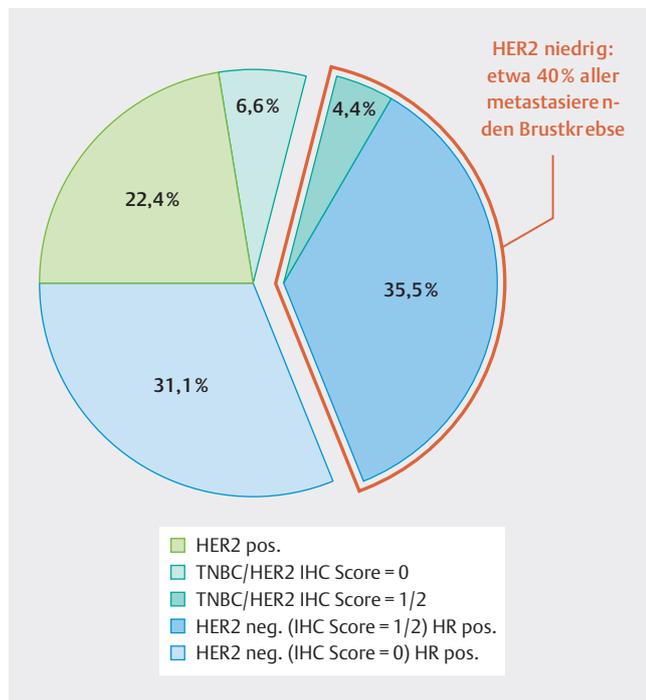
Somit ist die Nutzung von Therapien gegen Ziele, welche die Krebszelle markieren, jedoch nicht unbedingt für die Aggressivität

eines Tumors verantwortlich sein müssen, kein neues Konzept. Mit den neuen, hochwirksamen ADC scheinen diese Patientinnengruppen nun für die Etablierung neuer Therapien geeignet zu sein. In Bezug auf Tumoren mit geringer HER2-Expression (HER2-low) konnte in einer Registerstudie gezeigt werden, dass bei HER2-low-Patientinnen der Grad der Expression (Score von 1+ oder 2+) keinen Einfluss auf das PFS oder OS hatte. Bei der Verteilung auf die molekularen Subgruppen (► **Abb. 1**) sieht man, dass ca. 40% der triple-negativen Tumoren und 53% der HR-positiven HER2-negativen Tumoren eine niedrige Expression von HER2 aufweisen und somit für eine solche Therapie infrage kämen.

Es bleibt anzumerken, dass in Zukunft neue Standards bei der immunhistochemischen Beurteilung der HER2-Expression etabliert werden müssen. Bislang hatten niedrige Expressionswerte keine therapeutische Relevanz. Für eine Therapieentscheidung sollte es hier eine Absprache zwischen Pathologen und Therapeuten geben.

Trastuzumab-Deruxtecan bei HER2-negativen Tumoren mit geringer HER2-Expression (Low-HER2-Expression)

Für Patientinnen mit einem HER2-negativen, HR-positiven, fortgeschrittenen Mammakarzinom gilt, dass zunächst alle endokrinen Therapieoptionen erschöpft sein sollten [7]. Real-World-Daten zeigen jedoch, dass auch nach Einführung der CDK4/6-Inhibitoren noch ca. 40–50% der Patientinnen in der 2. oder 3. Therapielinie mit einer Chemotherapie behandelt werden [8], während ca. 80% der Patientinnen bereits in der 1. Therapielinie mit einem CDK4/6-Inhibitor behandelt werden [9]. Eine Verbesserung der Therapiesituation für diese Patientinnen würde einen



► **Abb. 1** Verteilung der „HER2-low-expressing“ Tumoren bei den molekularen Subtypen in der metastasierten Situation (Abb. basiert auf Daten aus [51]).

deutlichen Therapiefortschritt bedeuten. Vor diesem Hintergrund wurde in der Destiny-Breast-04-Studie eine Chemotherapie nach Wahl des Arztes (Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel) mit dem ADC Trastuzumab-Deruxtecan verglichen [10]. Eingeschlossen werden durften nur Patientinnen, bei denen eine endokrine Resistenz angenommen wurde und bei denen bereits 1 oder 2 Chemotherapien in der fortgeschrittenen Therapiesituation durchgeführt worden waren.

In der Destiny-Breast-04-Studie hatten 65% der hormonrezeptorpositiven Patientinnen eine Vortherapie mit CDK4/6-Inhibitor erhalten und rund 60% hatten eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten. 58% hatten einen HER2 IHC Score von 1+ und 42% einen Score von 2+ bei fehlender Amplifikation des *HER2*-Gens [10].

Das mediane progressionsfreie Überleben konnte von 4,8 Monaten auf 9,9 Monate (HR = 0,50; 95%-KI: 0,40–0,63; $p < 0,0001$) verbessert werden. Dies traf sowohl für hormonrezeptorpositive als auch hormonrezeptornegative Patientinnen zu (HR = 0,51; 95%-KI 0,40–0,64 für HR-positiv und HR = 0,46; 95%-KI: 0,24–0,89 bei TNBC).

Auch das mediane Gesamtüberleben konnte verbessert werden. In der Gesamtpopulation betrug die HR 0,64 (95%-KI: 0,49–0,84). Auch hier war der Effekt sowohl in der HR-positiven Population signifikant (HR = 0,64; 95%-KI: 0,48–0,86; ► **Abb. 2**) als auch in der TNBC-Population (HR = 0,48; 95%-KI: 0,24–0,95).

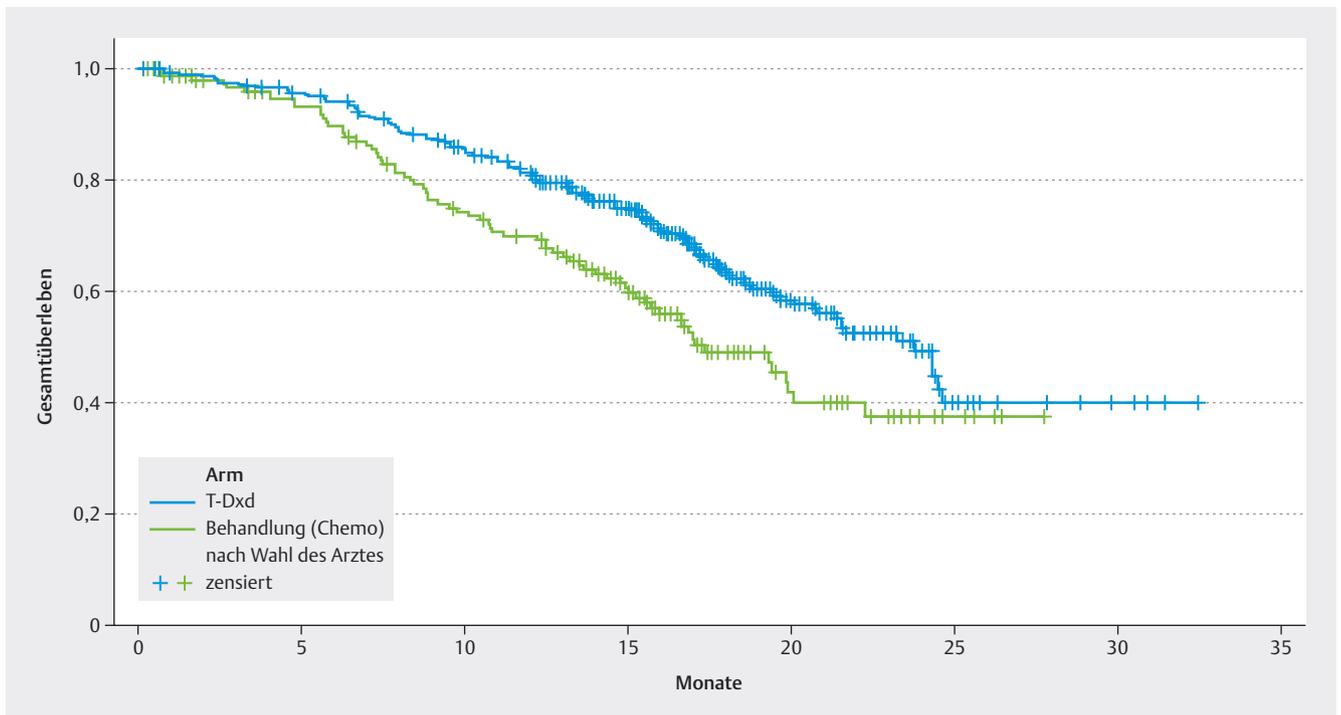
Es muss jedoch angemerkt werden, dass mit 58 TNBC-Patientinnen die Analyse dieser Patientinnen nur einen explorativen Charakter hatte. Auch muss bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 18,4 Monaten beachtet werden, dass keine Aussage über das Gesamtüberleben bei einer längeren Nachbeobachtung getroffen werden kann. Nichtsdestotrotz ist die Aussage, dass über die Zeit von 1,5 Jahren ca. 35% weniger Todesfälle auftreten, wenn eine Therapie mit T-DXd durchgeführt wird anstelle einer Chemotherapie, mit einer statistischen Signifikanz versehen und wird mit hoher Wahrscheinlichkeit die Therapieentscheidungen beeinflussen.

Anders als in der Destiny-B03-Studie wurden in der Destiny-B04-Studie erneut 3 Todesfälle in Zusammenhang mit einer interstitiellen Lungenerkrankung als Folge einer T-DXd-Therapie beobachtet. Die Möglichkeit des Auftretens dieser seltenen, aber gefährlichen Nebenwirkungen sollte den Behandlern bekannt sein, und diagnostische (low dose, high resolution CT) und therapeutische (Cortisontherapie) Maßnahmen sollten immer und umgehend bei respiratorischen Symptomen oder Verdacht auf eine interstitielle Lungenerkrankung eingeleitet werden.

Neue Daten zur Therapie des PI3K/AKT/PTEN-Signalwegs

Der PIK3CA-Pathway als zentraler Bestandteil der Signaltransduktion

Es gibt nur wenige Therapien, für die es klare prädiktive Biomarker gibt. Das Vorhandensein der Hormonrezeptoren sagt die Wirkung von endokrinen Therapien voraus und der HER2-Status die Wirksamkeit von Anti-HER2-Therapien. Ein weiterer prädiktiver Faktor



► **Abb. 2** Gesamtüberleben in der Destiny-Breast-04-Studie. Daten extrahiert aus Modi et al. [10] mittels der Methode nach Guyot et al. [52]. Die Anzahl der Todesereignisse wird mit dieser Methode bei einer 2:1-Randomisation auf 123 Patientinnen im T-Dxd-Arm und 72 im TPC-Arm geschätzt.

ist das Vorliegen von *PIK3CA*-Tumor-Mutationen für die Wirksamkeit von PI3K-Inhibitoren. Dies wurde sowohl für Buparlisib in der BELLE-2-Studie als auch für Alpelisib in der SOLAR-1-Studie nachgewiesen. In der BELLE-2-Studie betrug die Hazard Ratio zugunsten der Therapie mit Fulvestrant + Buparlisib in der Gruppe mit einer *PIK3CA*-Mutation 0,58 (95 %-KI: 0,41–0,82) und in der Gruppe ohne *PIK3CA*-Mutation 1,02 (95 %-KI: 0,79–1,30) [11]. In der SOLAR-1-Studie lag die HR in der Gruppe der *PIK3CA*-mutierten bei 0,65 (95 %-KI: 0,50–0,85) und in der Wildtyp-Gruppe bei 0,85 (95 %-KI: 0,58–1,25) [12]. Somit konnte dieses Prinzip in 2 Studien bestätigt werden. In der Tat ist der PI3K/AKT-Signalweg ein zentraler Mechanismus der Signaltransduktion mit einem außerordentlichen Stellenwert für viele physiologische und pathophysiologische Prozesse [13, 14].

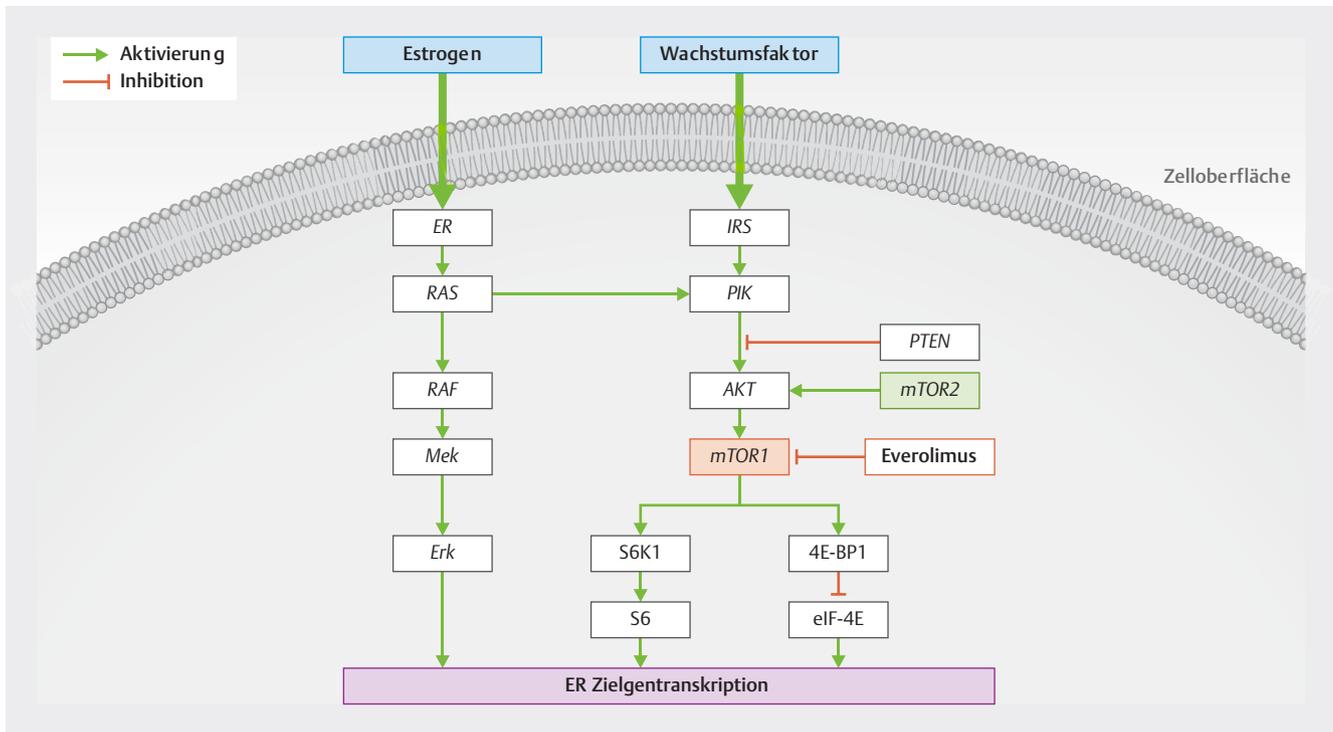
Während die PI3-Kinase am Anfang der Signalkaskade in Interaktion mit den transmembranösen Rezeptoren steht, ist die AKT-Kinase Downstream von PIK3 und PTEN für die weitere Signaltransduktion verantwortlich. Eine Aktivierung dieses Signalweges kommt bei Patientinnen mit hormonrezeptorpositiver Erkrankung in ca. 55 % aller Fälle vor [15]. Eine Übersicht dieses Signaltransduktionsweges bietet ► **Abb. 3**.

Die FAKTION-Studie ist eine der ersten Studien, welche die Effekte des selektiven AKT-Inhibitors Capivasertib untersucht hat [16]. In die Studie, welche von 2016 bis 2018 Patientinnen rekrutiert hatte, wurden Patientinnen mit einer Resistenz für einen Aromatasehemmer eingeschlossen. Erlaubt waren des Weiteren eine Chemotherapie und bis zu 3 vorherige endokrine Therapien, so lange sie nicht Fulvestrant oder einen PI3K/AKT/mTOR-Inhibitor enthielten. Insgesamt 140 Patientinnen wurden 1:1 zu einer Therapie mit Fulvestrant oder Fulvestrant + Capivasertib randomi-

siert. Die Daten in Bezug auf die signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens sind bereits veröffentlicht worden [15]. Nun wurden die Gesamtüberlebensdaten, erweiterte Daten zum PFS und umfangreiche Biomarkerdaten vorgestellt. Der PFS-Unterschied konsolidierte sich mit der längeren Nachbeobachtung und war mit einer HR von 0,56 (95 %-KI: 0,38–0,81) dem initialen Bericht sehr ähnlich. Die medianen PFS-Zeiten waren mit 4,8 Monaten und 10,3 Monaten dem initialen Report gegenüber gleich. Dieser PFS-Benefit übertrug sich auch in einen statistisch signifikanten Gesamtüberlebensvorteil mit einer HR von 0,66 (95 %-KI: 0,45–0,97). Das mediane Gesamtüberleben verbesserte sich von 23,4 Monaten auf 29,3 Monate [16].

Für diese Studie sind die Biomarkerdaten von besonderem Interesse. Für die nun kürzlich vorgestellte Analyse wurden neue State of the Art Analysemethoden angewendet, um die Patientinnen in 2 Gruppen einzuteilen: „PI3K/AKT/PTEN-Signalweg aktiviert“ vs. „nicht aktiviert“. Dies erfolgte mittels Mutationstestungen für *PIK3CA*, *AKT1*, *PTEN* und immunhistochemischen Untersuchungen für einen PTEN-Verlust. So konnten 76 Patientinnen der Gruppe mit alteriertem Signalweg und 64 der Gruppe mit nicht alteriertem Signalweg zugeordnet werden. Die Ergebnisse bestätigten die Wirksamkeit einer Therapie mit Capivasertib bei den Patientinnen, bei denen der Signalweg alteriert war, und die fehlende Wirksamkeit bei den Patientinnen, bei denen der Signalweg nicht alteriert war ► **Tab. 1**.

Dies unterstreicht das Prinzip, dass durch die molekulare Testung Patientinnen identifiziert werden können, für die eine Therapie, in diesem Fall mit Capivasertib, Sinn macht. Das Nebenwirkungsprofil zeigte für die folgenden Nebenwirkungen eine höhere Rate bei



► **Abb. 3** Der PI3K/AKT/PTEN-Signalweg [53].

► **Tab. 1** Ergebnisse der Analyse der FAKTION-Studie nach Biomarker-Status für den PI3K/AKT/PTEN-Pathway.

	Gesamt-population	PIK3/AKT/PTEN alteriert	PIK3/AKT/PTEN alteriert
N	140	76	64
medianes PFS Fulvestrant	4,8 Monate	4,6 Monate	4,9 Monate
medianes PFS Fulvestrant + Capivasertib	10,3 Monate	12,8 Monate	7,7 Monate
Hazard Ratio PFS (Fulvestrant + Capivasertib vs. Fulvestrant)	0,56 (95 %-KI: 0,38–0,81)	0,44 (95 %-KI: 0,26–0,72)	0,70 (95 %-KI: 0,40–1,25)
medianes OS Fulvestrant	23,4 Monate	20,0 Monate	25,2 Monate
medianes OS Fulvestrant + Capivasertib	29,3 Monate	38,9 Monate	26,0 Monate
Hazard Ratio OS (Fulvestrant + Capivasertib vs. Fulvestrant)	0,66 (95 %-KI: 0,45–0,97)	0,46 (95 %-KI: 0,27–0,79)	0,86 (95 %-KI: 0,49–1,52)

Patientinnen mit Capivasertib: Diarrhö, Rash, Hyperglykämie, Erbrechen, Infektionen und orale Mukositis.

Da die FAKTION-Studie zu einer Zeit durchgeführt worden war, in der die Therapie mit CDK4/6-Inhibitor noch kein Standard war, fehlt diese Vorbehandlung in dieser Studie. Vor diesem Hinter-

grund werden die Ergebnisse der CAPItello-291 Einblicke in eine Population geben, in der auch ein CDK4/6-Inhibitor als Vortherapie zugelassen war [17]. Ebenso von Interesse ist die Kombinationstherapie mit CDK4/6-Inhibition, wie es in der CAPItello-292-Studie getestet wird [18].

Daten der großen, randomisierten CDK4/6-Inhibitor-Studien fast komplett

Datenübersicht für die Phase-III-CDK4/6-Inhibitor-Studien fast komplett

In Bezug auf die 3 CDK4/6-Inhibitoren Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib wurden insgesamt 7 große randomisierte Studien durchgeführt (► **Tab. 2**). Wegen der besseren Prognose wurden die Daten der Studien in der 1. Therapielinie in Bezug auf das Gesamtüberleben erst in letzter Zeit veröffentlicht.

Subgruppenanalyse der MONALEESA-3-Studie berichtet medianes Gesamtüberleben für die 1. Therapielinie

Die MONALEESA-3-Studie ist die einzige Studie, die sowohl Patientinnen mit für eine Hormontherapie sensiblen als auch -resistenten Tumoren eingeschlossen hatte, definiert durch die Zeit zwischen Absetzen der adjuvanten antihormonellen Therapie (erstlinig) oder Progress unter Antihormontherapie in der Erstlinientherapie. In diesem Zusammenhang ist die Auswertung dieser Subgruppen von besonderem Interesse. Die Subgruppen, die unabhängig voneinander ausgewertet worden waren, waren diejenigen mit De-novo-Metastasen und diejenigen, die ein ther-

▶ Tab. 2 Übersicht der großen, randomisierten Phase-III-Studien mit CDK4/6-Inhibitoren.										
	N	Therapie	letzte Rekrutierung	PFS HR (95 %-KI)	medianes PFS CDK4/6 Placebo*	OS HR (95 %-KI)	medianes OS CDK-Arm Placebo*	Anteil Pat. mit Denovo-Metastasen	Anteil Pat. mit DFI <12 Monate	Referenzen
MONALEESA-2	668	Ribociclib + Letrozol	03/2015	0,56 (0,43–0,72)	25,3 16,0	0,76 (0,63–0,93)	63,9 51,4	34 %	2,1 %	[20, 34]
MONARCH 3	493	Abemaciclib + NSAI	11/2015	0,54 (0,41–0,72)	28,2 14,8	0,76 (0,58–0,97)	67,1 54,1	40 %	**	[35, 36]
PALOMA-2	666	Palbociclib + Letrozol	07/2014	0,58 (0,46–0,72)	24,8 14,5	0,96 (0,78–1,18)	53,9 51,2	37 %	22%***	[21, 37]
MONALEESA-7	672	Ribociclib + ET	08/2016	0,55 (0,44–0,69)	23,8 13,0	0,71 (0,54–0,95)	58,7 48,0	19 %	4,3 %	[38–40]
MONALEESA-3	726	Ribociclib + Fulvestrant	06/2016	0,59 (0,48–0,73)	20,5 12,8	0,72 (0,57–0,92)	53,7 41,5	40 %	5,4 %	[41–44]
MONARCH 2	669	Abemaciclib + Fulvestrant	12/2015	0,55 (0,45–0,68)	16,9 9,3	0,76 (0,61–0,95)	46,7 37,3	NA	NA	[45, 46]
PALOMA-3	521	Palbociclib + Fulvestrant	08/2014	0,46 (0,36–0,59)	9,5 4,6	0,81 (0,64–1,03)	34,8 28,0	NA	NA	[47–49]
DAWNA-1	361	Dalpiciclib* + Fulvestrant	09/2020*	0,42 (0,31–0,58)	15,7 7,2	Not yet reported	Not yet reported	NA	NA	[50]

ET: endokrine Therapie; NA: nicht anwendbar, da Vortherapien imfortgeschrittenen Setting Voraussetzung zur Teilnahme waren; Pat.: Patientinnen.
* Basierend auf der jeweiligen Publikation mit dem längsten Follow-up.
** Vermutlich ähnlich wie in MONALEESA-2 und MONALEESA-7, da folgendes Einschlusskriterium zutrifft: „Endocrine therapy in the neoadjuvant or adjuvant setting was permitted if the patient had a disease-free interval. 12 months from the completion of endocrine therapy.“
*** In dieser Studie wurde das behandlungsfreie Intervall berichtet, das nicht mit dem krankheitsfreien Intervall (DFI) verglichen werden kann.

piefreies Intervall nach dem Ende der adjuvanten Therapie von mehr als 12 Monaten hatten. Diese Population wird in der MONALEESA-3 Erstlinienpopulation genannt. Die Patientinnen mit einem therapiefreien Intervall kleiner 12 Monate (auch wenn sie in der 1. Therapielinie behandelt worden waren) und Patientinnen mit einer endokrinen Vortherapie wurden als Patientinnen der 2. Therapielinie bezeichnet. Bei den für eine Hormontherapie sensiblen Patientinnen (MONALEESA-3 Erstlinienpopulation) konnte ein sehr deutlicher Unterschied zwischen den Therapiearmen gesehen werden mit einer Hazard Ratio von 0,67 (95 %-KI: 0,50–0,90) [19]. Das mediane Gesamtüberleben betrug in dieser Population 51,8 Monate für die Fulvestrant-Monotherapie und 67,6 Monate für die Ribociclib-Fulvestrant-Therapie. In der für eine Hormontherapie resistenten Gruppe (MONALEESA-3 Zweitlinienpopulation) war der Unterschied nicht so deutlich (HR = 0,80; 95 %-KI: 0,61–1,05) mit medianen Gesamtüberlebenszeiten von 33,7 und 39,7 Monaten [19].

Negative Gesamtüberlebensdaten der PALOMA-2-Studie schwer zu interpretieren

Die MONALEESA-2-Studie war die 1. Studie in der 1. Therapielinie in Kombination mit Aromatasehemmern, die einen statistisch signifikanten Gesamtüberlebensvorteil berichtet hatte [20] (► **Tab. 2**). Die PALOMA-2-Studie hatte ähnliche Ein- und Ausschlusskriterien wie die MONALEESA-2-Studie. Zusätzlich zur MONALEESA-2-Population wurden auch Patientinnen eingeschlossen, die gerechnet vom Ende der adjuvanten endokrinen Therapie ein krankheitsfreies Intervall von weniger als 12 Monaten hatten. Diese Gruppe machte 22 % der PALOMA-2-Patientinnen aus (► **Tab. 2**). Insgesamt konnte die Analyse der Gesamtüberlebensdaten der PALOMA-2-Studie nicht zeigen, dass durch die Hinzunahme von Palbociclib zu Letrozol das Gesamtüberleben verbessert werden konnte [21]. Die Hazard Ratio für die gesamte Patientinnenpopulation betrug 0,96 (95 %-KI: 0,78–1,18). Die medianen Gesamtüberlebenszeiten waren 51,2 Monate für den Letrozol-Arm und 53,9 Monate für den Palbociclib + Letrozol-Arm. Insgesamt ist die Studie jedoch wegen eines Follow-up Bias schwer zu interpretieren. Im Palbociclib-Arm waren bis zum Monat 84 13 % der Patientinnen nicht wegen Tod zensiert und im endokrinen Monotherapiearm 21 %. Diese Unterschiede waren in den Subgruppenanalysen teilweise noch größer und in anderen mehr ausgeglichen, sodass auch die Interpretation der Subgruppen eher schwer fällt. Diese Subgruppen wären jedoch von besonderem Interesse gewesen, weil in der PALOMA-2-Studie bei insgesamt 22 % der Patientinnen von einer gewissen endokrinen Resistenz ausgegangen werden musste, da bei diesen das Intervall vom Ende der adjuvanten endokrinen Therapie bis zum Rückfall weniger als 12 Monate betragen hatte. Betrachtet man nämlich die Population von Patientinnen, bei denen dieses Intervall mehr als 12 Monate betragen hatte, zeigte sich eine Hazard Ratio (0,73; 95 %-KI: 0,53–1,01), die der der MONALEESA-2- und der MONARCH-3-Studie sehr ähnlich war. Jedoch war der günstige Effekt von Palbociclib in der Gruppe der De-novo-Metastasierten nicht erkennbar (HR = 1,19; 95 %-KI: 0,84–1,7), während in dieser Gruppe in der MONALEESA-2-Studie ein deutlicher Therapieeffekt zu sehen war. Diese Subgruppe der De-novo-Metastasierten hatte in der PALOMA-2-Studie wiederum einen deutlichen Follow-up Bias. Die-

ses Beispiel zeigt, wie schwer die Daten der PALOMA-2-Studie zu interpretieren sind.

Nach wie vor gibt es keine direkten Vergleiche zwischen den CDK4/6-Inhibitoren, sodass über unterschiedliche klinische Wirksamkeit keine Aussage getroffen werden kann. Bei der klinischen Entscheidung ist die nun bestehende Datenlage jedoch nicht außer Acht zu lassen, weil bei jeder Wahl einer Substanz Therapiealternativen zur Verfügung stehen.

Die finale Gesamtüberlebensanalyse der MONARCH-3-Studie steht weiter aus. In einer Interimsanalyse zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 0,76 (95 %-KI: 0,58–0,97) ein vielversprechendes Ergebnis, welches wegen des Studiendesigns mit Interimsanalyse noch keine statistische Signifikanz erreicht hatte.

Sollte die CDK4/6-Inhibitor-Therapie bei Progress fortgeführt werden?

Nach einem Progress unter einem CDK4/6-Inhibitor stellt sich die Frage nach dem weiteren Vorgehen. Diese Therapiesituation wurde in der MAINTAIN-Studie untersucht. Patientinnen mit einem Progress unter einer CDK4/6-Inhibitor-Therapie wurden 1:1 entweder zu einer Therapie mit Ribociclib + geänderte ET (Fortsetzung der CDK4/6-Inhibitor-Therapie unter Ribociclib oder Umstellung auf Ribociclib) und zu einer Therapie mit einer alleinig geänderten ET randomisiert. Bei Patientinnen unter einem Aromatasehemmer wurde eine Therapie mit Fulvestrant begonnen, und bei Patientinnen unter Fulvestrant war später im Studienverlauf eine Änderung auf Exemestan erlaubt. Insgesamt 119 Patientinnen wurden randomisiert. Die meisten eingeschlossenen Patientinnen (n = 103) befanden sich bei Studieneinschluss in einer Palbociclib-Therapie, 14 in einer Ribociclib-Therapie und 2 in einer Abemaciclib-Therapie. Es konnte gezeigt werden, dass die Beendigung der CDK4/6-Therapie und ein Fortführen der Behandlung mit einer endokrinen Monotherapie nicht vorteilhaft für die Patientinnen war. Bei einer Fortführung der CDK4/6-Inhibitor-Therapie konnte ein längeres medianes progressionsfreies Überleben gesehen werden (5,3 Monate) verglichen mit dem Monotherapiearm (2,8 Monate). Die entsprechende Hazard Ratio betrug 0,57 (95 %-KI: 0,39–0,95). Dieser Effekt schien sowohl bei einem Wechsel von Fulvestrant auf Exemestan (n = 20) als auch bei einem Wechsel von Aromatasehemmer auf Fulvestrant (n = 99) vorhanden zu sein, auch wenn angemerkt werden muss, dass die Subgruppe der Exemestan-Patientinnen sehr klein war. Die Hypothese, dass der Wechsel auf Fulvestrant am ehesten zu einem Therapiebenefit führen würde, wegen einer Anhäufung von somatischen *ESR1*-Mutationen, konnte nicht bestätigt werden. Von insgesamt 78 Patientinnen lag ein Mutationsstatus für *ESR1* vor. In der Gruppe der Patientinnen mit einer *ESR1*-Mutation konnte kein Therapie-Benefit für die Fortführung der CDK4/6-Inhibitor-Therapie verzeichnet werden (HR = 1,22; 95 %-KI: 0,59–1,49), während der Benefit in der Gruppe der Patientinnen ohne Mutation eine Hazard Ratio von 0,30 (95 %-KI: 0,15–0,62) verzeichnete.

Diese Studie unterstreicht, wie wichtig es ist, die Progressionsmechanismen unter CDK4/6-Inhibitoren besser zu verstehen. Eine andere Fragestellung in dem Zusammenhang hat die PADA-1-Studie untersucht. Bei einer frühzeitigen Entdeckung von *ESR1*-Mutationen im Blut ohne klinischen Progress konnte in der PADA-1-Stu-

die ein Benefit beim Wechsel von Aromatasehemmer auf Fulvestrant gesehen werden [22]. Der Wechsel bei klinischem Progress in der MAINTAIN-Studie in der Gruppe der *ESR1*-mutierten hatte keinen Effekt gezeigt. Über die Gründe kann nur gemutmaßt werden, ggf. ist dies aber mit einer hohen Fulvestrant-Aktivität zu erklären. Dies zeigt, dass Progressionsmechanismen eventuell komplizierter sind als bislang angenommen und weitere Studien notwendig sind, um eine bessere Sequenzplanung zu ermöglichen. Studien wie die MINERVA [23] und die CAPTOR-BC-Studie [23], die gerade mit der Rekrutierung beginnen, widmen sich diesen Fragestellungen.

Sacituzumab-Govitecan bei Patientinnen mit HER2-negativem, HR-positivem Mammakarzinom

Trop-2 ist ein Antigen, das bei einigen Krebsarten wie dem Mammakarzinom, einigen Schilddrüsenkarzinomen, dem Pankreaskarzinom, dem Kolonkarzinom, dem Urothelkarzinom und anderen Tumoren überexprimiert ist [24–26]. Auch wenn Beteiligungen an Signalwegen postuliert werden, die bei der Krebsentstehung oder Progression eine Rolle spielen, konnte bislang nicht nachgewiesen werden, dass Trop-2 ein Prognosemarker für Patientinnen mit Mammakarzinom ist [27]. Wie oben bereits beschrieben, scheint für eine Wirksamkeit von einigen ADCs jedoch nicht unbedingt die Aktivität des adressierten Signalweges von großer Bedeutung zu sein, sondern eher das pure Vorhandensein des Zielmoleküls, in dem Fall Trop-2. Schon bei der ASCENT-Studie konnte gezeigt werden, dass auch bei niedriger Trop-2-Expression noch eine Wirkung von Sacituzumab-Govitecan nachgewiesen werden konnte [28].

Vor diesem Hintergrund wurden nun die Ergebnisse der TROPiCS-02-Studie vorgestellt. In die TROPiCS-02-Studie wurden hormonrezeptorpositive, HER2-negative Patientinnen eingeschlossen, die einige Vortherapien abgeschlossen haben mussten. Diese beinhalteten mindestens 1 endokrine Therapie, 1 Taxantherapie und 1 Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor. Es mussten mindestens 2 und nicht mehr als 4 Chemotherapielinien für die metastasierte Erkrankung abgeschlossen sein. Somit wurden nur deutlich vortherapierte HR-positive/HER2-negative Patientinnen in diese Studie eingeschlossen [29].

Die Patientinnen wurden 1:1 randomisiert zu einer Therapie mit Sacituzumab-Govitecan oder zu einer Chemotherapie nach Wahl des Arztes (Capecitabin, Vinorelin, Gemcitabin, Eribulin). Das Ziel einer solchen Studie sollte die Verbesserung der Prognose bei einem günstigeren Nebenwirkungsprofil sein.

In Bezug auf das primäre Studienziel PFS war die Studie positiv. Das mediane PFS konnte von 4,0 Monaten auf 5,5 Monaten verlängert werden. Die Hazard Ratio lag damit bei 0,66 (95 %-KI: 0,53–0,83; $p = 0,0003$). Mit diesem Ergebnissen konnte die Studie ziemlich genau den vorab geplanten und angenommenen Effekt zeigen. Das Gesamtüberleben war in dieser Interimsanalyse noch nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Das mediane Gesamtüberleben wurde von 12,3 auf 13,9 Monate verbessert. Dies entsprach einer HR von 0,84 (95 %-KI: 0,67–1,06; $p = 0,14$) [29].

Es ist fraglich, ob ein Unterschied des medianen PFS von 1,5 Monaten klinisch relevant ist, insbesondere weil das Nebenwirkungsprofil in Bezug auf hämatologische, gastrointestinale Nebenwirkungen und Alopezie im Sacituzumab-Govitecan-Arm ungünstiger war als im Chemotherapiearm [29]. Dieses Nebenwirkungsprofil schien sich jedoch nicht auf die Lebensqualität auszuwirken. Die mit dem EORTC-QLQ-C30-Fragebogen gemessene Lebensqualität blieb länger erhalten (Zeit bis zur Verschlechterung) unter Sacituzumab-Govitecan als unter Chemotherapie [29].

Von Real-World-Daten ist bekannt, dass Patientinnen nach einer CDK4/6-Inhibitor-Therapie immer noch zu einem großen Anteil eine Chemotherapie in der 2. und 3. Therapielinie erhalten [8]. Vor diesem Hintergrund sind die Daten der TROPiCS-02-Studie mit Sicherheit vielversprechend und es ist wünschenswert, dass dieses Medikament in früheren Therapielinien untersucht wird mit der Intention zu überprüfen, ob in einem Kollektiv mit einer generell besseren Prognose auch eine größere, absolute Verbesserung der Prognose zu erreichen ist.

Ausblick

Für Patientinnen mit fortgeschrittenem, hormonrezeptorpositivem, HER2-negativem Mammakarzinom wurden mit der PALOMA-2-Studie, der Destiny-Breast-04-Studie und der TROPiCS-02-Studie neue Erkenntnisse veröffentlicht, die eine hohe Relevanz für die klinische Praxis haben. Mit einem Gesamtüberlebensvorteil und einem vertretbaren Nebenwirkungsprofil könnte sich Trastuzumab-Deruxtecan nach einer Zulassungserweiterung für Patientinnen mit einem MBC und der Eigenschaft HER2-low etablieren. Momentan rekrutiert noch die Destiny-Breast-06-Studie [30], welche die Substanz bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom und HER2-low-Expression in früheren Therapielinien untersucht.

Der fehlende Nachweis eines Gesamtüberlebensvorteils stellt sowohl Ärzte als auch Patientinnen vor die Herausforderung, die Daten sinnvoll zu interpretieren. In der klinischen Praxis wird sich zeigen, ob sich die unterschiedliche Datenlage (► **Tab. 1**) in ein unterschiedliches Ordnungsverhalten umsetzt. Mit den CDK4/6-Inhibitoren als Therapiestandard und den unterschiedlichen Studiendaten wächst die Notwendigkeit, die Wirkungs- und Resistenzmechanismen besser zu verstehen, um Therapiesequenzen oder weitere Kombinationstherapien besser zu planen. Klinische Studien verfolgen z. B. den Ansatz, bei einer *ESR1*-Mutation unter einer Therapie mit CDK4/6-Inhibitor und Aromatasehemmer die Therapie auf einen SERD zu wechseln [31]. Des Weiteren laufen mit der CAPTOR-BC-Studie [32] und der MINERVA-Studie [23] in Deutschland 2 translationale Forschungsprogramme an, die ebenfalls die molekularen Mechanismen der Resistenz und Wirkweise der CDK4/6-Inhibitoren Ribociclib und Abemaciclib erforschen.

Interessenkonflikt

B.A. hat von AstraZeneca, Gilead, Genomic Health, Roche, Novartis, Celgene, Lilly, MSD, Eisai, Teva, Tesaro, Daiichi Sankyo und Pfizer Honorare und Reisekostenzuschüsse erhalten.

C.K.-L. hat folgende Honorare erhalten: Roche, AstraZeneca, Celgene, Novartis, Pfizer, Lilly, Hexal, Amgen, Eisai und SonoScape. Beraterhono-

rare von: Phaon Scientific, Novartis, Pfizer und Celgene. Forschungsunterstützung: Roche, Novartis und Pfizer. Reiseunterstützung: Novartis und Roche. Anstellung bei Palleos Healthcare. Managing Director und Partner bei Phaon Scientific.

M.B.-P. hat von Roche, Novartis, Pfizer, pfm, Eli Lilly, Onkowissen, Seagen, AstraZeneca, Eisai, Amgen, Samsung, MSD, GSK, Daiichi Sankyo, Gilead, Sirius P intuition und Pierre Fabre Honorare für Vorträge und beratende Tätigkeiten sowie von EndoMag, Mammotome und Merit Medical Studienunterstützung erhalten.

E.B. hat von Gilead, Ipsen, Sanofi, Sandoz, SunPharma, AstraZeneca, Novartis, Hexal, BMS, Lilly, Pfizer, Roche, MSD, BBraun und onkowissen.de Honorare für klinisches Forschungsmanagement und/oder medizinische Aus- und Weiterbildung erhalten.

N. D. hat von MSD, Roche, AstraZeneca, Teva, Pfizer, Novartis, Seagen, Gilead und MCI Healthcare Honorare erhalten.

P.A.F. weist Folgendes aus: Honorare von Novartis, Zuwendungen von Biontech, Honorare von Pfizer, Honorare von Daiichi Sankyo, Honorare von AstraZeneca, Honorare von Eisai, Honorare von Merck Sharp & Dohme, Zuwendungen von Cepheid, Honorare von Lilly, Honorare von Pierre Fabre, Honorare von SeaGen, Honorare von Roche, Honorare von Hexal, Honorare von Agendia und Honorare von Gilead.

T.N.F. hat in beratenden Gremien bei Amgen, Daiichi Sankyo, Novartis, Pfizer und Roche mitgewirkt und von Amgen, Celgene, Daiichi Sankyo, Roche, Novartis und Pfizer Honorare für Vorträge erhalten.

A.D.H. hat als Referent und Berater von AstraZeneca, Genomic Health, Roche, Novartis, Celgene, Lilly, MSD, Eisai, Teva, Tesaro, Daiichi Sankyo, Hexal und Pfizer Honorare erhalten.

N.H. hat für Vorträge und/oder Beratung von Amgen, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Exact Sciences, Gilead, Lilly, MSD, Mylan, Novartis, Pierre Fabre, Pfizer, Roche, Sandoz und Seagen Honorare erhalten.

W.J. hat von Sanofi-Aventis, Daiichi Sankyo, Novartis, Roche, Pfizer, Lilly, AstraZeneca, Chugai, GSK, Eisai, Celgene und Johnson & Johnson Forschungsbeihilfen und/oder Honorare erhalten.

H.-C.K. hat von Pfizer, Novartis, Roche, Genomic Health/Exact Sciences, Amgen, AstraZeneca, Riemser, Carl Zeiss Meditec, Teva, Theraclion, Janssen-Cilag, GSK, LIV Pharma, Lily, SurgVision, Onkowissen, Gilead, Daiichi Sankyo und MSD Honorare sowie von Carl Zeiss Meditec, LIV Pharma, Novartis, Amgen, Pfizer, Daiichi Sankyo und Tesaro Reisekostenzuschüsse erhalten und besitzt Aktien von Theraclion SA und Phaon Scientific GmbH.

D.L. hat von Amgen, AstraZeneca, Eli Lilly, Gilead, GSK, Loreal, MSD, Novartis, Onkowissen, Pfizer, Seagen und Teva Honorare erhalten.

M.P.L. hat in beratenden Gremien bei AstraZeneca, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Eisai, Gilead, Exact Sciences, Pierre Fabre, Grünenthal, Daiichi Sankyo, PharmaMar und Roche mitgewirkt und von MSD, Lilly, Roche, Novartis, Pfizer, Exact Sciences, Daiichi Sankyo, Grünenthal, Gilead, AstraZeneca und Eisai Honorare für Vorträge erhalten. Er ist Mitglied der Redaktion von medactuell von medac.

V.M. hat von Amgen, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eisai, GSK, Pfizer, MSD, Medac, Novartis, Roche, Teva, Seagen, Onkowissen, high5 Oncology, Medscape und Gilead Honorare als Referent erhalten. Beraterhonorare von Hexal, Roche, Pierre Fabre, Amgen, ClinSol, Novartis, MSD, Daiichi Sankyo, Eisai, Lilly, Sanofi, Seagen, Gilead. Institutionelle Forschungsunterstützung von Novartis, Roche, Seagen, Genentech. Reisekostenzuschüsse von: Roche, Pfizer, Daiichi Sankyo.

E.S. hat von Roche, Celgene, AstraZeneca, Novartis, Pfizer, Tesaro, Aurikamed GmbH, MCI Deutschland GmbH, bsh medical communications GmbH und Onkowissen TV Honorare erhalten.

A.S. hat von Celgene und Roche Forschungszuschüsse, von Amgen, AstraZeneca, Aurikamed, Bayer, Celgene, Clinsol, Connectmedica, Gilead, GSK, I-MED, Lilly, MCI Deutschland, Metaplan, MSD, Nanostring, Novartis, Onkowissen.de, Promedica, Pfizer, Pierre Fabre, Roche, Seagen, Streamedup, Teva, Tesaro und Thieme Honorare sowie von Celgene, Pfizer und Roche Reisekostenzuschüsse erhalten.

F.S. hat in beratenden Gremien bei Novartis, Lilly, Amgen und Roche mitgewirkt und von Roche, AstraZeneca, MSD, Novartis und Pfizer Honorare für Vorträge erhalten.

H.T. hat von Novartis, Roche, Celgene, Teva, Pfizer und AstraZeneca Honorare sowie von Roche, Celgene und Pfizer Reisekostenzuschüsse erhalten.

C.T. hat für die Mitwirkung in beratenden Gremien und für Vorträge von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Daiichi Sankyo, Eisai, Gilead, Lilly, MSD, Mylan, Nanostring, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Puma, Roche, Seagen und Vifor Honorare erhalten.

M.T. hat in beratenden Gremien bei Agendia, AstraZeneca, Aurikamed, Clovis, Daiichi Sankyo, Eisai, Exact Sciences, Gilead Science, Grünenthal, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Onkowissen, Organon, Pfizer, Pierre Fabre, Seagen und Roche mitgewirkt und von Amgen, Clovis, Connect Medica, Daiichi Sankyo, Eickeler, Eisai, GSK, Laborarztpraxis Walther, Lilly, MSD, Roche, Novartis, Onkowissen, Organon, Pfizer, Seagen, StreamedUp, Exact Sciences, Viatrix, Vifor und AstraZeneca Honorare für Vorträge sowie von Exact Sciences und Endomag finanzielle Mittel für Versuche erhalten. Manuskriptzuschüsse wurden von Amgen, ClearCut, pfm medical, Roche, Servier und Vifor geleistet.

M.U. Alle Honorare gingen an die Institution/den Arbeitgeber: Abbvie, Amgen, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eisai, Lilly, MSD, Myriad Genetics, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Novartis, Pierre Fabre, Seagen, Gilead.

M.W. hat in beratenden Gremien bei AstraZeneca, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer und Roche mitgewirkt.

I.W. hat in beratenden Gremien bei Novartis, Daiichi Sankyo, Lilly und Pfizer mitgewirkt und von AstraZeneca, Daiichi Sankyo, MSD, Novartis, Pfizer und Roche Honorare als Referent erhalten.

A.W. hat in beratenden Gremien bei Novartis, Lilly, Amgen, Pfizer, Roche, Tesaro und Eisai mitgewirkt und von Novartis, Pfizer, Aurikamed, Roche und Celgene Honorare für Vorträge erhalten.

Danksagung

Diese Arbeit entstand teilweise in Folge von Förderungen der Firmen onkowissen.de, Gilead, Novartis, Pfizer, Roche, und MSD. Keine der Firmen hatte einen Anteil an der Erstellung und den Empfehlungen dieses Manuskriptes. Für den Inhalt des Manuskriptes sind alleine die Autoren verantwortlich.

Literatur

- [1] Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2105–2122. doi:10.1200/JCO.2018.77.8738
- [2] Ahmed N, Brawley VS, Hegde M et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) -Specific Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells for the Immunotherapy of HER2-Positive Sarcoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1688–1696. doi:10.1200/JCO.2014.58.0225
- [3] Burger MC, Zhang C, Harter PN et al. CAR-Engineered NK Cells for the Treatment of Glioblastoma: Turning Innate Effectors Into Precision Tools for Cancer Immunotherapy. *Front Immunol* 2019; 10: 2683. doi:10.3389/fimmu.2019.02683
- [4] Erber R, Kailayangiri S, Huebner H et al. Variable Expression of the Disialoganglioside GD2 in Breast Cancer Molecular Subtypes. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 5577. doi:10.3390/cancers13215577
- [5] Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 1324–1334. doi:10.1056/NEJMoa0911123
- [6] Bardia A, Hurvitz SA, Tolanev SM et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021; 384: 1529–1541. doi:10.1056/NEJMoa2028485
- [7] Thill M, Friedrich M, Kolberg-Liedtke C et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and

- Metastatic Breast Cancer: Update 2021. *Breast Care* (Basel) 2021; 16: 228–235. doi:10.1159/000516420
- [8] Schneeweiss A, Ettl J, Luftner D et al. Initial experience with CDK4/6 inhibitor-based therapies compared to antihormone monotherapies in routine clinical use in patients with hormone receptor positive, HER2 negative breast cancer – Data from the PRAEGNANT research network for the first 2 years of drug availability in Germany. *Breast* 2020; 54: 88–95. doi:10.1016/j.breast.2020.08.011
- [9] Engler T, Fasching PA, Lüftner D et al. Implementation of CDK4/6 Inhibitors and its Influence on the Treatment Landscape of Advanced Breast Cancer Patients – Data from the Real-World Registry PRAEGNANT. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2022. doi:10.1055/a-1880-0087
- [10] Modi S, Jacot W, Yamashita T et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022. doi:10.1056/NEJMoa2203690
- [11] Baselga J, Im SA, Iwata H et al. Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 904–916. doi:10.1016/S1470-2045(17)30376-5
- [12] Andre F, Ciuruolo E, Rubovszky G et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 1929–1940. doi:10.1056/NEJMoa1813904
- [13] Vanhaesebroeck B, Perry MWD, Brown JR et al. PI3K inhibitors are finally coming of age. *Nat Rev Drug Discov* 2021; 20: 741–769. doi:10.1038/s41573-021-00209-1
- [14] Vasan N, Cantley LC. At a crossroads: how to translate the roles of PI3K in oncogenic and metabolic signalling into improvements in cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2022; 19: 471–485. doi:10.1038/s41571-022-00633-1
- [15] Jones RH, Casbard A, Carucci M et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 345–357. doi:10.1016/S1470-2045(19)30817-4
- [16] Jones RH, Casbard AC, Carucci M et al. Fulvestrant plus capivasertib versus fulvestrant plus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, estrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): Overall survival and updated progression-free survival data with enhanced biomarker analysis. *J Clin Oncol* 2022; 40: 1005–1005. doi:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.1005
- [17] clinicaltrials.gov. Capivasertib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic HR+/HER2-Breast Cancer (CAPitello-291). 2022. Online (Stand: 27.06.2022): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04305496>
- [18] clinicaltrials.gov. Capivasertib + Palbociclib + Fulvestrant for HR+/HER2-Advanced Breast Cancer (CAPitello-292). (CAPitello-292). 2022. Online (Stand: 27.06.2022): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04862663>
- [19] Neven P, Fasching PA, Chia S et al. Updated overall survival (OS) results from the first-line (1 L) population in the Phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with HR+/HER2 advanced breast cancer (ABC) treated with ribociclib (RIB) + fulvestrant (FUL). *Ann Oncol* 2022; 33 (Suppl. 3): S194–S223. doi:10.1016/annonc/annonc894
- [20] Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 942–950. doi:10.1056/NEJMoa2114663
- [21] Finn RS, Rugo HS, Dieras VC et al. Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2- ABC): Analyses from PALOMA-2. *J Clin Oncol* 2022; 40: LBA1003–LBA1003. doi:10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1003
- [22] Bidard F, Hardy-Bessard A, Bachelot T et al. Fulvestrant-palbociclib vs. continuing aromatase inhibitor-palbociclib upon detection of circulating ESR1 mutation in HR+ HER2- metastatic breast cancer patients: Results of PADA-1, a UCBG-GINECO randomized phase 3 trial. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2021; 2021: GS3-05
- [23] clinicaltrials.gov. Combination of Abemaciclib and Endocrine Therapy in Hormone Receptor Positive HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer With Focus on Digital Side Effect Management (MINERVA). 2022. Online (Stand: 26.06.2022): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05362760>
- [24] Goldenberg DM, Stein R, Sharkey RM. The emergence of trophoblast cell-surface antigen 2 (TROP-2) as a novel cancer target. *Oncotarget* 2018; 9: 28989–29006. doi:10.18632/oncotarget.25615
- [25] Zaman S, Jadid H, Denson AC et al. Targeting Trop-2 in solid tumors: future prospects. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 1781–1790. doi:10.2147/OTT.S162447
- [26] Vranic S, Gatalica Z. Trop-2 protein as a therapeutic target: A focused review on Trop-2-based antibody-drug conjugates and their predictive biomarkers. *Bosn J Basic Med Sci* 2022; 22: 14–21. doi:10.17305/bjms.2021.6100
- [27] Liu X, Zhou T, Wang Y et al. TROP2 as Patient-Tailoring but Not Prognostic Biomarker for Breast Cancer. *Onco Targets Ther* 2022; 15: 509–520. doi:10.2147/OTT.S354048
- [28] Hurvitz SA, Tolaney SM, Punie K et al. Biomarker evaluation in the phase 3 ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2020; 2020: GS3-06
- [29] Rugo HS, Bardia A, Marmé F et al. Primary results from TROPiCS-02: A randomized phase 3 study of sacituzumab govitecan (SG) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (Pts) with hormone receptor-positive/HER2-negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2022; 40: LBA1001–LBA1001. doi:10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1001
- [30] clinicaltrials.gov. Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) vs. Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-low, Hormone Receptor Positive, Metastatic Breast Cancer (DB-06). 2022. Online (Stand: 26.06.2022): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04494425>
- [31] clinicaltrials.gov. Phase III Study to Assess AZD9833+ CDK4/6 Inhibitor in HR+/HER2-MBC With Detectable ESR1m Before Progression (SERENA-6) (SERENA-6). 2021. Online (Stand: 24.10.2021): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04964934>
- [32] clinicaltrials.gov. Comprehensive Analysis of Spatial, Temporal and Molecular Patterns of Ribociclib Efficacy and Resistance in Advanced Breast Cancer Patients (CAPTOR-BC). 2022. Online (Stand: 16.07.2022): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05452213>
- [33] Fasching PA. CAPTOR-BC: Gemeinsam Forschen für eine individualisierte Ribociclib-Therapie Senologiekongress 2022. 2022. Online (Stand: 26.06.2022): https://www.senologiekongress.de/xconfig/upload/files/Programme/Seno2022_Programm.pdf
- [34] Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1738–1748. doi:10.1056/NEJMoa1609709
- [35] European Medicines Agency. Verzenio Summary of product characteristics (SmPC). 2022. Online (Stand: 26.03.2022): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenio-eparproduct-information_de.pdf
- [36] Goetz MP, Toi M, Campone M et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3638–3646. doi:10.1200/JCO.2017.75.6155
- [37] Finn RS, Martin M, Rugo HS et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1925–1936. doi:10.1056/NEJMoa1607303
- [38] Im SA, Lu YS, Bardia A et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 307–316. doi:10.1056/NEJMoa1903765

- [39] Tripathy D, Im SA, Colleoni M et al. Abstract PD2-04: Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- or perimenopausal patients with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib. *Cancer Res* 2021; 81: PD2-04-PD02-04. doi:10.1158/1538-7445.Sabcs20-pd2-04
- [40] Tripathy D, Im SA, Colleoni M et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018. doi:10.1016/S1470-2045(18)30292-4
- [41] Fasching PA, Esteva FJ, Pivot X et al. Patient-reported outcomes (PROs) in advanced breast cancer (ABC) treated with ribociclib plus fulvestrant: Results from MONALEESA-3. *Ann Oncol* 2018; 29: viii90–viii121. doi:10.1093/annonc/mdy272
- [42] Slamon DJ, Neven P, Chia S et al. Overall Survival Results from the Phase 3 MONALEESA-3 Study of Fulvestrant ± Ribociclib in Postmenopausal Patients With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer. *Ann Oncol* 2019; 30 (Suppl. 5): v851–v934. doi:10.1093/annonc/mdz1394
- [43] Slamon DJ, Neven P, Chia S et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 514–524. doi:10.1056/NEJMoa1911149
- [44] Slamon DJ, Neven P, Chia S et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2465–2472. doi:10.1200/JCO.2018.78.9909
- [45] Sledge GW jr, Toi M, Neven P et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020; 6: 116–124. doi:10.1001/jamaoncol.2019.4782
- [46] Sledge GW jr, Toi M, Neven P et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2875–2884. doi:10.1200/JCO.2017.73.7585
- [47] Cristofanilli M, Rugo HS, Im SA et al. Overall survival (OS) with palbociclib (PAL) + fulvestrant (FUL) in women with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Updated analyses from PALOMA-3. *J Clin Oncol* 2021; 39: 1000–1000. doi:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1000
- [48] Turner NC, Ro J, Andre F et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 209–219. doi:10.1056/NEJMoa1505270
- [49] Turner NC, Slamon DJ, Ro J et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 1926–1936. doi:10.1056/NEJMoa1810527
- [50] Xu B, Zhang Q, Zhang P et al. Dalpiciclib or placebo plus fulvestrant in hormone receptor-positive and HER2-negative advanced breast cancer: a randomized, phase 3 trial. *Nat Med* 2021; 27: 1904–1909. doi:10.1038/s41591-021-01562-9
- [51] Hein A, Hartkopf AD, Emons J et al. Prognostic effect of low-level HER2 expression in patients with clinically negative HER2 status. *Eur J Cancer* 2021; 155: 1–12. doi:10.1016/j.ejca.2021.06.033
- [52] Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ et al. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol* 2012; 12: 9. doi:10.1186/1471-2288-12-9
- [53] Yi Z, Ma F. Biomarkers of Everolimus Sensitivity in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *J Breast Cancer* 2017; 20: 321–326. doi:10.4048/jbc.2017.20.4.321