

Update Mammakarzinom 2020 Teil 4 – fortgeschrittenes Mammakarzinom

Update Breast Cancer 2020 Part 4 – Advanced Breast Cancer



Autoren

Hans Tesch¹, Volkmar Müller², Achim Wöckel³, Johannes Ettl⁴, Erik Belleville⁵, Florian Schütz⁶, Andreas Hartkopf⁷, Marc Thill⁸, Jens Huober⁹, Peter A. Fasching¹⁰, Hans-Christian Kolberg¹¹, Carla E. Schulmeyer¹⁰, Manfred Welslau¹², Friedrich Overkamp¹³, Tanja N. Fehm¹⁴, Michael P. Lux¹⁵, Andreas Schneeweiss¹⁶, Diana Lüftner¹⁷, Wolfgang Janni⁹

Institute

- 1 Oncology Practice at Bethanien Hospital Frankfurt, Frankfurt
- 2 Department of Gynecology, Hamburg-Eppendorf University Medical Center, Hamburg
- 3 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Würzburg, Würzburg
- 4 Department of Obstetrics and Gynecology, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich
- 5 ClinSol GmbH & Co. KG, Würzburg
- 6 Department of Obstetrics and Gynecology, University of Heidelberg, Heidelberg
- 7 Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tübingen, Tübingen
- 8 Agaplesion Markus Krankenhaus, Department of Gynecology and Gynecological Oncology, Frankfurt
- 9 Department of Gynecology and Obstetrics, Ulm University Hospital, Ulm
- 10 Erlangen University Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics, Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN, Friedrich-Alexander University Erlangen-Nuremberg, Erlangen
- 11 Department of Gynecology and Obstetrics, Marienhospital Bottrop, Bottrop
- 12 Onkologie Aschaffenburg, Aschaffenburg
- 13 OncoConsult Overkamp, Berlin
- 14 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Düsseldorf, Düsseldorf
- 15 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Frauenklinik St. Louise, Paderborn, St. Josefs-Krankenhaus, Salzkotten
- 16 National Center for Tumor Diseases, University Hospital and German Cancer Research Center, Heidelberg
- 17 Charité University Hospital, Department of Hematology, Oncology and Tumour Immunology, Berlin

Key words

advanced breast cancer, metastases, treatment, mutation testing, immunotherapy, PARP, CDK4/6, *BRCA1/2*, PD-L1

Schlüsselwörter

fortgeschrittenes Mammakarzinom, Metastasen, Therapie, Mutationstestung, Immuntherapie, PARP, CDK4/6, *BRCA1/2*, PD-L1

eingereicht 30.7.2020

angenommen nach Revision 23.9.2020

Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2020; 80: 1115–1123

DOI 10.1055/a-1270-7481

ISSN 0016-5751

© 2020. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme 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/>)

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

Nachdem in den letzten Jahren bei der Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom zunehmend Substanzen mit einer guten Effektivität zum Einsatz kommen, welche spezifische Signalwege angreifen, sind nun neue Therapien und Ansätze hinzugekommen, die sich tatsächlich auf ganz spezifische Veränderungen beziehen wie die Behandlung von Patientinnen mit HR+/HER2– Tumoren mit einer *PIK3CA*-Mutation. Ebenso ist die Behandlung von Patientinnen mit einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation durch die

Einführung der PARP-Inhibitoren verbessert worden. Nun wird zunehmend versucht, Therapieindikationen aufgrund molekularer Muster auszudehnen und weitere Patientinnen zu identifizieren, die von einer Therapie profitieren könnten, und die neu etablierten Therapiemethoden in bestehende Therapiesequenzen einzubinden. Diese Übersichtsarbeit fasst die neuesten Erkenntnisse in diesem Zusammenhang zusammen.

ABSTRACT

Substances with good effectiveness that intervene in specific signalling pathways have been used increasingly in recent

years in the treatment of patients with advanced breast cancer, and new therapies and approaches have now been added, which actually relate to quite specific changes, such as the treatment of patients with HR+/HER2 tumours with a *PIK3CA* mutation. The treatment of patients with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation has also been improved by the introduction of PARP inhibitors. Attempts are now being made increasingly to extend treatment indications based on molecular patterns, to identify other patients who could benefit from a treatment and to integrate the newly established treatment methods in existing therapy sequences. This review articles summarises the latest information in this connection.

Einführung

In den letzten Jahren sind einige zielgerichtete Therapien für Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs entwickelt und sukzessive in die klinische Praxis eingeführt worden [1–4]. Einige dieser Therapien sind bereits für immunhistochemisch identifizierbare Subgruppen von Patientinnen entwickelt worden, wie z. B. die CDK4/6-Inhibitoren oder Pertuzumab und T-DM1. Andere Medikamente wie der PI3K-Inhibitor Alpelisib oder die PARP-Inhibitoren erfordern für die Indikationsstellung zusätzlich eine Testung auf genetische Veränderungen im Tumor oder in der Keimbahn. Dieses zielgerichtete Vorgehen, dass Patientinnen mit einer besonders hohen Effektivität ausgewählt werden und den Patientinnen, welche dieses Merkmal nicht aufweisen, die Nebenwirkungen erspart werden, ist das optimale Vorgehen bei der Einführung neuer Medikamente. Diese Übersichtsarbeit fasst die neuesten Entwicklungen beim fortgeschrittenen Mammakarzinom und auf dem Feld der Biomarker zusammen vor dem Hintergrund neuer Präsentationen (z. B. ASCO, AACR 2020) und Publikationen.

Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem HER2-positiven Mammakarzinom

Effektive Behandlung von Hirnmetastasen

Die Behandlung von Patientinnen mit HER2-positiven, fortgeschrittenen Mammakarzinomen ist durch den Einsatz von zielgerichteten Anti-HER2-Medikamenten geprägt [5]. Mit Trastuzumab, Pertuzumab und T-DM1 sind bereits sehr effektive Anti-HER2-Medikamente bei der Behandlung von HER2-positivem Mammakarzinom im Einsatz. Auch die Tyrosinkinase-Inhibitoren Lapatinib und Neratinib haben ihren Stellenwert. Bereits im letzten Jahr wurde der Tyrosinkinase-Inhibitor Tucatinib durch die prospektiv randomisierte Phase-III-Studie HER2CLIMB vorgestellt [6]. Bei den Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom, die alle eine Vortherapie mit Trastuzumab, Pertuzumab und T-DM1 hatten, zeigte ein Vergleich zwischen einer Therapie mit Trastuzumab + Capecitabin und Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin, dass das progressionsfreie Überleben und das Ge-

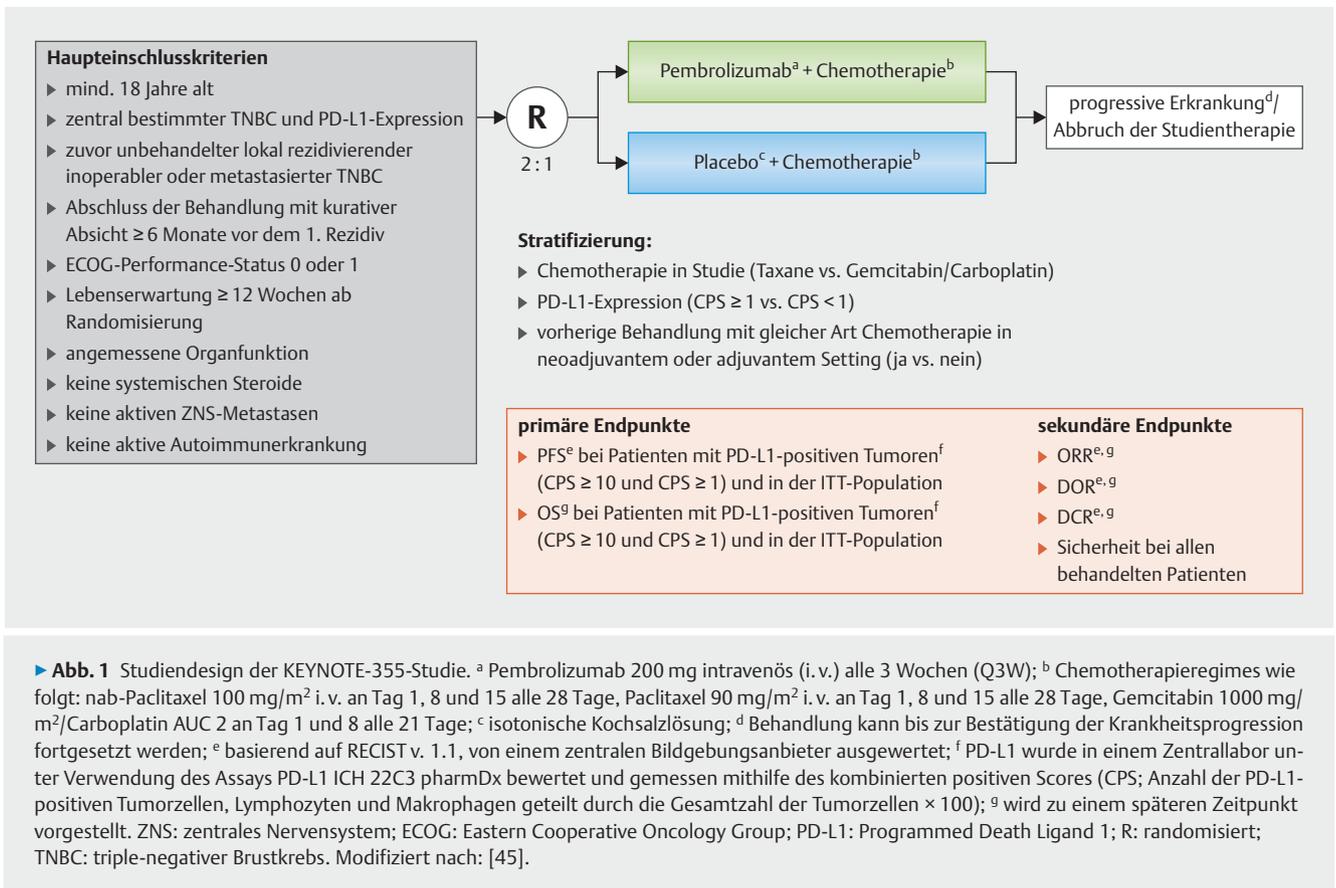
samtüberleben verbessert werden konnten. Nun wurde eine neue Analyse vorgestellt, die sich auf die 291 Patientinnen fokussierte, bei welchen zum Studienstart bereits Hirnmetastasen vorlagen. Bei diesen Patientinnen konnte ein klinisch relevanter Vorteil für die Dreifachkombination gesehen werden. Bei Patientinnen, welche mit Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin behandelt wurden, konnte das mediane ZNS-bezogene progressionsfreie Überleben von 4,2 auf 9,9 Monate verlängert werden. Die Hazard Ratio betrug 0,32 (95%-KI: 0,22–0,48) [7]. Auch das mediane Gesamtüberleben konnte von 12,0 auf 18,1 Monate verlängert werden. Die Hazard Ratio betrug 0,58 (79%-KI: 0,40–0,85). Ähnliche Unterschiede zwischen den Behandlungsrmen konnten auch in den Patientinnengruppen gesehen werden, welche entweder aktive oder stabile Hirnmetastasen hatten. Es kann geschlussfolgert werden, dass die Hinzunahme von Tucatinib zu einer Therapie mit Capecitabin und Trastuzumab auch in der Gruppe von Patientinnen mit Hirnmetastasen eine deutliche Verbesserung der klinischen Behandlungssituation mit sich bringt.

Hohe Aktivität auf dem Gebiet der Therapieentwicklung für HER2-positive Patientinnen

Weitere Anti-HER2-Medikamente, welche zurzeit für den Einsatz für die Klinik entwickelt werden, sind z. B. Pyrotinib, Margetuximab und Trastuzumab-Deruxtecan.

Für Margetuximab, ein für die ADCC (antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität) optimierter Anti-HER2-Antikörper, konnte ein leicht verbessertes progressionsfreies Überleben gezeigt werden [8]. Bei diesem Antikörper ist die ADCC abhängig von einer Keimbahnvariante der Gene CD16 und CD32; damit können ggf. die Patientinnen identifiziert werden, die am meisten von einer solchen Therapie profitieren.

Für eine Therapie mit Pyrotinib und Capecitabin wurde eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich mit einer Therapie mit Lapatinib und Capecitabin nachgewiesen [9]. Dies konnte in der Phase-III-Studie PHOEBE bestätigt werden [10]. In der Studie wurden Patientinnen nach einer Vorbehandlung mit Trastuzumab und Taxanen entweder mit einer Therapie mit Lapatinib und Capecitabin oder mit Pyrotinib und Capecitabin behandelt. Das mediane progressionsfreie Überleben konnte von 6,8 auf 12,5 Monate verlängert werden (Hazard Ratio: 0,39; 95%-KI: 0,56).



Viele Studien werden zurzeit mit dem Antikörper-Medikament-Konjugat (antibody drug conjugate, ADC) Trastuzumab-Deruxtecan durchgeführt. Dieses Anti-HER2-ADC konnte in einer einarmigen frühen Phase-I/II-Studie auch nach mehreren Vorbehandlungslinien ein medianes progressionsfreies Überleben von 14,8 Monaten (95%-KI: 13,8–16,9) bewirken [11]. Dieses Medikament könnte auch eine Wirksamkeit haben bei Patientinnen mit einer niedrigen Expression von HER2 (Score 1+ oder 2+). Deswegen wird es nicht nur in der HER2-positiven Therapiesituation getestet (z. B. in der post-neoadjuvanten Therapiesituation, in der metastasierten Situation nach T-DM1 und im Vergleich mit T-DM1, und anderen), sondern auch bei Patientinnen mit einer Expression von HER2, die ausreicht, um den Antikörper zu binden, jedoch keine klassische Überexpression von HER2 haben.

Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem TNBC oder BRCA-assoziiertem Mammakarzinom

Immuntherapien

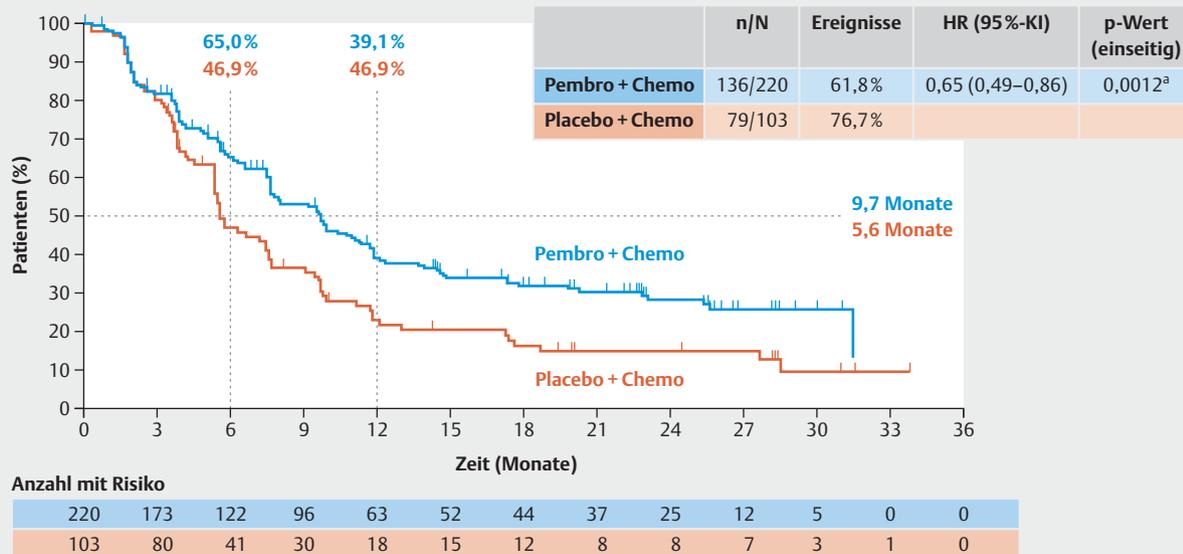
Nachdem in der 1. Therapielinie für Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel bereits zugelassen ist, sind nun die Daten der KEYNOTE-

355-Studie veröffentlicht worden, die den PD-1-Antikörper Pembrolizumab auch in der 1. Therapielinie testet.

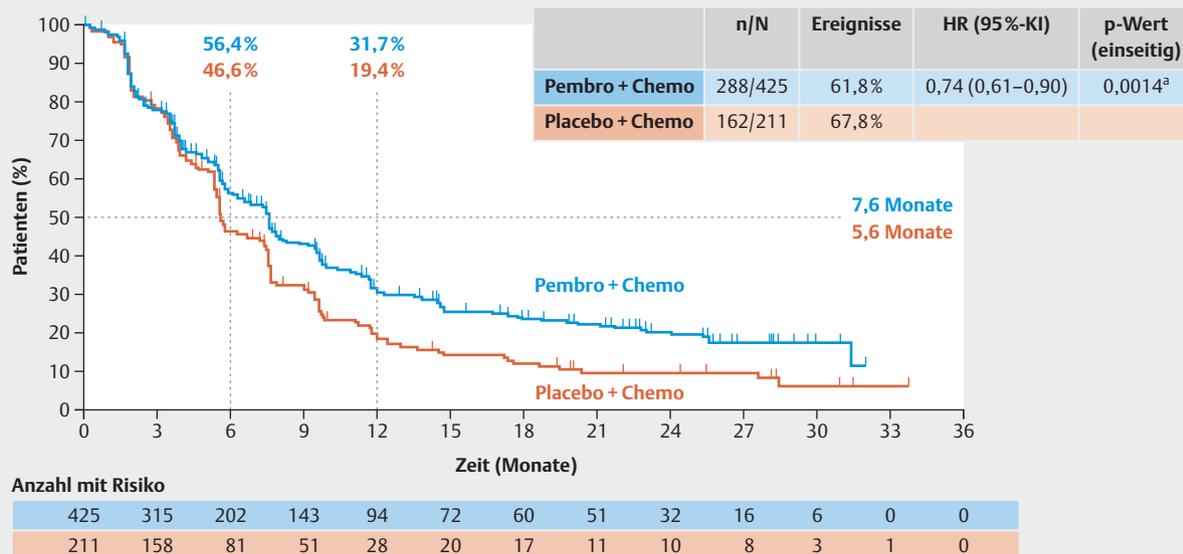
Die KEYNOTE-355-Studie hat Patienten mit fortgeschrittenem TNBC eingeschlossen, die im metastasierten Stadium noch keine Vorbehandlung hatten. Verglichen wurde eine Kombination aus Chemotherapie und Pembrolizumab mit einer alleinigen Chemotherapie [45]. Als Chemotherapie konnte eingesetzt werden: nab-Paclitaxel, Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin. Das Studiendesign ist in ▶ **Abb. 1** dargestellt. Das primäre Studienziel war das progressionsfreie Überleben, wobei hierfür in Bezug auf die PD-L1-Testung (Zusammenfassung zur PD-L1-Testung siehe [12]) ein hierarchisches Vorgehen gewählt wurde. Dies bedeutet, dass primär die Population untersucht wurde, die einen CPS-Score ≥ 10 hat, und, falls hier eine Signifikanz erreicht wurde, auch die größere Population mit einem CPS-Score von ≥ 1 getestet wurde. Insgesamt wurden 847 Patientinnen randomisiert, von denen 566 mit Pembrolizumab + Chemotherapie und 281 mit Chemotherapie alleine (2:1-Randomisation) behandelt werden sollten.

Von den 847 Patientinnen hatten 323 einen CPS-Score von ≥ 10 (38,1%), 636 Pat. wiesen einen CPS-Score > 1 auf (75,1%).

Bei der Analyse der CPS ≥ 10 Tumoren wurde das primäre Studienziel erreicht. In dieser TNBC-Kohorte verlängerte die Hinzunahme von Pembrolizumab zur Chemotherapie das PFS von median 5,6 auf 9,7 Monate. Die Hazard Ratio lag bei 0,65 (95%-KI: 0,49–0,86, $p=0,0012$). Somit konnte die Population mit einem CPS ≥ 1 untersucht werden. Hier lagen die medianen PFS-Zeiten bei 5,6 vs. 7,6 Monaten, und die Hazard Ratio lag bei 0,74



► **Abb. 2** Progressionsfreies Überleben in der KEYNOTE-355-Studie in der Population der Patientinnen mit einem Tumor-CPS-Score von ≥ 10 (primäre Analyse). ^a Vordefinierte p-Wert-Grenze von 0,00411 nicht erreicht. Hazard Ratio (KI), analysiert auf der Grundlage eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert durch die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Datenstichtag 11. Dezember 2019. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall. Modifiziert nach: [45].



► **Abb. 3** Progressionsfreies Überleben in der KEYNOTE-355-Studie in der Population der Patientinnen mit einem Tumor- und CPS-Score von ≥ 1 . ^a Vordefinierte p-Wert-Grenze von 0,00411 nicht erreicht. Hazard Ratio (KI), analysiert auf der Grundlage eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert durch die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Datenstichtag 11. Dezember 2019. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall. Modifiziert nach: [45].

(95%-KI: 0,61–0,90, $p = 0,0014$). Da der geforderte p-Wert bei diesen multiplen nacheinander geplanten Tests bei 0,0011 lag, war dieses Ergebnis formal statistisch nicht signifikant. Die Kaplan-Meier-Kurven dieser Analysen sind in ► **Abb. 2** und **3** dargestellt. Auswertungen zum Gesamtüberleben liegen noch nicht

vor. Neue Erkenntnisse über das Nebenwirkungsprofil sind nicht beobachtet worden. Somit liegen nun Daten vorn, dass Pembrolizumab mit verschiedenen Chemotherapien in der Therapiesituation der KEYNOTE-355 kombiniert werden kann.

Chemotherapien als Induktoren einer Immunantwort

Für einige Chemotherapien und gewisse Verabreichungsschemata ist bereits bekannt, dass eine Modulation des Immunsystems stattfinden kann [13]. Eribulin und Vinorelbin sind 2 dieser Medikamente, für die vermutet wird, dass sie so eine immunologische Wirkung haben können. In einer präklinischen Studie wurden z. B. triple-negative Brustkrebszelllinien zusammen mit Immunzellen der angeborenen Immunabwehr mit Eribulin, Vinorelbin, Docetaxel, Paclitaxel und Ixabepilon inkubiert und die Immunreaktion anhand des Genexpressionsprofils von Zytokinen und Immuncheckpoint-Genen gemessen. Hierbei konnte gezeigt werden, dass Eribulin und Vinorelbin, nicht aber die Taxane eine Interferon-Expression in den Immunzellen anregen können [14].

Vor diesem Hintergrund wären Kombinationen von Checkpoint-Inhibitoren mit diesen Chemotherapien von besonderem Interesse. In der Phase-I/II-Studie ENHANCE1 wurde eine Kombination von Eribulin und Pembrolizumab auf Toxizität und Wirksamkeit getestet [15]. In diese Studie konnten 167 Patientinnen mit fortgeschrittenen TNBC eingeschlossen werden mit 0–2 vorherigen Therapien. Es zeigten sich keine neuen unerwarteten Toxizitäten zusätzlich zu denen, die aufgrund der Eribulin-Therapie oder der Pembrolizumab-Therapie erwartet wurden. Bei Patientinnen in der 1. Therapielinie konnte eine Ansprechrate von 25,8% und in höheren Therapielinien von 21,8% gesehen werden [15]. Diese Ansprechraten sind vielversprechend und somit könnte diese Kombination in zusätzlichen Phase-III-Studien weiterentwickelt werden.

PARP-Inhibitoren bei Patientinnen mit anderen HRD-Marken als BRCA1 und BRCA2

Die PARP-Inhibitoren Olaparib und Talazoparib sind für die Behandlung von HER2-negativen Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom zugelassen, wenn eine Keimbahn-BRCA1/2-Mutation nachgewiesen worden ist [16, 17], was in ca. 10% der Fälle bei TNBC und in ca. 4–5% bei HER2-negativen HR-positiven Patientinnen der Fall ist [18–22]. Für Veliparib, das mit einer Chemotherapie in fast regulärer Dosis kombiniert werden kann, konnte nachgewiesen werden, dass die Hinzunahme von Veliparib zu einer Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel die Prognose von Patientinnen mit HER2-negativem, fortgeschrittenem Mammakarzinom verbessern kann, wenn eine BRCA1/2-Mutation der Keimbahn nachgewiesen worden war [23] (BROCADE-Studie).

Nun ist über eine kleine Phase-II-Studie berichtet worden (SWOG S1416), die HER2-negative Patientinnen entweder mit Veliparib und Cisplatin oder mit Cisplatin alleine behandelt hatte. Eingeschlossen werden konnten Patientinnen, wenn sie in der 1. oder 2. Therapielinie behandelt wurden und einer der folgenden Gruppen zugeordnet werden konnten [46].

- Gruppe 1 (Keimbahn-BRCA-Gruppe): Keimbahnmutation in BRCA1/2
- Gruppe 2 (BRCA-ähnliche Gruppe): Tumormutation in BRCA1/2, Keimbahn-Mutation in einem von 36 DNA-Reparaturgenen (BROCA-HR), BRCA1-Promoter-Hypermethylierung, myChoice Score von ≥ 42
- Gruppe 3 (BRCA unähnlich): Patientinnen konnten keiner der beiden anderen Gruppen zugeordnet werden.

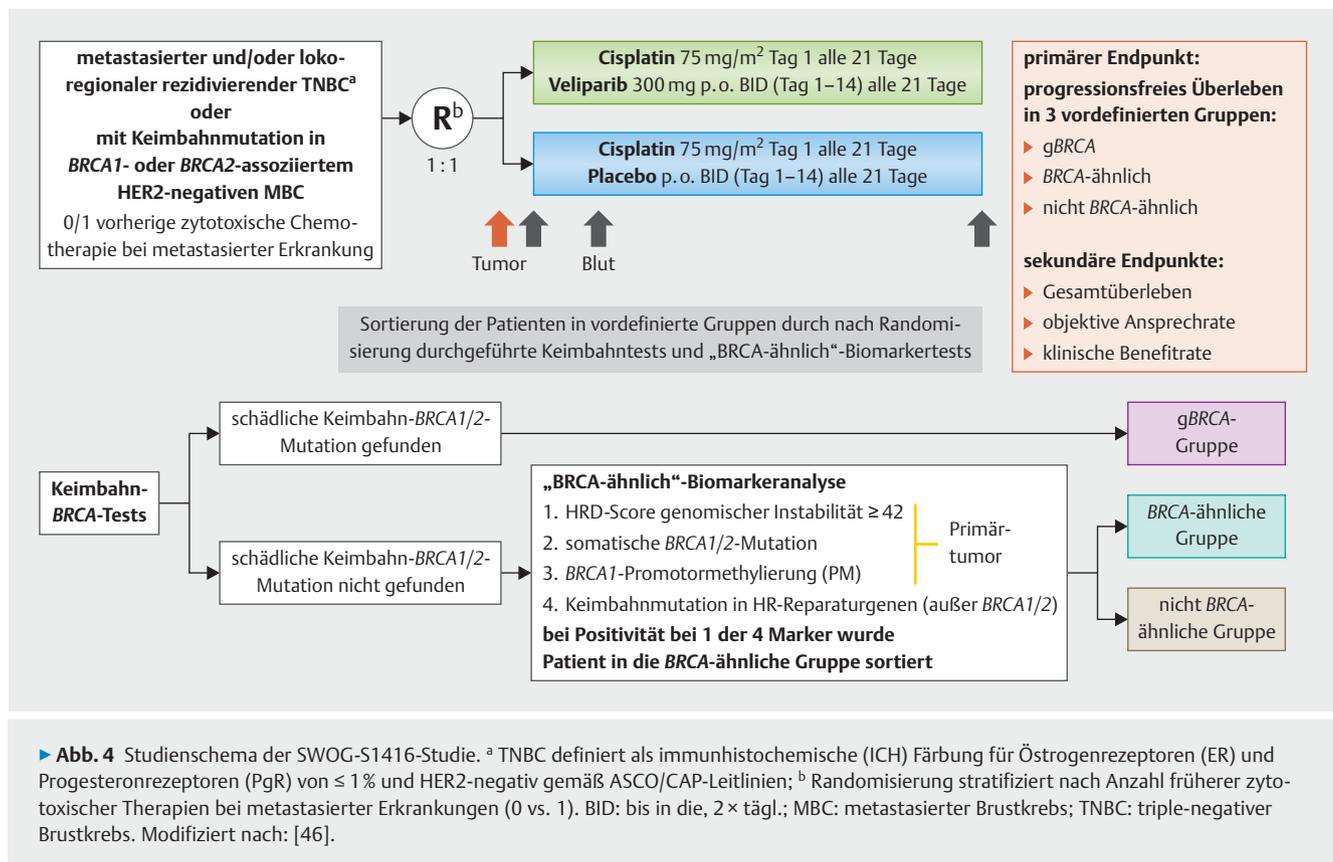
Das Studiendesign ist in ► **Abb. 4** gezeigt. Die Hinzunahme von Veliparib brachte keinen Vorteil in der Gruppe der BRCA-unähnlichen Patientinnen, aber auch nicht in der Gruppe der Patientinnen mit einer BRCA1/2-Keimbahnmutation. Ein fehlender Unterschied in der Gruppe der Patientinnen mit der BRCA1/2-Keimbahnmutation überraschte zunächst, jedoch muss bedacht werden, dass die Gruppe dieser Patientinnen mit 37 Patientinnen klein war, und während der Studiendurchführung Olaparib und Talazoparib für die Behandlung für Patientinnen mit einer BRCA1/2-Keimbahnmutation zugelassen worden waren. In der BRCA-ähnlichen Gruppe (Gruppe 2) konnte jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied gesehen werden mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 4,2 Monaten bei mit Cisplatin behandelten Patientinnen und 5,9 Monate bei Patientinnen, die mit Cisplatin + Veliparib behandelt worden waren (Hazard Ratio: 0,53; 95%-KI: 0,34–0,83). Dies zeigt, dass außer der Gruppe der Patientinnen mit einer Keimbahnmutation in BRCA1/2 auch andere BRCA-ähnliche Charakteristika (HRD-Score, Mutationen in anderen Genen, BRCA1-Hypermethylierung) existieren, die eine Wirksamkeit von PARP-Inhibitoren definieren könnten.

Eine weitere kleine Phase-II-Studie, die sich mit einer ähnlichen Fragestellung beschäftigt hat, ist die TBCRC-048-Studie (Olaparib Extended Study) [24]. In diese Studie wurden Patientinnen eingeschlossen, die eine Keimbahn- oder Tumormutation in einem der folgenden Gene aufwiesen: *ATM*, *ATR*, *BARD1*, *BRIP1*, *CHEK2*, *FANCA*, *FANCC*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCM*, *MRE11A*, *NBN*, *PALB2*, *PTEN*, *RAD50*, *RAD51C*, *RAD51D* und weitere nicht genannte Gene oder eine somatische Tumormutation in BRCA1/2 aufweisen. Behandelt wurden die Patientinnen mit Olaparib-Monotherapie. Die meisten Keimbahnmutationen (87% der Patientinnen) wurden gefunden in *ATM*, *CHEK2*, *PALB2* oder Tumormutationen in *BRCA1/2*. Die Ansprechrate betrug 33% in der Gruppe der Patientinnen, die eine Keimbahnmutation außerhalb BRCA1/2 hatten. Interessant war, dass alle 11 Patientinnen, bei denen eine Keimbahn-PALB2-Mutation vorlag, von der Olaparib-Therapie profitierten (ORR 82%, CBR 100%) Bei den Patientinnen mit einer Tumormutation in BRCA1 oder BRCA2 zeigten 31% ein Ansprechen auf die Olaparib-Therapie [24].

Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem HER2-negativem, hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom

Aromatasehemmer oder Fulvestrant als Kombinationspartner in der hormonsensiblen Situation

Die Therapiesequenz bei Patientinnen mit fortgeschrittenem HER2-negativem, hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom wird vor dem Hintergrund der zunehmenden Therapieoptionen immer wichtiger [25–27]. Hierbei ist nicht nur die Sequenz in der metastasierten Situation von Bedeutung, sondern auch die Art der Nutzung der Antihormontherapien in der adjuvanten Situation. In der 1. Therapielinie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms hat sich eine Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren als Standard etabliert. Diese Therapie ist sowohl in Kombination mit Aro-



matasehemmern als auch Fulvestrant in ihrer Wirksamkeit bewiesen. Die Wahl der endokrinen Kombinationspartner ist jedoch von besonderer Bedeutung, weil Therapien nach den CDK4/6-Inhibitoren gegebenenfalls das Fulvestrant als Kombinationspartner benutzen könnten. In der SOLAR-1-Studie wurde bereits vor einiger Zeit die Wirksamkeit des PI3K-Inhibitor Alpelisib etabliert. In dieser Studie wurde eine Kombination aus Fulvestrant mit Alpelisib mit einer alleinigen Fulvestrant-Therapie verglichen [28]. Das progressionsfreie Überleben konnte von 5,7 Monaten auf 11,0 Monaten bei Patientinnen mit *PIK3CA*-Mutationen verlängert werden. Somit könnte der Kombinationspartner Fulvestrant in der 2. Therapielinie nach CDK4/6-Inhibitoren von Vorteil sein für eine eventuelle Therapie mit dem PI3K-Inhibitor Alpelisib. Die CDK4/6-Inhibitoren sind in verschiedenen Therapiesituationen sowohl in Kombination mit Fulvestrant oder Aromatasehemmern wirksam [29–37]. Die 3 Studien, in die hormonsensible Patientinnen eingeschleust wurden und die eine Kombination mit einem Aromatasehemmer getestet haben (MONALEESA-2, MONARCH-3 und PALOMA-2), hatten alle als Voraussetzung, dass die Patientinnen unter der (neo-)adjuvanten Therapie keinen Progress hatten und das Ende der (neo-)adjuvanten Therapie mindestens 12 Monate zurückliegen musste [32, 34, 36]. Vor diesem Hintergrund konnten diese Studien einen deutlichen Benefit für das Disease-free Survival zeigen, auch wenn in der metastasierten Situation erneut ein Aromatasehemmer mit einem CDK4/6-Inhibitor kombiniert wurde. Trotzdem lassen Real-World-Daten vermuten, dass in einer palliativen Rezidivsituation in der 1. Therapielinie oft Fulvestrant als antihormonelle Therapie bevorzugt wird [25]. In diesem Zu-

sammenhang ist die auf dem ASCO 2020 publizierte PARSIFAL-Studie von besonderer Bedeutung [38]. Diese Studie hat in dieser beschriebenen hormonsensitiven Situation (ähnlich der MONALEESA-2, MONARCH-3, PALOMA-2) eine Therapie mit Palbociclib + Fulvestrant verglichen mit einer Therapie mit Palbociclib-Letrozol. Das primäre Studienziel war das progressionsfreie Überleben. Insgesamt 486 Patienten wurden eingeschlossen und in einer 1:1-Ratio randomisiert. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Armen in Bezug auf das progressionsfreie Überleben festgestellt werden (Hazard Ratio = 1,13 [95%-KI: 0,89–1,45]). Auch in Bezug auf das Gesamtüberleben ergab sich kein Unterschied. Hier lag die Hazard Ratio bei 1,0 (95%-KI: 0,68–1,48) [38]. Bei der Interpretation dieser Daten ist zu berücksichtigen, dass diese Studie zunächst auf eine Überlegenheit von Fulvestrant geprüft hat, was nicht gezeigt werden konnte. Danach konzentrierte sich diese Studie auf eine Nichtunterlegenheit, die ebenfalls nicht belegt werden konnte. Eine Therapieentscheidung sollte immer von der Gesamtschau der Krankheit und der geplanten Therapiesequenzen abhängig gemacht werden.

Alpelisib nach CDK4/6-Inhibitor-Behandlung

In der Solar-1-Studie, in der die Verbesserung des PFS durch Zunahme von Alpelisib bei Patientinnen mit einer *PIK3CA*-Mutation des Tumors gezeigt werden konnte, hatten nur wenige Patientinnen eine vorherige Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor erhalten. Nur 7 Patientinnen erhielten eine Therapie mit Alpelisib und Fulvestrant, und 10 Patientinnen erhielten eine Therapie mit Placebo und Fulvestrant. Das mediane progressionsfreie Über-

leben betrug 5,5 Monate bei den mit Alpelisib behandelten Patientinnen und 1,8 Monate bei denen, die mit Fulvestrant alleine behandelt worden waren [28]. Damit ist klar, dass eine bessere Evidenzlage für diese Patientinnengruppe geschaffen werden musste. Diese Evidenz lieferte die kürzlich präsentierte BYLIEVE-Studie, in welche Patientinnen eingeschlossen wurden, die nach einer Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor erneut mit einer anti-hormonellen Therapie behandelt werden sollten [39]. Diese nicht randomisierte Studie bestand aus mehreren Kohorten, von welchen bislang nur die Kohorte A präsentiert wurde. In Kohorte A wurden 112 Patientinnen eingeschlossen, die zuvor eine Therapie mit CDK4/6-Inhibitor und einem Aromatasehemmer erhalten hatten. In der BYLIEVE-Studie erhielten alle Patientinnen die Kombination aus Alpelisib und Fulvestrant. Selbstverständlich musste bei allen Patientinnen eine Tumormutation im *PIK3CA*-Gen nachgewiesen worden sein. Der primäre Endpunkt war die Anzahl der Patientinnen, die nach 6 Monaten keinen Progress der Brustkrebs-erkrankung hatten. Diese Zahl lag bei 50,4% (95%-KI: 41,2–59,6). Das mediane progressionsfreie Überleben (sekundärer Endpunkt) lag bei 7,3 Monaten (95%-KI: 5,6–8,3) [39]. Kritisch anzumerken ist jedoch, dass die BYLIEVE-Studie keine prospektiv randomisierte Studie ist, welche die Kombinationstherapie aus Alpelisib und antihormoneller Therapie mit einer anderen Therapie vergleicht. Insgesamt könnte durch die vorliegende Datenlage für Patientinnen mit einer *PIK3CA*-Mutation im Tumor eine Therapie mit Alpelisib und Fulvestrant die bevorzugte Therapieoption nach einer Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor darstellen. In Bezug auf die Nebenwirkungen muss berücksichtigt werden, dass in ca. einem Drittel der Patientinnen klinisch relevante Hyperglykämien und Hautausschläge auftreten, für die oft ein interdisziplinäres Therapiemanagement notwendig wird.

Biomarker

Tumor Mutational Burden und Pembrolizumab

Die KEYNOTE-119-Studie ist eine Studie, bei der Patientinnen mit fortgeschrittenem TNBC in späteren Therapielinien entweder mit Pembrolizumab alleine oder mit einer Chemotherapie behandelt wurden [40]. Auch wenn das primäre Studienziel, nämlich eine Überlegenheit des Pembrolizumab im Vergleich zur Chemotherapie, nicht erreicht wurde, zeigte die Studie deutlich, dass Pembrolizumab umso effektiver war, je höher der CPS-Score (PD-L1-Positivität in Immunzellen und Tumor) war [40]. So lag das mediane Gesamtüberleben bei Patientinnen mit einem CPS ≥ 20 bei 14,9 Monaten und bei Patientinnen mit einem CPS ≥ 10 bei 12,7 Monaten, bei CPS ≥ 1 bei 10,7 und 9,9 Monaten, wenn keine Beschränkungen bezüglich des CPS-Scores gemacht wurden [40].

Die Anzahl von Tumormutationen (Tumor Mutational Burden, TMB) wurde in diesem Zusammenhang ebenfalls als Biomarker für ein Ansprechen auf eine Immuntherapie diskutiert [41–44]. Von 253 der 601 Patientinnen in der KEYNOTE-119-Studie konnte der TMB-Status bestimmt werden. 26 Patientinnen (10,3%) hatten einen TMB ≥ 10 Mutationen pro Megabasenpaar (mut/Mb). Die Ansprechraten unter Pembrolizumab bei einer hohen TMB war numerisch höher (14,3%) als bei Patientinnen mit einer niedrigen TMB (12,7%). Auch schien der Unterschied in Bezug auf das

Gesamtüberleben zwischen den beiden Behandlungsarmen (Pembrolizumab vs. Chemotherapie) größer bei Patientinnen mit einer hohen TMB (Hazard Ratio: 0,58; 95%-KI: 0,21–1,57) als bei Patientinnen mit einer niedrigen TMB (Hazard Ratio: 0,81; 95%-KI: 0,61–1,07).

Es bleibt abzuwarten, wie und ob sich die TMB bei Patientinnen mit Mammakarzinom als Biomarker etablieren kann.

Ausblick

Mit Tucatinib und Trastuzumab-Deruxtecan kommen beim HER2-positiven fortgeschrittenen Mammakarzinom 2 Substanzen auf die klinische Praxis zu. Dies könnte die Behandlungssituation von Patientinnen mit HER2-positivem Tumor noch einmal deutlich verbessern. Bei Patientinnen mit TNBC konnte mit Pembrolizumab für einen 2. Checkpoint-Inhibitor (nach Atezolizumab) in der Erstlinientherapie ein Therapievorteil gezeigt werden. In Bezug auf die Behandlung mit PARP-Inhibitoren wird versucht, die Therapieindikation auf weitere Mutationen oder HRD-Signale auszuweiten. Bei den HER2-negativen, HR-positiven Tumoren kommt mit Alpelisib nach der CDK4/6-Inhibitor-Therapie eine weitere zielgerichtete Therapie (PI3K-Inhibition) in die klinische Praxis. Somit bestätigt sich der Trend der letzten Jahre, dass die Arzneimittelentwicklung mit einem hohen Tempo fortschreitet und kaum noch ein Jahr vergeht, in dem nicht für alle Subtypen des metastasierten Mammakarzinoms neue Substanzen mit vielversprechenden neuen Daten aus klinischen Studien vorgestellt werden.

Danksagung

Diese Arbeit entstand teilweise in Folge von Förderungen der Firmen Pfizer und Hexal sowie des PRAEGNANT-Netzwerks, das von den Firmen Pfizer, Hexal, Celgene, Daiichi-Sankyo, Merrimack, Eisai, Astra Zeneca und Novartis unterstützt wird. Keine der Firmen hatte einen Anteil bei der Verfassung dieses Manuskriptes. Für den Inhalt des Manuskriptes sind alleine die Autoren verantwortlich.

Interessenkonflikt

A. D. H. hat von AstraZeneca, Genomic Health, Roche, Novartis, Celgene, Lilly, MSD, Eisai, Teva, Tesaro, Daiichi-Sankyo und Hexal und Pfizer Honorare für Referenten- und Beratungstätigkeiten erhalten. F. O. hat von Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Chugai, Celgene, Cellex, Eisai, Gilead, Hexal, Ipsen, Janssen-Cilag, Merck, MSD, Novartis, Novonordisc, Riemser, Roche, Servier, Shire, Tesaro und Teva Honorare für Referenten- und Beratungstätigkeiten erhalten. H.-C. K. hat von Carl Zeiss meditec, Teva, Theraclion, Novartis, Amgen, AstraZeneca, Pfizer, Janssen-Cilag, GSK, LIV Pharma, Roche und Genomic Health Honorare erhalten. P. A. F. hat von Novartis, Pfizer, Roche, Amgen, Celgene, Daiichi-Sankyo, AstraZeneca, Merck-Sharp & Dohme, Eisai, Puma und Teva Honorare erhalten. Seine Institution betreibt Forschung mit finanzieller Unterstützung durch Novartis und Biontech. H. T. hat von Novartis, Roche, Celgene, Teva und Pfizer Honorare und von Roche, Celgene und Pfizer Reisebeihilfen erhalten. J. E. hat von AstraZeneca, Roche, Celgene, Novartis, Lilly, Pfizer, Pierre Fabre, Teva und Daiichi-Sankyo Honorare und von Astra, Celgene, Daiichi-Sankyo, Lilly, Novartis, Pfizer, Teva und Pierre Fabre Reisebeihilfen erhalten. M. P. L. hat für AstraZeneca, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Eisai, Genomic Health und Roche in Beratungsgremien mitgewirkt und von MSD, Lilly, Roche, Novartis, Pfizer, Genomic Health, AstraZeneca, medac und Eisai Vortragshonorare erhalten. V. M. hat von Amgen, AstraZeneca,

Celgene, Daiichi-Sankyo, Eisai, Pfizer, Novartis, Roche, Teva und Janssen-Cilag Honorare für Referententätigkeiten und von Genomic Health, Hexal, Roche, Pierre Fabre, Amgen, Novartis, MSD, Daiichi Sankyo und Eisai, Lilly, Tesaro und Nektar Beratungshonorare erhalten. E. B. hat von Novartis, Hexal und onkowsen.de für Beratertätigkeiten, Leitung klinischer Forschung oder medizinische Schulungsaktivitäten Honorare erhalten. A. S. hat von Roche, Celgene, AstraZeneca, Novartis, Pfizer, Zuckschwerdt Verlag GmbH, Georg Thieme Verlag, Aurikamed GmbH, MCI Deutschland GmbH, bsh medical communications GmbH und pro-medica GmbH Honorare erhalten. W. J. hat von Novartis, Roche, Pfizer, Lilly, AstraZeneca, Chugai, Sanofi, Daiichi und Tesaro Honorare und Forschungszuschüsse erhalten. F. S. hat für Novartis, Lilly, Amgen und Roche in Beratungsgremien mitgewirkt und von Roche, AstraZeneca, MSD, Novartis und Pfizer Vortragshonorare erhalten. A. W. hat für Novartis, Lilly, Amgen, Pfizer, Roche, Tesaro und Eisai in Beratungsgremien mitgewirkt und von Novartis, Pfizer, Aurikamed, Roche und Celgene Vortragshonorare erhalten. D. L. hat von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Lilly, Loreal, MSD, Novartis, Pfizer, Tesaro und Teva Honorare erhalten. T. N. F. hat für Amgen, Daiichi Sankyo, Novartis, Pfizer und Roche in Beratungsgremien mitgewirkt und von Amgen, Celgene, Daiichi Sankyo, Roche, Novartis und Pfizer Vortragshonorare erhalten. M. T. hat für AstraZeneca, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Genomic Health und Roche in Beratungsgremien mitgewirkt und von MSD, Lilly, Roche, Novartis, Pfizer, Genomic Health und AstraZeneca Vortragshonorare erhalten. M. W. hat für AstraZeneca, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer und Roche in Beratungsgremien mitgewirkt. J. H. berichtet, von Celgene, Novartis, und Roche Honorare für Referententätigkeiten erhalten zu haben und ist Berater/Beiratsmitglied von Amgen, Celgene, Novartis und Roche.

Literatur

- [1] Schutz F, Fasching PA, Welslau M et al. Update Breast Cancer 2019 Part 4 – Diagnostic and Therapeutic Challenges of New, Personalised Therapies for Patients with Early Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2019; 79: 1079–1089
- [2] Welslau M, Hartkopf AD, Muller V et al. Update Breast Cancer 2019 Part 5 – Diagnostic and Therapeutic Challenges of New, Personalised Therapies in Patients with Advanced Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2019; 79: 1090–1099
- [3] Hartkopf AD, Muller V, Wockel A et al. Update Breast Cancer 2019 Part 1 – Implementation of Study Results of Novel Study Designs in Clinical Practice in Patients with Early Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2019; 79: 256–267
- [4] Janni W, Schneeweiss A, Muller V et al. Update Breast Cancer 2019 Part 2 – Implementation of Novel Diagnostics and Therapeutics in Advanced Breast Cancer Patients in Clinical Practice. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2019; 79: 268–280
- [5] Lux MP, Nabieva N, Hartkopf AD et al. Therapy Landscape in Patients with Metastatic HER2-Positive Breast Cancer: Data from the PRAEGNANT Real-World Breast Cancer Registry. *Cancers (Basel)* 2019; 11: 10
- [6] Murthy RK, Loi S, Okines A et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 597–609
- [7] Lin NU, Borges V, Anders C et al. Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial. *J Clin Oncol* 2020. doi:10.1200/JCO.20.00775
- [8] Rugo HS, Im SA, Wright GLS et al. SOPHIA primary analysis: A phase 3 (P3) study of margetuximab (M) + chemotherapy (C) versus trastuzumab (T) + C in patients (pts) with HER2+ metastatic (met) breast cancer (MBC) after prior anti-HER2 therapies (Tx). *J Clin Oncol* 2019; 37: 1000–1000
- [9] Ma F, Ouyang Q, Li W et al. Pyrotinib or Lapatinib Combined With Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer With Prior Taxanes, Anthracyclines, and/or Trastuzumab: A Randomized, Phase II Study. *J Clin Oncol* 2019; 37: 2610–2619
- [10] Xu B, Yan M, Ma F et al. Pyrotinib or lapatinib plus capecitabine for HER2 + metastatic breast cancer (PHOEBE): A randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1003–1003
- [11] Modi S, Saura C, Yamashita T et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019. doi:10.1056/NEJMoa1914510
- [12] Hartkopf AD, Muller V, Wockel A et al. Translational Highlights in Breast and Ovarian Cancer 2019 – Immunotherapy, DNA Repair, PI3K Inhibition and CDK4/6 Therapy. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2019; 79: 1309–1319
- [13] Shurin MR, Naiditch H, Gutkin DW et al. ChemolmmunoModulation: immune regulation by the antineoplastic chemotherapeutic agents. *Curr Med Chem* 2012; 19: 1792–1803
- [14] Fermaint CS, Mooberry SL, Risinger AL. Eribulin promotes a distinct immunogenic gene expression signature as compared with paclitaxel. *AACR Annual Meeting 2020*; Abstr. 4896
- [15] Tolaney SM, Kalinsky K, Kaklamani VG et al. A phase Ib/II study of eribulin (ERI) plus pembrolizumab (PEMBRO) in metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) (ENHANCE 1). *J Clin Oncol* 2020; 38: 1015–1015
- [16] Litton JK, Rugo HS, Ettl J et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2018; 379: 753–763
- [17] Robson M, Im S-A, Senkus E et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017; 377: 523–533
- [18] Fasching PA, Hu C, Hart SN et al. Cancer predisposition genes in metastatic breast cancer – Association with metastatic pattern, prognosis, patient and tumor characteristics [abstract]. In: *Proceedings of the 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium*; 2017 Dec 5–9; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR. *Cancer Res* 2018; 78: Abstr. PD1-02
- [19] Couch FJ, Hart SN, Sharma P et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 304–311
- [20] Fasching PA, Loibl S, Hu C et al. BRCA1/2 Mutations and Bevacizumab in the Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer: Response and Prognosis Results in Patients With Triple-Negative Breast Cancer From the GeparQuinto Study. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2281–2287
- [21] Pohl-Rescigno E, Hauke J, Loibl S et al. Association of Germline Variant Status With Therapy Response in High-risk Early-Stage Breast Cancer: A Secondary Analysis of the GeparOcto Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020. doi:10.1001/jamaoncol.2020.0007
- [22] Hahnen E, Lederer B, Hauke J et al. Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast Cancer: Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017; 3: 1378–1385
- [23] Diéras V, Han HS, Kaufman B et al. Phase 3 study of veliparib with carboplatin and paclitaxel in HER2-negative advanced/metastatic gBRCA-associated breast cancer: BROCADE3. *Ann Oncol* 2019; 30 (Suppl. 05): v851–v934. doi:810.1093/annonc/mdz1394
- [24] Tung NM, Robson ME, Ventz S et al. TBCRC048: A phase II study of olaparib monotherapy in metastatic breast cancer patients with germline or somatic mutations in DNA damage response (DDR) pathway genes (Olaparib Expanded). *J Clin Oncol* 2020; 38: 1002–1002
- [25] Hartkopf AD, Huober J, Volz B et al. Treatment landscape of advanced breast cancer patients with hormone receptor positive HER2 negative tumors – Data from the German PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast* 2018; 37: 42–51

- [26] Hartkopf AD, Emons J, Lux MP et al. Clinical endpoints in real-world registry studies PRAEGNANT network for women with advanced breast cancer. *Onkologie* 2020; 26: 530–541
- [27] Fasching PA, Brucker SY, Fehm TN et al. Biomarkers in Patients with Metastatic Breast Cancer and the PRAEGNANT Study Network. *Geburts-hilfe Frauenheilkd* 2015; 75: 41–50
- [28] Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 1929–1940
- [29] Slamon DJ, Neven P, Chia S et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019. doi:10.1056/NEJMoa1911149
- [30] 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* 2019. doi:10.1001/jamaoncol.2019.4782
- [31] Turner NC, Ro J, Andre F et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 209–219
- [32] 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
- [33] Im SA, Lu YS, Bardia A et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019. doi:10.1056/NEJMoa1903765
- [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
- [35] Finn RS, Crown JP, Lang I et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 25–35
- [36] Finn RS, Martin M, Rugo HS et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1925–1936
- [37] 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
- [38] Llombart-Cussac A, Pérez-García JM, Bellet M et al. PARSIFAL: A randomized, multicenter, open-label, phase II trial to evaluate palbociclib in combination with fulvestrant or letrozole in endocrine-sensitive patients with estrogen receptor (ER)[+]/HER2[-] metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1007–1007
- [39] Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E et al. Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) in patients (pts) with PIK3CA-mutated (mut) hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) previously treated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDKi) + aromatase inhibitor (AI): BYLieve study results. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1006–1006
- [40] Cortes J, Lipatov O, Im SA et al. KEYNOTE-119: Phase 3 Study of Pembrolizumab versus Single-Agent Chemotherapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (mTNBC). *Ann Oncol* 2019; 30 (Suppl. 05): v851–v934. doi:10.1093/annonc/mdz1394
- [41] Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. *N Engl J Med* 2017; 377: 2500–2501
- [42] Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med* 2018; 378: 2093–2104
- [43] Waqar SN, Govindan R. The Mystic Role of Tumor Mutational Burden in Selecting Patients With Lung Cancer for First-Line Immunotherapy. *JAMA Oncol* 2020. doi:10.1001/jamaoncol.2020.0264
- [44] Chumsri S, Sokol ES, Soyano-Muller AE et al. Durable Complete Response With Immune Checkpoint Inhibitor in Breast Cancer With High Tumor Mutational Burden and APOBEC Signature. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18: 517–521
- [45] Cortes J, Cescon DW, Rugo HS et al. KEYNOTE-355: Randomized, double-blind, phase III study of pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1000–1000
- [46] Sharma P, Rodler E, Barlow WE et al. Results of a phase II randomized trial of cisplatin +/- veliparib in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) and/or germline BRCA-associated breast cancer (SWOG S1416). *J Clin Oncol* 2020; 38: 1001–1001