Article published online: 2021-05-03

Update Mammakarzinom 2021 Teil 2 – fortgeschrittene Stadien, Langzeitfolgen und Biomarker

Update Breast Cancer 2021 Part 2 – Advanced Stages, Long-Term Consequences and Biomarkers

OPEN ACCESS

Autoren

Nina Ditsch[1], Elmar Stickeler[2], Annika Behrens[3], Erik Belleville[4], Peter A. Fasching[3], Tanja N. Fehm[5], Andreas D. Hartkopf[6], Christian Jackisch[7], Wolfgang Janni[8], Cornelia Kolberg-Liedtke[9], Hans-Christian Kolberg[10], Diana Lüftner[11], Michael P. Lux[12], Volkmar Müller[13], Andreas Schneeweiss[14], Florian Schütz[15], Carla E. Schulmeyer[3], Hans Tesch[16], Christoph Thomssen[17], Christoph Uleer[18], Michael Untch[19], Manfred Welslau[20], Achim Wöckel[21], Lena A. Wurmthaler[3], Rachel Würstlein[22], Marc Thill[23], Bahriye Aktas[24]

Institute

1 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Augsburg, Augsburg
2 Department of Gynecology and Obstetrics, RWTH University Hospital Aachen, Aachen
3 Erlangen University Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics, Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN, Friedrich-Alexander University Erlangen-Nuremberg, Erlangen
4 ClinSol GmbH & Co. KG, Würzburg
5 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Düsseldorf, Düsseldorf
6 Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tübingen, Tübingen
7 Department of Obstetrics and Gynecology, Sana Klinikum Offenbach, Offenbach
8 Department of Gynecology and Obstetrics, Ulm University Hospital, Ulm
9 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Essen, Essen
10 Department of Gynecology and Obstetrics, Marienhospital Bottrop, Bottrop
11 Charité University Hospital, Department of Hematology, Oncology and Tumour Immunology, University Medicine Berlin, Berlin
12 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Frauenklinik St. Louise, Paderborn, St. Josefs-Krankenhaus, Salzkotten, St. Vincenz Krankenhaus GmbH, Paderborn
13 Department of Gynecology, Hamburg-Eppendorf University Medical Center, Hamburg
14 National Center for Tumor Diseases (NCT), Heidelberg University Hospital and German Cancer Research Center, Heidelberg
15 Gynäkologie und Geburtshilfe, Diakonissen-Stiftungs-Krankenhaus Speyer, Speyer
16 Oncology Practice at Bethanien Hospital Frankfurt, Frankfurt
17 Department of Gynaecology, Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Halle (Saale)
18 Praxisgemeinschaft Frauenärzte am Bahnhofsplatz, Hildesheim
19 Clinic for Gynecology and Obstetrics, Breast Cancer Center, Genecologic Oncology Center, Helios Klinikum Berlin Buch, Berlin
20 Onkologie Aschaffenburg, Aschaffenburg
21 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Würzburg, Würzburg
22 Breast Center, Department of Gynecology and Obstetrics and CCC Munich Ludwig-Maximilians Universität, LMU University Hospital, Munich
23 Agaplesion Markus Krankenhaus, Department of Gynecology and Gynecological Oncology, Frankfurt
24 Klinik und Poliklinik für Gynäkologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig

Key words

advanced breast cancer, biomarkers, therapy, prognosis

Schlüsselwörter

fortgeschrittenes Mammakarzinom, Biomarker, Therapie, Prognose

eingereicht	17.3.2021
angenommen nach Revision	23.3.2021
online publiziert	3.5.2021

Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2021; 81: 539–548

DOI 10.1055/a-1464-1221

ISSN 0016-5751

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.

© 2021. 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/)
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

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

In dieser Übersichtsarbeit werden relevante Aspekte kürzlich veröffentlichter Studien zur Behandlung von Brustkrebspatientinnen in fortgeschrittenen Stadien sowie zu Biomarkern beim Mammakarzinom zusammenfassend dargestellt und diskutiert. In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von Medikamenten für alle molekularen Subtypen bis zu Phase-III-Studien entwickelt. In Bezug auf die Immuncheckpoint-Inhibitoren wurde in letzter Zeit für die metastasierte Situation der optimale Chemotherapie-Kombinationspartner diskutiert. Mit oralen Taxanen könnte sich eine neue Art von oralen Chemotherapien etablieren. Die Datenlage zu Biomarkern für die Anwendung der CDK4/6-Inhibitoren wächst, was auch eine Weiterentwicklung für andere molekulare Subtypen bedeuten könnte. Beim HER2+, metastasierten Mammakarzinom wurden neue Substanzen entwickelt, die auch nach massiver Vorbehandlung und/oder zerebraler Metastasierung noch gute Remissionen zeigen. Ebenso wächst das Wissen um zielgerichtete Therapien mit Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten (ADC) gegen Trop-2, die bei triple-negativen Mammakarzinomen (TNBC) eine therapeutische Bereicherung bedeuten könnten. Des Weiteren steht das Verständnis des Fertilitätserhaltes nach einer Brustkrebserkrankung im klinischen Fokus. Hier schaffen gepoolte Analysen einen neuen Einblick.

ABSTRACT

This review summarises and discusses significant aspects of recently published studies on patient treatment in advanced breast cancer and on biomarkers in breast cancer. In recent years, a large number of drugs for all molecular subtypes have been developed up to phase III trials. With regard to immune checkpoint inhibitors in metastasised breast cancer, the recent discussion has centred on the best candidate for combined chemotherapy. The oral taxanes could become a new type of oral chemotherapies. There is a growing body of data on biomarkers for the use of CDK4/6 inhibitors, which could also signify further development for other molecular subtypes. New substances have been developed for metastatic HER2+ breast cancer that still result in good remission even after massive prior treatment and/or cerebral metastasis. Similarly, knowledge is growing about targeted therapies with antibody-drug conjugates (ADC) against Trop-2, which could bolster our therapeutic armoury in triple-negative breast cancer (TNBC). In addition, the clinical focus is on understanding how to maintain fertility after breast cancer treatment. Here, pooled analyses provide new insights.

Einführung

Diese Übersichtsarbeit fasst die neueste Datenlage der Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom und zu neuen Biomarkern zusammen. Des Weiteren wird von einer großen gepoolten Analyse in Bezug auf die Fertilität und Schwangerschaften nach einer Brustkrebserkrankung berichtet. Diese Art der Therapieeinflüsse auf die Lebensqualität spielen bei immer besser werdenden Therapien, die in den letzten Jahren etabliert wurden [1–6], eine besondere Rolle. Berücksichtigt werden aktuelle Vollpublikationen und Präsentationen der letzten onkologischen und senologischen Kongresse wie z. B. ESMO (European Society for Medical Oncology) 2020 oder SABCS (San Antonio Breast Cancer Symposium) 2020.

Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom

Chemotherapiekombinationspartner bei Immun-Checkpoint-Inhibitoren (KEYNOTE-355)

Die Publikationen der IMpassion131-Studie [7] und der IMpassion130-Studie [8] werfen die Frage nach dem besten Chemotherapie-Kombinationspartner mit einer Anti-PD-1/PD-L1-Therapie auf. Hier sind weitere Daten zur Klärung dieser Fragestellung von besonderem Interesse. In der IMpassion130-Studie wurde bei Patientinnen mit fortgeschrittenem TNBC in der 1. Therapielinie eine Therapie mit Nab-Paclitaxel und Atezolizumab mit einer Nab-Paclitaxel Monotherapie verglichen. Bei PD-L1-positiven Patientinnen konnte das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben verbessert werden [9]. Die IMpassion131-Studie, die nicht Nab-Paclitaxel, sondern mit Cremophor gelöstes Paclitaxel als Kombinationspartner nutzte, konnte ihren primären Studienendpunkt (d. h. Verbesserung des PFS [Progression Free Surviv-

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.

al]) nicht erreichen. Atezolizumab zeigte also in dieser Studie keinen weiteren Benefit verglichen mit einer alleinigen Paclitaxel-Therapie [7]. Dies führte sogar zu einem Warnhinweis der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) vor der Kombination von Atezolizumab mit Paclitaxel. Allerdings müssen beide Studien detaillierter betrachtet werden. In der IMpassion130-Studie hatten fast 40% der Patientinnen keine adjuvante oder neoadjuvante Behandlung, d. h. es waren behandlungsnaive Patientinnen. Es wurden zudem keine Patientinnen in die Studie aufgenommen, die nach der adjuvanten oder neoadjuvanten Behandlung innerhalb von 12 Monaten metastasierten. In der IMpassion131-Studie war die Zahl der Patientinnen mit einem PD-L1-positiven Tumor mit jeweils 100 Patientinnen pro Arm relativ gering. Zudem hatten in dieser Studie 30% der Patientinnen De-novo-Metastasen, waren also ebenfalls behandlungsnaiv, während 70% der Patientinnen vorbehandelt waren. Da etwa 50% jeweils Taxane bzw. Anthrazykline erhalten hatten, stellt sich die Frage, womit die restlichen 20 Patientinnen behandelt wurden. Diese Daten können nur aus den finalen Publikationen entnommen werden.

Aktuell wurden Daten aus der KEYNOTE-355-Studie vorgestellt, die einen weiteren Einblick in diese Fragestellung geben konnte. In der KEYNOTE-355-Studie wurde eine Kombinationstherapie aus Chemotherapie und Pembrolizumab mit einer alleinigen Chemotherapie verglichen. Die Chemotherapie bestand nach Wahl des Arztes entweder aus einer Therapie mit Nab-Paclitaxel (31,6%), Paclitaxel (13,5%) oder Gemcitabin/Carboplatin (54,9%). In der Gesamtstudie zeigte sich ein Benefit für das progressionsfreie Überleben in der Patientinnengruppe mit einem CPS-Score für PD-L1 von ≥ 10 durch Hinzunahme von Pembrolizumab zur Chemotherapie mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,65 (95%-KI: 0,49–0,86) [10]. In den Subgruppen der Chemotherapie-Kombinationspartner betrug die HR für Nab-Paclitaxel 0,57 (95%-KI: 0,34–0,95), für Paxlitaxel 0,33 (95%-KI: 0,14–0,76) und für Gemcitabin/Carboplatin 0,77 (95%-KI: 0,53–1,11) [11]. Für Patientinnen mit einem CPS Score von ≥ 1 sowie in der gesamten Studienpopulation zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Somit konnte mit der KEYNOTE-355 nicht nachgewiesen werden, dass der Kombinationspartner Nab-Paclitaxel vs. Paclitaxel einen Unterschied in der Wirksamkeit von Pembrolizumab ausmachte.

Ob die 3 Studien (IMpassion130/131 und KEYNOTE-355) in Hinblick auf diese Fragestellung generell miteinander vergleichbar sind, wird sich erst herausstellen, sobald von allen Studien eine ausreichende Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben vorliegt. Zu beachten ist, dass die Wirkung der Immuncheckpoint-Inhibitoren nur bei einem therapiefreien Intervall von mehr als 12 Monaten gezeigt wurde; in der KEYNOTE-355-Studie konnte kein Effekt bei einem therapiefreien Intervall von weniger als 12 Monaten gezeigt werden, auch in der IMpassion130- und -131-Studie wurden lediglich Patientinnen eingeschlossen, die seit Ende der adjuvanten Chemotherapie mindestens 12 Monate therapiefrei waren.

Orale Taxane

Bereits vor 1 Jahr wurde beim SABCS 2019 von einer neuen oralen Darreichungsform von Paclitaxel berichtet [12]. Die orale Resorption von Paclitaxel geschieht nur in geringen Mengen, weil es von der P-Glykoprotein-Pumpe (P-gp) aus der Zelle entfernt wird [13]. Eine spezifische Inhibition von P-gp mit dem Wirkstoff Encequidar erhöht die Resorption von oralem Paclitaxel. In der Phase-III-Studie KX-ORAX-001 wurden 360 Patientinnen in einer 2 : 1-Ratio zu einer Therapie mit oralem Paclitaxel und Encequidar oder einer Therapie mit intravenösem Paclitaxel randomisiert. Zugelassen waren Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Mammakarzinom, die innerhalb des letzten Jahres keine Therapie mit einem Taxan erhalten hatten [14]. Die meisten Patientinnen in beiden Gruppen hatten ein ER+/HER− Mammakarzinom (56%/49%). Das primäre Studienziel bestand im Nachweis einer Verbesserung der Gesamt-Ansprechrate durch die Kombination mit Encequidar. Im Therapiearm des oralen Taxans wurde in 40,4% der Fälle ein Ansprechen gesehen, in der Gruppe mit dem parenteral applizierten Taxan nur in 25,6% der Fälle (p = 0,005). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p = 0,005). Bei einer Analyse aus dem Jahr 2019 zeigte sich kein Unterschied im PFS mit einer HR von 0,76 (95%-KI: 0,551–1,049). Jedoch konnte mit einer HR von 0,684 (95%-KI: 0,475–0,985) ein Vorteil des oralen Taxans hinsichtlich des Gesamtüberlebens belegt werden. In Bezug auf die Nebenwirkungen traten bei dem oralen Taxan insbesondere Neuropathien ≥ Grad 2 mit 7,6% vs. 31,1% bei dem intravenöse Taxan seltener auf. Auch eine Alopezie wurde seltener beobachtet. Häufiger traten Durchfälle sowie Übelkeit und Erbrechen auf [14]. Nun wurden Auswertungen dieser in Zentral- und Südamerika durchgeführten Studie mit einer längeren Nachbeobachtungszeit vorgestellt [14]. Die Analyse in Bezug auf das PFS erreichte nun eine statistische Signifikanz (HR: 0,739; 95%-KI: 0,561–0,974). Auch das Gesamtüberleben zeigte ähnliche Resultate wie bei der Primäranalyse (HR: 0,735; 95%-KI: 0,556–0,972). Die Kombination aus oralem Taxan und Encequidar liegt zurzeit (Stand: 16.03.2021) der amerikanischen Zulassungbehörde FDA zur Prüfung vor.

Ein weiteres orales Taxan ist Tesetaxel. Es ist ein modifiziertes Taxan, welches nicht von der P-gp aus der Zelle eliminiert wird, und somit auch oral aufgenommen werden kann. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt 56%. Außerdem ist Tesetaxel deutlich besser löslich als Paclitaxel und Docetaxel [15]. Es wird einmal alle 3 Wochen ohne Prämedikation in einer Dosierung von 27 mg/m^2 eingenommen. Kürzlich wurde von den Ergebnissen der Phase-III-Studie CONTESSA berichtet. In diese Studie wurden ER+/HER2− Patientinnen eingeschlossen, die keine oder eine Chemotherapielinie in der metastasierten Situation erhalten hatten. Außerdem war die Therapie mit einem Taxan in der (neo)adjuvanten Situation gefordert. Jedwede Anzahl von endokrinen Vortherapien war erlaubt. Die Patientinnen wurden in einer 1 : 1-Randomisierung einer Therapie mit Tesetaxel und Capecitabin oder einer Therapie mit Capecitabin alleine zugeteilt. Das primäre Studienziel war das PFS. Sekundäre Studienziele waren u. a. das Gesamtüberleben und die gesamte Ansprechrate. Die meisten eingeschlossenen Patientinnen hatten keine Vortherapie in der metastasierten Situation erhalten (93%). Somit bestand die Studienpopulation hauptsächlich aus Patientinnen, die ihre 1. Therapie in der metastasierten Situation erhielten.

Das primäre Studienziel wurde erreicht. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13,9 Monaten konnte das mediane progressionsfreie Überleben durch die Hinzunahme von Tesetaxel

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.

von 6,9 (95%-KI: 5,6–8,3) auf 9,8 (95%-KI: 8,4–12,0) Monate verbessert werden. Die HR betrug 0,716 (95%-KI: 0,573–0,895; p = 0,003) zugunsten von Tesetaxel und Capecitabin [15]. Dass eine Kombinationstherapie bezüglich der Ansprechrate und des progressionsfreien Überlebens gegenüber einer Monotherapie überlegen ist, ist nicht überraschend. Ob diese vielversprechenden Ergebnisse für die Klinik relevant werden, hängt von den Gesamtüberlebensdaten ab, die aufgrund zu geringer Ereigniszahlen bisher nicht analysiert wurden. Eine Neuropathie Grad III–IV trat in 5,9% der Patientinnen auf, welche mit Tesetaxel behandelt worden waren [15].

Laut einer Pressemeldung wird jedoch nicht die weitere Zulassung der Substanz Tesetaxel angestrebt. Gründe wurden zunächst nicht genannt [16].

Einige neue Substanzen in der Therapie der fortgeschrittenen Mammakarzinom überzeugen nicht

Auch wenn mit vielen Substanzen in den letzten Jahren deutliche Fortschritte erzielt werden konnten, gibt es dennoch immer wieder prominente Beispiele für Studien, in denen die untersuchten Substanzen keine Verbesserung der Effektivität erreichen konnten.

Ein Beispiel hierfür ist der HDAC-(Histon-Deacetylase-)Inhibitor Entinostat.

Nach vielversprechenden Daten einer randomisierten Phase-II-Studie für Patientinnen mit einem fortgeschrittenem HR+/HER2− Mammakarzinom, in welcher gezeigt wurde, dass sowohl das PFS als auch das OS durch die Hinzunahme von Entinostat zu Exemestan verbessert werden konnte [17], wurde mit der E2112-Studie eine Phase-III-Studie zur Konfirmation durchgeführt. Eingeschlossen werden konnten Patientinnen mit einem HR+/HER2− fortgeschrittenen Mammakarzinom, die einen Progress unter einem nicht steroidalen Aromatasehemmer gezeigt hatten und die nicht mehr als eine vorangegangene Chemotherapie erhalten hatten. 608 Patientinnen erhielten entweder Exemestan und Placebo oder Exemestan und Entinostat. Etwa ein Drittel der Patientinnen hatte vor Studieneinschluss eine Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor erhalten. Die Studie war negativ. Weder für das PFS noch für das OS konnte bei relativ kurzem medianen PFS Zeiten von 3,3 und 3,1 Monaten ein Unterschied zwischen den Therapiearmen gesehen werden. Das Gesamtüberleben lag im Median bei 23,4 versus 21,7 Monate.

Die weitere Studie, die ebenfalls im Anschluss an eine positive, randomisierte Phase-II-Studie für Patientinnen mit fortgeschrittenem TNBC durchgeführt wurde, war die Phase-III-Studie IPATunity130 [18]. In dieser Studie wurde der Akt-Inhibitor Ipatasertib untersucht. Der Akt-Kinase Signalweg ist einer der Haupt-Signaltransduktionswege von der Zelloberfläche zum Zellkern. Er kann durch eine Vielzahl von molekularen Veränderungen wie PTEN-Verlust, *PI3K*-Mutationen, oder *AKT1*-Mutationen aktiviert werden. Circa 35% aller TNBC-Tumoren zeigen eine dieser molekularen Veränderungen, sodass eine zielgerichtete Therapie für eine klinisch relevante Gruppe von Bedeutung sein könnte. Die in der Vergangenheit veröffentlichte Phase-II-Studie LOTUS zeigte für das PFS eine HR von 0,60 (95%-KI: 0,37–0,98) [19] in der Gesamtpopulation (n = 93). In der Gruppe der Patientinnen, die eine PTEN/AKT1/PIK3CA-Alteration hatten (n = 33) zeigte sich eine HR von 0,44 (95%-KI: 0,20–0,99) [19]. Die IPATunity130-Studie versuchte nun, die Ergebnisse durch eine randomisierte Phase-III-Studie zu replizieren. Sie untersuchte 255 Patientinnen mit einem fortgeschrittenen TNBC und einer PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration in der 1. Therapielinie, also ohne eine Vorbehandlung für das fortgeschrittene Mammakarzinom. Die Patientinnen wurden entweder mit Paclitaxel weekly 80 mg/m^2 oder mit Paclitaxel weekly plus 400 mg Ipatasertib pro Tag für 21 Tage gefolgt von einer Woche Pause behandelt. In Bezug auf das primäre Studienziel PFS konnte bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,3 Monaten kein Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen gesehen werden. Die medianen PFS-Zeiten waren mit 6,1 (95%-KI: 5,5–9,0) Monaten im Paclitaxel-Arm und 7,4 Monaten (95%-KI: 5,6–8,5) im Ipatasertib- und Paclitaxel-Arm kurz (HR: 1,02; 95%-KI: 0,71–1,45).

Beide Studien betonen die Wichtigkeit, initial gute Signale in Bezug auf die Wirksamkeit mithilfe von größeren Phase-III-Studien zu validieren.

Biomarker

PAM50 in der Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren in der metastasierten Situation (ML2,3,7)

Eine endokrine Therapie in Kombination mit CDK4/6-Inhibitoren ist der Standard für die 1. Therapielinie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem ER+/HER2− Mammakarzinom. Bislang sind, bis auf den Hormonrezeptorstatus, keine prognostischen oder prädiktiven Marker bekannt, die einen größeren oder kleineren Benefit einer endokrinen Monotherapie oder einer Kombinationstherapie aus CDK4/6-Inhibitoren und endokriner Therapie vorhersagen könnten. Bekannt ist, dass durch die histopathologische Bestimmung des Östrogenrezeptors, des Progesteronrezeptors, des HER2-Status und des Gradings eine ungefähre Zuordnung zu den intrinsischen Subtypen erfolgen kann. Jedoch stimmt diese Einschätzung in über 20% der Fälle nicht mit dem molekularen Subtyp überein [20]. Da CDK4/6-Inhibitoren ihre Wirksamkeit insbesondere bei molekular luminalen und HER2-amplifizierten Zelllinien gezeigt haben [21], macht es Sinn, diese Frage auch bei klinischen Patientinnenkollektiven zu stellen. Dies ist nun durch eine gepoolte Analyse der MONALEESA-Studien (MONALEESA-2 [22], MONALEESA-3 [23, 24], MONALEESA-7 [25, 26]) geschehen [27]. Von 1160 der insgesamt 2066 Patientinnen konnte eine Analyse einer Tumorprobe in Bezug auf den molekularen Subtyp mittels PAM50 vorgenommen werden. Von diesen 1160 Patientinnen hatten 47% einen Luminal-A-Subtyp, 24% einen Luminal-B-Subtyp, 13% einen HER2-Subtyp, 3% einen Basal-like-Subtyp und 14% den „Normal like"-Subtyp. Die HR für diese Gruppen sind in ▸ **Tab. 1** dargestellt. Die 13% der Patientinnen in der HER2-Subgruppe profitierten am meisten von einer Therapie mit Ribociclib (HR: 0,39; p < 0,001). Die wenigen Patientinnen mit einem Basal-like-Subtyp (3%) profitierten nicht von einer Therapie mit Ribociclib (HR: 1,15; p = 0,7672) [27]. Somit bestätigen diese Ergebnisse die präklinischen Daten zu den CDK4/6-Inhibitoren [21]. Auch wenn durch diese Auswertung interessante Daten generiert wurden, ist es unwahrscheinlich, dass diese einen Einfluss auf die klinische Praxis haben werden. Allerdings könnten die Ergebnisse

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.

▶ **Tab. 1** Effekt der molekularen Subtypen auf den Effekt von Ribociclib und den Effekt auf die Prognose in den Behandlungsgruppen in Bezug auf das progressionsfreie Überleben.

	Vergleich Ribociclib+ER vs. ET Monotherapie*		Vergleich molekularer Subtyp vs. Luminal-A-Gruppe in Patientinnen behandelt mit Ribociclib + endokrine Therapie		Vergleich molekularer Subtyp vs. Luminal-A-Gruppe in Patientinnen behandelt mit endokriner Monotherapie	
	Hazard Ratio	**p-Wert**	**Hazard Ratio**	**p-Wert**	**Hazard Ratio**	**p-Wert**
Luminal A	0,63	< 0,001	Referenz		Referenz	
Luminal B	0,52	< 0,001	1,17	0,35	1,68	0,00055
HER2 angereichert	0,39	< 0,001	1,76	0,00082	1,47	< 0,0001
Basal like	1,15	0,7672	5,1	< 0,0001	3,05	0,004
Normal like	not shown		0,98	0,93	1,69	0,0025

* Die Unterschiede zwischen den Hazard Ratios wurden mit einer Interaktions-Variable getestet. Die Unterschiede waren statistisch signifikant (p = 0,045).

dazu dienen, bei Einzug der CDK4/6-Inhibitoren in die Adjuvanz geeignete Patientenkollektive für eine Therapie zu identifizieren.

Biomarkeranalyse der ASCENT-Studie beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom

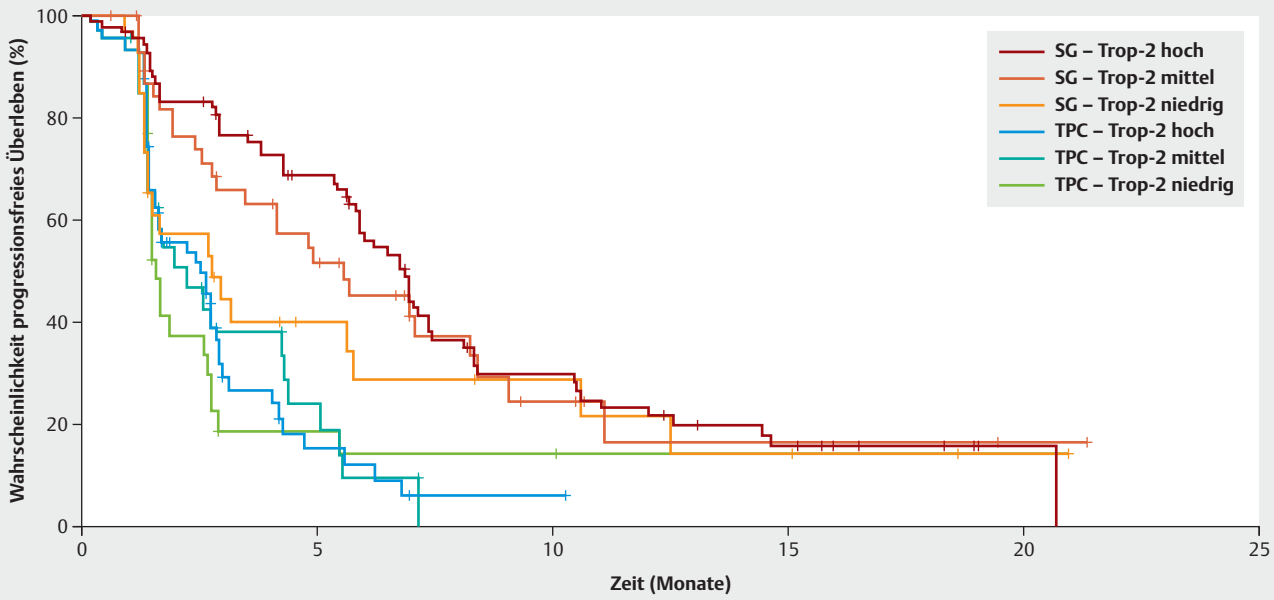
Eine Substanzklasse, die seit der Zulassung für das fortgeschrittene HER2-positive Mammakarzinom und für Patientinnen ohne Komplettremission nach einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Anti-HER2-Therapie eine deutliche Bereicherung der therapeutischen Landschaft darstellt, sind die sogenannten Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (antibody drug conjugates, ADC). Durch einen Linker werden zytotoxische Substanzen an Antikörper gebunden. Dies ermöglicht, dass nicht nur Zielmoleküle, die die Prognose der Krebserkrankung treiben, einen Angriffspunkt für Therapien darstellen können, sondern auch Moleküle, die nur auf der Zelloberfläche als „Anker" zu finden sind. Dies wurde z. B. mit dem ADC Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) gezeigt, der auch bei Patientinnen mit einer niedrigen HER2-Expression eine Wirksamkeit gezeigt hatte [28]. Für Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom stellt der ADC Sacituzumab Govitecan (SG) eine neue Therapie mit einer hohen Wirksamkeit auch nach einigen Vortherapien dar [29, 30]. Er bindet an das Zielmolekül Trop-2, welches bei Patientinnen mit Mammakarzinom nachgewiesen werden konnte. Verglichen mit einer Chemotherapie nach Wahl des Arztes konnte Sacituzumab Govitecan sowohl das PFS (HR: 0,41) als auch das Gesamtüberleben (HR: 0,48) signifikant verbessern, wie in der ASCENT-Studie gezeigt werden konnte [29]. In diesem Zusammenhang ist die Frage interessant, ob die Expressions-Level von Trop-2 einen Einfluss auf die Wirksamkeit des ADC haben könnten. Hypothetisch sollte die Wirksamkeit nicht deutlich beeinflusst werden. In einer Biomarkeranalyse der ASCENT-Studie wurde genau diese Frage bearbeitet. Zusätzlich wurde in der TNBC-Patientinnen-Population auch auf *BRCA1/2*-Mutationen getestet [31]. Die Trop-2-Expression wurde mittels Immunhistochemie gemessen, die Patientinnen wurden in Gruppen mit einer hohen, mittleren und niedrigen Trop-2-Expression eingeteilt. Insgesamt nahmen 468 Patientinnen an der Analyse teil. Bei 290 Patientinnen konnte eine Trop-2-Expression bestimmt werden, von denen 54,1 % eine hohe Expression, 25,5 % eine mittlere Expression und 20,3 % eine niedrige Expression aufwiesen. Von den auf *BRCA1/2*-Mutationen untersuchten 292 Patientinnen zeigten 11,6 % eine Mutation. In der Gruppe der Patientinnen, die mittels Chemotherapie behandelt worden waren, hatte die Trop-2-Expression keinen Einfluss auf die Prognose (mediane PFS-Zeiten: 2,5 Monate [hohe Expression]; 2,2 Monate [mittlere Expression]; 1,6 Monate [niedrige Expression]). In der mit Sacituzumab Govitecan behandelten Gruppe zeigte sich ebenfalls nur ein kleiner Unterschied in der Gruppe mit mittlerer und hoher Trop-2-Expression. Das mediane PFS war bei Patientinnen mit einer hohen Trop-2-Expression 6,9 Monate (95 %-KI: 5,8–7,4) und bei mittlerer Expression 5,6 Monate (95 %-KI: 2,9–8,2). Bei niedriger Expression jedoch war das mediane PFS nur 2,7 Monate (95 %-KI: 1,4–5,8) [31] (▶ **Abb. 1**). In allen Gruppen konnte das PFS jedoch deutlich verbessert werden. Der *BRCA1/2*-Status hatte keinen Einfluss auf die Wirksamkeit von Sacituzumab Govitecan [31]. Somit verdeutlicht diese Analyse, dass das Prinzip einer Therapie mit einem entsprechenden ADC auch bei Tumoren, die eine niedrigere Expression des Zielmoleküls aufweisen, eine gute Wirksamkeit entfalten kann.

Biomarker als Auswahlkriterium für Patientinnen mit einer endokrinen Therapie

Viele der in den letzten Jahren veröffentlichten (adjuvanten) Studien, die Multigentests oder andere Biomarker nutzen, verwendeten ein Studiendesign, bei dem für eine Therapie untersucht wurde, ob unterschiedliche Charakteristika eines Patientinnenkollektivs zu ähnlichen Prognosen führten, statt verschiedene Therapien miteinander zu vergleichen, so auch der endokrine Teil der ADAPT-Studie [32]. Folgende Patientinnen mit einem HR+/HER−, frühen Mammakarzinom mit 0–3 befallenen Lymphknoten sind in der ADAPT-Studie miteinander verglichen worden:

A. Patientinnen mit einem Oncotype DX® Recurrence Score von 0 bis 11 bei der Primärdiagnose (n = 868).
B. Patientinnen mit einem Oncotype DX Recurrence Score von 12 bis 25 bei der Primärdiagnose und einem Abfall des Ki-67 auf ≤ 10 % bei einer Re-Biopsie nach 3 Wochen präoperativer endokriner Therapie (n = 1422).

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.



	Trop-2 hoch | H-Score: 200–300		Trop-2 mittel | H-Score: 100–200		Trop-2 niedrig | H-Score: < 100	
	SG (n = 85)	TPC (n = 72)	SG (n = 39)	TPC (n = 35)	SG (n = 27)	TPC (n = 32)
medianes PFS, Monate (95 %-KI)	6,9 (5,8–7,4)	2,5 (1,5–2,9)	5,6 (2,9–8,2)	2,2 (1,4–4,3)	2,7 (1,4–5,8)	1,6 (1,4–2,7)

Befunde in hirnmetastasenfreier Population. Trop-2-Expression bestimmt in archivierten Proben mittels Immunhistochemie-Assay und H-Scoring. H-Score: histochemischer Score, PFS: progressionsfreies Überleben, SG: Sacituzumab Govitecan, TPC: behandelt nach Arztpräferenz, Trop-2: Trophoblasten-Zelloberflächenantigen-2.

▶ **Abb. 1** Progressionsfreies Überleben in der ASCENT-Studie nach Trop-2-Expression [31].

Aufgrund der unterschiedlichen Selektion der Patientinnen unterschieden sich die beiden Gruppen in den meisten Charakteristika. Die Autoren betonten, dass es sich nicht um einen Vergleich von Gruppen einer randomisierten Studie handele. Beide Gruppen hatten eine vergleichbare rückfallfreie Überlebenswahrscheinlichkeit. In Gruppe A betrug die Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens nach 5 Jahren 93,9 % (95 %-KI: 91,8–95,4), in Gruppe B hingegen 92,6 % (95 %-KI: 90,8–94,0). Es wurde ausgeschlossen, dass der Unterschied mit einem einseitigem 95 %-Konfidenzinterfall größer als die präspezifizierten 3,3 % war. Ähnliche Ergebnisse konnten für die Gesamtüberlebens-Analyse, die Analyse für das fernmetastasenfreie Überleben, sowie für Patientinnen unter 50 Jahren und Patientinnen über 50 Jahren gezeigt werden. Die vom Menopausenstatus unabhängige Nichtunterlegenheit der Gruppe B zeigt, dass mithilfe der dynamischen Ki-67-Bestimmung eine prognostische Lücke bei prämenopausalen Frauen mit einem Mammakarzinom mit begrenztem Lymphknotenbefall und einem Recurrence Score von 12–25 geschlossen werden kann (vgl. RxPONDER-Studie).

Die einzigen Variablen, die in der Gruppe der ausgewerteten Patientinnen eine prognostische Bedeutung hatten, waren der Lymphknotenstatus (0–2 befallene Lymphknoten vs. 3 Lymphknoten), das Tumorstadium (pT2–4 vs. pT0–1) und die Expression des Progesteronrezeptors (ordinale Variable mit 10 % Schritten) [32]. Somit kann konstatiert werden, dass in der heterogen rekrutierten Gruppe der ADAPT-Studie nur Lymphknotenstatus, Tumorgröße und Progesteronrezeptorexpression unabhängige Prädiktoren der Prognose waren.

CTC als Monitoring-Marker für die Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

Ein Biomarker, der schon seit Jahrzehnten untersucht wird, sind zirkulierende Tumorzellen im Blut (CTCs) [33, 34]. Sowohl bei Patientinnen mit einem frühen Mammakarzinom als auch bei Patientinnen mit einer fortgeschrittenen Erkrankung ist das Vorhandensein von CTCs mit einer ungünstigen Prognose verbunden. Eine Frage, die sich aus dieser Beobachtung ergibt, ist, ob das Vorhandensein von CTCs im Verlauf als Monitoring-Marker für die Therapie genutzt werden kann. Zu dieser Fragestellung wurde bei Patientinnen nun eine internationale gepoolte Analyse mit 4079 Patientinnen vorgestellt [35]. Die Arbeit konzentrierte sich auf Studien, in denen CTC-Bestimmungen vor einer Therapie sowie im Therapieverlauf vorlagen. Insgesamt wurden 14 Studien in diese internationale Arbeit eingeschlossen. Für die Gesamtgruppe und für die molekularen Subtypen wurden Gruppen von Patientinnen, die sowohl am Anfang der Beobachtung als auch im Verlauf weiterhin nachweisbare CTCs hatten, mit Patientinnen verglichen, die ebenfalls bei Beobachtungsbeginn CTC positiv waren, bei denen aber im Verlauf die CTCs nicht mehr nachweisbar waren. ▶ **Tab. 2** fasst die Ergebnisse zusammen. Sowohl in der Gesamtpopulation als auch in den Subgruppen (HR-positiv, HER2-positiv, TNBC) war die Elimination von CTCs im Therapieverlauf rund eine Verdoppelung des medianen Gesamtüberlebens zu be-

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.

obachten. Dies zeigt, dass CTC-Bestimmungen im Verlauf einen sehr guten Anhaltspunkt für das Ansprechen auf eine Therapie und deren Effekt auf das Gesamtüberleben geben können. Ähnlich wie bei der neoadjuvanten Therapie stellt sich die Frage, ob ein Monitoring von Patientinnen mit positiven CTCs vor der Therapie und eine frühe Therapieänderung zu einem Vorteil für die Patientinnen führen kann, bei denen die CTCs persistierten. Bevor hier allerdings diese Gedanken in die Alltagsroutine übertragen werden können, müssen die Studienresultate abgewartet werden, um durch diese vielversprechende Technologie keine falschen Erwartungen oder gar Gefährdungen der Patientinnen herbeizuführen.

Breast Cancer Index und die Auswahl von Patientinnen für eine verlängerte adjuvante endokrine Therapie

In der aTTom-Studie („Adjuvant Tamoxifen Treatment Offer More") wurde eine adjuvante Therapie mit 5 Jahren Tamoxifen mit einer Therapie mit 10 Jahren Tamoxifen verglichen [36]. In einer retrospektiven Analyse dieser Studie an 1822 von 6956 Patientinnen wurde ein Multigen-Expressionstest eingesetzt, der bereits zuvor in verschiedenen Studien als starker Prognosefaktor validiert worden war. Der BCI-Test besteht aus 2 Komponenten, der H/I-Ratio (Ratio der Genexpression von HOXB13: IL17BR) und dem Molecular Grade Index (MGI), der mit 5 Genen die Proliferation des Tumors abbildet (BUB1B, CENPA, NEK2, RACGAP1, RRM2) [37, 38]. Zusätzlich können unterschiedliche Vorhersagen für die Prognose von Patientinnen, die 5 Jahre bzw. 10 Jahre mit Tamoxifen behandelt wurden, gemacht werden.

Nun wurde geprüft, ob die H/I-Ratio (BCI[H/I]) geeignet sein könnte, um die Patientinnen zu identifizieren, die von einer Erweiterung der endokrinen Therapie auf 10 Jahre profitieren. Es konnte gezeigt werden, dass die Prognoseprädiktion für Patientinnen, die mit 5 Jahren Tamoxifen behandelt wurden, sich deutlich unterschied von der jener Patientinnen, die 10 Jahre mit Tamoxifen behandelt wurden (HR = 0,35; 95 %-KI 0,15–0,86; p = 0,014). Somit wäre der BCI(H/I) der erste Test, der geeignet ist, Patientinnen zu identifizieren, die von einer erweiterten Antihormontherapie profitieren. Allerdings muss angemerkt werden, dass seit Durchführung der aTTom-Studie sowohl in der Prämenopause, aber insbesondere in der Postmenopause viel weniger Patientinnen mit Tamoxifen in der adjuvanten Situation behandelt wurden. Auch die Daten der MonarchE-Studie könnten bedeuten, dass ggf. in der Zukunft weitere Substanzen der adjuvanten Therapie hinzugefügt werden könnten. Ob dann der BCI(H/I) noch einen relevante prädiktiven Stellenwert einnimmt, müsste dann erneut exploriert werden.

Fortschritte in der Therapie des metastasierten HER2-positiven Mammakarzinoms

Bereits 2019 auf dem Brustkrebskongress in San Antonio (SABCS) wurden die Studienergebnisse von 2 Substanzen vorgestellt, die auch nach Vorbehandlung mit T-DM1 des metastasierten, HER2-positiven Mammakarzinoms noch eine eindrucksvolle Aktivität zeigen: der HER2-spezifische Tyrosinkinase-Inhibitor Tucatinib und das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Tastuzumab-Deruxtecan (T-DXd).

▶ **Tab. 2** Gesamtüberlebenszeiten für Patientinnen mit und ohne CTC-Elimination im Verlauf der Beobachtung und die korrespondierenden Hazard Ratios (nach [35]).

		CTC-Status zu Beginn der Therapie/ im CTC-Status im weiteren Verlauf	
		CTC+/ CTC+	CTC+/CTC−
Gesamt-population	medianes OS	17,87	32,2
	HR	1	0,49 (95 %-KI: 0,44–0,54)
HER2-positiv	medianes OS	22,8	36,83
	HR	1	0,54 (95 %-KI: 0,42–0,69)
HR-positiv	medianes OS	20,45	36,58
	HR	1	0,47 (95 %-KI: 0,41–0,54)
TNBC	medianes OS	9,38	20,47
	HR	1	0,41 (95 %-KI: 0,32–0,52)

In einer prospektiven Phase-II-Studie wurden 612 Patientinnen mit einem metastasierten, HER2+ Mammakarzinom und ≥ 2 Vortherapien inklusive T-DM1 in einem 2 : 1-Verhältnis zu Capecitabin/Trastuzumab/Tucatinib versus Capecitabin/Trastuzumab/Placebo randomisiert. 48 % der Patientinnen hatten Hirnmetastasen [39]. Die Hinzunahme von Tucatinib resultierte in einem signifikanten Vorteil im PFS und OS. Besonders erwähnenswert ist, dass in der Subgruppe der Patientinnen mit zerebraler Metastasierung das DFS nach einem Jahr in der Tucantinib-Gruppe 24,9 % und in der Kontrollgruppe 0 % betrug. Auf dem letzten SABCS im Dezember 2020 bestätigte E. Hamilton für die HER2CLIMB-Studiengruppe die Vorteile für die Kombination mit Tucatinib hinsichtlich DFS und OS, unabhängig des Hormonrezeptorstatus und auch bei zerebral metastasierten Patientinnen. Die Nebenwirkungen wie Durchfall und Hand-Fuß-Syndrom waren häufiger im experimentellen Arm. Eine Zulassung von Tucatinib in Deutschland wird in den nächsten Wochen erwartet und ist momentan hierzulande über ein „compassionate use program" verfügbar.

Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) zeigte in der einarmigen Phase-II-Studie DestinyBreast01 ein gutes Ansprechen bei 184 Patientinnen mit einem metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom (davon 13 % mit stabilen Hirnmetastasen) nach T-DM1-Vorbehandlung von 60,9 % und ein PFS von 14,8 Monaten [28]. Außer gering bis mäßig ausgeprägten hämatologischen und gastrointestinalen Nebenwirkungen wurden in 13,6 % aller Fälle eine interstitielle Pneumonie (ILD) beobachtet, in 3 % ≥ 3. Grades. Nach einem 20,4-Monate-Follow-up zeigte sich ein PFS-Benefit, der in der letzten Auswertung auf 19,4 Monate angestiegen war. Die Rate pulmonaler Komplikationen nahm nicht weiter zu. Die ILD ist also nicht kumulativ, erfordert jedoch ein interdisziplinäres Management und eine gute Schulung und Selektion der Patientinnen. Eine Zulassung von T-DXd in Deutschland ist abhängig vom Ergebnis der 2 laufenden

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.

▶ **Tab. 3** Relative Risiken für eine Schwangerschaft nach einer malignen Erkrankung [40].

Karzinom	relatives Risiko	95 %-KI
Zervix	0,33	0,31–0,35
Mamma	**0,4**	**0,32–0,49**
Leukämie	0,4	0,27–0,58
Niere	0,42	0,18–0,99
ZNS	0,52	0,39–0,69
Knochen	0,56	0,37–0,86
Ovar	0,56	0,48–0,65
Hodgkin-Lymphom	0,62	0,47–0,82
alle Arten	0,65	0,55–0,77
Leber	0,65	0,19–2,26
Non-Hodgkin-Lymphom	0,66	0,53–0,82
Kolon	0,7	0,41–1,17
Schilddrüse	0,82	0,65–1,03
Haut	0,97	0,87–1,09

fett = Risikoschätzer für Mammakarzinompatientinnen

Phase-III-Studien (DestinyBreast06-Studie, NCT0449442, und DestinyBreast03-Studie, NCT03529110).

Therapiemanagement und Patient(inn)en-Belange

Fertilität nach Brustkrebs

Für Frauen, die jung an Brustkrebs erkranken, stellt sich oft die Frage nach einer Schwangerschaft nach der Erkrankung mit all ihren Therapien (Chemotherapie, Strahlentherapie, zielgerichtete Therapie und endokrine Therapie). Eine internationale Arbeitsgruppe hat einen systematischen Review mit einer Metaanalyse durchgeführt. Es konnten insgesamt 39 Studien identifiziert werden, die auf die Chance für eine Schwangerschaft, Schwangerschaftskomplikationen und maternale Mortalität untersucht werden konnten.

In Bezug auf die Chance, nach einer Brustkrebserkrankung schwanger zu werden, konnten 48 513 Brustkrebspatientinnen mit 3 289 113 gesunden Frauen verglichen werden. Das relative Risiko für eine Schwangerschaft war 0,40 (95 %-KI: 0,32–0,49). Dies bedeutet, dass Frauen nach einer Brustkrebserkrankung 60 % seltener schwanger wurden als eine Frau der gesunden Vergleichspopulation. Interessant war der Vergleich mit anderen Karzinomtypen, der in ▶ **Tab. 3** dargestellt ist [40]. Hier fällt auf, dass lediglich das Zervixkarzinom eine niedrigere Chance auf eine Schwangerschaft nach der malignen Erkrankung hatte als Patientinnen mit Mammakarzinom. Alle anderen Tumorentitäten hatten eine bessere Chance auf eine Schwangerschaft. In Bezug auf die Rate an Schwangerschaftskomplikationen konnte bei einem Vergleich von 3240 Brustkrebspatientinnen und über 4 800 000 Frauen aus gesunden Kontrollen festgestellt werden, dass das Risiko für einen Kaiserschnitt mit einem relativen Risiko von 1,14 (95 %-KI: 1,04–1,25), für ein niedriges Geburtsgewicht (RR: 1,50; 95 %-KI: 1,31–1,73) und für eine Frühgeburt (RR: 1,45; 95 %-KI: 1,11–1,88) erhöht war. Das Risiko für kongenitale Anomalien hatte jedoch ein RR von 1,68 (95 %-KI: 0,89–2,98). Dieses Risiko war allerdings wahrscheinlich wegen der kleinen Fallzahl nicht statistisch signifikant (p = 0,112). Bei weiteren Subgruppenanalysen konnte gezeigt werden, dass das Risiko für ein niedriges Geburtsgewicht in der Gruppe der Patientinnen nach Chemotherapie bei Brustkrebs höher war (RR: 1,662; 95 %-KI: 1,08–2,42), verglichen mit Patientinnen, die keine Chemotherapie erhalten hatten (RR: 1,05; 95 %-KI: 0,77–1,43) [40].

In Bezug auf das rückfallfreie Überleben/Gesamtüberleben (OS) nach einer Brustkrebserkrankung wurden 2003 (DFS)/3261 (OS) Brustkrebspatientinnen mit einer Schwangerschaft nach der Erkrankung verglichen mit ca. 38 000 (PFS)/52 000 (OS) Patientinnen ohne eine Schwangerschaft. Generell hatte eine Schwangerschaft protektive Effekte auf das Überleben. Die HR für das DFS war 0,73 (95 %-KI: 0,56–0,94) und 0,56 (0,46–0,67) für das Gesamtüberleben. Auch waren diese Effekte weitestgehend unabhängig von weiteren Krankheitscharakeristika wie Nodalstatus oder einer applizierten Chemotherapie.

Ausblick

Für einige Therapien, die sicher ihre Wirksamkeit bewiesen haben, wie die CDK4/6-Inhibitoren, wird es in der nächsten Zeit darum gehen, eventuelle Sequenzen mit anderen Therapien zu etablieren und zu verstehen, ebenso wie die eventuelle Weiterentwicklung der Behandlung für weitere molekulare Subtypen oder Behandlungssituationen. Mit dem ADC Sacituzumab Govitecan scheint ein weiteres Medikament aus dieser Wirkstoffklasse Fuß zu fassen. Tucatinib und Trastuzumab-Deruxtecan erweitern das Therapiespektrum des metastasierten HER2-positiven Mammakarzinoms.

Die Erkenntnisse über Biomarker erweitern den Horizont über die Wirkweise und mögliche Anwendungen von ADCs beim Mammakarzinom. Einige Erwartungen in Bezug auf Akt-Kinase-Inhibitoren oder HDAC-Inhibitoren konnten in Phase-III-Studien nicht bestätigt werden. Dennoch schreitet die Entwicklung neuer Biomarker und Therapien bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom schnell voran, sodass zu erwarten ist, dass sich die therapeutische Vielfalt weiterentwickelt.

Danksagung

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

Interessenkonflikt

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

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.

E. B. erhielt Honorare von Novartis, Hexal, BMS, Lilly, Pfizer, Roche, MSD, Bayer, Ipsen, Bluebird, BBraun und onkowissen.de für Beratung, klinisches Forschungsmanagement bzw. medizinische Fortbildungsaktivitäten.
N. D. erhielt Honorare von MSD, Roche, AstraZeneca, Teva, Mentor und MCI Healthcare.
P. A. F. erhielt Honorare von Novartis, Pfizer, Roche, Amgen, Celgene, onkowissen.de, Daiichi-Sankyo, AstraZeneca, Merck-Sharp & Dohme, Eisai, Puma und Teva. Sein Institut forscht mit finanzieller Unterstützung von Novartis und Biontech.
T. N. F. war für Amgen, Daiichi-Sankyo, Novartis, Pfizer und Roche in Beratungsgremien tätig und erhielt für Vortragstätigkeit Honorare von Amgen, Celgene, Daiichi-Sankyo, Roche, Novartis und Pfizer.
A. D. H. erhielt für Vortrags- und Beratertätigkeiten Honorare von AstraZeneca, Genomic Health, Roche, Novartis, Celgene, Lilly, MSD, Eisai, Teva, Tesaro, Daiichi-Sankyo, Hexal und Pfizer.
C. J. gibt persönliche Honorare von AstraZeneca, Exact Sciences, Lilly, Novartis und Roche während der Durchführung der Studie an.
C. K.-L. erhielt Honorare von Roche, AstraZeneca, Celgene, Novartis, Pfizer, Lilly, Hexal, Amgen, Eisai und SonoScape, Honorare für Beratungstätigkeit von Phaon Scientific, Novartis, Pfizer und Celgene, Forschungsgelder von Roche, Novartis und Pfizer sowie Reisekostenzuschüsse von Novartis und Roche.
H.-C. K. hat Honorare von Pfizer, Novartis, Roche, Genomic Health/Exact Sciences, Amgen, AstraZeneca, Riemser, Carl Zeiss Meditec, Teva, Theraclion, Janssen-Cilag, GSK, LIV Pharma, Lily, SurgVision, Onkowissen und MSD erhalten, Reiseunterstützung von Carl Zeiss Meditec, LIV Pharma, Novartis, Amgen, Pfizer, Daiichi-Sankyo, Tesaro und besitzt Aktien von Theraclion SA und Phaon Scientific GmbH.
D. L. erhielt Honorare von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Lilly, Loreal, MSD, Novartis, Pfizer, Tesaro und Teva.
M. P. L. war in Beiräten für AstraZeneca, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Eisai, Exact Sciences, Pierre Fabre, Grünenthal, Hexal und Roche tätig und erhielt Honorare für Vortragstätigkeit von MSD, Lilly, Roche, Novartis, Pfizer, Exact Sciences, AstraZeneca, Eisai. Er ist Redaktionsmitglied bei medactuell von medac.
V. M. erhielt Honorare für Vortragstätigkeit von Amgen, AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Eisai, Pfizer, MSD, Novartis, Roche, Teva, Seattle Genetics und Honorare für Beratungstätigkeit von Genomic Health, Hexal, Roche, Pierre Fabre, Amgen, ClinSol, Novartis, MSD, Daiichi-Sankyo, Eisai, Lilly, Tesaro, Seattle Genetics und Nektar. Institutionelle Forschungsunterstützung von Novartis, Roche, Seattle Genetics, Genentech. Reisekostenzuschüsse: Roche, Pfizer, Daiichi-Sankyo.
E. S. erhielt Honorare von Roche, Celgene, AstraZeneca, Novartis, Pfizer, Tesaro, Aurikamed GmbH, MCI Deutschland GmbH, bsh medical communications GmbH, Onkowissen TV.
M. S. hat zuvor Honorare für Beiratstätigkeit von Roche, Pfizer, Novartis, AstraZeneca und Eisai erhalten.
A. S. erhielt Honorare von Roche, Celgene, AstraZeneca, Novartis, Pfizer, Zuckschwerdt Verlag GmbH, Georg Thieme Verlag, Aurikamed GmbH, MCI Deutschland GmbH, bsh medical communications GmbH und promedicis GmbH.
F. S. war in Beiräten für Novartis, Lilly, Amgen und Roche tätig und erhielt Honorare für Vortragstätigkeit von Roche, AstraZeneca, MSD, Novartis und Pfizer.
H. T. erhielt Honorare von Novartis, Roche, Celgene, Teva, Pfizer, AstraZeneca und Reisekostenunterstützung von Roche, Celgene und Pfizer.
C. T. Beiräte, Vorträge: Amgen, AstraZeneca, Celgene, Daiichi-Sankyo, Eisai, Lilly, MSD, Mundipharma, Medapharm, Novartis, Pfizer, Pierre-Fabre, Roche, Tesaro und Vifor.
M. T. war in Beiräten für AstraZeneca, Clovis, Eisai, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Exact Sciences, Pierre-Fabre und Roche tätig und erhielt Honorare für Vorträge von Clovis, Daiichi-Sankyo, GSK, Lilly, MSD, Roche, Novartis, Pfizer, Exact Sciences und AstraZeneca und erhielt Studienfinanzierung von Exact.
C. U. erhielt Honorare von Roche, Novartis, Pfizer, AstraZeneca, MSD und onkowissen.de.
M. U. alle Honorare gingen an die Einrichtung/den Arbeitgeber: AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Celgene, Daichi-Sankyo, Eisai, Lilly, MSD Merck, Mundipharma, Myriad Genetics, Pfizer, PUMA Biotechnology, Roche, Sanofi Aventis, Novartis, Pierre Fabre.
M. W. hat in Beiräten für AstraZeneca, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer und Roche mitgewirkt.
A. W. war in Beiräten für Novartis, Lilly, Amgen, Pfizer, Roche, Tesaro, Eisai tätig und erhielt Honorare für Vortragstätigkeit von Novartis, Pfizer, Aurikamed, Roche, Celgene.
R. W. hat persönliche Honorare/Reiseunterstützung erhalten von Agendia, Amgen, Aristo, AstraZeneca, Boeringer Ingelheim, Carl Zeiss, Celgene, Clinsol, Daiichi-Sankyo, Eisai, Exact Sciences, Genomic Health, Glaxo Smith Kline, Hexal, Lilly, Medstrom Medical, MSD, Mundipharma, Nanostring, Novartis, Odonate, Paxman, Palleos, Pfizer, Pierre Fabre, Puma Biotechnology, Riemser, Roche, Sandoz/Hexal, Seattle Genetics, Tesaro Bio, Teva, Veracyte und Viatris.
Die anderen Autoren geben keinen Interessenkonflikt für diese konkrete Arbeit an.

Literatur

[1] Ditsch N, Untch M, Thill M et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2019. Breast Care (Basel) 2019; 14: 224–245

[2] Ditsch N, Untch M, Kolberg-Liedtke C et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2020. Breast Care (Basel) 2020; 15: 294–309

[3] Tesch H, Müller V, Wöckel A et al. Update Breast Cancer 2020 Part 4 – Advanced Breast Cancer. Geburtshilfe Frauenheilkd 2020; 80: 1115–1122

[4] Schneeweiss A, Hartkopf AD, Müller V et al. Update Breast Cancer 2020 Part 1 – Early Breast Cancer: Consolidation of Knowledge About Known Therapies. Geburtshilfe Frauenheilkd 2020; 80: 277–287

[5] Lüftner D, Schneeweiss A, Hartkopf AD et al. Update Breast Cancer 2020 Part 2 – Advanced Breast Cancer: New Treatments and Implementation of Therapies with Companion Diagnostics. Geburtshilfe Frauenheilkd 2020; 80: 391–398

[6] Huober J, Schneeweiss A, Hartkopf AD et al. Update Breast Cancer 2020 Part 3 – Early Breast Cancer. Geburtshilfe Frauenheilkd 2020; 80: 1105–1114

[7] Miles DW, Gligorov J, André F et al. Primary results from IMpassion131, a double-blind placebo-controlled randomised phase III trial of first-line paclitaxel (PAC) ± atezolizumab (atezo) for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). Ann Oncol 2020; 31 (Suppl. 4): S1142–S1215. doi:10.1016/annonc/annonc325

[8] Schmid P, Adams S, Rugo HS et al. IMpassion130: updated overall survival (OS) from a global, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nP) in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). J Clin Oncol 2019; 37 (15 Suppl.): 1003-1003

[9] Schmid P, Adams S, Rugo HS et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 2018; 379: 2108–2121

[10] 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 (15 Suppl.): 1000

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.

[11] Rugo HS, Schmid P, Cescon DW et al. Additional efficacy endpoints from the phase 3 KEYNOTE-355 study of pembrolizumab plus chemotherapy vs. placebo plus chemotherapy as first-line therapy for locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium 2020; 2020: GS3-01. Online (Stand: 16.03.2021): https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/9223/presentation/1725

[12] Umanzor G, Cutler DL, Barrios FJ et al. Oral paclitaxel with encequidar: The first orally administered paclitaxel shown to be superior to IV paclitaxel on confirmed response and survival with less neuropathy: A phase III clinical study in metastatic breast cancer. Cancer Res 2020; 80 (Suppl. 4): GS6-01

[13] Jang SH, Wientjes MG, Au JL. Kinetics of P-glycoprotein-mediated efflux of paclitaxel. J Pharmacol Exp Ther 2001; 298: 1236–1242

[14] Umanzor G, Rugo HS, Barrios FJ et al. Oral Paclitaxel and Encequidar (oPac+E) versus IV paclitaxel (IVPac) in the Treatment of Metastatic Breast Cancer (mBC) Patients (Study KX-ORAX-001): Progression Free Survival (PFS) and Overall Survival (OS) Updates. San Antonio Breast Cancer Symposium 2020; 2020: PD1-08(4). Online (Stand: 16.03.2021): https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/9223/presentation/716

[15] O'Shaughnessy J, Schwartzberg L, Piccart M et al. Results from CONTESSA: A phase 3 study of tesetaxel plus a reduced dose of capecitabine versus capecitabine alone in patients with HER2-, hormone receptor + (HR +) metastatic breast cancer (MBC) who have previously received a taxane. San Antonio Breast Cancer Symposium 2020; 2020: GS4-01. Online (Stand: 16.03.2021): https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/9223/session/155

[16] businesswire. Odonate Therapeutics Announces Discontinuation of Development of Tesetaxel. Online (Stand: 23.03.2021): https://www.businesswire.com/news/home/20210322005211/en/Odonate-Therapeutics-Announces-Discontinuation-of-Development-of-Tesetaxel

[17] Yardley DA, Ismail-Khan RR, Melichar B et al. Randomized phase II, double-blind, placebo-controlled study of exemestane with or without entinostat in postmenopausal women with locally recurrent or metastatic estrogen receptor-positive breast cancer progressing on treatment with a nonsteroidal aromatase inhibitor. J Clin Oncol 2013; 31: 2128–2135

[18] Dent R, Kim S-B, Oliveira M et al. Double-blind placebo (PBO)-controlled randomized phase III trial evaluating first-line ipatasertib (IPAT) combined with paclitaxel (PAC) for PIK3CA/AKT1/PTEN-altered locally advanced unresectable or metastatic triple-negative breast cancer (aTNBC): primary results from IPATunity130 Cohort A. San Antonio Breast Cancer Symposium 2020; 2020: GS3-04. Online (Stand: 16.03.2021): https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/9223/presentation/672

[19] Kim SB, Dent R, Im SA et al. Ipatasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (LOTUS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 2017; 18: 1360–1372

[20] Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. N Engl J Med 2009; 360: 790–800

[21] Finn RS, Dering J, Conklin D et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. Breast Cancer Res 2009; 11: R77

[22] Hortobagyi GN. Ribociclib for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2017; 376: 289

[23] 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

[24] 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

[25] 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; 19: 904–915

[26] 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

[27] Prat A, Chaudhury A, Solovieff N et al. Correlative biomarker analysis of intrinsic subtypes and efficacy across the MONALEESA Phase III studies. San Antonio Breast Cancer Symposium 2020; 2020: GS1-04. Online (Stand: 16.03.2021): https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/9223/presentation/665

[28] Modi S, Park H, Murthy RK et al. Antitumor Activity and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Low-Expressing Advanced Breast Cancer: Results From a Phase Ib Study. J Clin Oncol 2020; 38: 1887–1896

[29] Bardia A, Tolaney SM, Loirat D et al. ASCENT: A randomized phase III study of sacituzumab govitecan (SG) vs. treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with previously treated metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). Ann Oncol 2020; 31 (Suppl. 4): S1142–S1215. doi:10.1016/annonc/annonc325

[30] Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT et al. Sacituzumab Govitecan-hziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 2019; 380: 741–751

[31] 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. Online (Stand: 16.03.2021): https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/9223/presentation/674

[32] Harbeck N, Johnston S, Fasching P et al. High Ki-67 as a biomarker for identifying patients with high risk early breast cancer treated in monarchE. San Antonio Breast Cancer Symposium 2020; 2020: PD2-01. Online (Stand: 16.03.2021): https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/9223/presentation/781

[33] Braun S, Marth C. Circulating tumor cells in metastatic breast cancer – toward individualized treatment? N Engl J Med 2004; 351: 824–826

[34] Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. N Engl J Med 2004; 351: 781–791

[35] Janni WJ, Yab TC, Hayes DF et al. Clinical utility of repeated circulating tumor cell (CTC) enumeration as early treatment monitoring tool in metastatic breast cancer (MBC) – a global pooled analysis with individual patient data. San Antonio Breast Cancer Symposium 2020; 2020: GS4-08. Online (Stand: 16.03.2021): https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/9223/presentation/685

[36] Gray RG, Rea D, Handley K et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. J Clin Oncol 2013; 31 (18 Suppl.): 5

[37] Ma XJ, Salunga R, Dahiya S et al. A five-gene molecular grade index and HOXB13:IL17BR are complementary prognostic factors in early stage breast cancer. Clin Cancer Res 2008; 14: 2601–2608

[38] Bartlett J, Sgroi D, Treuner K et al. Trans-aTTom: Breast Cancer Index for prediction of endocrine benefit and late distant recurrence (DR) in patients with HR+ breast cancer treated in the adjuvant tamoxifen – To offer more? (aTTom) trial. J Clin Oncol 2019; 37 (15 Suppl.): 505

[39] 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

[40] Blondeaux E, Perachino M, Bruzzone M et al. Chances of pregnancy after breast cancer, reproductive and disease outcomes: a systematic review and meta-analysis San Antonio Breast Cancer Symposium 2020; 2020: GS3-09. Online (Stand: 16.03.2021): https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/9223/presentation/677