

Update Mammakarzinom 2017 – Etablierung neuer zielgerichteter Therapien

Update Breast Cancer 2017 – Implementation of Novel Therapies

Autoren

Michael P. Lux¹, Wolfgang Janni², Andreas D. Hartkopf³, Naiba Nabieva¹, Florin-Andrei Taran³, Friedrich Overkamp⁴, Hans-Christian Kolberg⁵, Peyman Hadji⁶, Hans Tesch⁷, Johannes Ettl⁸, Jens B. Huober², Diana Lüftner⁹, Markus Wallwiener¹⁰, Volkmar Müller¹¹, Matthias W. Beckmann¹, Erik Belleville¹², Tanja N. Fehm¹³, Diethelm Wallwiener³, Sara Y. Brucker³, Andreas Schneeweiss^{10,14}, Peter A. Fasching¹

Institute

- 1 Erlangen University Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics, Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN, Friedrich-Alexander University Erlangen-Nuremberg, Erlangen
- 2 Department of Gynecology and Obstetrics, Ulm University Hospital, Ulm
- 3 Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tübingen, Tübingen
- 4 Oncologianova GmbH, Recklinghausen
- 5 Marienhospital Bottrop, Bottrop
- 6 Department of Bone Oncology, Nordwest Hospital, Frankfurt
- 7 Oncology Practice at Bethanien Hospital Frankfurt, Frankfurt
- 8 Department of Obstetrics and Gynecology, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich
- 9 Charité University Hospital, Berlin, Campus Benjamin Franklin, Department of Hematology, Oncology and Tumour Immunology, Berlin
- 10 Department of Obstetrics and Gynecology, University of Heidelberg, Heidelberg
- 11 Department of Gynecology, Hamburg-Eppendorf University Medical Center, Hamburg
- 12 ClinSol GmbH & Co. KG, Würzburg
- 13 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Düsseldorf, Düsseldorf
- 14 National Center for Tumor Diseases, Division Gynecologic Oncology, University Hospital Heidelberg, Heidelberg

Schlüsselwörter

Mammakarzinom, Behandlung, Lokalrezidiv, Metastasen, Studien

Key words

breast cancer, treatment, local recurrence, metastases, studies

eingereicht 4. 11. 2017

revidiert 13. 11. 2017

akzeptiert 13. 11. 2017

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-122885>
Geburtsh Frauenheilk 2017; 77: 1281–1290 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

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
peter.fasching@uk-erlangen.de

ZUSAMMENFASSUNG

In den letzten Jahren sind zahlreiche neue Therapieoptionen für die Patientin mit einem Mammakarzinom in klinischen Studien entwickelt worden und teilweise zur Zulassung gekommen. Bei zunehmender Geschwindigkeit neuer Innovationen nimmt die Bedeutung von Kongressen zu, auf denen meist zum ersten Mal Daten zu den entsprechenden Therapien präsentiert werden. Diese Übersichtsarbeit greift Veröffentlichungen der Kongresse ASCO (American Society of Clinical Oncology) und ESMO (European Society of Medical Oncology) aus dem Jahr 2017 auf und fasst sie im Kontext bestehender Daten zusammen. Der Fokus liegt auf Erkenntnissen aus der neoadjuvanten Situation und Neuigkeiten aus der metastasierten Situation, wie der Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren oder PARP-Inhibitoren. Des Weiteren werden erste Ergebnisse zur Behandlung mit Checkpoint-Inhibitoren dargestellt. Bei baldigem Patentablauf von Trastuzumab sind zudem einige Studienergebnisse zu Trastuzumab-Biosimilars veröffentlicht worden. Auch die Digitalisierung der Patientenversorgung liefert erste Ergebnisse in Bezug auf Lebensqualität und Prognose von Patientinnen mit fortgeschrittener Krebserkrankung. Die digitale Kommunikation zwischen Patientin und Ärztin bzw. Arzt wird auch in Deutschland in einigen Studien untersucht. Bei anhaltender Diskussion über patientenrelevante Endpunkte für Patientinnen in der metastasierten Situation werden die Gesamtüberlebensdaten für die

großen endokrin basierten Studien dringend erwartet. Erste Einblicke liefern vorläufige Analysen an kleinen Studienkollektiven. Im Rahmen der Patientenversorgung werden in den nächsten Jahren die Fragen aufkommen, welche Patientinnen besonders von bestimmten Therapien profitieren und welche vor besonders relevanten Nebenwirkungen geschützt werden können. Die Frage nach diesen Prädiktoren begleitet viele wissenschaftliche Projekte und bekommt eine besondere Aufmerksamkeit.

ABSTRACT

In recent years, numerous new therapy options for patients with breast cancer have been developed in clinical studies, with some options already approved for routine treatment. As the speed at which innovations are introduced increases, the importance of conferences also increases, as conferences are where the data underpinning new therapies are usually presented for the first time. This review looks at publications of the ASCO (American Society of Clinical Oncology) and ESMO (European Society of Medical Oncology) conferences in 2017, summarizes them and evaluates them in the context

of existing data. The focus is on new insights for neoadjuvant therapy and new treatment options in the metastatic setting, such as the use of CDK4/6 inhibitors or PARP inhibitors. The first results of treatments with checkpoint inhibitors are presented. With the patent expiry of trastuzumab, a number of study results for trastuzumab biosimilars have also been published. The digitization of patient care provides the first results on quality of life and prognosis of patients with advanced cancer. Digital communications between patients and physicians are being evaluated in several studies in Germany. As the discussion about patient-relevant endpoints for patients in the metastatic setting continues, overall survival rates from studies of big endocrine-based therapies are urgently needed. Preliminary analyses of small study cohorts offer initial insights. In the context of improving patient care, in the coming years, questions will center on which patients particularly benefit from certain therapies and which patients need particular protection from specific side effects. Questions about these predictors are raised in many scientific projects as attention increasingly focuses on this topic.

Einleitung

In den letzten Jahren konnten eine Reihe zielgerichteter Medikamente bis zur Zulassung gebracht werden. Weitere Medikamente befinden sich in fortgeschrittenen Phasen der Arzneimittelentwicklung. Es handelt sich hierbei um Inhibitoren des PI3K/Akt-Kinase-Signalwegs, wie die mTOR-(mammalian target of rapamycin-)Inhibitoren oder PI3K-(Phosphatidylinositol-3-kinase-)Inhibitoren, Inhibitoren des PARP-(Poly[ADP-Ribose]-Polymerase-)Enzyms, Immunmodulatoren, wie Antikörper gegen PD-1 (programmed cell death protein-1) oder PD-L1 (programmed cell death protein-1-ligand), und nicht zuletzt die CDK-(cyclin-dependent kinase)-4/6-Inhibitoren, die beim hormonrezeptorpositiven Karzinom den Zellzyklus hemmen. Diese Medikamente sind die Konsequenz des wachsenden Verständnisses sowohl der zellulären Funktionen und der Genetik von Krebszellen als auch der vererbten Genetik der Patientinnen. In diesem Artikel werden die Neuigkeiten des Jahres 2017 der beiden großen internationalen Kongresse ASCO und ESMO mit dem Fokus auf die Neuigkeiten der medikamentösen Therapie von Patientinnen mit einem Mammakarzinom zusammengefasst.

Neoadjuvanz

Die Therapie der Patientinnen mit einem primären Mammakarzinom vor der Operation, also eine neoadjuvante Therapie, ist nach wie vor von großer Bedeutung für die Routinebehandlung wie auch für die Entwicklung neuer medikamentöser Therapien und die Modifikation bestehender Therapiekonzepte. Während für einige molekulare Subtypen (triple-negativ, HER2-positiv) der Zusammenhang zwischen einer pathologischen Komplettremission (pCR) und einer exzellenten Prognose hergestellt werden konnte, ist dies für hormonrezeptorpositive, HER2-negative Mammakarzi-

nome nicht eindeutig nachgewiesen [1, 2]. Es existieren Hinweise, dass der Zusammenhang zwischen pCR und Prognose in manchen molekularen Gruppen, wie zum Beispiel bei BRCA-(breast cancer gene-)mutierten Patientinnen, nicht so ausgeprägt ist wie bei Nichtvorhandensein dieser molekularen Veränderung [3]. Somit ist insbesondere von Interesse, wie ausgeprägt bei den aktuellen Studien der Zusammenhang zwischen pCR und Prognose ist.

In diesem Zusammenhang konnten dieses Jahr aktualisierte Überlebensdaten der NeoALTTO-Studie vorgestellt werden [4]. Mit einem medianen Follow-up von nunmehr 6,7 Jahren konnte bestätigt werden, dass die pCR unabhängig von der Therapie beim HER2-positiven Mammakarzinom einen exzellenten Prädiktor des rückfallfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens darstellt. Die Studie, die eine neoadjuvante Therapie mit Paclitaxel plus entweder Lapatinib, Lapatinib + Trastuzumab oder Trastuzumab verglichen hatte, konnte trotz des Unterschiedes in der pCR [5] keinen Unterschied für die Überlebensvariablen aufzeigen [4]. Die finalen Überlebensdaten der ähnlichen GeparQuinto-Studie [6] stehen zur Veröffentlichung noch aus.

Der Effekt einer Therapie auf die pCR und der daraus resultierenden Prognose konnte jedoch in der GeparSixto-Studie [7] gezeigt werden, die bei triple-negativen und HER2-positiven primären Mammakarzinompatientinnen die Hinzunahme von Carboplatin zu einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie geprüft hatte. Bei Patientinnen mit einem triple-negativen Mammakarzinom konnte die Hinzunahme von Carboplatin die Prognose deutlich verbessern (HR = 0,56 [95%-KI 0,34–0,93]; $p = 0,024$), während bei HER2-positiven Mammakarzinomen kein signifikanter Einfluss gezeigt werden konnte [8]. Somit sollte die platinhaltige Therapie in der Neoadjuvanz bei Patientinnen mit einem triple-negativen Mammakarzinom zunehmend klinischer Standard werden.

Die platinhaltige Chemotherapie (wöchentlich Paclitaxel, liposomales Doxorubicin und Carboplatin) als starker Vergleichsarm wurde in der GeparOcto-Studie gegen eine dosisdichte Chemotherapie mit Epirubicin, Paclitaxel und Cyclophosphamid (ETC-Schema) bei triple-negativen, HER2-positiven und High-risk hormonrezeptorpositiven/HER2-negativen Patientinnen verglichen. HER2-positive Patientinnen erhielten zusätzlich die duale Therapie mit Trastuzumab und Pertuzumab. Hier konnte kein Unterschied in der pCR-Rate nachgewiesen werden [9]. Überlebensdaten stehen zurzeit noch aus.

Eine neoadjuvante Studie, die den Anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab enthielt, wird weiter unten im Abschnitt „Immunonkologie“ beschrieben.

Die Weiterentwicklung von Therapien setzt oft die Testung von molekularen Markern voraus. Während die Testung für Hormonrezeptorstatus und HER2-Status oft nur wenige Tage dauert, kann eine Testung für andere Marker, wie BRCA1/2-Mutationen oder eine unter dem Begriff „homologous recombination deficiency (HRD)“ zusammengefasste Eigenschaft, einige Wochen dauern. Hier stellt sich die Frage, ob das Warten auf eine genaue molekulare Charakterisierung die Prognose der Mammakarzinompatientin verschlechtern könnte. In einer Analyse von mehr als 8000 Mammakarzinompatientinnen konnte weder für die Dauer des Intervalls von Diagnose bis Beginn einer neoadjuvanten Chemotherapie noch von Ende der Chemotherapie bis zur OP bei einem Cut-off von jeweils 4 Wochen ein Einfluss auf das rückfallfreie Überleben oder das Gesamtüberleben gezeigt werden [10]. Somit scheint der Ausweitung einer molekularen Testung, auch wenn diese länger als die Bestimmung der Hormonrezeptoren und des HER2-Status dauert, nichts entgegenzusetzen. Eine Studie, die ein solches Therapiekonzept verfolgt, ist die GeparOLA-Studie, welche zurzeit noch rekrutiert und Patientinnen mit einer BRCA1/2-Mutation in Keimbahn oder Tumor oder dem Nachweis einer HRD für eine Chemotherapie mit oder ohne den PARP-Inhibitor Olaparib randomisiert [11].

Adjuvante Therapie

Mit Spannung wurden die Daten der Aphinity-Studie erwartet, die eine der großen aktuellen adjuvanten Therapiestudien mit Antikörpern darstellt [12, 13]. Unter deutscher Leitung wurde der Effekt von Pertuzumab zusätzlich zu einer Therapie mit Trastuzumab untersucht, nachdem Pertuzumab in der metastasierten und neoadjuvanten Situation deutliche Hinweise auf eine bessere Effektivität in Kombination mit Trastuzumab und einer Chemotherapie gezeigt hatte. In der metastasierten Situation konnte durch die Hinzunahme von Pertuzumab sowohl das progressionsfreie Überleben (18,5 vs. 12,4 Monate) als auch das Gesamtüberleben (56,5 vs. 40,8 Monate) signifikant verbessert werden [14, 15]. In der neoadjuvanten Situation zeigte die NeoSphere-Studie eine Zunahme der pCR-Rate (ypT0/ypN0) von 23 auf 42% [16]. Basierend auf diesen Daten wurde die APHINITY-Studie mit mehr als 4800 Patientinnen durchgeführt. Die Randomisation erfolgte 1:1 zwischen einer Standard-Chemotherapie mit Trastuzumab vs. der dualen Antikörpertherapie mit der Hinzunahme von Pertuzumab. Das invasive rückfallfreie Überleben war der primäre Endpunkt. Bei insgesamt exzellenter Prognose des Vergleichs-

armes konnte ein kleiner, aber signifikanter Vorteil für die Hinzunahme von Pertuzumab gezeigt werden. Bei einem medianen Follow-up von 45 Monaten zeigten sich im Trastuzumab-Arm 210 Ereignisse (invasives 4-Jahres-DFS: 90,6%) und im Pertuzumab-Trastuzumab-Arm 171 Ereignisse (invasives 4-Jahres-DFS: 92,3%). Dies resultierte in einer Hazard Ratio von 0,81 (95%-KI: 0,66–1,00; $p = 0,045$) [12, 13]. Die klinische Bedeutung dieser Daten wie auch der Einsatz für das Gesamtkollektiv der Studie oder nach speziellen Subgruppen (z. B. nodal positiv, hormonrezeptornegativ) müssen zukünftig nach Zulassungsstatus diskutiert werden.

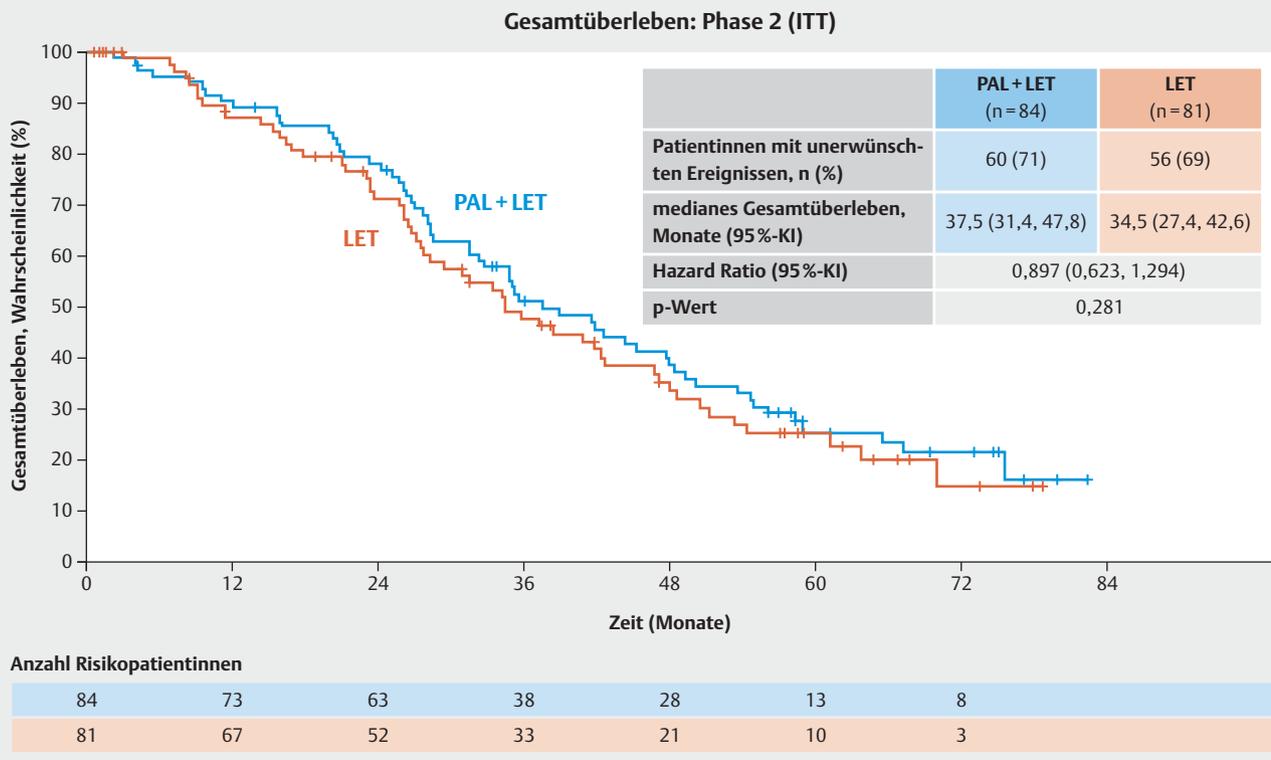
Auch weitere Anti-HER2-Substanzen werden in der adjuvanten Situation getestet. Die ExteNET-Studie wurde bereits mit einem Follow-up von 2 Jahren publiziert [17] und zeigte eine Verbesserung des invasiven rückfallfreien Überlebens, wenn Patientinnen mit einem HER2-positiven Mammakarzinom nach einer einjährigen Therapie mit Trastuzumab zusätzlich ein Jahr das Small Molecule Neratinib erhielten. Auf dem diesjährigen ESMO-Kongress 2017 wurden nun die 5-Jahres-Überlebens-Daten veröffentlicht [18]. Mit einer Hazard Ratio von 0,78 (95%-KI: 0,57–0,92; $p = 0,008$) waren die Ergebnisse denen der initialen Publikation ähnlich (HR = 0,67). Aktuell muss hier die weitere Zulassung abgewartet werden. Folgend müssen Strategien entwickelt werden, welchen Patientinnen mit welchen Charakteristika die erweiterte zielgerichtete Therapie angeboten wird. In der Subgruppenanalyse zeigte sich der Benefit insbesondere bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen.

Neue Behandlungsoptionen in der metastasierten Situation

CDK4/6-Inhibitoren

Bei der Behandlung der Patientin mit einem hormonrezeptorpositiven, HER2-negativen metastasierten Mammakarzinom sind in den letzten beiden Jahren eine Fülle an Daten zu den CDK4/6-Inhibitoren veröffentlicht worden [19–22]. Während bislang Daten zu den CDK4/6-Inhibitoren Palbociclib und Ribociclib verfügbar waren, die in Deutschland beide zugelassen sind, konnten auf den Kongressen ASCO 2017 und ESMO 2017 nun Daten zum CDK4/6-Inhibitor Abemaciclib vorgestellt werden [23–26]. Während die MONARCH-2-Studie Patientinnen, die unter einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie oder innerhalb von 12 Monaten einen Rückfall hatten, eingeschlossen hatte, konzentrierte sich die MONARCH-3-Studie auf Patientinnen, welche noch keine systemische Therapie für die fortgeschrittene bzw. metastasierte Situation erhalten hatten.

In der MONARCH-2-Studie wurden Patientinnen zu einer Therapie mit Fulvestrant vs. einer Therapie mit Fulvestrant + Abemaciclib randomisiert. Das progressionsfreie Überleben (PFS) konnte von 9,3 Monate mit der Monotherapie auf 16,4 Monate bei der Kombinationstherapie verlängert werden (HR = 0,553; 95%-KI: 0,449–0,681; $p < 0,001$). In Subgruppenanalysen zeigte sich keine spezielle Gruppe, die besonders gut oder schlecht von einer Therapie mit Abemaciclib profitierte. Die häufigste Nebenwirkung unter Abemaciclib war die Neutropenie bei 23,6% der Patientin-



► **Abb. 1** Gesamtüberleben in der PALOMA-1-Studie, modifiziert nach [27].

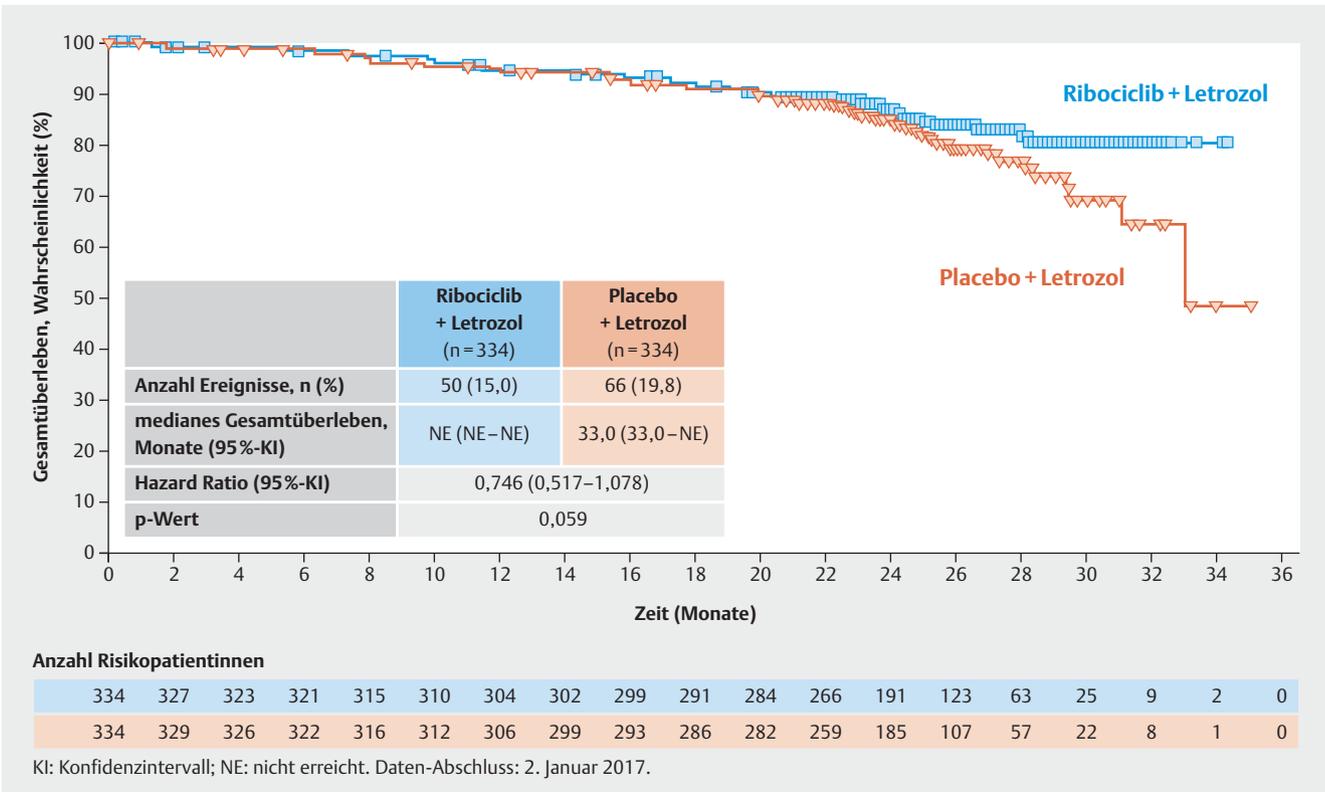
nen (Grad 3 und 4) verglichen mit 1,3% unter der Fulvestrant-Monotherapie. Durchfall war mit 13,4% (Grad 3 und 4) der Patientinnen unter Fulvestrant + Abemaciclib die zweithäufigste Nebenwirkung verglichen mit 0,4% bei einer Fulvestrant-Monotherapie [24].

Die MONARCH-3-Studie randomisierte die Patientinnen zu einer Therapie mit einem nicht steroidal AI (nsAI; Anastrozol oder Letrozol) und einer Therapie mit nsAI + Abemaciclib. Die Hinzunahme von Abemaciclib verlängerte das PFS signifikant (HR = 0,54; 95%-KI: 0,41–0,72; $p = 0,00021$). Während das mediane PFS unter Fulvestrant 14,7 Monate betrug, wurde es unter der Therapie mit nsAI + Abemaciclib noch nicht erreicht [24]. Auch in dieser Studie konnten Subgruppenanalysen keine Gruppe von Patientinnen identifizieren, die besonders gut von einer Therapie profitierten. Das Nebenwirkungsprofil war ähnlich der MONARCH-2-Studie (9,5% Grad 3 und 4 Diarrhö, 21,1% Grad 3 und 4 Neutropenie) [24].

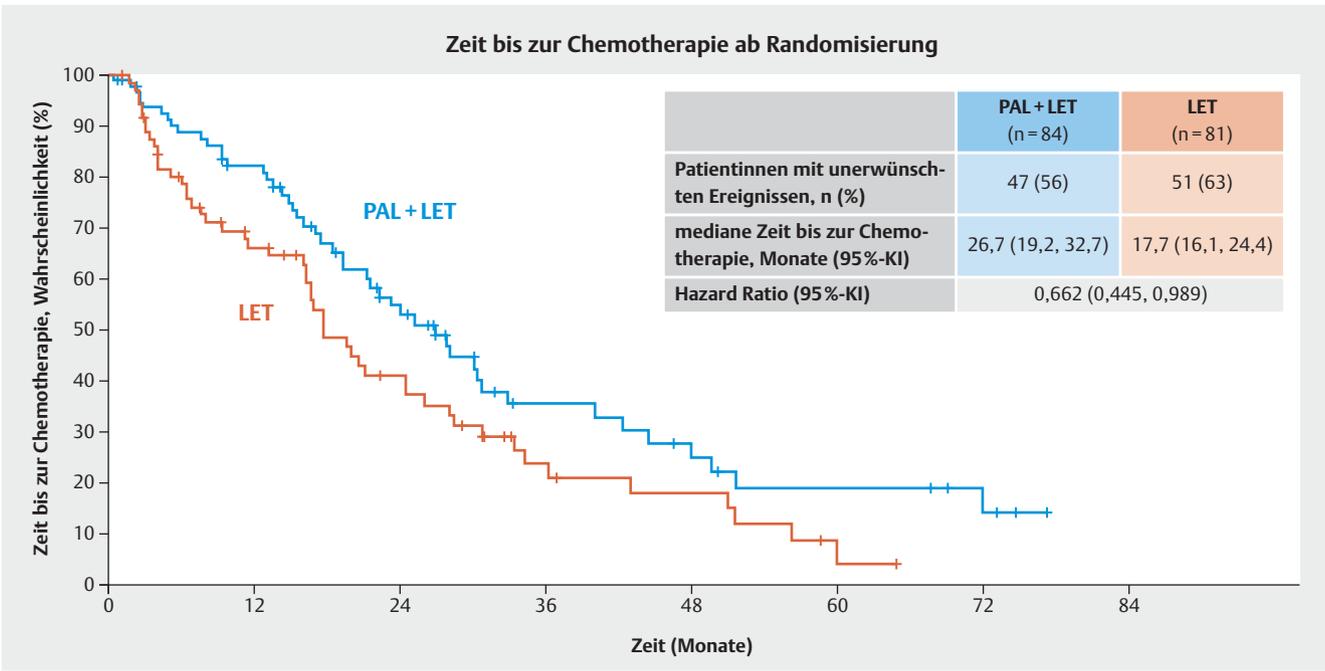
Auch wenn in vielen Studien der Nutzen von CDK4/6-Inhibitoren in Bezug auf das PFS signifikant nachgewiesen wurde [20–24], stehen Daten in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS) derzeit aus. Für die PALOMA-1-Studie und die MONALEESA-2-Studie wurden, wenn auch noch nicht voll publiziert, Gesamtüberlebensdaten berichtet (► **Abb. 1** und **2**). Die PALOMA-1-Studie, welche lediglich 165 Patientinnen randomisierte und zur vorläufigen Zulassung in den USA geführt hatte, konnte auf dem ASCO 2017 ein medianes OS von 34,5 Monaten unter Letrozol und 37,5 Monaten unter Letrozol und Palbociclib berichten [27]. Die resultierende

Hazard Ratio war 0,897 (95%-KI: 0,623–1,294; $p = 0,281$) [27]. In der MONALEESA-2-Studie erfolgte eine Analyse, bei der die medianen OS-Zeiten noch nicht erreicht wurden. Mit einer HR von 0,746 (95%-KI: 0,517–1,076; $p = 0,059$) wurde eine statistische Signifikanz aktuell noch knapp verfehlt [28]. Somit stehen Daten, die einen Gesamtüberlebensvorteil zeigen, nach wie vor aus. Es muss allerdings angemerkt werden, dass alle Studien deutlich Underpowered sind, wenn man von einem medianen OS von ca. 50 Monaten ausgeht, wie sie in manchen aktuellen Studien bei hormonrezeptorpositiven, metastasierten Brustkrebspatientinnen durchaus erreicht werden [29, 30].

Die Therapien mit CDK4/6-Inhibitoren haben die Diskussion über patientenrelevante Endpunkte erneut angeregt. Die hierbei am intensivsten diskutierte Frage ist: Ist das Gesamtüberleben das einzig relevante Studienziel oder reicht ein deutlicher Vorteil in Bezug auf das progressionsfreie Überleben aus? Finn et al. präsentierten in ihrer erneuten Vorstellung der PALOMA-1-Studie eine Analyse der Zeit bis zur ersten Chemotherapie ab Randomisation. Hier konnte gezeigt werden, dass die Zeit bis zur Chemotherapie von im Median 17,7 Monaten unter Letrozol auf 26,7 Monate unter Letrozol + Palbociclib deutlich verlängert werden konnte (HR = 0,662 [95%-KI: 0,445–0,989, ► **Abb. 3**]). Auf Basis der vorliegenden Daten und der klinisch deutlich relevanten Verlängerung des PFS sind die CDK4/6-Inhibitoren zum Standard beim hormonrezeptorpositiven metastasierten Mammakarzinom geworden, welches in den Leitlinien und Empfehlungen widerspiegelt wird.



► **Abb. 2** Gesamtüberleben in der MONALEESA-2-Studie, modifiziert nach [28].



► **Abb. 3** Zeit bis zur Nutzung von Chemotherapie in der PALOMA-1-Studie, modifiziert nach [27].

Homologous Repair Deficiency – orientierte Therapien und andere hereditäre Panel-Gene

BRCA1 und *BRCA2* sind Gene der DNA-Reparatur. Sie sind an der Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen (homologous repair) beteiligt. PARP-(poly[adenosine diphosphate-ribose-])Enzyme sind wesentlich für die Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen [31]. Präklinisch sind Krebszellen, welche eine *BRCA1/2*-Mutation haben, sensitiv gegenüber PARP-Inhibitoren. Die Hypothese ist, dass bei einer vorliegenden *BRCA1/2*-Mutation durch eine zusätzliche Inhibition eines weiteren DNA-Reparaturmechanismus eine sogenannte synthetische Letalität entsteht. PARP-Inhibitoren, die entweder in der klinischen Entwicklung oder zugelassen sind, sind z. B. Talazoparib (BMN673 oder MDV3800), Olaparib (AZD2281 oder KU-0059436), Niraparib (MK4827), Veliparib (ABT888) oder Rucaparib (AG-014699 oder PF-01367338). In den USA und Europa ist Olaparib bereits für die Behandlung von speziellen Ovarialkarzinompatientinnen (*BRCA1/2* mutiert und platin sensibler Rückfall) zugelassen. Der PARP-Inhibitor Niraparib ist in den USA unabhängig von einer *BRCA*-Mutation für Patientinnen mit einem auf ein Platin ansprechendes Ovarialkarzinomrezidiv zugelassen. Ein positives Votum der Europäischen Zulassungsbehörde liegt vor.

Auf dem ASCO 2017-Kongress wurde nun die Zulassungsstudie für das metastasierte Mammakarzinom vorgestellt, die OlympiaD-Studie [32,33]. In dieser Studie wurden 302 Patientinnen randomisiert, die eine Keimbahnmutation in *BRCA1* oder *BRCA2* hatten. Des Weiteren durften die Patientinnen nicht mehr als 2 vorherige Chemotherapien erhalten haben. Hormonrezeptorpositive Patientinnen mussten mindestens eine Linie einer endokrinen Therapie erhalten haben [32]. Verglichen wurde eine Monotherapie mit Olaparib (2:1-Randomisation) mit einer Chemotherapie nach Wahl des Arztes (entweder Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin). In dieser Patientinnenpopulation mit einer per se schlechten Prognose konnte die progressionsfreie Zeit von im Median 4,2 Monaten unter Chemotherapie auf 7,0 Monate unter Olaparib-Monotherapie verbessert werden (HR = 0,58; 95%-KI: 0,43–0,80; $p = 0,0009$) [32,33]. Im Gesamtüberleben zeigte sich bislang kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Randomisationsarmen (HR = 0,90; 95%-KI: 0,63–1,29; $p = 0,57$) [32]. Klinisch relevante Unterschiede bei Subgruppenanalysen konnten nicht nachgewiesen werden [32–34]. Anämien und Neutropenien waren mit 16,4% (Grad 3 und 4) bzw. 9,3% (Grad 3 und 4) die häufigsten Nebenwirkungen, die unter Chemotherapie jedoch häufiger auftraten (26,4 und 49,5%) [32]. Auf Basis des klinisch relevanten Vorteils der Monotherapie mit dem PARP-Inhibitor im Vergleich zu einer Chemotherapie wird die Zulassung mit Spannung erwartet und bietet für dieses spezielle Kollektiv mit einer *BRCA*-Mutation eine vielversprechende weitere Therapieoption.

Eine weitere Studie mit dem PARP-Inhibitor Talazoparib bei *BRCA1/2*-mutierten Patientinnen, die vorgestellt wurde, ist die ABRAZO-Studie, an der auch deutsche Zentren teilgenommen haben [35]. Sie ist eine einarmige Studie mit 2 Kohorten. Eine Kohorte rekrutierte Patientinnen, die in der metastasierten Situation ein Ansprechen auf eine platinhaltige Chemotherapie zeigten, und eine weitere Kohorte Patientinnen, die 3 oder mehr Chemotherapien in der metastasierten Situation und noch kein Platin erhalten

hatten. In Kohorte 1 zeigte sich ein medianes PFS von 4 Monaten (95%-KI: 2,8–5,4 Monate) und in Kohorte 2 ein PFS von 5,6 Monaten (95%-KI: 5,5–7,8 Monate) [35]. Auch bei diesem PARP-Inhibitor waren die häufigsten Nebenwirkungen Anämie bei 16% der Patientinnen (Grad 3 und 4) und Neutropenie (6% Grad 3 und 4). Des Weiteren wurde bei 10% der Patientinnen eine Grad-3/4-Thrombozytopenie berichtet [35].

Der Stellenwert der PARP-Inhibitoren im Vergleich zu Platintherapien wurde in der Brightness-Studie untersucht, die auf dem ESMO 2017 erneut vorgestellt wurde [36]. In dieser neoadjuvanten Studie wurden 634 triple-negative Mammakarzinompatientinnen (*BRCA*-Mutation nicht gefordert) eingeschlossen, und 3 Therapiearme verglichen: Paclitaxel gefolgt von Doxorubicin + Cyclophosphamid vs. Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin + Cyclophosphamid vs. Paclitaxel + Carboplatin + Veliparib gefolgt von Doxorubicin + Cyclophosphamid. Die pCR-Raten für die 3 Regime waren: 31,0 vs. 57,5 vs. 53,2% [36], wobei der Unterschied zwischen den beiden Carboplatin enthaltenden Therapien nicht statistisch signifikant war, somit die Hinzunahme von Veliparib keine Verbesserung der pCR-Rate zeigte und aktuell nicht empfohlen werden kann ($p = 0,357$).

Die Patientinnenselektion auf der Basis der molekularen Veränderungen ebenso wie die Art der Vortherapien mit Platin scheinen eine wichtige Rolle bei der Behandlung mit PARP-Inhibitoren zu spielen. Die Weiterentwicklung des Verständnisses, welche Patientinnen für eine solche Therapie infrage kommen, ist von entscheidender Bedeutung für die erfolgreiche Etablierung dieser Therapie in der klinischen Praxis. Welche Rolle z. B. weitere Gene spielen, die im Rahmen der heutigen Panel-Testung bereits getestet werden, ist unklar. So ist für z. B. *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*, *BARD1* und *RAD51D* bekannt, dass sie, ähnlich wie *BRCA1* und *BRCA2*, bei der Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen eine Rolle spielen. Auch kommen sie bei Mammakarzinomen in einer Häufigkeit vor, dass eine Einordnung in einen therapeutischen Zusammenhang durchaus sinnvoll erscheint [37,38]. Die Bedeutung weiterer Prädispositionsgene mit niedriger Penetranz ist bisher in die Therapieplanung noch nicht eingeflossen. Eine aktuelle Publikation, welche mehr als 122 000 Mammakarzinomfälle und mehr als 105 000 Kontrollen in eine genetische Untersuchung einschloss, konnte nachweisen, dass alle mittlerweile entdeckten Niedrigpenetranz-Varianten ca. 18% des familiären Risikos ausmachen [39]. Einige dieser Varianten sind besonders häufig bei Patientinnen mit einem triple-negativen Mammakarzinom [40–43].

Immunonkologie

Eine Studie, die den Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab in 2 Kohorten in der neoadjuvanten Situation untersuchte, ist die KEYNOTE-173-Studie, welche auf dem ASCO 2017 vorgestellt wurde. Mit jeweils 10 Patientinnen pro Behandlungskohorte (keine Randomisation) konnten erste Einblicke in die pCR-Raten bei einer Therapie mit Chemotherapie in Kombination mit dem Anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab gezeigt werden [44]. Bei einer Therapie mit nab-Paclitaxel gefolgt von Doxorubicin und Cyclophosphamid in Kombination mit Pembrolizumab zeigten 50% der Patientinnen ein komplettes Verschwinden aller Tumorzellen. Bei einer Chemotherapie, die zusätzlich noch Carboplatin (in Kombination

► **Tab. 1** Antikörper, die als Biosimilars für Trastuzumab getestet wurden.

Name	Hersteller	N	pCR mit Trastuzumab	pCR mit Biosimilar	RR oder OR	Interpretation	Referenz
ABP980	Amgen	827	41,8%	47,8%	1,14 (90%-KI: 0,993–1,312)	Äquivalenz	[52]
CT-P6	Celltrion	549	50,4%	46,8%	0,9282 (95%-KI: 0,775–1,111)	Äquivalenz	[46, 51]
SB3	Samsung/Merck-MSD	800	42,0%	51,7%	1,259 (90%-KI: 1,112–1,426)	Äquivalenz	[47, 50]
PF-05280014	Pfizer	226	50,0%	47%	nicht berichtet	Äquivalenz	[49]

mit dem nab-Paclitaxel) integrierte, lag die pCR-Rate bei 80% [44].

In der metastasierten Situation wurde in der KEYNOTE-086-Studie eine Patientenpopulation mit einem triple-negativen Mammakarzinom eingeschlossen, welche noch keine vorherige Therapie in der metastasierten Situation hatte und bei welcher PD-L1 am Tumor positiv getestet wurde. Zum Zeitpunkt der Posterpräsentation waren 52 Patientinnen für eine Analyse verfügbar. Mit einer medianen Nachbeobachtung von 7 Monaten waren noch 15 Patientinnen (29%) unter einer Monotherapie mit Pembrolizumab [45].

Auch wenn in diesen beiden Studien keine klinisch persistierenden Nebenwirkungen beobachtet wurden, ist es wichtig, die Behandlung der neuartigen Nebenwirkungen im klinischen Alltag zu etablieren. Insbesondere neuroendokrine Nebenwirkungen fordern eine verbesserte Fortbildung des medizinischen Personals, um den Einsatz in der klinischen Praxis sicher zu gestalten.

Biosimilars

Im Rahmen des Ablaufs des Patents von Trastuzumab wurden auf den diesjährigen Kongressen eine Reihe von Biosimilar-Studien mit Anti-HER2-Antikörpern vorgestellt [46–52]. 2018 wird mit der Einführung von 4 verschiedenen Antikörpern in Deutschland gerechnet. Am häufigsten wurde die Neoadjuvanz als Szenario für die Testung auf Biosimilarität gewählt. Die vorgestellten Studien sind in ► **Tab. 1** zusammengefasst. Alle Studien wurden im Sinne einer Äquivalenz der Trastuzumab-Biosimilars in Bezug auf das Erreichen einer pCR gewertet. Ebenso berichtete keine Studie von einem abweichenden Nebenwirkungsprofil oder anderen häufigeren Nebenwirkungen als unter Trastuzumab [46–52].

Für PF-05280014 wurde auch eine Studie in der Erstlinientherapie des metastasierten Mammakarzinoms mit 707 Patientinnen vorgestellt. Hier zeigte sich ein progressionsfreies 1-Jahres-Überleben für Trastuzumab von 52% und für PF-05280014 von 56%. Ebenso wurde ein ähnliches Nebenwirkungsprofil berichtet [48].

Patientenmanagement

Im Rahmen von endokrinen Therapien war die Compliance und das Nebenwirkungsmanagement sowohl in der adjuvanten als auch in der metastasierten Situation schon lange im Fokus der behandelnden Ärztinnen und Ärzte [53–55]. Im Rahmen der neuen endokrinen Kombinationstherapien rücken diese Themen erneut in den Blickpunkt des Interesses. Im digitalen Zeitalter werden

neue Möglichkeiten, die Patientinnen in die Krankenversorgung einzubeziehen, erforscht. So konnte in einer prospektiv randomisierten Studie, die Patientinnen und Patienten unter Chemotherapie mit einem fortgeschrittenen Mammakarzinom, urogenitalen oder gynäkologischen Karzinom oder Lungenkarzinom eingeschleust hatte (n = 766), nachgewiesen werden, dass die Nutzung von internetbasierten Fragebögen das Gesamtüberleben verbessert [56]. Die Patientinnen und Patienten, die in den Interventionsarm randomisiert wurden, wurden gebeten, vor und zwischen Krankenhausbesuchen 12 verschiedene Symptomkategorien internetbasiert zu berichten. Im anderen Randomisationsarm erfolgte die Erfassung von Nebenwirkungen lediglich entsprechend der klinischen Routine. Die Autoren berichten von einem signifikant besseren Gesamtüberleben mit einer HR von 0,832 (95%-KI: 0,696–0,995). Ein weiterer Effekt war eine seltenere Inanspruchnahme von Notaufnahmen [56].

Durch welche Mechanismen ein besseres Überleben in dieser Studie erreicht werden konnte, ist noch unklar. Es ist jedoch bekannt, dass Nebenwirkungen einen Einfluss auf die Compliance von Therapien haben können. Dieses kann wiederum in eine schlechtere Prognose resultieren. In dem Zusammenhang wurde insbesondere für endokrine Therapien beschrieben, dass unbehandelte Nebenwirkungen zu einer schlechteren Compliance führen können [54, 57, 58].

In Deutschland existieren einige Studienkonzepte, die im Sinne von elektronischer Medizin (eHealth) moderne, internetbasierte Systeme in Kooperation mit den Patientinnen testen. Die PreCycle-Studie randomisiert hierbei Patientinnen, die Palbociclib erhalten, in 2 Gruppen: eine, die ein webbasiertes Interaktions-Tool (CANKADO) benutzt, und eine, die nur mit Standardmethoden betreut wird [59]. In der PRAEGNANT-Studie und der Seraphina-Studie werden ebenfalls der Effekt von papierbasierten und webbasierten Patient reported Outcomes (PRO) bei Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom untersucht [60–64].

Schlussfolgerung

Mit CDK4/6-Inhibitoren, PARP-Inhibitoren und den Immuntherapien sind neue Substanzklassen entweder bereits zugelassen oder befinden sich in der fortgeschrittenen klinischen Entwicklung. Wie für alle Substanzen, die am Anfang ihres Routineeinsatzes im klinischen Alltag stehen, stellt sich für alle die Frage, in wie weit Patientinnen identifiziert werden können, die besonders von den Therapien profitieren, und welche besonders vor Nebenwirkungen geschützt werden müssen. In den nächsten Jahren werden

hoffentlich für die eine oder andere Substanz klinische oder molekulare Prädiktoren etabliert, welche bei diesen Abwägungen helfen.

Danksagung

Diese Arbeit entstand teilweise in Folge einer Förderung der Firma Pfizer. Pfizer hatte keinen Anteil bei der Verfassung dieses Manuskripts. Für den Inhalt des Manuskripts sind alleine die Autoren verantwortlich.

Interessenkonflikt

A. D. H. hat Honorare von Teva, GenomicHealth, Celgene, AstraZeneca, Novartis, Pfizer und Roche erhalten. N. N. hat Beraterhonorare von Janssen-Cilag und Reisekostenzuschüsse von Novartis erhalten. F. O. hat Sprecher- und Beraterhonorare von Amgen, Celgene, AstraZeneca, Novartis, Roche und MSD erhalten. H.-C. K. hat Honorare von Carl Zeiss meditec, TEVA, Theraclion, Novartis, Amgen, AstraZeneca, Pfizer, Janssen-Cilag, GSK, LIV Pharma und Genomic Health erhalten. P. H. hat Honorare, unbeschränkte Forschungsstipendien und Forschungsmittel von Amgen, AstraZeneca, Eli Lilly, MSD, Novartis, Pfizer und Roche erhalten. P. A. F. hat Honorare von Roche, Pfizer, Novartis und Celgene erhalten. Sein Institut führt Forschungen in Auftrag von Novartis durch. H. T. hat Honorare von Novartis, Roche, Celgene, TEVA, und Pfizer erhalten sowie Reisekostenzuschüsse von Roche, Celgene und Pfizer. J. E. hat Honorare von Roche, Celgene, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, und TEVA erhalten sowie Reisekostenzuschüsse von Celgene, Pfizer, TEVA und Pierre Fabre. M. P. L. hat Honorare von Pfizer, Roche, MSD, Hexal, Novartis, Lilly, AstraZeneca, TEVA, Celgene, Eisai, medac und Thieme erhalten für Beratungsgremientätigkeiten, Vorträge und Reisekostenzuschüsse. M. W. hat Sprecherhonorare von AstraZeneca, Celgene und Novartis erhalten. V. M. hat Sprecherhonorare von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Daiichi-Sankyo, Eisai, Pfizer, Pierre-Fabre, Novartis, Roche, Teva, Janssen-Cilag und Beraterhonorare von Genomic Health, Roche, Pierre Fabre, Amgen, Daiichi-Sankyo und Eisai erhalten. E. B. hat Honorare von Novartis für Beratertätigkeiten und Managementtätigkeiten in der klinischen Forschung erhalten. C. H. hat Honorare von Amgen, Celgene, Oncovis, Roche und Pfizer erhalten. A. S. hat 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 erhalten. W. A. hat Honorare von Amgen, AbbVie, Bendalis, BMS, Celgene, IOMEDICO, Gilead, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Hexal, und TEVA erhalten. W. J. hat Honorare und Forschungsstipendien von Novartis erhalten. D. L. hat Honorare von Amgen, Celgene, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Loral, MSD, Novartis, Pfizer, und Roche erhalten. Alle anderen Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Literatur

- [1] von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1796–1804
- [2] Cortazar P, Zhang L, Untch M et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384: 164–172
- [3] Paluch-Shimon S, Friedman E, Berger R et al. Neo-adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel in triple-negative breast cancer among BRCA1 mutation carriers and non-carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 157: 157–165
- [4] Huober JB, McCormick Holmes E, Baselga J et al. Survival outcomes of the NeoALTO study: updated results of a randomized multicenter phase III neoadjuvant trial. *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl.): Abstr. 512
- [5] Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379: 633–640
- [6] Untch M, Loibl S, Bischoff J et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 135–144
- [7] von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 747–756
- [8] Untch M, Schneeweiss A, Salat C et al. Long-term survival analysis of the randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative (TNBC) and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto). *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl. 5): v43–v67, Abstr. 163PD
- [9] Schneeweiss A, Moebus V, Tesch H et al. A randomised phase III trial comparing two dose-dense, dose-intensified approaches (EPC and PM (Cb)) for neoadjuvant treatment of patients with high-risk early breast cancer (GeparOcto). *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl.): Abstr. 518
- [10] Loibl S, Werutsky G, Nekljudova V et al. Impact in delay of start of chemotherapy and surgery on pCR and survival in breast cancer: a pooled analysis of individual patient data from six prospectively randomized neoadjuvant trials. *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl.): Abstr. 571
- [11] Fasching PA, Blohmer JU, Burchardi N et al. A randomized phase II trial to assess the efficacy of paclitaxel and olaparib in comparison to paclitaxel/carboplatin followed by epirubicin/cyclophosphamide as neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-negative early breast cancer and homologous recombination deficiency (HRD): GeparOLA. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl.): Abstr. TPS1096
- [12] von Minckwitz G, Procter MJ, De Azambuja E et al. APHINITY trial (BIG 4-11): a randomized comparison of chemotherapy (C) plus trastuzumab (T) plus placebo (Pla) versus chemotherapy plus trastuzumab (T) plus pertuzumab (P) as adjuvant therapy in patients (pts) with HER2-positive early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl.): Abstr. LBA500
- [13] von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 122–131
- [14] Baselga J, Cortes J, Kim SB et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 109–119
- [15] Swain SM, Baselga J, Kim SB et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 724–734
- [16] Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 25–32
- [17] Chan A, Delaloge S, Holmes FA et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 367–377
- [18] Martin M, Holmes FA, Ejlersen B et al. Neratinib after trastuzumab (T)-based adjuvant therapy in early-stage HER2+ breast cancer (BC): 5-year analysis of the phase III ExteNET trial. *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl. 5): v43–v67, Abstr. 1490
- [19] 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
- [20] Finn RS, Martin M, Rugo HS et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1925–1936
- [21] Turner NC, Ro J, Andre F et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 209–219

- [22] 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
- [23] Goetz MP, Toi M, Campone M et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2017. doi:10.1200/JCO.2017.75.6155
- [24] Sledge GW jr., Toi M, Neven P et al. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2875–2884
- [25] Sledge GW jr., Toi M, Neven P et al. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in patients with HR+/HER2- advanced breast cancer who progressed on endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl.): Abstr. 1000
- [26] Di Leo A, Toi M, Campone M et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for patients with HR+/HER2- advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl. 5): v74–v108, Abstr. 2360
- [27] Finn RS, Crown J, Lang I et al. Overall survival results from the randomized phase II study of palbociclib (P) in combination with letrozole (L) vs. letrozole alone for frontline treatment of ER+/HER2- advanced breast cancer (PALOMA-1; TRIO-18). *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl.): Abstr. 1001
- [28] Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase 3 trial of first-line ribociclib + letrozole in hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-), advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl.): Abstr. 1038
- [29] Dickler MN, Barry WT, Cirincione CT et al. Phase III trial evaluating letrozole as first-line endocrine therapy with or without bevacizumab for the treatment of postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced-stage breast cancer: CALGB 40503 (Alliance). *J Clin Oncol* 2016; 34: 2602–2609
- [30] Martin M, Loibl S, von Minckwitz G et al. Phase III trial evaluating the addition of bevacizumab to endocrine therapy as first-line treatment for advanced breast cancer: the letrozole/fulvestrant and avastin (LEA) study. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1045–1052
- [31] Walsh CS. Two decades beyond BRCA1/2: homologous recombination, hereditary cancer risk and a target for ovarian cancer therapy. *Gynecol Oncol* 2015; 137: 343–350
- [32] Robson M, Im SA, Senkus E et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 2017; 377: 523–533
- [33] Robson ME, Im S-A, Senkus E et al. OlympiAD: Phase III trial of olaparib monotherapy versus chemotherapy for patients (pts) with HER2-negative metastatic breast cancer (mBC) and a germline BRCA mutation (gBRCAm). *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl.): Abstr. LBA4
- [34] Delaloge S, Conte PF, Im S-A et al. OlympiAD: Further efficacy outcomes in patients with HER2-negative metastatic breast cancer and a germline BRCA mutation receiving olaparib monotherapy vs. standard single-agent chemotherapy treatment of physician's choice. *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl. 5): v74–v108, Abstr. 243PD
- [35] Turner NC, Telli ML, Rugo HS et al. Final results of a phase 2 study of talazoparib (TALA) following platinum or multiple cytotoxic regimens in advanced breast cancer patients (pts) with germline BRCA1/2 mutations (ABRAZO). *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl.): Abstr. 1007
- [36] Geyer CE, O'Shaughnessy J, Untch M et al. Phase 3 study evaluating efficacy and safety of veliparib (V) plus carboplatin (Cb) or Cb in combination with standard neoadjuvant chemotherapy (NAC) in patients (pts) with early stage triple-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl.): Abstr. 520
- [37] Couch FJ, Shimelis H, Hu C et al. Associations between cancer predisposition testing panel genes and breast cancer. *JAMA Oncol* 2017; 3: 1190–1196
- [38] 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
- [39] Michailidou K, Lindstrom S, Dennis J et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature* 2017; 551: 92–94
- [40] Stevens KN, Vachon CM, Lee AM et al. Common breast cancer susceptibility loci are associated with triple-negative breast cancer. *Cancer Res* 2011; 71: 6240–6249
- [41] Stevens KN, Fredericksen Z, Vachon CM et al. 19p13.1 is a triple-negative-specific breast cancer susceptibility locus. *Cancer Res* 2012; 72: 1795–1803
- [42] Purrington KS, Slager S, Eccles D et al. Genome-wide association study identifies 25 known breast cancer susceptibility loci as risk factors for triple-negative breast cancer. *Carcinogenesis* 2014; 35: 1012–1019
- [43] Milne RL, Kuchenbaecker KB, Michailidou K et al. Identification of ten variants associated with risk of estrogen-receptor-negative breast cancer. *Nat Genet* 2017. doi:10.1038/ng.3785
- [44] Schmid P, Park YH, Muñoz-Couselo E et al. Pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) as neoadjuvant treatment for triple negative breast cancer (TNBC): preliminary results from KEYNOTE-173. *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl.): Abstr. 556
- [45] Adams A, Loi S, Toppmeyer D et al. Phase 2 study of pembrolizumab as first-line therapy for PD-L1–positive metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): preliminary data from KEYNOTE-086 cohort B. *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl.): Abstr. 1088
- [46] Stebbing J, Baranau YV, Baryash V et al. Double-blind, randomized phase III study to compare the efficacy and safety of CT-P6, trastuzumab biosimilar candidate versus trastuzumab as neoadjuvant treatment in HER2 positive early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol* 2017; 35: 510
- [47] Pivot XB, Bondarenko I, Dvorkin M et al. A randomized, double-blind, phase III study comparing SB3 (trastuzumab biosimilar) with originator trastuzumab in patients treated by neoadjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl.): Abstr. 509
- [48] Pegram M, Tan-Chiu E, Freyman A et al. A randomized, double-blind study of PF-05280014 (a potential trastuzumab biosimilar) vs. trastuzumab, both in combination with paclitaxel, as first-line treatment for HER2-positive metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl. 5): v74–v108, Abstr. 238PD
- [49] Lammers PE, Dank M, Masetti R et al. A randomized, double-blind study of PF-05280014 (a potential biosimilar) vs. trastuzumab, both given with docetaxel (D) and carboplatin (C), as neoadjuvant treatment for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive (HER2+) breast cancer. *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl. 5): v43–v67, Abstr. 154PD
- [50] Pivot X, Bondarenko IM, Nowecki Z et al. One-year safety, immunogenicity, and survival results from a phase III study comparing SB3 (a proposed trastuzumab biosimilar) and originator trastuzumab in HER2-positive early breast cancer treated with neoadjuvant-adjuvant treatment. *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl. 5): v43–v67, 153PD
- [51] Esteva FJ, Baranau Y, Baryash V et al. Double-blind, randomized phase III study to compare the efficacy and safety of trastuzumab and its biosimilar candidate CT-P6 in HER2 positive early breast cancer (EBC). *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl. 5): v43–v67, 152PD
- [52] von Minckwitz G, Ponomarova O, Morales S et al. Efficacy and safety of biosimilar ABP 980 compared with trastuzumab in HER2 positive early breast cancer. *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl. 5): v43–v67, Abstr. 151PD
- [53] Hadji P, Blettner M, Harbeck N et al. The Patient's Anastrozole Compliance to Therapy (PACT) Program: a randomized, in-practice study on the impact of a standardized information program on persistence and compliance to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with early breast cancer. *Ann Oncol* 2013; 24: 1505–1512

- [54] Hadji P, Jackisch C, Bolten W et al. COMPLIance and Arthralgia in Clinical Therapy: the COMPACT trial, assessing the incidence of arthralgia, and compliance within the first year of adjuvant anastrozole therapy. *Ann Oncol* 2014; 25: 372–377
- [55] Nabieva N, Kellner S, Fehm T et al. Patient and tumor characteristics and their influence on early therapy persistence with letrozole in postmenopausal patients with early breast cancer. *Ann Oncol* 2017. doi:10.1093/annonc/mdx630
- [56] Basch EM, Deal AM, Dueck AC et al. Overall survival results of a randomized trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl.): Abstr. LBA2
- [57] Henry NL, Azzouz F, Desta Z et al. Predictors of aromatase inhibitor discontinuation as a result of treatment-emergent symptoms in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 936–942
- [58] Chirgwin JH, Giobbie-Hurder A, Coates AS et al. Treatment adherence and its impact on disease-free survival in the Breast International Group 1-98 Trial of Tamoxifen and Letrozole, Alone and in Sequence. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2452–2459
- [59] ClinicalTrials.gov. Impact of eHealth-support on quality of life in metastatic breast cancer patients treated with palbociclib and endocrine therapy (PRECYCLE). 2017. Online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03220178>; Stand: 03.11.2017
- [60] Hartkopf AD, Graf J, Simoes E et al. Electronic-based patient-reported outcomes: willingness, needs, and barriers in adjuvant and metastatic breast cancer patients. *JMIR Cancer* 2017; 3: e11
- [61] Wallwiener M, Heindl F, Brucker SY et al. Implementation and feasibility of electronic Patient-Reported Outcome (ePRO) data entry in the PRAEGNANT real-time advanced and metastatic breast cancer registry. *Geburtsh Frauenheilk* 2017; 77: 870–878
- [62] Wallwiener M, Matthies L, Simoes E et al. Reliability of an e-PRO tool of EORTC QLQ-C30 for measurement of health-related quality of life in patients with breast cancer: prospective randomized trial. *J Med Internet Res* 2017; 19: e322
- [63] Fasching PA, Brucker SY, Fehm TN et al. Biomarkers in patients with metastatic breast cancer and the PRAEGNANT study network. *Geburtsh Frauenheilk* 2015; 75: 41–50
- [64] Fasching PA, Lux MP, Häberle L et al. SERAPHINA – Safety, Efficacy and patient Reported outcomes of Advanced breast cancer Patients: tHerapy management wIth NAb-paclitaxel in daily routine (a non-interventional study). *Senologie* 2016; 13: A24A