

Update Mammakarzinom 2022 Teil 2 – Brustkrebs in fortgeschrittenen Krankheitsstadien

Update Breast Cancer 2022 Part 2 – Advanced Stage Breast Cancer



Autoren

Volkmar Müller¹, Manfred Welslau², Diana Lüftner³, Florian Schütz⁴, Elmar Stickeler⁵, Peter A. Fasching⁶, Wolfgang Janni⁷, Christoph Thomssen⁸, Isabell Witzel², Tanja N. Fehm⁹, Erik Belleville¹⁰, Simon Bader⁶, Katharina Seitz⁶, Michael Untch¹¹, Marc Thill¹², Hans Tesch¹³, Nina Ditsch¹⁴, Michael P. Lux¹⁵, Bahriye Aktas¹⁶, Maggie Banyas-Paluchowski¹⁷, Andreas Schneeweiss¹⁸, Nadia Harbeck¹⁹, Rachel Würstlein¹⁹, Andreas D. Hartkopf⁷, Hans-Christian Kolberg²⁰, Achim Wöckel²¹

Institute

- 1 Department of Gynecology, Hamburg-Eppendorf University Medical Center, Hamburg
- 2 Onkologie Aschaffenburg, Aschaffenburg
- 3 Charité University Hospital, Department of Hematology, Oncology and Tumour Immunology, University Medicine Berlin, Berlin
- 4 Gynäkologie und Geburtshilfe, Diakonissen-Stiftungs-Krankenhaus Speyer, Speyer
- 5 Department of Gynecology and Obstetrics, RWTH University Hospital Aachen, Aachen
- 6 Erlangen University Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics, Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN, Friedrich-Alexander University Erlangen-Nuremberg, Erlangen
- 7 Department of Gynecology and Obstetrics, Ulm University Hospital, Ulm
- 8 Department of Gynaecology, Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Halle (Saale)
- 9 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Düsseldorf, Düsseldorf
- 10 ClinSol GmbH & Co KG, Würzburg
- 11 Clinic for Gynecology and Obstetrics, Breast Cancer Center, Genecologic Oncology Center, Helios Klinikum Berlin Buch, Berlin
- 12 Agaplesion Markus Krankenhaus, Department of Gynecology and Gynecological Oncology, Frankfurt am Main
- 13 Oncology Practice at Bethanien Hospital, Frankfurt am Main
- 14 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Augsburg, Augsburg
- 15 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Frauenklinik St. Louise, Paderborn, St. Josefs-Krankenhaus, Salzkotten, St. Vincenz Krankenhaus GmbH
- 16 Klinik und Poliklinik für Gynäkologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig

- 17 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck
- 18 National Center for Tumor Diseases (NCT), Heidelberg University Hospital and German Cancer Research Center, Heidelberg
- 19 Breast Center, Department of Gynecology and Obstetrics and CCC Munich LMU, LMU University Hospital, Munich
- 20 Department of Gynecology and Obstetrics, Marienhospital Bottrop, Bottrop
- 21 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Würzburg, Würzburg

Key words

breast cancer, metastatic, biomarker, PD-L1, ADC

Schlüsselwörter

Brustkrebs, metastatisch, Biomarker, PD-L1, ADC

eingereicht 21. 3. 2022

angenommen nach Revision 26. 3. 2022

Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2022; 82: 590–601

DOI 10.1055/a-1811-6148

ISSN 0016-5751

© 2022. 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

Für Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Mammakarzinom sind in den letzten Jahren mit den CDK4/6-Inhibitoren, den Immuncheckpoint-Inhibitoren, den PARP-Inhibitoren, dem Alpelisib, Tucatinib und Trastuzumab-Deruxtecan sowie Sacituzumab-Govitecan einige Therapien neu etabliert worden, welche die Therapielandschaft von Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Mammakarzinom deutlich verändert bzw. erweitert haben. Einige dieser Substanzen sind mittlerweile auch bei frühen Krankheitsstadien zugelassen bzw. eine Zulassung ist in naher Zukunft wahrscheinlich, sodass sich die Therapielandschaft abermals ändern wird. Die Einführung neuer Substanzen und das Verständnis der Progressions- und Effektivitätsmechanismen für diese Substanzen steht deswegen im Fokus der aktuellen wissenschaftlichen Bemühungen. In dieser Übersichtsarbeit werden die neuen Entwicklungen basierend auf aktuellen Publikationen und Kongressen zusammengefasst. Erkenntnisse zur Behandlung von Patientinnen mit einem HER2-positiven Mammakarzinom und Hirnmetastasen werden ebenso dargestellt wie eine Reihe von Studien, die sich mit Biomarkern bei Patientinnen mit HER2-negati-

vem, hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom beschäftigen. Insbesondere die Einführung der oralen, selektiven Östrogenrezeptor-Degradierer birgt neue Chancen, eine biomarkerbasierte Therapie zu etablieren. Die molekulare Diagnostik etabliert sich als diagnostischer Marker und Verlaufsparameter.

ABSTRACT

For patients with advanced breast cancer, several novel therapies have emerged in recent years, including CDK4/6 inhibitors, immune checkpoint inhibitors, PARP inhibitors, alpelisib, tucatinib and trastuzumab-deruxtecan, and sacituzumab-govitecan, which have transformed and expanded the therapeutic landscape for patients with advanced breast cancer. Some of these substances have now been approved for use in the early stages of the disease, or are expected to be approved in the near future, so the therapeutic landscape will change once again. Therefore, current scientific efforts are focused on the introduction of new substances and understanding their mechanisms of progression and efficacy. This review summarizes recent developments with reference to recent publications and conferences. Findings on the treatment of patients with HER2-positive breast cancer and brain metastases are presented, as are a number of studies looking at biomarkers in patients with HER2-negative, hormone receptor-positive breast cancer. In particular, the introduction of oral selective estrogen receptor degraders provides new opportunities to establish biomarker-based therapy. Molecular diagnostics is establishing itself as a diagnostic marker and parameter of progression.

Einleitung

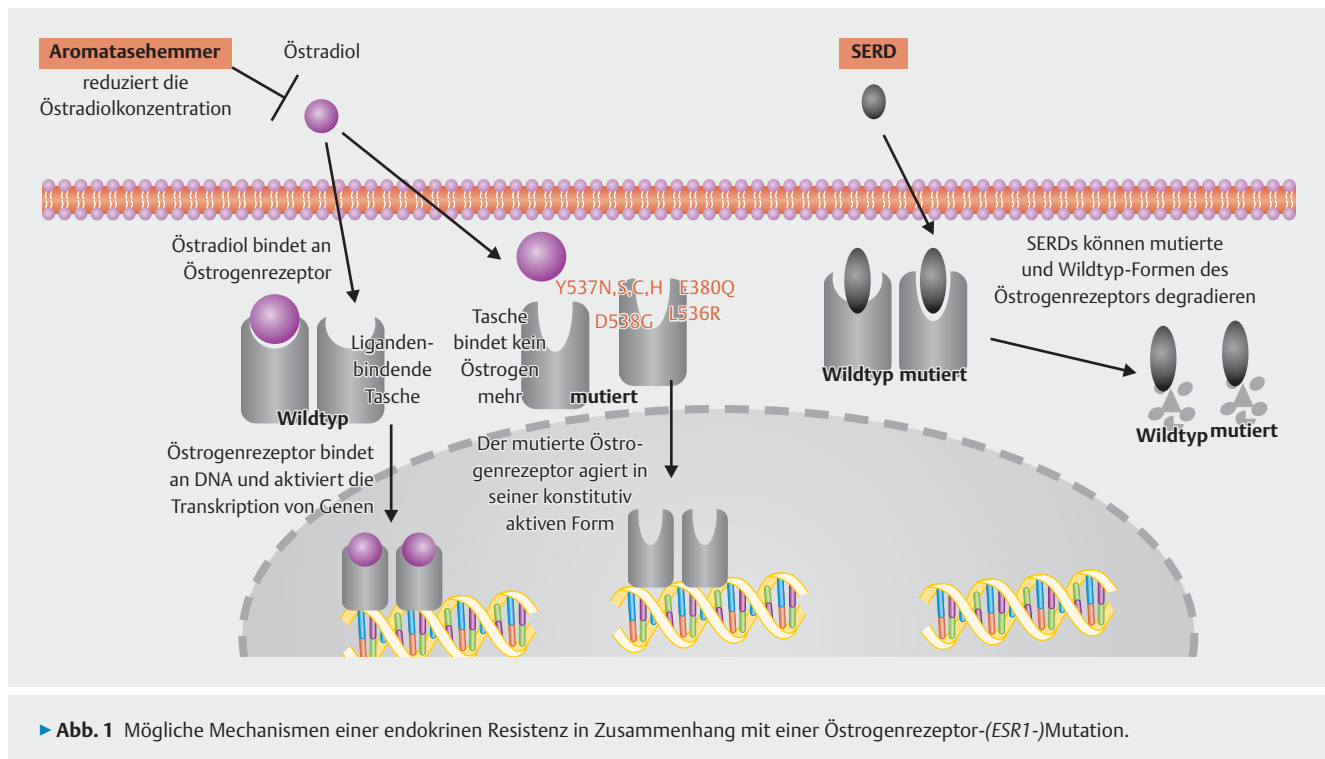
Mit dem wachsenden Wissen um Resistenzmechanismen etablierter Therapien wie den CDK4/6-Inhibitoren und der Einführung neuer Substanzen wie den oralen SERDs stellt sich zunehmend die Frage, wie Biomarker genutzt werden können, um das klinische Vorgehen bzw. die individuelle Therapieplanung verbessern zu können. Auch das Verständnis, in welchen HER2-positiven Populationen die neuen Therapien besonders effektiv sind, beschäftigt die wissenschaftliche Gemeinschaft. Viele der neuen Erkenntnisse sind an Biomarker gekoppelt, welche im Folgenden vorgestellt werden.

HR+ HER2–: der erste SERD in einer Phase-III-Studie und Biomarker bei CDK4/6-Inhibitoren**ESR1-Mutationen zur Wahl des endokrinen Partners für eine Therapie mit SERDs**

Nachdem sich die Hinweise verdichtet haben, dass eine *ESR1*-Mutation ein Resistenzmarker für eine Therapie mit Aromatasehemmern sein könnte [1], ist es wesentlich zu verstehen, ob dieser Biomarker mit einer klinischen Relevanz etabliert werden kann.

Eine Mutation in *ESR1* führt zu einer konstitutiven Aktivität des Östrogenrezeptors unabhängig davon, ob der Rezeptorkomplex durch Östrogen aktiviert wird [1]. Eine Aromatasehemmertherapie oder eine Therapie mit einem selektiven Östrogenrezeptor-Modulator (SERM) kann in diesem Fall die Aktivität des Östrogenrezeptors nicht mehr herunterregulieren. Es wird jedoch angenommen, dass SERDs sowohl die Wildtyp-Form als auch die mutierten Formen des Östrogenrezeptors degradieren können (► **Abb. 1**). Es ist bekannt, dass *ESR1*-Mutationen bei Patientinnen ohne Vorbehandlung in nur ca. 5% der Fälle vorkommen, während sie bei Patientinnen, die unter einem Aromatasehemmer progressiert geworden oder erneut erkrankt sind, in bis zu 30–40% der Fälle nachgewiesen werden [2, 3]. Somit muss davon ausgegangen werden, dass sich *ESR1*-Mutationen unter einer Therapie mit einem Aromatasehemmer anreichern und dass dies einer der Resistenzmechanismen ist, der zu einer verminderten Effektivität der Aromatasehemmer führt.

Eine der Studien, die den klinischen Nutzen dieses Ansatzes prüfen, ist die PADA-1-Studie [4]. Im Rahmen der PADA-1-Studie wurden Patientinnen eingeschlossen, die in der ersten Therapielinie ohne Anzeichen für eine endokrine Resistenz mit Palbociclib und einem Aromatasehemmer behandelt worden sind. Im Rahmen der Behandlung wurde die zirkulierende Tumor-DNA im Blut (ctDNA) vor der Therapie, 1 Monat nach Therapiebeginn und fol-



► **Abb. 1** Mögliche Mechanismen einer endokrinen Resistenz in Zusammenhang mit einer Östrogenrezeptor-(ESR1)-Mutation.

gend alle 2 Monate auf Anzeichen einer *ESR1*-Mutation getestet. Für das Gen *ESR1* wurden nur wenige relevante Mutationen beschrieben, sodass die Genotypisierung sich auf wenige Genlokalisierungen beschränken kann. Im Falle der PADA-1-Studie wurden Mutationen an folgenden Lokalisationen bestimmt: E380, P535, L536, Y537, D538 [4].

Wenn *ESR1*-Mutationen gefunden wurden, und es kein klinisches Anzeichen für einen Progress gab, wurden die Patientinnen in einen von 2 Therapiearmen randomisiert. In einem Arm wurde die bisherige Therapie fortgeführt und im experimentellen Arm wurde unter Beibehalten der Palbociclib-Therapie die endokrine Therapie auf den SERD Fulvestrant gewechselt.

Bei der Analyse des progressionsfreien Überlebens konnte beobachtet werden, dass bei Patientinnen, bei denen die Therapie auf Fulvestrant gewechselt wurde, das mediane PFS mit 11,9 Monaten (95%-KI: 9,1–13,6) deutlich länger war als bei Patientinnen, bei denen die Therapie mit dem Aromatasehemmer weitergeführt wurde. In dieser Gruppe lag das mediane PFS bei 5,7 Monaten (95%-KI: 3,9–7,5). Die Hazard Ratio lag bei 0,61 (95%-KI: 0,43–0,86) [4]. Gesamtüberlebensdaten wurden noch nicht vorgestellt [4]. Patientinnen, die bei „molekularer Progression“ nicht umgestellt wurden, erhielten dann ab dem Zeitpunkt der bildgebenden Progression ebenfalls Fulvestrant und Palbociclib, das PFS in dieser Gruppe lag bei 3,5 Monaten (95%-KI: 2,7–5,1), sodass der eigentliche PFS-Gewinn im Interventionsarm nur 2,7 Monate betrug. Es stellt sich daher die Frage, ob die Patientinnen im Interventionsarm tatsächlich einen Benefit hatten oder ob sie einfach nur früher umgestellt wurden. Das Konzept der „molekularen Progression“ wurde in der PADA-1 zum ersten Mal klinisch überprüft und der Proof-of-Concept ist erbracht. Für eine klinische Umsetzung ist es allerdings noch zu früh, hier bleibt abzuwarten, ob lau-

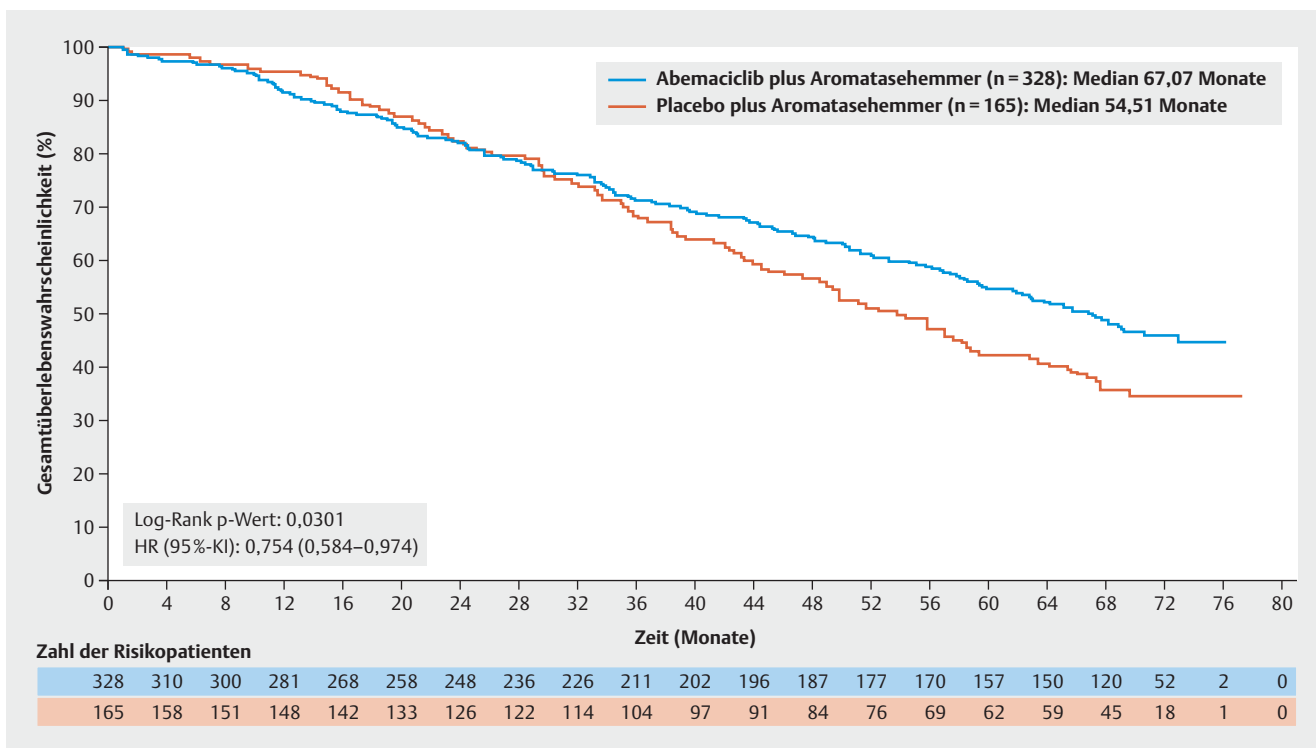
fende Studien mit effektiveren Interventionen ein deutlicheres Signal ergeben.

Zurzeit existieren einige Studienprogramme, die eine ähnliche Strategie mit den oralen SERDs verfolgen. Eine dieser laufenden Studien ist z. B. die SERENA-6-Studie [5].

EMERALD-Studie veröffentlicht

Bei einer Vielzahl an SERDs, welche sich gerade in der klinischen Entwicklung befinden [6, 7], wurde nun mit der EMERALD-Studie die erste Phase-III-Studie veröffentlicht [8]. Nicht nur aufgrund der Frage, ob durch eine SERD-Therapie eine auf einer *ESR1*-Mutation beruhende, endokrine Resistenz überwunden werden kann, sondern auch in Bezug auf einen Vergleich zwischen dem oralen SERD Elacestrant und Fulvestrant ist diese Studie von besonderem Interesse. In der EMERALD-Studie wurden Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Mammakarzinom eingeschlossen, die mindestens mit einem CDK4/6-Inhibitor plus endokriner Therapie vorbehandelt worden waren. Es waren aber auch Patientinnen zugelassen, die zusätzlich eine weitere endokrine Therapie oder eine vorherige Chemotherapie erhalten hatten. Die Patientinnen wurden nach Randomisation entweder mit dem SERD Elacestrant oder mit einer Standard-of-Care-Therapie (Fulvestrant, Exemestan, Letrozol oder Anastrozol) behandelt [8]. Interessant sind insbesondere die Stratifikationsfaktoren *ESR1*-Mutation in der zirkulierenden ctDNA und Vorbehandlung mit Fulvestrant.

In der Gesamtanalyse konnte gezeigt werden, dass Elacestrant mit einer Hazard Ratio von 0,697 (95%-KI: 0,552–0,880) das progressionsfreie Überleben im Vergleich mit der Standard-of-Care-Behandlung verbessern konnte. Das mediane PFS wurde jedoch in dieser stark vorbehandelten Population nur von im Median 1,9 Monaten auf 2,8 Monate verbessert. Auch die Patientinnen,



► **Abb. 2** Gesamtüberleben in der MONARCH-3-Studie nach 255 Todesfällen (Daten aus [9]).

die mit Elacestrant behandelt wurden, waren zu über 40% primär progredient. In der Gruppe von Patientinnen mit einer *ESR1*-Mutation in der ctDNA wurde das mediane PFS von im Median 1,9 Monaten auf 3,8 Monate verbessert (HR = 0,546; 95%-KI: 0,387–0,768). Vergleicht man Patientinnen, die mit Elacestrant behandelt wurden, mit Patientinnen unter Fulvestranttherapie, betrug die HR in der Gesamtgruppe 0,684 (95%-KI: 0,521–0,897) und in der Gruppe mit *ESR1*-Mutation 0,504 (95%-KI: 0,341–0,741) [8].

Somit konnte gezeigt werden, dass in dieser stark vorbehandelten Population der orale SERD Elacestrant wirksamer war als Fulvestrant oder eine Behandlung mit Aromatasehemmern. Allerdings sind in einer derartigen Population die primären Progressraten sehr hoch und die medianen progressionsfreien Zeiten sehr kurz, sodass man nicht gut beurteilen kann, ob durch diese Therapie eine endokrine Resistenz substanziell durchbrochen werden kann. Jedoch sind die Ergebnisse durchaus als vielversprechend anzusehen, vor allem für künftige Kombinationstherapien, für die Elacestrant ein besserer Kandidat sein könnte als das intramuskulär zu verabreichende Fulvestrant. Studien in früheren Therapie-situationen werden zeigen, ob eine Therapie mit oralen SERDs, wie Elacestrant, einen substanziellen weiteren Vorteil für die Therapie von Patientinnen mit einem HR+, HER2– Mammakarzinom mit sich bringt.

Interimsanalysen in der MONARCH-3-Studie

In der im Januar 2022 veröffentlichten „Summary of Product Characteristics“ findet sich eine neue Interimsanalyse der MONARCH-3-Studie [9], die in der ersten Therapielinie den Vergleich zwischen Abemaciclib und Aromatasehemmer sowie Aromatase-

hemmer alleine untersucht hat. Die neueste Interimsanalyse mit 255 Todesfällen zeigte ein medianes OS mit Aromatasehemmer alleine von 54,5 Monaten und von 67,1 Monaten mit der Kombinationstherapie (► **Abb. 2**). Die entsprach einer Hazard Ratio von 0,754 (95%-KI: 0,584–0,974; p = 0,0301). Der geforderte p-Wert erreichte für die Interimsanalyse nicht das geforderte Signifikanzniveau [9], sodass hier auf die nächste Analyse gewartet werden muss.

CDK4/6 Inhibitor-Therapie und *BRCA*-Mutationen

Aufgrund retrospektiver Analysen wurde vermutet, dass eine Keimbahnmutation in *BRCA1/2* (*gBRCA1/2*) zu einer schlechteren Effektivität einer Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren führen könnte. Beim Vergleich von *gBRCA1/2*-Mutationsträgerinnen und Patientinnen ohne Mutation zeigte sich in diesen retrospektiven Analysen eine Hazard Ratio von 1,50 (95%-KI 1,06–2,14) [10].

Nun wurde in einer qualitativ hochwertigen Kohorte vom Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom dieselbe Fragestellung mit retrospektiv-prospektiv erhobenen Daten analysiert. Bei 4460 Patientinnen wurden insgesamt 223 *gBRCA1/2*-Mutationen festgestellt (101 in *BRCA1* und 122 in *BRCA2*). Dies ergab eine Mutationsrate von 4,8%, was in etwa den Zahlen aus einer großen Real-World-Analyse der *gBRCA1/2*-Mutationsraten entspricht [11].

In der genannten Kohorte konnten insgesamt 1005 Patientinnen identifiziert werden, die mit einem CDK4/6-Inhibitor behandelt worden waren. Hier zeigte sich bei 45 Patientinnen mit einer *gBRCA2*-Mutation ein schlechteres PFS mit einer Hazard Ratio von 2,12 (95%-KI: 1,48–3,03). Beschränkt auf Patientinnen, die in der

1. Therapielinie behandelt worden waren ($n = 439$), hatten Patientinnen mit einer *gBRCA2*-Mutation ($n = 24$) ebenfalls ein schlechteres PFS (HR = 2,32; 95%-KI: 1,38–3,91).

Insgesamt schienen in dieser Kohorte jedoch Patientinnen mit einer generell schlechteren Prognose behandelt worden zu sein. Das mediane PFS in der 1. Therapielinie betrug bei den Wildtyp-Patientinnen 14,7 Monate. Auch wenn diese Analyse gute Hinweise liefert, dass eine *gBRCA1/2*-Mutation mit einer gewissen schlechteren Effektivität einer Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor verbunden ist, sollten die Ergebnisse bestätigt werden, bevor sie eine breite Anwendung finden. Für die Einzelfallentscheidung, in der 1. Therapielinie bei einer *gBRCA1/2*-Mutation ggf. zunächst eine Therapie mit PARP-Inhibitoren einzuleiten, liefert diese Studie jedoch gute Argumente.

Mutationsanalysen der ctDNA und Wirksamkeit einer Therapie mit Ribociclib

Der herausragende Erfolg der CDK4/6-Inhibitoren in der metastasierten Situation [12–27] verdeutlicht, wie wichtig diese Therapie für Patientinnen mit einem HER2-/HR+ fortgeschrittenen Mammakarzinom ist. Sie ist zum Standard in der 1. Therapielinie geworden [28] und hat die endokrine Monotherapie und Chemotherapie in der 1. Therapielinie [29] weitgehend abgelöst. Wahrscheinlich wird sich die Arzneimittelentwicklung noch viele Jahre an diesem Standard orientieren. Umso wichtiger ist es, die Resistenzmechanismen und die molekularen Muster der Effektivität besser zu verstehen. Dieses wird dabei helfen, neue Targets zu identifizieren und Monitoring-Mechanismen zu etablieren. Eine Studie mit diesen Zielen ist die BioltaLEE-Studie, von der erste Ergebnisse vorgestellt wurden [30].

In die BioltaLEE-Studie wurden Patientinnen eingeschlossen, die in einer endokrin sensiblen Situation in der 1. Therapielinie mit Ribociclib und Letrozol behandelt worden sind. Es erfolgte ein extensives Biomarker-Sampling vor Therapie, nach 15 Tagen und am 1. Tag des 2. Zyklus. Anhand der Blutproben wurden die Exone von insgesamt 39 Brustkrebsbezogenen Genen sequenziert. Insgesamt konnten 263 Patientinnen in die Studie eingeschlossen werden. Bei 113 Patientinnen wurden Mutationen in einem der untersuchten Gene gefunden. Patientinnen ohne eine Mutation hatten eine deutlich bessere Prognose mit einer Hazard Ratio von 0,41 (95%-KI: 0,27–0,61) [30]. Bei 49 der Patientinnen mit einer Mutation vor Therapiebeginn konnte die Therapie die mutationstragende ctDNA im Blut beseitigen. Die Einteilung in folgende Gruppen bezüglich des Mutationsstatus vor der Therapie und nach 15 Tagen konnte unterschiedliche prognostische Gruppen unterscheiden:

- keine Mutation vor Therapie → keine Mutation nach 15 Tagen ($n = 115$),
- keine Mutation vor Therapie → Mutationen nach 15 Tagen ($n = 19$),
- Mutationen vor Therapie → keine Mutation nach 15 Tagen ($n = 44$),
- Mutationen vor Therapie → Mutationen nach 15 Tagen ($n = 60$).

Patientinnen mit persistierenden Mutationen hatten die schlechteste Prognose mit einem medianen PFS von 12,3 Monaten. Pa-

tientinnen ohne Mutationen zu beiden Zeitpunkten hatten die beste Prognose, wobei mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 26,9 Monaten und einem medianen PFS in der Gesamtpopulation von 23,4 Monaten in der Gruppe das mediane PFS noch nicht erreicht worden war. Das mediane progressionsfreie Überleben ist in ► **Abb. 3** grafisch dargestellt [30].

Künftige Studien müssen zeigen, ob bei Patientinnen mit einer ungünstigen Prognose andere Therapien eine bessere Option darstellen. Es muss bedacht werden, dass eine Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren eine sehr wirksame Therapie mit akzeptablen Nebenwirkungsprofil ist und bei einer schlechteren Prognose in Abhängigkeit von Biomarkern nicht automatisch davon ausgegangen werden kann, dass mit einer alternativen Therapie ein besserer Verlauf erreicht werden kann.

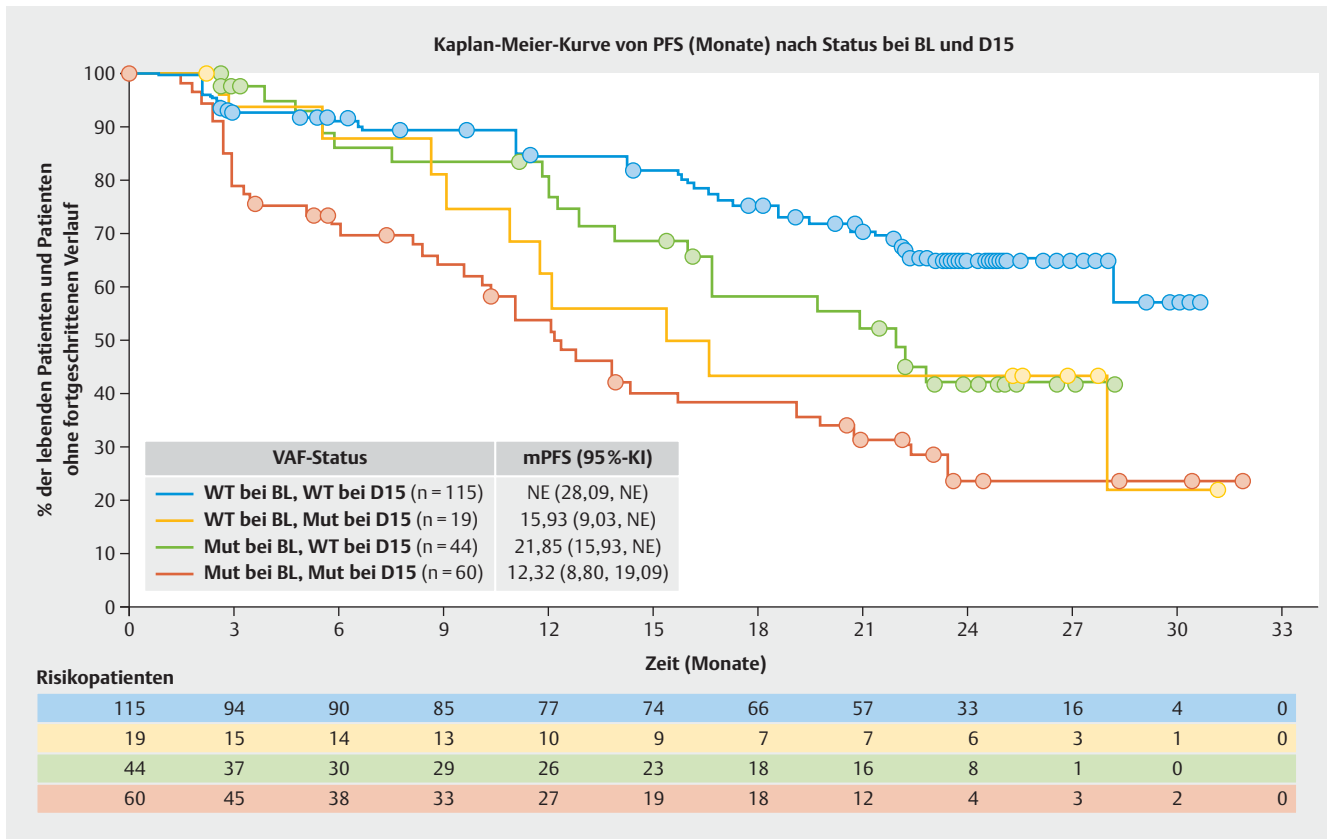
Therapiewahl nach Biomarkerbestimmung

Biomarker zur Wahl einer Targeted Therapie anstelle einer Chemotherapie

Mit zunehmendem Wissen um Biomarker und möglichen darauf aufbauenden Therapien stellt sich die Frage, ob die zur Verfügung stehenden Therapien und das Wissen um sogenannte „actionable genetic alterations“ (Mutationen/Amplifikationen/Translokationen, die auf die Wirksamkeit einer zielgerichteten Behandlung hinweisen) ausreichen, um zu entscheiden, bei welchen Patientinnen eine Chemotherapie notwendig ist und bei welchen Patientinnen eine zielgerichtete Therapie eine bessere Option darstellt.

Eine Studie, welche dies untersuchte, ist die SAFIRO2-Studie [31]. In diese Studie wurden Patientinnen mit fortgeschrittenem HER2-negativen Mammakarzinom eingeschleust, die unter einer Chemotherapie nach 6–8 Zyklen stabil und ohne Progress waren. Diese Patientinnen wurden auf diese sogenannten „actionable genetic alterations“ für die folgenden Therapien getestet: Alpelisib, Olaparib, Capivasertib, Vistusertib, AZD8931, Vandetanib, Bicalutamid, AZD4547 und Selumetinib. Es muss jedoch bedacht werden, dass es nur für einen Teil dieser Medikamente einen wahrscheinlichen Zusammenhang der ESCAT-Kategorien I oder II gibt [32]. Entsprechend dieser ESCAT-I- und -II-Kategorien wurden die folgenden, zielgerichteten Therapien bei Vorliegen der entsprechenden Mutationen verabreicht (in Klammern Zahl der behandelten Patientinnen): Olaparib bei einer *gBRCA1/2*-Mutation ($n = 60$), Alpelisib bei einer *PIK3CA*-Mutation ($n = 31$), Capivasertib bei einer *AKT1*-Mutation ($n = 21$) und Sapitinib bei einer EGFR-Mutation ($n = 3$). In dieser Gruppe hatten Patientinnen, die mit der zielgerichteten Therapie behandelt worden waren, mit 9,1 Monaten ein längeres medianes PFS (95%-KI: 7,1–9,8) verglichen mit der Gruppe, in der die Chemotherapie weitergeführt worden war (medianes PFS: 2,8 Monate; 95%-KI: 2,1–4,8). Es muss jedoch angemerkt werden, dass die Patientinnen, die einen Großteil des Gesamteffekts ausmachten, die mit Olaparib behandelten Patientinnen waren (HR = 0,29; 95%-KI: 0,17–0,49) [31].

In der Gruppe der Patientinnen, die auf der Basis nachgewiesener Mutationen mit einer zielgerichteten Therapie behandelt wurden, die nicht die ESCAT-Kategorien I oder II erfüllte, konnte keine Verbesserung des PFS gegenüber der Fortführung der Chemotherapie beobachtet werden (HR = 1,15; 95%-KI: 0,76–1,75). Inso-



► **Abb. 3** Prognose unter einer Therapie mit Ribociclib und Letrozol nach Detektionsstatus von Mutationen vor Therapiebeginn und nach 15 Tagen (Daten aus [30]).

fern stellt die SAFIRO2 einen wichtigen Proof-of-Concept für molekulare Tumorboards dar, macht aber auch noch einmal klar, dass sich dies ausschließlich auf Alterationen in ESCAT-Tier I oder II beschränkt.

Prinzipiell bestätigt die SAFIRO2-Studie die Ergebnisse der OlympiAD-Studie, in der Patientinnen mit einer Olaparib-Monotherapie ein besseres PFS hatten als Patientinnen, die mit einer Chemotherapie behandelt worden waren [33]. Die SAFIRO2-Studie zeigt jedoch, dass es durchaus auch angebracht sein kann, im Falle einer *gBRCA1/2*-Mutation von einer Chemotherapie, auf welche die Patientinnen angesprochen hatten, oder auch bei stabiler Erkrankung auf eine Therapie mit Olaparib zu wechseln.

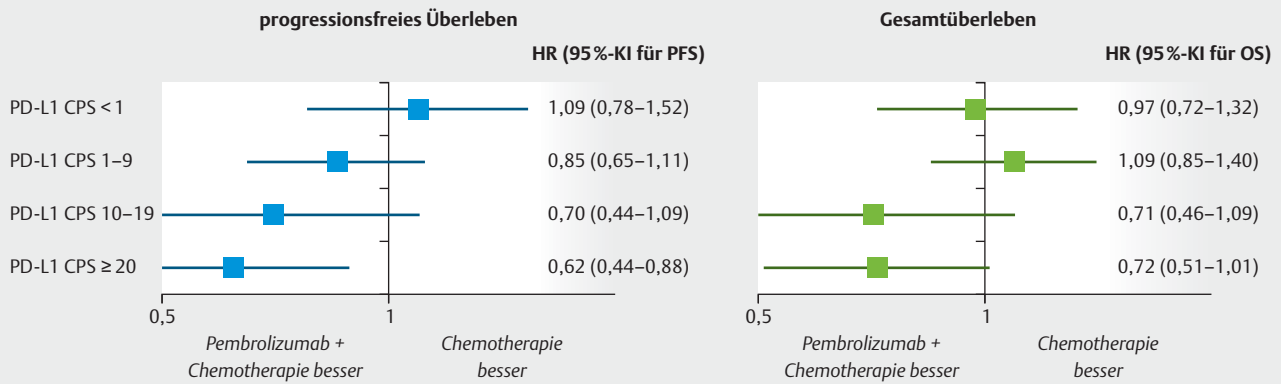
Rolle der PD-L1-Expression für das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben in der KEYNOTE-355-Studie

Die KEYNOTE-355-Studie hat die Hinzunahme von Pembrolizumab zu Standardchemotherapien in der 1. fortgeschrittenen Therapielinie bei Patientinnen mit metastasiertem triple-negativen Mammakarzinom (TNBC) untersucht [34]. Aufgrund des Studiendesigns fokussierte sich die primäre Analyse auf Patientinnen mit einer durch den Combined Positive Score (CPS)-Score bestimmten PD-L1-Expression von ≥ 10 . Jedoch wurden auch Patientinnen mit einer niedrigeren PD-L1-Expression eingeschlossen. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob ggf. auch Patien-

tinnen mit einer niedrigeren PD-L1-Expression von einer Therapie mit Pembrolizumab vor dem Hintergrund seiner Nebenwirkungen profitieren könnten. In diesem Zusammenhang sind nun umfangreiche Analysen der KEYNOTE-355 vorgestellt worden [35].

In der Gesamtpopulation der KEYNOTE-355-Patientinnen unabhängig von der PD-L1-Expression konnte das mediane progressionsfreie Überleben von 5,6 Monaten auf 7,5 Monate verbessert werden (HR = 0,82; 95%-KI: 0,70–0,98), während sich das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation von 15,5 Monate auf 27,2 Monate verbesserte (HR = 0,89; 95%-KI: 0,76–1,05) [34]. In der präspezifizierten Population von Patientinnen mit einem CPS von ≥ 10 zeigten die Analysen in Bezug auf beide Outcome-Parameter eine statistisch signifikante Überlegenheit der Pembrolizumab-Kombinationstherapie [34].

In ► **Abb. 4** werden die Hazard Ratios für das PFS und das OS in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression gezeigt (CPS < 1; CPS 1–9; CPS 10–19 und CPS ≥ 20). Man beobachtet eine konsistente Verbesserung der Hazard Ratio zugunsten der Pembrolizumab-Therapie beim progressionsfreien Überleben von 1,09 bei einem CPS von 0 zu einer HR von 0,62 bei einem CPS von ≥ 20 [34]. Diese deutlichen Effekte konnten in Bezug auf das Gesamtüberleben nicht dargestellt werden. Hier zeigten sich Hazard Ratios von ca. 1 bei Patientinnen bis zu einem CPS von 0–9 und eine HR von ca. 0,7 bei beiden Gruppen mit einem CPS ≥ 10 [34].



► **Abb. 4** Hazard Ratios für den Vergleich von Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie in Abhängigkeit vom CPS-Score im Rahmen der KEYNOTE-355-Studie [34].

Somit scheint der etablierte Cut-off des CPS von 10 gut gewählt zu sein, bei dem davon ausgegangen werden kann, dass ein Benefit in Bezug auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben erreicht wird.

Triple-negative Patientinnen – Weiterentwicklung der Antikörper-Wirkstoff-Konjugate

Neuer ADC mit Trop2 als Zielstruktur

Die beeindruckenden Ergebnisse einer Therapie mit dem Anti-Trop2-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC) Sacituzumab Govitecan bei Patientinnen mit einem stark vorbehandelten, fortgeschrittenen TNBC im Rahmen der ASCENT-Studie haben die Aufmerksamkeit auf dieses Target gelenkt. In der ASCENT-Studie war bei Patientinnen mit fortgeschrittenem triple-negativem Mammakarzinom das mediane progressionsfreie Überleben durch Sacituzumab Govitecan im Vergleich zur Chemotherapie nach Wahl des Arztes (Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder Gemcitabin) deutlich verbessert (HR = 0,41; 95%-KI: 0,32–0,52) und die mediane Gesamtüberlebenszeit ungefähr verdoppelt worden – von 6,7 Monate auf 12,1 Monate (HR = 0,48; 95%-KI: 0,38–0,59) [36].

Trop2 ist ein Antigen, welches bei einigen Krebsarten wie dem Mammakarzinom, einigen Schilddrüsenkarzinomen, dem Pankreaskarzinom, dem Kolonkarzinom, dem Urothelkarzinom und anderen Tumoren überexprimiert ist [37–39]. Es wird eine Beteiligung an verschiedenen Signaltransduktionswegen postuliert (► **Abb. 5**).

Einige ADCs befinden sich aktuell in der klinischen Entwicklung [40]. Nun wurden Daten einer Studie mit einem anderen ADC, Datopotamab Deruxtecان vorgestellt [41]. Ähnlich wie bei Sacituzumab Govitecan ist der Payload ein Topoisomerase-I-Inhibitor. In der TROPION-PanTumor01-Studie wurden neben anderen Tumor-entitäten 44 Patientinnen mit einem fortgeschrittenen triple-negativen Mammakarzinom behandelt, von denen 30 (68%) 2 oder mehr Vortherapien für das fortgeschrittene TNBC hatten [41]. Bei

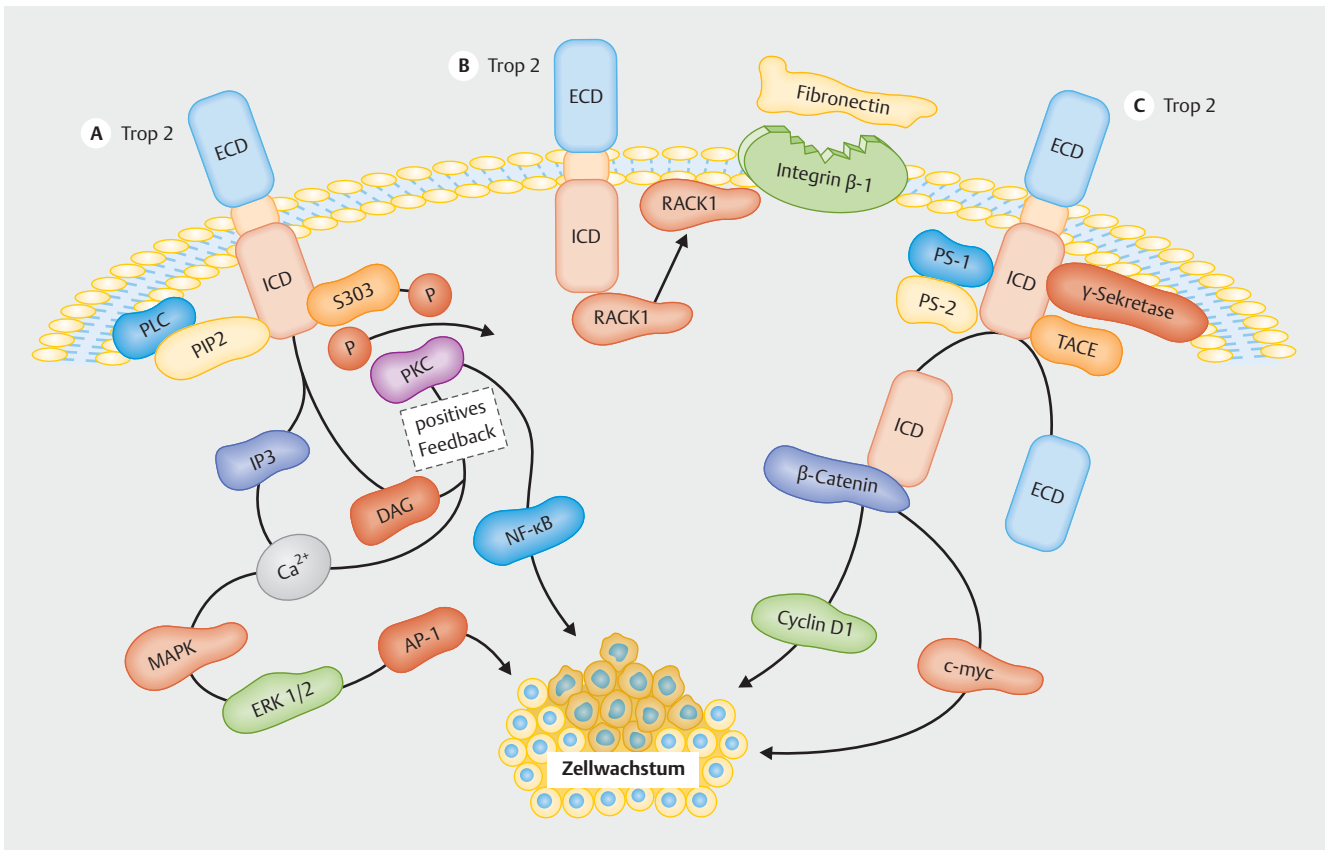
15 Patientinnen (34%) konnte ein Ansprechen gezeigt werden und 17 hatten eine stabile Erkrankung. Interessant ist, dass auch 14 von 27 Patientinnen (52%) auf Datopotamab Deruxtecان ansprechen, die schon mit einem anderen Topoisomerase-I-Inhibitor-basierten ADC vorbehandelt waren. Übelkeit/Erbrechen und Stomatitis waren die häufigsten Nebenwirkungen, wohingegen Hämatoxizität und Diarrhö mit 15–20% eher selten auftraten [41].

In der ASCENT-Studie mit Sacituzumab Govitecan lag die Ansprechrate bei 31%, was sich sehr ähnlich zur Ansprechrate in der TROPION-PanTumor01-Studie darstellt [36,41]. Es ist zu hoffen, dass diese ADCs möglichst schnell für frühere Krankheitsstadien entwickelt werden. Sacituzumab Govitecan z. B. wird bereits in der postneoadjuvanten Situation im Rahmen der SASCIA-Studie geprüft, die aktuell Patientinnen rekrutiert [42].

Hirnmetastasen im Fokus bei Patientinnen mit HER2+ aBC

Hirnmetastasen in der HER2CLIMB-Studie

Die Daten der HER2CLIMB-Studie, welche in der Therapiesituation nach Trastuzumab/Pertuzumab und T-DM1 die Therapie mit Tucatinib, Trastuzumab und Chemotherapie untersucht hat, zeigten bereits in der Primäranalyse eine Verbesserung des PFS und des OS im Vergleich zu Trastuzumab und Chemotherapie. Diese Studie war dahingehend interessant, weil sie auch Patientinnen zuließ, die eine neu diagnostizierte oder progrediente („aktive“) zerebrale Metastasierung ohne vorherige lokale Therapien aufwiesen, wenn diese nicht unmittelbar notwendig waren. Das Vorhandensein von Hirnmetastasen (ja vs. nein) war zudem ein vorab geplanter Stratifikationsfaktor. Zusätzlich wurden die Patientinnen mit Hirnmetastasen bei Studienbeginn in Patientinnen mit aktiven und stabilen Hirnmetastasen eingeteilt. Alle Patientinnen erhielten bei Studienbeginn eine MRT des Gehirns und wurden den folgenden Gruppen zugeordnet: [behandelt und stabil], also Patientinnen, die eine vorhergehende lokale Therapie erhalten hat-



► **Abb. 5** Signalwege, die im Zusammenhang mit Trop-2 beschrieben sind (A–C) (Quelle: Liao S, Wang B, Zeng R et al. Recent advances in trophoblast cell-surface antigen 2 targeted therapy for solid tumors. Preprints 2020; 2020120062. <https://www.preprints.org/manuscript/202012.0062/v1>. Creative Common Lizenz CC BY 4.0).

ten und bei Studieneinschluss keinen Progress hatten, dabei konnte die Behandlung auch während der Screeningphase stattgefunden haben, und [behandelt und progressiv], also Patientinnen, die in der Vergangenheit bei Hirnmetastasen behandelt worden waren und zum Studieneinschluss einen Progress zeigten. In diese Gruppe wurden auch Patientinnen klassifiziert, die keine lokale Vorbehandlung erhalten hatten. Zusätzlich galten die in ► **Tab. 1** genannten Ein- und Ausschlusskriterien. Insgesamt wurden in die HER2CLIMB-Studie 117 Patientinnen mit stabilen und 174 Patientinnen mit aktiven Hirnmetastasen eingeschlossen.

Mit dieser Einteilung hatten Patientinnen mit aktiven Hirnmetastasen unter Trastuzumab und Chemotherapie ein medianes PFS von 4,1 Monaten (95%-KI: 2,9–5,6) und Patientinnen mit stabilen Hirnmetastasen ein medianes PFS von 5,6 Monaten (95%-KI: 3,0–9,5). In beiden Populationen konnte das PFS durch Tucatinib verbessert werden mit einer Hazard Ratio von 0,36 (95%-KI: 0,22–0,57) für Patientinnen mit aktiven Hirnmetastasen und einer Hazard Ratio von 0,31 (95%-KI: 0,14–0,67) mit stabilen Hirnmetastasen [43].

Nun sind detaillierte Daten zu den Patientinnen vorgestellt worden, die bei Behandlungsbeginn in der DESTINY-B03-Studie Hirnmetastasen hatten (n = 82) [44]. Die Ausschlusskriterien in Bezug auf die Hirnmetastasen sind in ► **Tab. 1** aufgeführt. Dementsprechend durften Patientinnen mit unbehandelten oder

symptomatischen Hirnmetastasen nicht in die Studie eingeschlossen werden. Dennoch hatten die Patientinnen im Vergleichsarm (T-DM1) mit diesen Kriterien für Hirnmetastasen ein medianes PFS von nur 3 Monaten (95%-KI: 2,8–5,8). Das mediane PFS für Patientinnen mit Hirnmetastasen konnte durch T-DXd auf 20,9 Monate (95%-KI: 8,7–36,6) verbessert werden (HR = 0,25; 95%-KI: 0,13–0,45) [44]. Unter den 82 Patientinnen mit Hirnmetastasen hatten 72 eine Target-Läsion im Hirn, 36 im T-DXd-Arm und 36 im T-DM1-Arm. Im T-DXd-Arm erreichten 10 Patientinnen (27,8%) eine Komplettremission im Vergleich zu einer Patientin (2,8%) im T-DM1-Arm [44].

Ohne die HER2CLIMB und die DESTINY-B03 in Bezug auf die Effektivität ihrer Prüfsubstanzen miteinander zu vergleichen, scheinen Patientinnen, die in der DESTINY-B03-Studie mit T-DM1 behandelt worden waren, keine stabilere Population in Bezug auf den Progress gewesen zu sein als Patientinnen, die im Vergleichsarm der HER2CLIMB-Studie behandelt worden sind. Numerisch war das mediane PFS in der DESTINY-B03-Studie für diese Subgruppe im Vergleichsarm sogar kürzer (3 Monate) als in der HER2CLIMB-Studie (4,1 Monate). Es muss angemerkt werden, dass die Population der Patientinnen in der DESTINY-B03-Studie deutlich kleiner war in der HER2CLIMB-Studie, sodass die Datenlage zu den Hirnmetastasen sicher noch verbessert werden muss. Auch ist unklar, ob eine Therapie mit T-DM1 ggf. weniger effektiv

► **Tab. 1** Originaltexte der Ein- und Ausschlusskriterien in Bezug auf Hirnmetastasen in den Studien DESTINY-B03 und HER2CLIMB (nach [46] und [47]).

Originaltext *Einschlusskriterien* HER2CLIMB-Studie

CNS Inclusion – Based on screening contrast brain magnetic resonance imaging (MRI), patients must have one of the following:

1. No evidence of brain metastases
2. Untreated brain metastases not needing immediate local therapy. For patients with untreated CNS lesions > 2.0 cm on screening contrast brain MRI, discussion with and approval from the medical monitor is required prior to enrollment
3. Previously treated brain metastases
 - a. Brain metastases previously treated with local therapy may either be stable since treatment or may have progressed since prior local CNS therapy, provided that there is no clinical indication for immediate re-treatment with local therapy in the opinion of the investigator
 - b. Patients treated with CNS local therapy for newly identified lesions found on contrast brain MRI performed during screening for this study may be eligible to enroll if all of the following criteria are met:
 - i. Time since whole brain radiation therapy (WBRT) is ≥ 21 days prior to first dose of study treatment, time since stereotactic radiosurgery (SRS) is ≥ 7 days prior to first dose of study treatment, or time since surgical resection is ≥ 28 days
 - ii. Other sites of disease assessable by RECIST 1.1 are present
4. Relevant records of any CNS treatment must be available to allow for classification of target and non-target lesions

Originaltext *Ausschlusskriterien* HER2CLIMB-Studie

CNS Exclusion – Based on screening brain MRI, patients must not have any of the following:

1. Any untreated brain lesions > 2.0 cm in size, unless discussed with medical monitor and approval for enrollment is given
2. Ongoing use of systemic corticosteroids for control of symptoms of brain metastases at a total daily dose of > 2 mg of dexamethasone (or equivalent). However, patients on a chronic stable dose of ≤ 2 mg total daily of dexamethasone (or equivalent) may be eligible with discussion and approval by the medical monitor
3. Any brain lesion thought to require immediate local therapy, including (but not limited to) a lesion in an anatomic site where increase in size or possible treatment-related edema may pose risk to patient (e.g. brain stem lesions). Patients who undergo local treatment for such lesions identified by screening contrast brain MRI may still be eligible for the study based on criteria described under CNS inclusion criteria 19b
4. Known or suspected leptomeningeal disease (LMD) as documented by the investigator
5. Have poorly controlled (> 1/week) generalized or complex partial seizures, or manifest neurologic progression due to brain metastases notwithstanding CNS-directed therapy

Originaltext *Ausschlusskriterien* DESTINY-B03-Studie

Spinal cord compression or clinically active central nervous system (CNS) metastases, defined as untreated or symptomatic, or requiring therapy with corticosteroids or anticonvulsants to control associated symptoms.

- Subjects with clinically inactive brain metastases may be included in the study.
- Subjects with treated brain metastases that are no longer symptomatic and who require no treatment with corticosteroids or anticonvulsants may be included in the study if they have recovered from the acute toxic effect of radiotherapy. A minimum of 2 wk must have elapsed between the end of whole brain radiotherapy and study enrollment.

ist als eine Therapie mit Trastuzumab und Chemotherapie. In der KAMILLA-Studie hatten Patientinnen mit Hirnmetastasen hauptsächlich nach Trastuzumab-Vorbehandlung eine Response-Rate von 21,4% und ein medianes PFS von 5,5 Monaten (95%-KI: 5,3–5,6 Monate) [45]. In der DESTINY-B03-Studie lag die Response-Rate unter T-DM1 bei 33,4% und das mediane PFS bei 3,0 Monaten [44].

Ausblick

In den nächsten Jahren wird die Datenlage zu den Biomarkern bei CDK4/6-Inhibitoren deutlich zunehmen, ebenso wie Informationen über die oralen SERDs. Zurzeit ist unklar, ob sich eine Mutation im *ESR1* klinisch etablieren kann, um Patientinnen zu selektieren, die eine Resistenz gegenüber Aromatasehemmern haben,

und ob bei diesen eine Therapie mit SERDs sinnvoller ist. Die Zulassung des ersten CDK4/6-Inhibitors in der adjuvanten Situation und auch die Transition der neuen Anti-HER2-Medikamente in die Therapie von Patientinnen mit frühen Krankheitsstadien werden in den nächsten Jahren Änderungen der Therapiesituationen mit sich bringen. Es ist bemerkenswert, dass die Neuerungen mit zuvor nicht gesehener Geschwindigkeit zunehmen.

Danksagung

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

Interessenkonflikt

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

M. B.-P. hat von AstraZeneca, Gilead, Roche, Novartis, Eli Lilly, MSD, Eisai, pfm, Amgen, Seagen, Daiichi Sankyo und Pfizer Honorare für Vorlesungen und die Ausübung einer beratenden Funktion sowie von Mammutome, Endomag und Merit Medical Studienbeihilfen erhalten.

E. B. hat von Novartis, Hexal, BMS, Lilly, Pfizer, Roche, MSD, B Braun und onkowsissen.de für Beratung, klinisches Forschungsmanagement oder medizinische Aus- und Weiterbildung Honorare erhalten.

S. B. hat keinen Interessenkonflikt.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

K. S. hat keinen Interessenkonflikt.

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

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

M. T. hat in beratenden Gremien bei AstraZeneca, Clovis, Daiichi Sankyo, Eisai, Gilead Science, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Organon, Pfizer, Exact Sciences, Pierre-Fabre, Seagen und Roche mitgewirkt und von Amgen, Clovis, Daiichi Sankyo, Eisai, GSK, Lilly, MSD, Roche, Novartis, Organon, Pfizer, Seagen, Exact Sciences, Viatrix, Vifor und AstraZeneca Honorare für Vorlesungen sowie von Exact Sciences und Endomag finanzielle Mittel für Versuche erhalten. Manuskriptzuschüsse wurden von Amgen, ClearCut, pfm medical, Roche, Servier und Vifor geleistet.

M. U. Alle Honorare gingen an die Institution/den Arbeitgeber: Abbvie, Amgen, AstraZeneca, Celgene, Daiichi Sankyo, Eisai, Lilly, MSD Merck, Mundipharma, Myriad Genetics, Pfizer, Puma Biotechnology, Roche, Sanofi Aventis, Novartis, Pierre Fabre.

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

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

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

R. W. hat von Agendia, Amgen, Aristo, AstraZeneca, Boeringer Ingelheim, Carl Zeiss, Celgene, Daiichi Sankyo, Eisai, Exact Sciences, Genomic Health, Gilead, GlaxoSmithKline, Hexal, Lilly, Medstrom Medical, MSD, Mundipharma, Mylan, Nanostring, Novartis, Odonate, Paxman, Palleos, Pfizer, Pierre Fabre, Puma Biotechnology, Riemser, Roche, Sandoz/ Hexal, Sanofi Genzyme, Seattle Genetics/Seagen, Tesaro Bio, Teva, VeracYTE und Viatrix Honorare und Reisekostenzuschüsse erhalten.

Literatur

- [1] Brett JO, Spring LM, Bardia A et al. ESR1 mutation as an emerging clinical biomarker in metastatic hormone receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res* 2021; 23: 85. doi:10.1186/s13058-021-01462-3
- [2] O'Leary B, Cutts RJ, Huang X et al. Circulating Tumor DNA Markers for Early Progression on Fulvestrant With or Without Palbociclib in ER+ Advanced Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2021; 113: 309–317. doi:10.1093/jnci/djaa087
- [3] O'Leary B, Cutts RJ, Liu Y et al. The Genetic Landscape and Clonal Evolution of Breast Cancer Resistance to Palbociclib plus Fulvestrant in the PALOMA-3 Trial. *Cancer Discov* 2018; 8: 1390–1403. doi:10.1158/2159-8290.CD-18-0264
- [4] Bidard F, Hardy-Bessard A, Bachelot T et al. Fulvestrant-palbociclib vs. continuing aromatase inhibitor-palbociclib upon detection of circulating ESR1 mutation in HR+ HER2- metastatic breast cancer patients: Results of PADA-1, a UCBG-GINECO randomized phase 3 trial. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2021; 2021: GS3-05
- [5] clinicaltrials.gov. Phase III Study to Assess AZD9833+ CDK4/6 Inhibitor in HR+/HER2-MBC With Detectable ESR1m Before Progression (SERENA-6) (SERENA-6). 2021. Online (Stand: 24.10.2021): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04964934>
- [6] Lüftner D, Schütz F, Stickeler E et al. Update Breast Cancer 2021 Part 5 – Advanced Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2022. doi:10.1055/a-1724-9569
- [7] Nabieva N, Haberle L, Brucker SY et al. Preexisting musculoskeletal burden and its development under letrozole treatment in early breast cancer patients. *Int J Cancer* 2019; 145: 2114–2121. doi:10.1002/ijc.32294

- [8] Bardia A, Neven P, Streich G et al. Elacestrant, an oral selective estrogen receptor degrader (SERD), vs. investigator's choice of endocrine monotherapy for ER+/HER2- advanced/metastatic breast cancer (mBC) following progression on prior endocrine and CDK4/6 inhibitor therapy: Results of EMERALD phase 3 trial. San Antonio Breast Cancer Symposium 2021; 2021: GS2-02
- [9] European Medicines Agency. Summary of product characteristics (SmPC). 2022. Online (Stand: 26.03.2022): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_en.pdf
- [10] Collins JM, Nordstrom BL, McLaurin KK et al. A Real-World Evidence Study of CDK4/6 Inhibitor Treatment Patterns and Outcomes in Metastatic Breast Cancer by Germline BRCA Mutation Status. *Oncol Ther* 2021. doi:10.1007/s40487-021-00162-4
- [11] Fasching PA, Yadav S, Hu C et al. Mutations in BRCA1/2 and Other Panel Genes in Patients With Metastatic Breast Cancer-Association With Patient and Disease Characteristics and Effect on Prognosis. *J Clin Oncol* 2021; 39: 1619–1630. doi:10.1200/JCO.20.01200
- [12] Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al. Overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-2 (ML-2) trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2 L) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib (RIB). *Ann Oncol* 2021; 32: S1290–S1291. doi:10.1016/j.annonc.2021.08.2090
- [13] Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1738–1748. doi:10.1056/NEJMoa1609709
- [14] Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2018; 29: 1541–1547. doi:10.1093/annonc/mdy155
- [15] Slamon DJ, Neven P, Chia S et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 514–524. doi:10.1056/NEJMoa1911149
- [16] 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. doi:10.1200/JCO.2018.78.9909
- [17] Slamon DJ, Neven P, Chia S et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. *Ann Oncol* 2021; 32: 1015–1024. doi:10.1016/j.annonc.2021.05.353
- [18] Im SA, Lu YS, Bardia A et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 307–316. doi:10.1056/NEJMoa1903765
- [19] Tripathy D, Im SA, Colleoni M et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018. doi:10.1016/S1470-2045(18)30292-4
- [20] Sledge GW jr., Toi M, Neven P et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019. doi:10.1001/jamaoncol.2019.4782
- [21] Sledge GW jr., Toi M, Neven P et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2875–2884. doi:10.1200/JCO.2017.73.7585
- [22] Goetz MP, Toi M, Campone M et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3638–3646. doi:10.1200/JCO.2017.75.6155
- [23] 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. doi:10.1016/S1470-2045(14)71159-3
- [24] Finn RS, Martin M, Rugo HS et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1925–1936. doi:10.1056/NEJMoa1607303
- [25] Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 425–439. doi:10.1016/S1470-2045(15)00613-0
- [26] Turner NC, Ro J, Andre F et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 209–219. doi:10.1056/NEJMoa1505270
- [27] Turner NC, Slamon DJ, Ro J et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 1926–1936. doi:10.1056/NEJMoa1810527
- [28] Schneeweiss A, Ettl J, Luftner D et al. Initial experience with CDK4/6 inhibitor-based therapies compared to antihormone monotherapies in routine clinical use in patients with hormone receptor positive, HER2 negative breast cancer – Data from the PRAEGNANT research network for the first 2 years of drug availability in Germany. *Breast* 2020; 54: 88–95. doi:10.1016/j.breast.2020.08.011
- [29] Hartkopf AD, Huober J, Volz B et al. Treatment landscape of advanced breast cancer patients with hormone receptor positive HER2 negative tumors – Data from the German PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast* 2018; 37: 42–51. doi:10.1016/j.breast.2017.10.002
- [30] Bianchini G, Malorni L, Arpino G et al. Circulating tumor DNA (ctDNA) dynamics in patients with hormone receptor positive (HR+)/HER2 negative (HER2-) advanced breast cancer (aBC) treated in first line with ribociclib (R) and letrozole (L) in the BIoaltaLEE trial. San Antonio Breast Cancer Symposium 2021; 2021: GS3-07
- [31] André F, Gonçalves A, Filleron T et al. Clinical utility of molecular tumor profiling: Results from the randomized trial SAFIRO2-BREAST. San Antonio Breast Cancer Symposium 2021; 2021: GS1–10
- [32] Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol* 2018; 29: 1895–1902. doi:10.1093/annonc/mdy263
- [33] Robson M, Im S-A, Senkus E et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017; 377: 523–533. doi:10.1056/NEJMoa1706450
- [34] Cortes J, Cescon DW, Rugo HS et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2020; 396: 1817–1828. doi:10.1016/S0140-6736(20)32531-9
- [35] Cortes J, Cescon DW, Rugo HS et al. Final results of KEYNOTE-355: Randomized, double-blind, phase 3 study of pembrolizumab + chemotherapy vs. placebo + chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium 2021; 2021: GS1-02
- [36] Bardia A, Hurvitz SA, Tolanev SM et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021; 384: 1529–1541. doi:10.1056/NEJMoa2028485
- [37] Goldenberg DM, Stein R, Sharkey RM. The emergence of trophoblast cell-surface antigen 2 (TROP-2) as a novel cancer target. *Oncotarget* 2018; 9: 28989–29006. doi:10.18632/oncotarget.25615

- [38] Zaman S, Jadid H, Denson AC et al. Targeting Trop-2 in solid tumors: future prospects. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 1781–1790. doi:10.2147/OTT.S162447
- [39] Vranic S, Gatalica Z. Trop-2 protein as a therapeutic target: A focused review on Trop-2-based antibody-drug conjugates and their predictive biomarkers. *Bosn J Basic Med Sci* 2022; 22: 14–21. doi:10.17305/bjbm.2021.6100
- [40] Liao S, Wang B, Zeng R et al. Recent advances in trophoblast cell-surface antigen 2 targeted therapy for solid tumors. *Drug Dev Res* 2021; 82: 1096–1110. doi:10.1002/ddr.21870
- [41] Krop I, Juric D, Shimizu T et al. Datopotamab deruxtecan in advanced/metastatic HER2- breast cancer: Results from the phase 1 TROPION-PanTumor01 study. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2021; 2021: GS1-05*
- [42] Marme F. Phase-III-Studie zur postneoadjuvanten Behandlung mit dem Antikörper-Medikamenten-Konjugat Sacituzumab Govitecan bei Frauen mit frühem, HER2-negativem Brustkrebs und hohem Rückfallrisiko nach einer Standardbehandlung im neoadjuvanten Setting -SASCIA. 2020. Online (Stand: 16.07.2020): https://www.gbg.de/wAssets/docs/events-vortraege/2020_JT/23_SASCIA.pdf
- [43] Lin NU, Borges V, Anders C et al. Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38: 2610–2619. doi:10.1200/JCO.20.00775
- [44] Hurvitz S, Kim SB, Chung WP et al. Trastuzumab deruxtecan vs. trastuzumab emtansine in patients with HER2+ metastatic breast cancer: Results of the randomized phase 3 study DESTINY-Breast03. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2021; 2021: GS3-01*
- [45] Montemurro F, Delaloge S, Barrios CH et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastases: exploratory final analysis of cohort 1 from KAMILLA, a single-arm phase IIIb clinical trial(). *Ann Oncol* 2020; 31: 1350–1358. doi:10.1016/j.annonc.2020.06.020
- [46] clinicaltrials.gov. DS-8201a Versus T-DM1 for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab and Taxane [DESTINY-Breast03]. 2022. Online (Stand: 01.02.2022): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03529110>
- [47] 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. doi:10.1056/NEJMoa1914609
- [48] Liao S, Wang B, Zeng R et al. Recent advances in trophoblast cell-surface antigen 2 targeted therapy for solid tumors. *Preprints* 2020. doi:10.20944/preprints202012.0062.v1