Thieme

Update Mammakarzinom 2018 (Teil 4) – Genomforschung, individualisierte Medizin und Immuntherapien – mitten in einer neuen Ära: Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms

Update Breast Cancer 2018 (Part 4) – Genomics, Individualized Medicine and Immune Therapies – in the Middle of a New Era: Treatment Strategies for Advanced Breast Cancer

OPEN ACCESS

Autoren

Volkmar Müller[1], Achim Wöckel[2], Michael P. Lux[3], Wolfgang Janni[4], Andreas D. Hartkopf[5], Naiba Nabieva[3], Florin-Andrei Taran[5], Peyman Hadji[6], Hans Tesch[7], Johannes Ettl[8], Diana Lüftner[9], Manfred Welslau[10], Erik Belleville[11], Sara Y. Brucker[5], Florian Schütz[12], Peter A. Fasching[3], Tanja N. Fehm[13], Hans-Christian Kolberg[14], Andreas Schneeweiss[12,15], Friedrich Overkamp[16]

Institute

1 Department of Gynecology, Hamburg-Eppendorf University Medical Center, Hamburg
2 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Würzburg
3 Erlangen University Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics, Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN, Friedrich-Alexander University Erlangen-Nuremberg, Erlangen
4 Department of Gynecology and Obstetrics, Ulm University Hospital, Ulm
5 Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tübingen, Tübingen
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 Onkologie Aschaffenburg, Hämatolo-Onkologische Schwerpunktpraxis am Klinikum Aschaffenburg, Aschaffenburg
11 ClinSol GmbH & Co. KG, Würzburg
12 Department of Obstetrics and Gynecology, University of Heidelberg, Heidelberg
13 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Düsseldorf, Düsseldorf
14 Department of Gynecology and Obstetrics, Marienhospital Bottrop, Bottrop
15 National Center for Tumor Diseases, Division Gynecologic Oncology, University Hospital Heidelberg, Heidelberg
16 OncoConsult Hamburg GmbH, Hamburg

Schlüsselwörter
Mammakarzinom, Behandlung, Metastasen, CDK4/6, PD1/PDL1

Key words
breast cancer, treatment, metastases, CDK4/6, PD1/PDL1

eingereicht 9. 8. 2018
akzeptiert 23. 8. 2018

Bibliografie
DOI https://doi.org/10.1055/a-0715-2899
Geburtsh Frauenheilk 2018; 78: 1119–1128 © 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

Neue Therapieentwicklungen zur Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom konzentrieren sich zurzeit sowohl auf die Identifikation von Patientinnen für zielgerichtete Therapieansätze als auch auf die Weiterentwicklung von immuntherapeutischen Ansätzen. Die Datenlage zu den CDK4/6-Inhibitoren konnte vervollständigt werden und ist konsistent in dieser Klasse von Substanzen (Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib). Weitere Signalwege, die untersucht werden, sind der PI3K-und der AKT-Signalweg so-

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

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

wie verschiedene Ansatzpunkte zu deren Hemmung. Für beide Wirkmechanismen liegen auch erste Studienergebnisse vor, die vor Kurzem vorgestellt wurden. Außerdem wachsen die Erkenntnisse zu den PARP-Inhibitoren, für die auch untersucht wird, in welcher Population sie am effektivsten eingesetzt werden können. Dieser Review-Artikel soll die aktuellen Studien zusammenfassen und einen Ausblick der neuesten Entwicklungen geben.

ABSTRACT

New therapeutic developments aimed at treating women with advanced breast cancer currently focus both on identifying patients eligible for targeted therapeutic concepts and on the continuing development of immune therapies. The data on CDK4/6 inhibitors are now complete and consistent in this class of substances (palbociclib, ribociclib and abemaciclib). Further pathways under investigation are PI3K and AKT signalling pathways along with diverse approaches to their inhibition. Initial study results were also presented recently on both mechanisms of action. Insights into the PARP inhibitors, moreover, are increasing; studies in this respect are also examining in which population they can be used most effectively. This review offers a summary of the recent studies and an outline of the latest developments.

Einführung

Das metastasierte Mammakarzinom ist nach wie vor eine Therapiesituation, die eine besonders ungünstige Prognose hat [1]. Für einzelne Subgruppen konnten jedoch in den letzten Jahren Therapien eingeführt werden, die einen deutlichen Effekt auf das Überleben zeigen konnten. So gehört das HER2-positive, metastasierte Mammakarzinom nicht mehr zu den Gruppen mit der schlechtesten Prognose, sondern könnte nun die Gruppe mit der besten Prognose sein [2]. Dies liegt zum einen an der Einführung neuer Anti-HER2-Medikamente [3–5], aber auch eine bessere Patientinnenbetreuung könnte für solche Erfolge verantwortlich sein. Auch bei anderen Subtypen, wie dem hormonrezeptorpositiven HER2-negativen, metastasierten Mammakarzinom sind neue Medikamente wie mTOR- und CDK4/6-Inhibitoren eingeführt worden, die eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens mit sich gebracht haben [6–9]. Die vielversprechendste Einführung einer neuen Substanzklasse beim triple-negativen bzw. *BRCA1/2*-mutierten Mammakarzinom sind die PARP-Inhibitoren, die in mehreren Studien eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens auch im Vergleich mit konventioneller Chemotherapie zeigen konnten [10–13]. Nicht zuletzt sind insbesondere beim metastasierten Mammakarzinom einige Bestrebungen unternommen worden, um die Krankheit besser überwachen zu können. Die Methoden sind hierbei zunehmend mehr in die Richtung molekularer Analysen entwickelt worden, sodass individuelle tumorspezifische Eigenschaften wie Tumormutationen oder die Genexpression auf zirkulierenden Tumorzellen im Blut nachgewiesen werden können [14, 15].

In dieser Übersichtsarbeit sollen neue Aspekte der metastasierten Erkrankung erläutert werden basierend auf den neuesten publizierten Arbeiten sowie Kongressen, die im Jahr 2018 stattgefunden haben. Ein besonderes Augenmerk liegt hierbei auf der Umsetzung der zielgerichteten Therapie, die versucht, die Wirkung auf die Erkrankung zu maximieren und gleichzeitig die Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten, um die Lebensqualität so hoch wie möglich zu halten.

Das fortgeschrittene Mammakarzinom – die HER2-positive Patientin

Das Überleben der metastasierten HER2-positiven Patientinnen ist über die letzten Jahre durch den Einsatz der monoklonalen Antikörper gegen HER2, der Doppelblockade mit Trastuzumab und Pertuzumab und der Therapie mit Antikörper-Toxinkonjugaten (T-DM1) deutlich verbessert worden [3, 5, 16]. Gegenüber einer Docetaxel-/Trastuzumab-basierten Therapie hat die Doppelblockade mit Pertuzumab und Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel zu einer substanziellen Verlängerung des Überlebens um weitere 15,7 Monaten geführt [4, 16].

Ob die Ergänzung von Pertuzumab zu Trastuzumab und einer Chemotherapie außerhalb einer Erstliniensituation einen Vorteil bietet, war bislang unklar. Die PHEREXA-Studie sollte dabei nach einer taxanhaltigen und Trastuzumab-haltigen Erstlinientherapie bei Patientinnen mit metastasiertem, HER2-positivem Mammakarzinom in der zweiten Linie die Ergänzung von Pertuzumab zu einer Kombination aus Trastuzumab und Capecitabin überprüfen [17]. Capecitabin wurde in dem experimentellen Arm mit 1000 mg/m^2 Körperoberfläche gegenüber dem Standardarm mit 1250 mg/m^2 gegeben. Der primäre Endpunkt der Studie war das PFS, sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben und Nebenwirkungen. In der finalen Analyse betrug der PFS-Unterschied 2,8 Monate, Hazard Ratio (HR) = 0,83 (95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,68–1,02) und das Überleben im Unterschied 9,1 Monate, HR = 0,78 (95 %-KI: 0,6–0,98). Somit konnte kein signifikanter PFS-Vorteil, aber ein Signal für das bessere Gesamtüberleben gezeigt werden [17]. Die Studie war allerdings statistisch aufgrund der geringen Fallzahl für das Überleben nicht sicher auswertbar und der Kontrollarm entspricht nicht dem heutigen Standard einer T-DM1-Therapie in der zweiten Linie. Somit sind die Taxane mit Trastuzumab und Pertuzumab weiterhin der Erstlinienstandard. Bei Patientinnen ohne bisherige Doppelblockade mit Trastuzumab und Pertuzumab kann eine solche Behandlung auch in der zweiten Linie erwogen werden. Bislang gibt es keine Daten für eine Pertuzumab-Weiterbehandlung nach einer Progression (treatment beyond progression).

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

Weitere Studien beim fortgeschrittenen, HER2-positiven Mammakarzinom sind im Kapitel „Antikörper-Wirkstoff-Konjugate" beschrieben.

Das fortgeschrittene Mammakarzinom – die triple-negative Patientin

Die Störung der homologen Rekombination (HRD; homologous repair deficiency) ist beim Mammakarzinom von besonderer Bedeutung. HRD kann sowohl als Folge von *BRCA1/2*-Mutationen und Mutationen in anderen, an der homologen Rekombination beteiligten Genen auftreten als auch ohne diese Mutationen und zu unterschiedlichem Tumoransprechen unter Therapie führen [18 – 22]. Mutationen in *BRCA1/2* sind mit einer höheren pCR-Rate nach neoadjuvanter Chemotherapie verbunden [18, 23 – 25], insbesondere bei einer platinhaltigen Chemotherapie [24, 26]. Auch für eine neue Substanzklasse, die PARP-Inhibitoren, wurden Mammakarzinompatientinnen basierend auf einer *BRCA1/2*-Mutation wegen einer hohen Wirksamkeit für eine PARP-Inhibitor-Therapie für die entsprechenden Therapien selektiert. PARP-Inhibitoren inhibieren Enzyme, die an der Einzelstrang-Reparatur der DNA beteiligt sind. In mehreren Studien wurde die Wirksamkeit bei metastasierten Patientinnen mit *BRCA1/2*-Mutationen demonstriert [10 – 13]. Die Frage stellt sich, inwieweit eine Therapie mit PARP-Inhibitoren bei triple-negativer Erkrankung unabhängig von einer *BRCA1/2*-Mutation wirksam ist, nachdem 2 der PARP-Inhibitoren beim Ovarialkarzinom auch ohne eine nachgewiesene Mutation bei platinsensiblen Tumoren zugelassen sind. Dieser Frage ging die Brightness-Studie nach, allerdings nicht beim metastasierten, sondern beim frühen Mammakarzinom. Unabhängig vom *BRCA1/2*-Mutationsstatus wurden triple-negative Patientinnen (TNBC) in diese Studie eingebracht, welche entweder mit Paclitaxel oder mit Paclitaxel + Carboplatin oder mit Paclitaxel + Carboplatin + Veliparib behandelt wurden. In allen 3 Armen war diese Therapie gefolgt von Doxorubicin und Cyclophosphamid [27]. Während die initiale Auswertung zeigte, dass die Hinzunahme von Carboplatin zu Paclitaxel die pCR-Rate erhöhte, brachte die Hinzunahme von Veliparib keine weitere Steigerung der pCR [27]. In einer weiteren Analyse wurde kürzlich der Zusammenhang zwischen HRD und der Wirksamkeit der Therapien in dieser Studie untersucht [28]. Es wurden höhere pCR-Raten bei Patientinnen mit HRD in allen 3 Therapiearmen beobachtet. Allerdings hatten Patientinnen, die Carboplatin erhalten haben, höhere pCR-Raten sowohl in den HRD-positiven als auch in den HRD-negativen Subgruppen. Die Therapie mit Doxorubicin und Cyclophosphamid bei allen Patientinnen könnte eine Erklärung für die fehlende Korrelation zwischen HRD-Status und den Randomisationsarmen sein [28]. Es könnte aber auch sein, dass die spezifischen Tests, die eine HRD anzeigen, für eine Therapie mit PARP-Inhibitoren nicht ausreichen. Während es genetische Marker gibt, die spezifisch mit einem triple-negativen Mammakarzinom assoziiert sind [29 – 34], müssen diese Marker nicht zwingend mit einer HRD assoziiert sein und umgekehrt muss ein Tumor mit einer HRD nicht zwingend triple-negativ sein. Neue Tests für eine HRD, die z. B. Whole-Genome-Sequenzierung nutzen, könnten umfassende Antworten auf diese Fragen bieten [35].

In einer weiteren Studie, die sich wiederum auf *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen fokussierte, wurde Talazoparib als Monotherapie neoadjuvant eingesetzt [36]. In die Studie wurden insgesamt 20 Patientinnen mit *BRCA1/2*-Mutation eingeschlossen (17 Patientinnen mit TNBC und 3 mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom). Talazoparib führte bei 59 % der 17 ausgewerteten Patientinnen zu einer pCR [36]. Die Hämatotoxizität wurde als typische Nebenwirkung beschrieben, welche bei mehr als der Hälfte der Patienten zu einer Dosisreduktion führte. Trotzdem erscheint die Möglichkeit einer chemotherapiefreien Behandlung äußerst interessant für diese spezifische Patientengruppe zu sein.

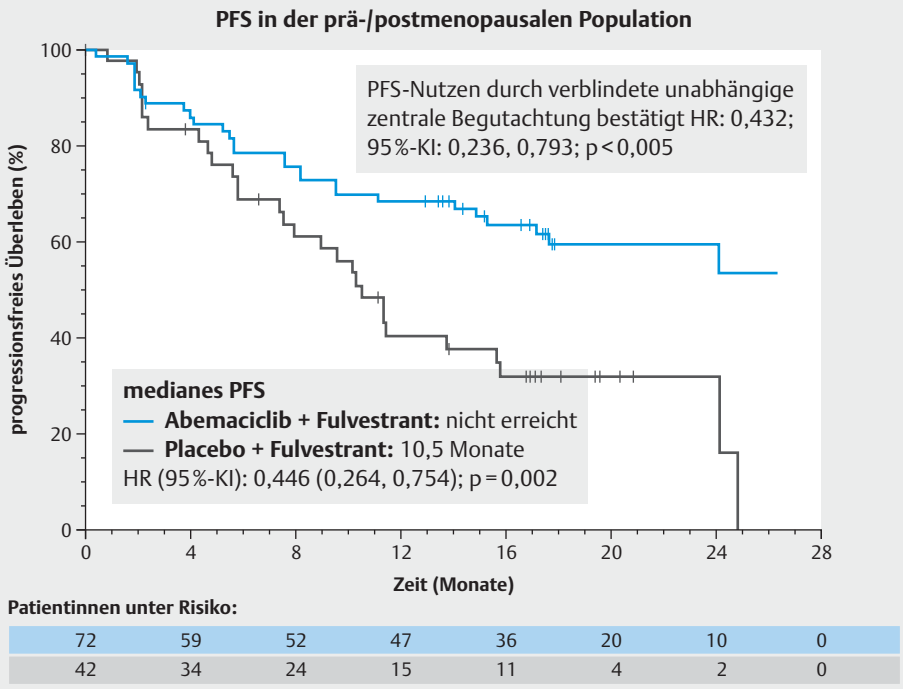
Die Zulassung der PARP-Inhibitoren beim *BRCA1/2*-mutierten, metastasierten Mammakarzinom wird in Europa in Kürze erwartet, sodass sich für diese Patientinnen eine neue Therapieoption eröffnet. Inwieweit sich diese Therapie für andere Tumoren nutzen lässt, die entweder eine Keimbahnmutation in einem der anderen Gene haben, welche in homologe Rekombination involviert sind [37], oder bei welchen eine andere Art von HRD nachgewiesen wurde, bleibt abzuwarten.

Das fortgeschrittene Mammakarzinom – die HER2-negative, hormonrezeptorpositive Patientin

CDK4/6-Inhibitoren regulieren die G1/S-Phasen-Transition des Zellzyklus, welche die Zellen durchlaufen müssen, um sich zu teilen. Zu den oralen CDK4/6-Inhibitoren Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib existieren ausgedehnte Studienprogramme mit laufenden oder abgeschlossenen Studien zur Verbesserung der Wirksamkeit der endokrinen Therapie beim hormonrezeptorpositiven/HER2-negativen Mammakarzinom [6, 7]. Alle 3 CDK4/6-Inhibitoren haben in prospektiv randomisierten Phase-III-Studien gezeigt, dass das progressionsfreie Überleben durch die Kombinationstherapie im Vergleich zur alleinigen endokrinen Therapie nahezu verdoppelt werden kann. Die relative Wirkungsverbesserung konnte sowohl in der Erstlinientherapie als auch in folgenden Therapielinien demonstriert werden. Die höhere Wirksamkeit bestätigte sich sowohl bei jungen prämenopausalen als auch bei postmenopausalen Patientinnen, sowie bei Patientinnen mit viszeralen wie auch rein ossären Fernmetastasen. Die Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie (AGO), die jährlich aktualisierte Therapieempfehlungen für die Behandlung des Mammakarzinoms erstellt, empfiehlt deshalb die Kombinationstherapie mit CDK4/6-Inhibitoren mit dem höchsten Empfehlungsgrad [38].

Die bessere Wirksamkeit des CDK4/6-Inhibitors Abemaciclib mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant plus Placebo bezüglich des progressionsfreien Überlebens war schon in der Vergangenheit präsentiert worden (16,4 vs. 9,3 Monate; HR 0,553; 95 %-KI: 0,449, 0,681; $p < 0{,}0000001$) [39]. Jetzt ist eine Analyse der prä- und perimenopausalen Patientinnen präsentiert worden [40]. In die Monarch-2-Studie konnten Patientinnen, die aufgrund ihrer Metastasierung noch keine Chemotherapie erhalten hatten und entweder unter der ersten endokrinen Therapie im metastasierten Setting, innerhalb von 12 Monaten nach oder unter adjuvan-

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



▶ **Abb. 1** Progressionsfreies Überleben von prä- und perimenopausalen Patientinnen in der Monarch-2-Studie (nach [40]).

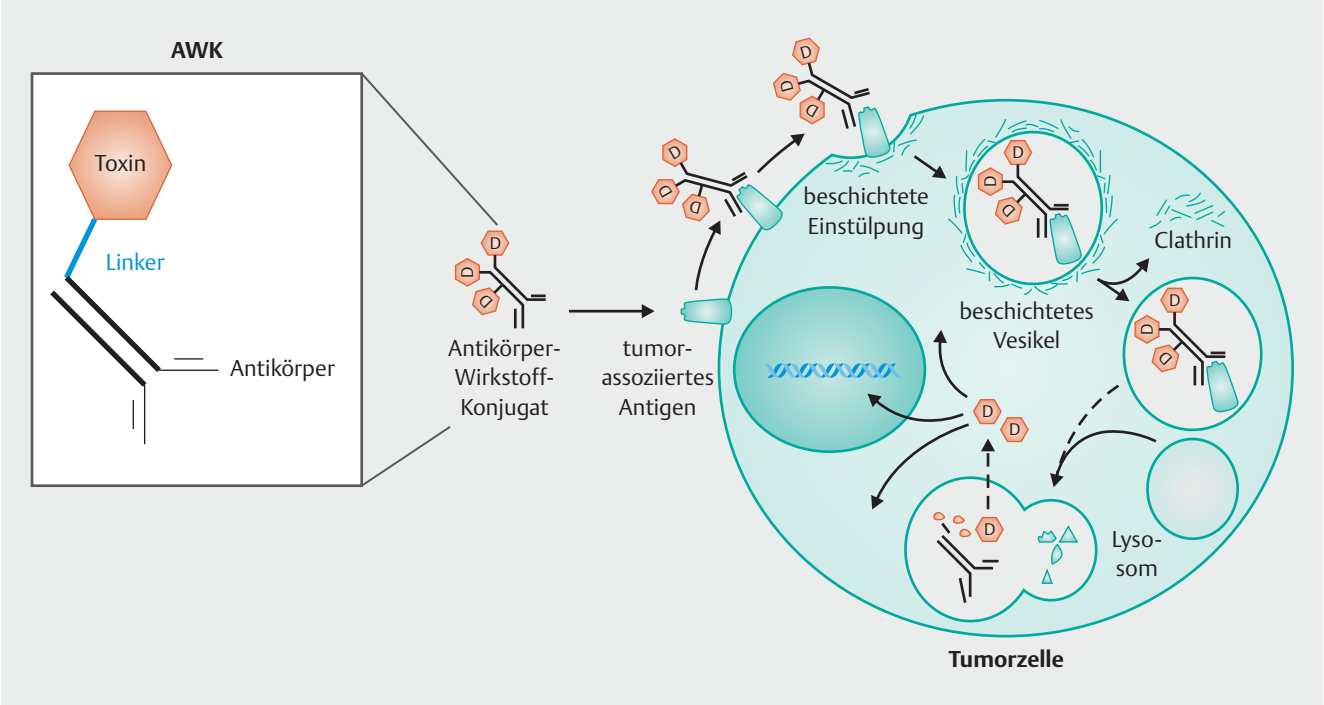
ter endokriner Therapie einen Progress hatten, eingeschlossen werden. Die Patientinnen erhielten nach Zulassung 500 mg Fulvestrant und 2-mal täglich 150 mg Abemaciclib oder Placebo, prämenopausale Patientinnen zusätzlich ein GnRH-Analogon. Primärer Endpunkt der Studie war das krankheitsfreie Überleben, beurteilt durch den Prüfer [39]. Da von den Studiendesignern aufgrund der bekannten Wirksamkeit von CDK4/6-Inhibitoren auch die Wirksamkeit von Abemaciclib antizipiert worden war, wurden die Patientinnen 2 : 1 in die Studie randomisiert. Insgesamt waren 114 der teilnehmenden Patientinnen prämenopausal. Das mediane Überleben der Patientinnen im Placeboarm betrug 10,5 Monate, für den Therapiearm wurde noch kein Studienendpunkt erreicht, was bedeutet, dass das progressionsfreie Überleben über dem von den Studiendesignern vermuteten Zeitraum lag (HR, 0,446; 95 %-KI: 0,264–0,754; p = 0,002). Wie auch in der Analyse der gesamten Studiengruppe waren die häufigsten Nebenwirkungen Durchfall (Therapiegruppe 87,3 vs. 23,8 % Placebogruppe), Neutropenie (59,2 vs. 7,1 %) und Leukopenie (43,7 vs. 4,8 %) [40]. Die Studie bestätigt die Ergebnisse der Monaleesa-7-Studie, die bereits die Wirksamkeit der CDK4/6-Inhibitoren unabhängig vom Alter von Patientinnen belegte [41] (▶ **Abb. 1**).

Durch die Gabe von Abemaciclib plus Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant alleine konnte das progressionsfreie Überleben bei prä- und perimenopausalen Frauen deutlich verlängert werden [40].

Auch die Ergebnisse der Monaleesa-3-Studie bewiesen die Wirksamkeit von CDK4/6-Inhibitoren [42]. In diese Studie wurden postmenopausale Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem, HER2-negativem Brustkrebs, die nicht mehr als eine endokrine Therapie im metastasierten Setting erhalten hatten, eingeschlossen. Die Teilnehmerinnen erhielten entweder 600 mg Ribociclib (3 Wochen Therapie/1 Woche Pause) mit Fulvestrant oder Fulvestrant mit Placebo. In dieser Studie wurden die Patientinnen ebenfalls 2 : 1 in den Therapiearm randomisiert. Der Endpunkt der Studie wurde in der Therapie-Subgruppe der Patientinnen, die noch keine endokrine Therapie im metastasierten Setting hatten, nicht erreicht (im Vergleich zu 18,3 Monaten bei den Patientinnen, die die Standardtherapie mit Fulvestrant alleine erhielten) [42]. In der Gruppe, die bereits eine Therapie hatten, war das mediane progressionsfreie Überleben mit 14,6 Monaten im Vergleich zu 9,1 Monaten immer noch signifikant länger. Beschriebene unerwünschte Wirkungen waren auch hier Grad-3/4-Neutropenie (53,4 vs. 0 %), ALT- und AST-Anstieg (6,6 vs. 1,9 % bzw. 4,8 vs. 1,2 %) oder eine Verlängerung der QTcF-Zeit über 480 ms im EKG (5,6 vs. 2,5 %) [42]. Die Monaleesa-3-Studie ergänzt damit die klinischen Daten zur Wirksamkeit von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant, gibt die Evidenzbasis für den Einsatz dieser Kombination sowohl in der Erst- als auch Zweitlinie mit auf den Weg und vergrößert damit die Flexibilität des klinischen Handelns.

Interessante, neue Daten wurden zu molekularen Profilen bei Progression unter CDK4/6-Inhibitor-Therapie veröffentlicht. Turner et al. zeigten eine Analyse aus der bekannten Paloma-3-Studie (Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant-Monotherapie) zu Resistenzmutationen auf der Grundlage zirkulierender DNA im Blut [43]. Dazu wurde das Blut von 193 Patientinnen untersucht, bei denen vor und nach der Therapie CDK4/6-assoziierte Gene untersucht wurden. Während keine *RB1*-Mutation zu Beginn der Therapie festgestellt wurde, lag eine solche bei 4,8 % der Patientinnen

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



▶ **Abb. 2** Schematische Darstellung eines Antikörper-Wirkstoff-Konjugats (Antibody Drug Conjugate).

nach Palbociclib vor, und bei keiner der Patientinnen, die alleine mit Fulvestrant behandelt worden waren. *PIK3CA*- und *ESR1*-Mutationen traten häufiger unter beiden Therapien auf und könnten Treibermutationen für eine Therapieresistenz sein [43].

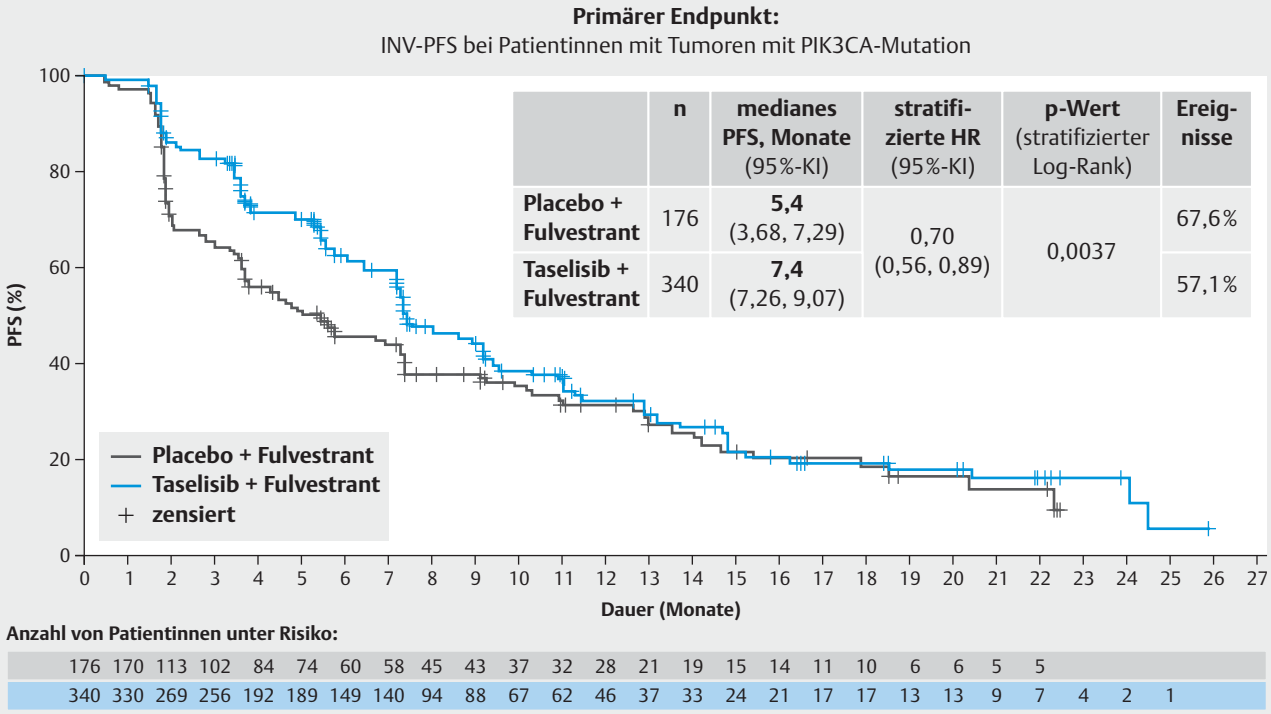
Das fortgeschrittene Mammakarzinom – Antikörper-Wirkstoff-Konjugate

Immuntoxine bzw. Antikörper-Wirkstoff-Konjugate sind hochkomplexe Moleküle, deren grundsätzliche Struktur der des bereits etablierten T-DM1 ähnelt: Ein monoklonaler Antikörper wird über einen Linker mit einer zytotoxischen Substanz gekoppelt. Eine Darstellung eines solchen Moleküls zeigt ▶ **Abb. 2**. Daten zu 3 neuen, vielversprechenden Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten wurden kürzlich vorgestellt.

Bardia et al. untersuchten Sacituzumab-Govitecan beim metastasierten hormonrezeptorpositiven/HER2-negativen Mammakarzinom, das unter mindestens einer oder mehreren Vortherapien resistent und progredient war (NCT01631552) [44]. Das Konjugat besteht aus SN-38, dem aktiven Metaboliten des Zytostatikums Irinotecan, konjugiert mit einem humanisierten monoklonalen Antikörper gegen Trop-2 (Trophoblasten-Antigen-2). Die Patientinnen erhielten an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus bis zur Progression oder inakzeptablen Toxizität Sacituzumab-Govitecan in einer Dosis von 10 mg/kg [44]. 54 Patientinnen, Durchschnittsalter 54 Jahre, wurden zwischen Februar 2015 und Juni 2017 behandelt. Die meisten Patientinnen hatten mindestens 2 Vorbehandlungen mit Antihormontherapien, CDK4/6-Inhibitoren und/oder Zytostatika. 16 Patientinnen waren bis zum 31.12.2017 verstorben, 27 in der Langzeitbeobachtung und 11 unter Behandlung. Die mediane Anzahl der Applikationen betrug 11. Die Therapie wurde im Allgemeinen gut vertragen, behandlungsbedingte Todesfälle waren nicht zu verzeichnen. Toxizitäten Grad ≥ 3 und ≥ 10 % betrafen die Neutropenie und Leukopenie. Es gab jeweils einen Fall von Grad ≥ 3 Diarrhö und febriler Neutropenie. Die Gesamtansprechrate (ORR) betrug 31 % (17 partielle Remissionen) und die klinische Nutzenrate (partielle Remission + stabile Erkrankung > 6 Monate) lag bei 48 %. Bei Patientinnen, die CDK4/6-Inhibitoren erhielten, lag die ORR bei 24 % (9 partielle Remission von 37 Patientinnen) [44]. Die Entwicklung von Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten scheint vielversprechend in der Krebstherapie zu sein. Insbesondere bei HER2-positiven Mammakarzinomen können Wirkstoffe mit Trastuzumab kombiniert werden.

Ein neues solches Konjugat ist SYD985, bei dem Trastuzumab mit Duocarmazine konjugiert wurde. Saura et al. haben kürzlich erste Effektivitätsdaten bei stark vorbehandelten Patientinnen zeigen können [45]. Der Dosiseskalationsteil der Phase-I-Studie war zuvor abgeschlossen, sodass aktuell vorläufige Wirksamkeitsdaten der Brustkrebs-Erweiterungskohorten und Sicherheitsdaten vorgestellt wurden. Die Patientinnen wurden alle 3 Wochen mit 1,2 mg/kg Körpergewicht SYD985 i. v. bis zum Fortschritt der Krankheit oder inakzeptabler Toxizität behandelt. Tumorevaluationsscans wurden alle 6 Wochen durchgeführt. HER2 durfte hoch oder niedrig exprimiert sein, die Patientinnen mussten mit 3 oder mehr anti-HER2-gerichteten Therapien vorbehandelt sein, bei der Mehrzahl inkl. Trastuzumab-Emtansin. 99 Patientinnen wurden eingeschlossen. SYD985 zeigte eine ORR von 33 % und ein mittleres PFS von 9,4 Monaten. Zum Zeitpunkt des Datenbankschlusses erhielten 8 Patientinnen (16 %) SYD985 über 1 Jahr und 5 Pa-

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



	n	medianes PFS, Monate (95%-KI)	stratifizierte HR (95%-KI)	p-Wert (stratifizierter Log-Rank)	Ereignisse
Placebo + Fulvestrant	176	**5,4** (3,68, 7,29)	0,70 (0,56, 0,89)	0,0037	67,6%
Taselisib + Fulvestrant	340	**7,4** (7,26, 9,07)			57,1%

Anzahl von Patientinnen unter Risiko:

176	170	113	102	84	74	60	58	45	43	37	32	28	21	19	15	14	11	10	6	6	5	5				
340	330	269	256	192	189	149	140	94	88	67	62	46	37	33	24	21	17	17	13	13	9	7	4	2	1	

PFS war definiert als Zeit ab Randomisierung bis zur ersten Tumorprogression, beurteilt durch den Prüfarzt anhand von RECIST V1.1, oder bis zum Tod jeglicher Ursache.
RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors *(Kriterien für die Beurteilung des Ansprechens bei soliden Tumoren)*

▶ **Abb. 3** Progressionsfreies Überleben in der SANDPIPER-Studie bei Patientinnen mit einer *PIK3CA*-Mutation (nach [51]).

tientinnen (10%) weiterhin eine Behandlung. Die Wirksamkeit wurde auch bei stark vorbehandelten Patientinnen mit niedriger HER2-Expression nachgewiesen, einschließlich hormonrezeptorpositivem (n = 32) und triple-negativem Brustkrebs (n = 17). Das Sicherheitsprofil war akzeptabel, es wurden überwiegend Nebenwirkungen von Grad 1 und Grad 2 beobachtet, am häufigsten Müdigkeit, trockene Augen und erhöhte Tränensekretion. Zu den am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Grade 3/4 zählten die Neutropenie (6%) und Konjunktivitis (4%).

Zusätzlich gibt es weitere Daten zu einem mit Trastuzumab gekoppelten Wirkstoff. Iwata et al. präsentierten eine multizentrische, offene Phase-II-Studie mit Trastuzumab-Deruxtecan (DS-8201a), in der u. a. Patientinnen mit HER2-positivem, aber auch HER2 nicht überexprimierendem metastasiertem Mammakarzinom therapiert wurden, die zuvor mit T-DM1 behandelt worden waren und darunter refraktär wurden [46]. DS-8201a ist ein HER2-gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat mit einem humanisierten HER2-Antikörper, der an einen Topoisomerase-I-Inhibitor (Deruxtecan) mit einem hohen Wirkstoff-Antikörper-Verhältnis von 7 zu 8 gebunden ist. Daten der Phase-I-Studie waren bereits beim SABCS präsentiert worden und hatten ein kontrollierbares Sicherheitsprofil sowie eine vielversprechende Antitumoraktivität gezeigt [47]. In der vorgestellten Studie [46] hatten Patientinnen mit einer HER2-Überexpression eine Ansprechrate von 64,2% und solche ohne eine HER2-Überexpression immerhin eine Ansprechrate von 38,5% [46].

Das fortgeschrittene Mammakarzinom – der PI3K/AKT-Pathway

Der PI3-Kinase/AKT/mTOR-Signalweg spielt eine wichtige Rolle in der malignen Wachstumsregulation von Mammakarzinomen und stellt somit auch einen Ansatzpunkt für therapeutische Interventionen dar [48]. Mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus steht bereits seit Längerem eine zugelassene Substanz in diesem Kontext zur Verfügung. Eine Reihe von neuen Substanzen, die in diesem Signalweg ansetzen, befindet sich in der klinischen Entwicklung [49, 50].

Baselga et al. stellten kürzlich die Ergebnisse der SANDPIPER-Studie bei hormonrezeptorpositiven, HER2-negativen, metastasierten Patientinnen vor, die den PI3K-Inhibitor Taselisib (GDC-0032) oder Placebo jeweils in Kombination mit Fulvestrant erhielten [51]. Zwar hat die Studie ihren primären Endpunkt einer signifikanten Verbesserung der PFS von 5,4 auf 7,4 Monate bei Patientinnen mit einer aktivierenden Mutation im PI3K-Signalweg erreicht (HR 0,7) (▶ **Abb. 3**), aber angesichts des eher moderaten Vorteils und der deutlich erhöhten Rate an Nebenwirkungen (Diarrhö, Hyperglykämie, Hautausschlag) wurden die Ergebnisse

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

eher verhalten aufgenommen. Eine weitere klinische Entwicklung der Substanz erscheint fraglich [51].

Ein anderer therapeutischer Ansatzpunkt im PI3-Kinase/AKT/mTOR-Signalweg ist die Hemmung der AKT-Kinase. Neue AKT-Inhibitoren werden im Rahmen klinischer Phase-I- und Phase-II-Studien bereits zur Therapie fortgeschrittener Karzinomerkrankungen untersucht. In 2 Vorträgen auf dem ASCO im Juni 2018 wurden vielversprechende Substanzen vorgestellt. Schmid et al. stellten Ergebnisse der Phase-II-Studie PAKT mit AZD5363 (Capivasertib), einem hoch-selektiven oralen AKT-Inhibitor, in Kombination mit Paclitaxel bei 140 Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom vor [52]. Während in der Gruppe ohne Alteration im PI3-Kinase/AKT/mTOR-Signalweg das mediane Gesamtüberleben mit Paclitaxel plus AZD5363 16,6 Monate vs. 13,2 Monate für Paclitaxel mono betrug (HR 0,84), war der Unterschied in der Gruppe mit Alteration im PI3-Kinase/AKTmTOR-Signalweg deutlich größer: In der Gruppe mit AKT-Inihibitor war der Median noch nicht erreicht und die HR betrug 0,37. Trotz der kleinen Fallzahl von insgesamt nur 28 Patientinnen in dieser Gruppe mit Alteration passt das Ergebnis zu einer weiteren Studie: In der Lotus-Studie wurde der orale AKT-Inhibitor Ipatasertib in Kombination mit Paclitaxel bei 124 Patientinnen randomisiert untersucht. Erste Ergebnisse wurden bereits publiziert [53] und nun wurde eine aktualisierte Analyse vorgestellt [54]. Bei Patientinnen mit einer Alteration im PI3-Kinase/AKT/mTOR-Signalweg zeigte sich auch hier ein größerer Vorteil für den Einsatz des AKT-Inhibitors: Das PFS konnte von 4,9 auf 9,0 Monate verlängert werden (HR 0,44), während in der Gesamtgruppe nur ein Unterschied von 4,9 vs. 6,2 Monaten beobachtet wurde (HR 0,6). Auch für das Gesamtüberleben wurde ein Trend zu einer Verbesserung beobachtet. Die finale Analyse im Hinblick auf das Gesamtüberleben wird 2019 erwartet. Die Ergebnisse der Studie Lotus bilden eine gute Rationale für die aktuell mit Ipatasertib laufende Phase-III-Studie IPATunity130 (NCT03337724). Insgesamt dürften somit vor allem die AKT-Inhibitoren in der Zukunft einen klinischen Stellenwert für die Inhibition des PI3-Kinase/AKT/mTOR-Signalweges erlangen.

Die Liquid Biopsy

In den letzten Jahren erzielte der Nachweis zirkulierender Tumorzellen (CTCs) bzw. Tumor-DNA (cfDNA) im Blut – auch Liquid Biopsy genannt – große Aufmerksamkeit. Während CTCs noch als intakte Zelle isoliert und kultiviert werden können, stammt die cfDNA von apoptotischen Tumorzellen. Die Liquid Biopsy ist mittlerweile gut standardisiert. Der Nachweis von CTCs erfolgt über immuno-magnetische Beads, Zentrifugation im Dichtegradienten oder Größenfilter. Darüber hinaus steht das von der FDA zugelassene automatisierte CTC-Detektionsverfahren Cell Search™ zur Verfügung. Die Detektion von cfDNA gelingt über Massenspektrometrie, digitale Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und Next Generation Sequencing (NGS). Hierdurch werden sowohl Punktmutationen (Single Nucleotide Variants) als auch Insertionen/Deletionen (Indels), Fusionsgene und Genamplifikationen (Copy Number Variations) erkannt [55 – 57].

Ein wesentlicher Vorteil der Liquid Biopsy ist, dass sie jederzeit mit einem geringen Komplikationsrisiko für die Patientin wiederholt werden kann. Dies erlaubt eine Echtzeiterfassung der sich verändernden Tumorbiologie (real-time biopsy) unter einer z. B. laufenden Chemotherapie. Im Gegensatz zur klassischen Tumorbiopsie bilden Liquid Biopsies darüber hinaus nicht nur einen kleinen Ausschnitt der in der Regel sehr heterogenen Tumorerkrankung bzw. einer Metastase ab, sondern repräsentieren eher einen Querschnitt der Tumorbiologie der aktuell aktivsten Tumoranteile bzw. aller Metastasen. Aus diesem Grund könnte die Reevaluierung von prädiktiven Markern (z. B. der Östrogen- und Progesteronrezeptoren und von HER2 mittels CTCs oder cfDNA) eine wichtige Rolle spielen. Das große Potenzial der Liquid Biopsy zur Reevaluierung therapierelevanter Marker zeigte sich kürzlich in der Studie von Vidula et al. [58]. Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, die eine an die genomischen Alterationen adaptierte Therapie erhielten, hatten in einer vergleichenden Analyse nur dann ein signifikant besseres Überleben als unter Standardtherapie, wenn die genomische Analyse an cfDNA und nicht am Tumorgewebe erfolgte. Als Hinweis auf eine genomische Evolution des Mammakarzinoms fanden sich die Mutationen häufiger in der cfDNA als im Tumorgewebe [59]. Es konnte auch gezeigt werden, dass über cfDNA detektierte Mutationen im Ras-Raf-Erk-(MAPK)-Stoffwechselweg die stärksten unabhängigen Prognosefaktoren waren für die Zeit bis zum Progress.

Zur prognostischen Bedeutung der Liquid Biopsy liegen beim Mammakarzinom vor allem Daten zu den CTCs vor [56, 60 – 64]. So ist der Nachweis von einer CTC mittels Cell Search™ mit einem schlechteren Krankheitsverlauf assoziiert. Im Falle eines CTC-Nachweises 5 Jahre nach der adjuvanten Chemotherapie ist dies mit einem signifikant erhöhten Risiko für ein Spätrezidiv assoziiert [65]. Mögliche klinische Konsequenzen könnten in einer erweiterten endokrinen Therapie liegen. Beim metastasierten Mammakarzinom ist der Nachweis von 5 oder mehr Tumorzellen unabhängig vom molekularen Subtyp mit einem signifikant verkürzten progressionsfreien Überleben (PFS) und Gesamtüberleben verbunden [66]. Weisen metastasierte Mammakarzinompatientinnen eine CTC-Persistenz unter einer laufenden Therapie auf, so ist der weitere klinische Verlauf ungünstig. Darüber hinaus reflektiert die Dynamik der CTC-Zahl viel früher, d. h. bereits nach 1 Monat, das Therapieansprechen im Vergleich zur Bildgebung, die meist erst nach 3 Monaten eine valide Aussage erlaubt [60].

Zusammenfassend werden Liquid Biopsies derzeit zur Prognoseabschätzung, zur Prädiktion von Therapieansprechen und zum Therapiemonitoring im Rahmen von klinischen Studien evaluiert. Basierend auf der aktuellen Datenlage ist davon auszugehen, dass sowohl CTCs als auch cfDNA dazu dienen könnten, Systemtherapien zu personalisieren. Als Prognosefaktor ist der Nachweis von CTCs bereits jetzt in den AGO-Empfehlungen als klinisch valider Marker aufgenommen [38].

Ausblick

Beim metastasierten Mammakarzinom sind eine Fülle von Fortschritten erzielt worden, die vielversprechend sind, das progressionsfreie Überleben oder sogar das Gesamtüberleben zu verbessern. Nichtsdestotrotz muss bei den allermeisten Patientinnen von einer nicht heilbaren Erkrankung ausgegangen werden, die einen chronischen Krankheitsverlauf hat. Vor dem Hintergrund sind die Lebensqualität und die individuelle Planung der Therapie-

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

sequenzen von besonderer Bedeutung. Hierbei könnten Netzwerke und Real-World-Register helfen, welche die Therapie und die Patientenbetreuung verbessern [67 – 74]. Erst kürzlich konnte gezeigt werden, dass eine intensive Kommunikationsgrundlage zwischen Patient und Arzt einen positiven Verlauf auf die Krankheit haben kann [75]. Deswegen sind bei der Weiterentwicklung der Therapien nicht nur die Medikation und die Nebenwirkungen, sondern auch die Kommunikation und Information für die Patientin ein besonderer Fokus, der weiterentwickelt werden muss.

Danksagung

Diese Arbeit entstand teilweise in Folge von Förderungen der Firma Hexal und des PRAEGNANT-Netzwerks, die keinen Anteil bei der Verfassung dieses Manuskriptes hatten. Für den Inhalt des Manuskriptes sind alleine die Autoren verantwortlich.

Interessenkonflikt

A. D. H. hat Honorare von AstraZeneca, Genomic Health, Roche, Novartis, Celgene und Pfizer erhalten. N. N. hat Beraterhonorare von Janssen-Cilag und Reisekostenerstattung von Novartis erhalten. F. O. hat Sprecher- und Beraterhonorare von Amgen, Celgene, TEVA, AstraZeneca, Novartis, Roche und MSD erhalten. F.-A. T. hat Honorare von AstraZeneca, Genomic Health und Novartis erhalten. H.-C. K. hat Honorare von Carl Zeiss meditec, TEVA, Theraclion, Novartis, Amgen, AstraZeneca, Pfizer, Janssen-Cilag, GSK, LIV Pharma, Roche und Genomic Health erhalten. P. H. hat Honorare, uneingeschränkte Forschungszuwendungen und Forschungsgelder 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 Forschungsarbeiten für Novartis durch. H. T. hat Honorare von Novartis, Roche, Celgene, TEVA, Pfizer und Reisekostenerstattung von Roche, Celgene und Pfizer erhalten. J. E. hat Honorare von Roche, Celgene, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, TEVA und Reisekostenerstattung von Celgene, Pfizer, TEVA und Pierre Fabre erhalten. M. P. L. hat in Beratungsausschüssen für AstraZeneca, MSD, Novartis, Pfizer, Genomic Health und Roche teilgenommen und Vortragshonorare von MSD, Lilly, Roche, Novartis, Pfizer, Genomic Health, AstraZeneca, medac und Eisai 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 und Hexal für Beratertätigkeiten und Aktivitäten im Rahmen des Managements klinischer Studien 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. J. hat Honorare und Forschungsgelder von Novartis, Roche, Pfizer, Lilly, AstraZeneca, Chugai, Sanofi, Daiichi Sankyo und Tesaro erhalten. F. S. hat in Beratungsausschüssen für Novartis, Lilly, Amgen und Roche teilgenommen und Vortragshonorare von Roche, AstraZeneca, MSD, Novartis und Pfizer erhalten. A. W. hat in Beratungsausschüssen für Novartis, Amgen, Pfizer, Roche, Tesaro, Eisai teilgenommen und Vortragshonorare von Novartis, Pfizer, Aurikamed, Roche, Celgene erhalten. D. L. hat Honorare von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Lilly, Loreal, MSD, Novartis, Pfizer, Tesaro erhalten. M. W. hat Sprecherhonorare und Beraterhonorare von Novartis, Amgen, Celgene, Roche, Genentech, AstraZeneca und Pfizer erhalten. S. Y. B. hat Honorare von Pfizer und Novartis erhalten. T. N. F. hat in Beratungsausschüssen für Amgen, Daiichi Sankyo, Novartis, Pfizer und Roche teilgenommen und Vortragshonorare von Celgene, Roche, Novartis und Pfizer erhalten.

Literatur

[1] Schneeweiss A, Lux MP, Janni W et al. Update Breast Cancer 2018 (Part 2) – Advanced Breast Cancer, Quality of Life and Prevention. Geburtsh Frauenheilk 2018; 78: 246–259

[2] Taran FA, Fasching PA, Volz B et al. Overall survival of metastatic breast cancer patients – data from the PRAEGNANT breast cancer registry. Cancer Res 2018; 78

[3] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001; 344: 783–792

[4] 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

[5] Verma S, Miles D, Gianni L et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2012; 367: 1783–1791

[6] Finn RS, Aleshin A, Slamon DJ. Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers. Breast Cancer Res 2016; 18: 17

[7] O'Leary B, Finn RS, Turner NC. Treating cancer with selective CDK4/6 inhibitors. Nat Rev Clin Oncol 2016; 13: 417–430

[8] Baselga J, Campone M, Piccart M et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2012; 366: 520–529

[9] Tesch H, Stoetzer O, Decker T et al. Efficacy and safety of everolimus plus exemestane in postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative locally advanced or metastatic breast cancer: Results of the single-arm, phase IIIB 4EVER trial. Int J Cancer 2018. doi:10.1002/ijc.31738

[10] 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

[11] Litton J, Rugo HS, Ettl J et al. EMBRACA: A phase 3 trial comparing talazoparib, an oral PARP inhibitor, to physician's choice of therapy in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation [abstract]. In: Proceedings of the 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2017 Dec 5–9; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR. Cancer Res 2018; 78: Abstr. GS6–07

[12] Telli ML, Turner NC, Mailliez A et al. ABRAZO: Exposure-efficacy and -safety analyses of breast cancer patients with germline BRCA1/2 mutations receiving talazoparib in a phase 2 open-label trial [abstract]. In: Proceedings of the 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2017 Dec 5–9; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR. Cancer Res 2018; 78: Abstr. P1-14-03

[13] 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

[14] Polasik A, Tzschaschel M, Schochter F et al. Circulating Tumour Cells, Circulating Tumour DNA and Circulating MicroRNA in Metastatic Breast Carcinoma – What is the Role of Liquid Biopsy in Breast Cancer? Geburtsh Frauenheilk 2017; 77: 1291–1298

[15] Normanno N, Cervantes A, Ciardiello F et al. The liquid biopsy in the management of colorectal cancer patients: Current applications and future scenarios. Cancer Treat Rev 2018; 70: 1–8

[16] 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

[17] Urruticoechea A, Rizwanullah M, Im SA et al. Final overall survival (OS) analysis of PHEREXA: A randomized phase III trial of trastuzumab (H) + capecitabine (X) ± pertuzumab (P) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) who experienced disease progression during or after H-based therapy. J Clin Oncol 2018; 36 (Suppl.): Abstr. 1013

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

[18] von Minckwitz G, Timms K, Untch M et al. Homologous repair deficiency (HRD) as measure to predict the effect of carboplatin on survival in the neoadjuvant phase II trial GeparSixto in triple-negative early breast cancer. Cancer Res 2017; 77: P1-09-02

[19] Guo W, Lin L, He X et al. Biomarkers of DNA Repair and Related Pathways: Significance of Treatment in Triple-Negative Breast Cancer. Crit Rev Oncog 2017; 22: 427–437

[20] Zhao EY, Shen Y, Pleasance E et al. Homologous Recombination Deficiency and Platinum-Based Therapy Outcomes in Advanced Breast Cancer. Clin Cancer Res 2017; 23: 7521–7530

[21] Telli ML, Hellyer J, Audeh W et al. Homologous recombination deficiency (HRD) status predicts response to standard neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative or BRCA1/2 mutation-associated breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2018; 168: 625–630

[22] Tutt A, Tovey H, Cheang MCU et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. Nat Med 2018; 24: 628–637

[23] Fasching PA, Loibl S, Hu C et al. BRCA1/2 Mutations and Bevacizumab in the Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer: Response and Prognosis Results in Patients With Triple-Negative Breast Cancer From the GeparQuinto Study. J Clin Oncol 2018; 36: 2281–2287

[24] Hahnen E, Lederer B, Hauke J et al. Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast Cancer: Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2017; 3: 1378–1385

[25] Wunderle M, Gass P, Haberle L et al. BRCA mutations and their influence on pathological complete response and prognosis in a clinical cohort of neoadjuvantly treated breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2018; 171: 85–94

[26] Byrski T, Gronwald J, Huzarski T et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 2010; 28: 375–379

[27] Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018; 19: 497–509

[28] Telli ML, Metzger O, Timms K et al. Evaluation of homologous recombination deficiency (HRD) status with pathological response to carboplatin ± veliparib in BrighTNess, a randomized phase 3 study in early stage TNBC. J Clin Oncol 2018; 36 (Suppl.): Abstr. 519

[29] 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

[30] Haberle L, Hein A, Rubner M et al. Predicting Triple-Negative Breast Cancer Subtype Using Multiple Single Nucleotide Polymorphisms for Breast Cancer Risk and Several Variable Selection Methods. Geburtsh Frauenheilk 2017; 77: 667–678

[31] 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

[32] 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

[33] 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

[34] Wunderle M, Olmes G, Nabieva N et al. Risk, Prediction and Prevention of Hereditary Breast Cancer – Large-Scale Genomic Studies in Times of Big and Smart Data. Geburtsh Frauenheilk 2018; 78: 481–492

[35] Davies H, Glodzik D, Morganella S et al. HRDetect is a predictor of BRCA1 and BRCA2 deficiency based on mutational signatures. Nat Med 2017; 23: 517–525

[36] Litton JK, Scoggins M, Hess KR et al. Neoadjuvant talazoparib (TALA) for operable breast cancer patients with a BRCA mutation (BRCA+). J Clin Oncol 2018; 36 (Suppl.): Abstr. 508

[37] Fasching PA, Hu C, Hart SN et al. Cancer predisposition genes in metastatic breast cancer – Association with metastatic pattern, prognosis, patient and tumor characteristics [abstract]. In: Proceedings of the 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2017 Dec 5–9; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR. Cancer Res 2018; 78: Abstr. PD1-02

[38] Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. sowie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs. Online: https://wwwago-onlinede/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2017-03/AGO_deutsch/PDF_Gesamtdatei_deutsch/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2018pdf 2018; Stand: 07.07.2018

[39] 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

[40] Neven P, Rugo HS, Tolaney SM et al. Abemaciclib for pre/perimenopausal women with HR+, HER2- advanced breast cancer. J Clin Oncol 2018; 36 (Suppl.): Abstr. 1002

[41] 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

[42] Slamon DJ, Neven P, Chia S et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol 2018; 36: 2465–2472

[43] Turner NC, O'Leary B, Cutts R et al. Genetic landscape of resistance to CDK4/6 inhibition in circulating tumor DNA (ctDNA) analysis of the PALOMA3 trial of palbociclib and fulvestrant versus placebo and fulvestrant. J Clin Oncol 2018; 36 (Suppl.): Abstr. 1001

[44] Bardia A, Diamond JR, Vahdat LT et al. Efficacy of sacituzumab govitecan (anti-Trop-2-SN-38 antibody-drug conjugate) for treatment-refractory hormone-receptor positive (HR+)/HER2– metastatic breast cancer (mBC). J Clin Oncol 2018; 36 (Suppl.): Abstr. 1004

[45] Saura C, Thistlethwaite F, Banerji U et al. A phase I expansion cohorts study of SYD985 in heavily pretreated patients with HER2-positive or HER2-low metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2018; 36 (Suppl.): Abstr. 1014

[46] Iwata H, Tamura K, Doi T et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in subjects with HER2-expressing solid tumors: Long-term results of a large phase 1 study with multiple expansion cohorts. J Clin Oncol 2018; 36 (Suppl.): Abstr. 2501

[47] Modi S, Tsurutani J, Takahashi S et al. Safety and efficacy results from a phase 1 study of DS-8201a in patients with HER2 expressing breast cancers. Cancer Res 2018; 78: Abstr. PD3-07

[48] Li X, Dai D, Chen B et al. Efficacy of PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors for the treatment of advanced solid cancers: A literature-based meta-analysis of 46 randomised control trials. PLoS One 2018; 13: e0192464

[49] Lux MP, Fasching PA, Schrauder MG et al. The PI3K Pathway: Background and Treatment Approaches. Breast Care (Basel) 2016; 11: 398–404

[50] Schettini F, Buono G, Trivedi MV et al. PI3K/mTOR Inhibitors in the Treatment of Luminal Breast Cancer. Why, When and to Whom? Breast Care (Basel) 2017; 12: 290–294

[51] Baselga J, Dent SF, Cortés J et al. Phase III study of taselisib (GDC-0032) + fulvestrant (FULV) v FULV in patients (pts) with estrogen receptor (ER)-positive, PIK3CA-mutant (MUT), locally advanced or metastatic breast cancer (MBC): Primary analysis from SANDPIPER. J Clin Oncol 2018; 36 (Suppl.): Abstr. LBA1006

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

[52] Schmid P, Abraham J, Chan S et al. AZD5363 plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (PAKT): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. J Clin Oncol 2018; 36 (Suppl.): Abstr. 1007

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

[54] Dent R, Im SA, Espie M et al. Overall survival (OS) update of the double-blind placebo (PBO)-controlled randomized phase 2 LOTUS trial of first-line ipatasertib (IPAT) + paclitaxel (PAC) for locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). J Clin Oncol 2018; 36 (Suppl.): Abstr. 1008

[55] Bettegowda C, Sausen M, Leary RJ et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. Sci Transl Med 2014; 6: 224ra224

[56] Paterlini-Brechot P, Benali NL. Circulating tumor cells (CTC) detection: clinical impact and future directions. Cancer Lett 2007; 253: 180–204

[57] Schwarzenbach H, Hoon DS, Pantel K. Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients. Nat Rev Cancer 2011; 11: 426–437

[58] Vidula N, Juric D, Niemierko A et al. Comparison of tissue genotyping (TG) vs. circulating tumor DNA (ctDNA) for selection of matched therapy and impact on clinical outcomes among patients with metastatic breast cancer (MBC). J Clin Oncol 2018; 36 (Suppl.): Abstr. 1020

[59] Medford A, Niemierko A, Moy B et al. Molecular alterations in the Ras-Raf-Erk (MAPK) pathway in metastatic hormone receptor positive (HR +)/HER2- breast cancer: Incidence and impact on clinical outcomes. J Clin Oncol 2018; 36 (Suppl.): Abstr. 1021

[60] Budd GT, Cristofanilli M, Ellis MJ et al. Circulating tumor cells versus imaging–predicting overall survival in metastatic breast cancer. Clin Cancer Res 2006; 12: 6403–6409

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

[62] Huebner H, Fasching PA, Gumbrecht W et al. Filtration based assessment of CTCs and CellSearch(R) based assessment are both powerful predictors of prognosis for metastatic breast cancer patients. BMC Cancer 2018; 18: 204

[63] Muller V, Riethdorf S, Rack B et al. Prognostic impact of circulating tumor cells assessed with the CellSearch System and AdnaTest Breast in metastatic breast cancer patients: the DETECT study. Breast Cancer Res 2012; 14: R118

[64] Janni WJ, Rack B, Terstappen LW et al. Pooled Analysis of the Prognostic Relevance of Circulating Tumor Cells in Primary Breast Cancer. Clin Cancer Res 2016; 22: 2583–2593

[65] Janni W, Rack BK, Fasching PA et al. Persistence of circulating tumor cells in high risk early breast cancer patients five years after adjuvant chemotherapy and late recurrence: Results from the adjuvant SUCCESS A trial. J Clin Oncol 2018; 36 (Suppl.): Abstr. 515

[66] Davis AA, Pierga JY, Dirix LY et al. The impact of circulating tumor cells (CTCs) detection in metastatic breast cancer (MBC): Implications of *"indolent"* stage IV disease (Stage $IV_{indolent}$). J Clin Oncol 2018; 36 (Suppl.): Abstr. 1019

[67] 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

[68] 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

[69] 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

[70] Hein A, Gass P, Walter CB et al. Computerized patient identification for the EMBRACA clinical trial using real-time data from the PRAEGNANT network for metastatic breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2016; 158: 59–65

[71] Muller V, Nabieva N, Haberle L et al. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. Breast 2018; 37: 154–160

[72] 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

[73] 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

[74] Wallwiener M, Simoes E, Sokolov AN et al. Health-related Quality of Life in Metastatic and Adjuvant Breast Cancer Patients. Geburtsh Frauenheilk 2016; 76: 1065–1073

[75] 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