

Update Mammakarzinom 2019 Teil 5 – diagnostische und therapeutische Herausforderungen neuer personalisierter Therapien bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom

Update Breast Cancer 2019 Part 5 – Diagnostic and Therapeutic Challenges of New, Personalised Therapies in Patients with Advanced Breast Cancer



Autoren

Manfred Welslau¹, Andreas D. Hartkopf², Volkmar Müller³, Achim Wöckel⁴, Michael P. Lux⁵, Wolfgang Janni⁶, Johannes Ettl⁷, Diana Lüftner⁸, Erik Belleville⁹, Florian Schütz¹⁰, Peter A. Fasching¹¹, Hans-Christian Kolberg¹², Naiba Nabieva¹¹, Friedrich Overkamp¹³, Florin-Andrei Taran², Sara Y. Brucker², Markus Wallwiener¹⁰, Hans Tesch¹⁴, Andreas Schneeweiss¹⁵, Tanja N. Fehm¹⁶

Institute

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

- 15 National Center for Tumor Diseases, Division Gynecologic Oncology, University Hospital Heidelberg, Heidelberg
- 16 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Düsseldorf, Düsseldorf

Schlüsselwörter

fortgeschrittenes Mammakarzinom, Metastasen, Therapien, Mutationstestungen, Immuntherapie

Key words

advanced breast cancer, metastases, therapies, mutation testing, immunotherapy

eingereicht 24.7.2019

revidiert 4.8.2019

akzeptiert 22.8.2019

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1001-9952>
Geburtsh Frauenheilk 2019; 79: 1090–1100 © 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

Beim fortgeschrittenen Mammakarzinom sind in den letzten Jahren deutliche Fortschritte erzielt worden, diese fast alle auf dem Gebiet der zielgerichteten Therapie. Pertuzumab und Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) konnten beim HER2-positiven Mammakarzinom eingeführt werden. Nun sind weitere Anti-HER2-Therapien in der Entwicklung (z. B. Margetuximab, DS-8201a, Pyrotinib), die weitere Resistenzmechanismen im HER2-Signalweg überwinden können. Auf dem Gebiet des hormonrezeptorpositiven Mammakarzinoms wurden in der Vergangenheit ein mTOR-Inhibitor und CDK4/6-Inhibitoren eingeführt. Nun steht die Einführung des ersten PI3K-Inhibitors bevor, die eine genetische Testung des Tumors auf eine Mutation im Gen PIK3CA mit sich bringen wird. Beim tripel-negativen Mammakarzinom gibt es ebenfalls deutliche Fortschritte: Durch Kombination von Chemo- plus Immuntherapie konnte ein Vorteil für das Gesamtüberleben in einer Subgruppe (Immunzellen PD-L1-positiv) gezeigt werden. Die PARP-Inhibitor-Therapie für HER2-negative Patientinnen mit einer Keimbahnmutation in BRCA1 oder BRCA2 war ebenfalls in einer Subgruppe mit einem verbesserten Gesamtüberleben assoziiert. Diese vielversprechenden, neuen Studienergebnisse werden in dieser Übersichtsarbeit zusammengefasst.

ABSTRACT

Significant advancements have been made in recent years in advanced breast cancer and nearly all of them have been in the field of targeted therapy. Pertuzumab and trastuzumab-emtansine (T-DM1) have been able to be introduced in HER2-positive breast cancer. Now other anti-HER2 therapies are being developed (e.g. margetuximab, DS-8201a, pyrotinib) which can overcome other resistance mechanisms in the HER2 signalling pathway. In the field of hormone-receptor-positive breast cancer, an mTOR inhibitor and CDK4/6 inhibitors were introduced in the past. Now the introduction of the first PI3K inhibitor is forthcoming and this inhibitor will involve genetic testing of the tumour for a mutation in the PIK3CA gene. There are also significant advancements in triple-negative breast cancer: By combining chemotherapy and immunotherapy, an advantage for overall survival was able to be demonstrated in a subgroup (immune cells PD-L1-positive). The PARP inhibitor therapy for HER2-negative patients with a germ line mutation in BRCA1 or BRCA2 was also associated with an improved overall survival in a subgroup. These promising new study results are summarised in this review.

Einführung

Die Neuentwicklungen bei der Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms finden in einem Tempo statt, welches es bislang noch nicht gegeben hat. Während bis zum Jahr 2012 nur wenige neue Medikamente zugelassen worden sind, konnte seitdem eine Zulassung von 10 neuen Medikamenten beobachtet werden. Diese schnellen Entwicklungen fordern von allen Seiten (Patientinnen, Ärzte, Krankenkassen, Gesundheitsausschüsse) eine hohe Aufmerksamkeit, um beides, die Effektivität bei der Therapie und die Sicherheit der Patientinnen, zu gewährleisten. In diesem Übersichtsartikel fokussieren wir auf die neuesten Studienergebnisse, die in letzter Zeit veröffentlicht wurden oder auf den nationalen oder internationalen Fachkongressen vorgestellt worden sind.

Metastasiertes HER2-negatives, hormonrezeptorpositives Mammakarzinom

Viele Studiendesigns konzentrieren sich derzeit darauf, die Wirksamkeit von Inhibitoren des PI3K/AKT/PTEN-Signalwegs [1] bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Mammakarzinom zu analysieren. Jones et al. untersuchten den Stellenwert des AKT-Inhibitors Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant im Rahmen der FAKTION-Studie (Phase II). Es zeigte sich ein signifikanter PFS-Vorteil (4,8 vs. 10,3 Monate) gegenüber denjenigen Patientinnen, die nur mit Fulvestrant behandelt worden waren, unabhängig von einer Aktivierung des PI3K/AKT/PTEN-Signalwegs. Ebenso zeigte sich ein verbessertes Gesamtüberleben – allerdings nicht statistisch signifikant – unter der endokrinen Kombinations-

therapie [2]. Diese Ergebnisse sind vielversprechend und müssen entsprechend in einer Phase III bestätigt werden.

Neue Daten aus der MONALEESA-7- und MONALEESA-3-Studie

Auch in der prämenopausalen, metastasierten Situation ist der Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit einem GnRH-Analogen mittlerweile Therapiestandard. Vor Kurzem wurden mit 35 Monaten Nachbeobachtungszeit erste Daten zum Gesamtüberleben innerhalb der Monaleesa-7-Studie voll veröffentlicht [3]. In dieser Studie wurden 672 prämenopausale Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem, HER2-negativem, metastasiertem Brustkrebs mit einer endokrinen Kombinationstherapie (nicht steroidaler Aromataseinhibitor oder Tamoxifen plus ovarielle Funktionssuppression) mit oder ohne Hinzunahme von Ribociclib behandelt. Die aktuellste Auswertung zeigte einen signifikanten Gesamtüberlebensvorteil (HR = 0,712; 95%-KI: 0,54–0,95; p = 0,00973) mit einer geschätzten Überlebensrate nach 42 Monaten von 70,2 vs. 46,0%. Die Behandlung nach der Studientherapie unterschied sich zwischen den Armen nicht. Damit ist die Monaleesa-7-Studie die erste Studie mit einem CDK4/6-Inhibitor, die in der gesamten Studienpopulation einen Überlebensvorteil nachweist.

Weder während eines Kongresses berichtet noch veröffentlicht, sondern in einer Pressemeldung herausgegeben [4], ist die Monaleesa-3-Studie [5] die 2. Studie, die ebenfalls einen Vorteil für das Gesamtüberleben gezeigt haben soll. Wie hoch der Effekt ist, kann wegen der fehlenden Publikation zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht gesagt werden.

Neue Therapien als Alternative zu Chemotherapien

Eine weitere Studie bei prämenopausalen Patientinnen konnte den Stellenwert der endokrinen Therapie in Kombination mit CDK4/6-Inhibitoren in der metastasierten Situation belegen [6]. Die koreanische Studie KCSG-BR 15-10 hat bei 184 Patientinnen mit metastasierter Erkrankung eine Chemotherapie mit Capecitabin mit einer endokrinen Therapie verglichen. Die Patientinnen im endokrinen Therapiearm erhielten Exemestan plus ein GnRH-Analogon in Kombination mit Palbociclib. Alle Patientinnen hatten eine Vortherapie mit Tamoxifen, rund 50% erhielten keine Vortherapie in der metastasierten Situation, rund 20% hatten bereits eine Chemotherapie für die metastasierte Erkrankung erhalten. In der Auswertung zeigte sich ein signifikant längeres PFS für die endokrine Kombination als mit Capecitabin (20,1 vs. 14,4 Monate, HR = 0,659; 95%-KI: 0,44–0,99). Der Vorteil im Hinblick auf das PFS war unabhängig von einer vorangehenden Chemotherapie zu beobachten. Andere Parameter wie das Therapieansprechen waren vergleichbar. Für prämenopausale Patientinnen ist also eine endokrine Therapie in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor genauso effektiv wie eine Chemotherapie. Diese Daten unterstützen die Empfehlung der AGO Organkommission Mamma zum bevorzugten Einsatz der endokrinen Therapie in der metastasierten Situation, auch wenn die Therapierealität in Deutschland (und auch anderen Ländern) noch nicht ganz diese Empfehlung reflektiert [7].

Compliance im Fokus der Antihormontherapien

In einer Studie aus Deutschland wurden vor kurzer Zeit Adhärenzdaten unter einer Aromatase-Monotherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom veröffentlicht [8]. Diese Studie zeigte, dass nach 12 Monaten ca. 40% der Patientinnen die Therapie ohne Progress abgebrochen hatten, wenn in den ersten 30 Tagen der Therapie eine Nebenwirkung aufgetreten ist. Dieser Sachverhalt könnte für Patientinnen unter einer Therapie mit CDK4/6-Inhibition und Antihormontherapie von besonderer Bedeutung sein, weil unter dieser Therapie häufiger Nebenwirkungen auftreten als unter einer Antihormon-Monotherapie. Eine Zusammenfassung der diesbezüglichen Datenlage zeigt ▶ **Tab. 1**.

Immuntherapien beim hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom

Checkpoint-Inhibitoren spielen derzeit eine große Rolle beim triple-negativen Mammakarzinom. Tolaney et al. stellten kürzlich erstmalig die Daten einer randomisierten Phase-II-Studie vor, die den Stellenwert von Pembrolizumab (P) in Kombination mit Eribulin (E) bei 88 endokrin ausgiebig vorbehandelten Patientinnen mit Indikation zu einer Chemotherapie (mindestens 2 endokrine Therapien, 0–2 Chemotherapien) untersuchte [9]. Ein Cross-over zum Pembrolizumab-Arm war bei Progress erlaubt. Es zeigte sich kein Unterschied im primären Endpunkt PFS (E + P: 4,1 Monate vs. E: 4,2 Monate; p = 0,33). Die Ansprechraten und das Gesamtüberleben waren unabhängig vom PD-L1-Status. Inwieweit Faktoren wie die Vorbehandlung der Patientinnen, die Chemotherapie mit Eribulin oder der Einschluss von PD-L1-negativen Patientinnen Grund für den fehlenden Benefit der Hinzunahme von Pembrolizumab sein könnten, wird im Rahmen dieser Studie allerdings nicht abschließend geklärt werden können.

▶ **Tab. 1** Abbruchraten und Dosisintensität der Therapien in den CDK4/6-Inhibitor-Studien.

	Paloma-1 [53]	Paloma-2 [54]	Paloma-3 [55, 56]	Monaleesa-2 [57, 58]	Monaleesa-3 [5]	Monaleesa-7 [59]	Monarch-2 [60]	Monarch-3 [61]
CDK4/6-Inhibitor	Palbociclib	Palbociclib	Palbociclib	Ribociclib	Ribociclib	Ribociclib	Abemaciclib	Abemaciclib
Therapielinie	1. Linie	1. Linie	2. Linie	1. Linie	1. und 2. Linie	1. Linie	2. Linie	1. Linie
Menopausenstatus	postmenopausal	postmenopausal	prä-/postmenopausal	postmenopausal	postmenopausal	prämenopausal	prä-/postmenopausal	prämenopausal
Kombinationspartner	Letrozol	Letrozol	Fulvestrant Fulvestrant/OFS	Letrozol	Fulvestrant	Letrozol/OFS	Fulvestrant Fulvestrant/OFS	NSAI
mediane Dosisintensität	<ul style="list-style-type: none"> Palbociclib: 94% 	<ul style="list-style-type: none"> Palbociclib: 93% Letrozol: 100% Placebo: 100% 	<ul style="list-style-type: none"> Palbociclib: 86% [55] Placebo: 98% [55] 	<ul style="list-style-type: none"> Ribociclib: 87,5% [57] Letrozol: 100% [57] Placebo: 100% [57] 	<ul style="list-style-type: none"> Ribociclib: 92,1% Placebo: 100% 	<ul style="list-style-type: none"> Ribociclib: 94% Placebo: 100% 	<ul style="list-style-type: none"> not reported 	<ul style="list-style-type: none"> Abemaciclib: 86% Placebo: 98%
Abbruch wegen Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> Palbociclib: 13% Letrozol: 2% 	<ul style="list-style-type: none"> Palbociclib: 9,7% Placebo: 5,9% 	<ul style="list-style-type: none"> Palbociclib: 4% Placebo: 2% [56] 	<ul style="list-style-type: none"> Ribociclib: 7,5% [57] Placebo: 2,1% [57] Ribociclib: 8,1% [58] Placebo: 2,4% [58] 	<ul style="list-style-type: none"> Ribociclib: 8,5% Placebo: 4,1% 	<ul style="list-style-type: none"> Ribociclib: 4% Placebo: 3% 	<ul style="list-style-type: none"> Abemaciclib: 15,9% Placebo: 3,1% 	<ul style="list-style-type: none"> Abemaciclib: 19,6% Placebo: 2,5%

NSAI: nicht steroidaler Aromatasehemmer; OFS: ovarielle Funktionssuppression

Die klinische Routine bereitet sich auf PIK3CA-Mutationstestungen vor

Bereits letztes Jahr wurden die Daten der SOLAR-1-Studie auf dem ESMO-Kongress 2018 veröffentlicht. Diese Daten liegen nun als Vollpublikation vor [10]. In den USA ist der PI3K-Inhibitor Alpelisib bereits zugelassen. In der randomisierten SOLAR-1-Studie wurden Patientinnen, die bereits eine Antihormontherapie erhalten hatten, für eine Therapie mit Fulvestrant vs. Fulvestrant + Alpelisib (PI3K-Inhibitor) randomisiert. Patientinnen mit einer Tumormutation im Gen *PIK3CA* hatten ein verlängertes medianes PFS unter einer Therapie mit Fulvestrant + Alpelisib (11,0 vs. 5,7 Monate; HR = 0,65; 95%-KI: 0,50–0,85; $p < 0,001$). In der Gruppe der Patientinnen ohne Tumormutation in *PIK3CA* konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Randomisationsarmen gefunden werden. Somit müssen in Zukunft Tumoren auf eine solche Mutation getestet werden. Hierfür kann bei der Testung auf die bestehende Infrastruktur im Rahmen von Mutationstestungen an Tumoren zurückgegriffen werden. Diese Tests werden durch den Pathologen durchführbar sein. Eine Besonderheit ist, dass die SOLAR-1-Studie gezeigt hat, dass durch eine Mutationstestung im Blut ebenso eine Population von Patientinnen identifiziert werden konnte, die von einer Therapie mit Alpelisib profitieren [10]. Die Testung von Mutationen an sogenannter zirkulierender TumordNA ist ein Novum in der Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom. Des Weiteren stehen auch noch weitere Testverfahren zur Verfügung: Während in vielen Krebszentren die Tumortestung auf Mutationen in Panel-Genen bereits mit Methoden der Next-Generation-Sequenzierung etabliert ist, wurde in den USA die Indikation auch an einen PCR-(Polymerase-Ketten-Reaktion-)basierten Assay als sogenanntes Companion-Diagnostikum gekoppelt. Dieser Test ermöglicht die Testung auf Mutationen in *PIK3CA* mit der günstigeren PCR-Methode. Welche Verfahren sensitiver oder besser in die Praxis zu implementieren sind, ist momentan Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen.

Metastasiertes HER2-positives Mammakarzinom

Pertuzumab in der Langzeit-Nachbeobachtung

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 dem Antikörper-Toxin-Konjugat (ADC) T-DM1 deutlich verbessert worden. Gegenüber einer auf Docetaxel und Trastuzumab basierten Therapie hat die Doppelblockade mit Pertuzumab und Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel in der CLEOPATRA-Studie zu einer substanzialen Verlängerung des Gesamtüberlebens von 15,7 Monaten geführt [11,12]. Diese Analyse wurde mit einem medianen Follow-up von 50 Monaten durchgeführt. Kürzlich wurde nun die finale Analyse dieser Studie mit einem medianen Follow-up von 99 Monaten vorgestellt [13]. Auch nach nunmehr mehr als 8 Jahren Nachbeobachtung setzte sich der Überlebensvorteil fort. Absolut gesehen lebten nach 8 Jahren in der Gruppe der Patientinnen, die mit der Doppelblockade behandelt worden waren, 37% der Patientinnen;

in der Gruppe, in der nur Chemotherapie und Trastuzumab gegeben worden war, hingegen nur 23%. Die Hazard Ratio für das Gesamtüberleben betrug weiterhin 0,69 (95%-KI: 0,58–0,82). Somit konnten die bisherigen Daten auch mit einer längeren Nachbeobachtungszeit bestätigt werden. Bemerkenswert ist hier auch, dass selbst nach 8 Jahren einer metastasierten Erkrankung noch 37% der Patientinnen lebten [13]. Dies entspricht auch mittlerweile unserer Erfahrung in der Behandlung dieser Population und stellt eindrucksvoll den Stellenwert der Doppelblockade dar.

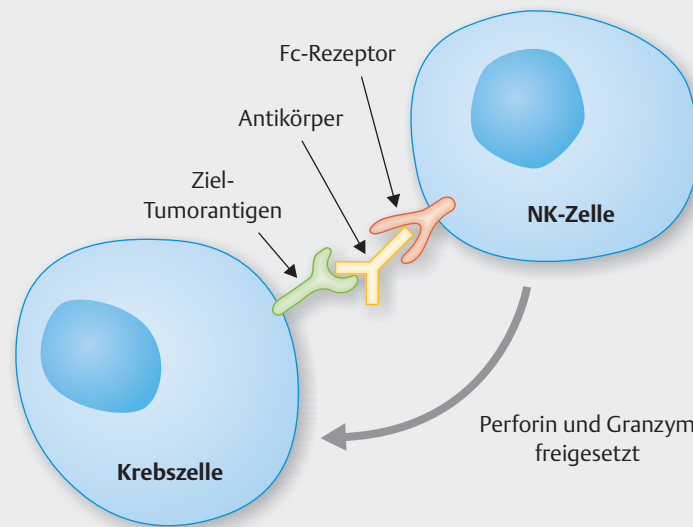
Neratinib in der metastasierten Situation

Momentan ist die Kombination aus Pertuzumab, Trastuzumab und einem Taxan in der 1. Therapielinie Standard. Gefolgt wird diese Therapie dann meistens von einer Therapie mit T-DM1 in der 2. Linie [14]. Konsens ist, dass weiterhin eine HER2-Blockade auch in der 3. und in weiteren Linien sinnvoll ist. Die randomisierte Phase-III-Studie NALA untersuchte den Vergleich von Neratinib + Capecitabin versus Lapatinib + Capecitabin bei Patientinnen mit HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs, die bereits 2 oder mehr anti-HER2-gerichtete Therapien hatten. 621 Patienten wurden randomisiert, 307 in den Arm Neratinib + Capecitabin, 314 in den Arm Lapatinib + Capecitabin. Es konnte dabei eine Verbesserung des PFS für die Kombination mit Neratinib gezeigt werden. Die Hazard Ratio betrug 0,76 (95%-KI: 0,63–0,93; $p = 0,006$). Die Überlebensraten nach 6 und 12 Monaten waren 90,2 vs. 87,5% bzw. 72,5 vs. 66,7% mit einer Tendenz für die Kombination aus Neratinib und Capecitabin, jedoch nicht signifikant (HR = 0,88; 95%-KI: 0,72–1,07). Die Gesamtansprechrate war in der Neratinib-Gruppe größer (32,8 vs. 26,7%), ebenso wie die klinische Benefit-Rate (44,5 vs. 35,6%). Bemerkenswert war auch die ängere Zeit des Ansprechens auf eine Therapie mit Neratinib und Capecitabin mit einer HR von 0,50 (95%-KI: 0,33–0,74). Auffallend war zudem die längere Zeit bis zum Auftreten von symptomatischen Hirnmetastasen unter Neratinib. Die behandlungsbedingten Nebenwirkungsraten waren in beiden Gruppen etwa vergleichbar, wobei eine Grad-III-Diarrhö im Neratinib-Arm bei 24,4% der Patientinnen vs. 12,5% im Vergleichsarm auffiel [15].

Neue Anti-HER2-Therapien

Bei dem großen Erfolg der Anti-HER2-Therapien auch bei Einsatz nach mehreren Therapielinien wird natürlich weiter nach effektiven Anti-HER2-Therapien gesucht, sodass HER2-positive Patientinnen auch nach einem Progress mit einer wirksamen Anti-HER2-Therapie weiterbehandelt werden können. Ein Beispiel, das bereits in der Vergangenheit vorgestellt worden war, ist das ADC DS-8201a, welches Trastuzumab mit einem Topoisomerase-Inhibitor verbindet und gute Wirksamkeit in frühen Therapiestudien zeigte [16–18]. Kürzlich wurden nun 2 weitere Anti-HER2-Therapien vorgestellt, Pyrotinib [19] und Margetuximab [20].

Pyrotinib ist ein Tyrosinrezeptorkinase-Inhibitor, der HER1, HER2 und HER4 bindet. In frühen Studien wurde gezeigt, dass das Präparat eine vielversprechende Wirksamkeit bei HER2-positiven Patienten hat und dass es gut toleriert wird. Nun wurden die Daten der Phase-III-Studie vorgestellt [19]. Voraussetzung war ein HER2-positives, metastasiertes Mammakarzinom und eine Progression während oder nach einer Therapie mit Trastuzumab. Mehr als 2 vorherige Chemotherapien waren nicht er-



► **Abb. 1** Antikörperabhängige, zellulär mediierte Zytotoxizität (ACDD). Der Antikörper bindet an die Zielzelle. Der Fc-Teil des Antikörpers bindet mit Fc-Rezeptoren von Natural-Killer-Zellen, welche die Zytotoxizität vermitteln.

laubt. In der 2:1 randomisierten Studie erhielten 279 Patientinnen entweder eine Kombination von Capecitabin + Pyrotinib oder Capecitabin + Placebo. Das mediane PFS war signifikant besser in der Pyrotinib-Gruppe mit 11,1 vs. 4,1 Monaten in der Kontrollgruppe (HR 0,18; 95%-KI: 0,13–0,26; $p < 0,001$). Auch das Gesamtansprechen war mit 68,6% deutlich besser als in der Placebogruppe (16%). Die Studie erlaubte ein Cross-over, und 71 Patienten erhielten nach Progress Pyrotinib als Monotherapie und erzielten damit eine Ansprechrate von 38% und ein medianes PFS von 5,5 Monaten. Die häufigsten Grad-3-Nebenwirkungen waren Durchfälle (30,8 vs. 12,8%) und Hand-Fuß-Syndrom (15,7 vs. 5,3%) [19].

Margetuximab ist ein Anti-HER2-Antikörper, der zwar gegen dasselbe Epitop wie Trastuzumab gerichtet ist, der Fc-Teil des Antikörpers ist aber so ausgerichtet, dass der Antikörper zusätzlich zur Hemmung der Signaltransduktion immunaktivierender (bessere antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität, ADCC, ► **Abb. 1**) wirken soll als Trastuzumab [20]. Studien mit Trastuzumab hatten gezeigt, dass ein Teil der Patientinnen mit einem gewissen Genotyp im Fc-Rezeptor, welcher in der Mehrzahl der Patientinnen vorkommt, schlechter auf Trastuzumab anspricht [21, 22], da der Fc-Teil des Antikörpers eine niedrige Affinität zu den Fc-Rezeptoren der Natural-Killer-(NK-)Zellen hat. Antikörper, die diese Schwäche überwinden könnten, haben ggf. eine bessere Wirksamkeit. Die Sophia-Studie untersuchte Margetuximab nun in einer großen Phase-III-Studie. Es wurden 536 Patientinnen, die mit Trastuzumab und Pertuzumab vorbehandelt waren, randomisiert; sie erhielten eine Kombination von Trastuzumab oder Margetuximab mit Chemotherapie (Capecitabin, Eribulin, Navelbine oder Gemcitabin nach Wahl des Arztes) [20]. Die Therapie mit Margetuximab + Chemotherapie zeigte ein signifikant besseres medianes PFS (5,8 vs. 4,9 Monate, HR = 0,76; 95%-KI: 0,59–0,98 $p = 0,033$). Die Effektivität war höher in der Gruppe der Pa-

tientinnen mit dem Niedrig-Affinitäts-Allel des Fc-Rezeptors. Auch das Gesamtansprechen war höher in der Margetuximab-Gruppe (22 vs. 16%). Das Nebenwirkungsprofil in beiden Gruppen war vergleichbar. Die neuen Substanzen Neratinib, Pyrotinib und Margetuximab erscheinen vielversprechend, sind aber in Deutschland noch nicht zugelassen. Weitere Studien zur Bestätigung der Ergebnisse sind erforderlich.

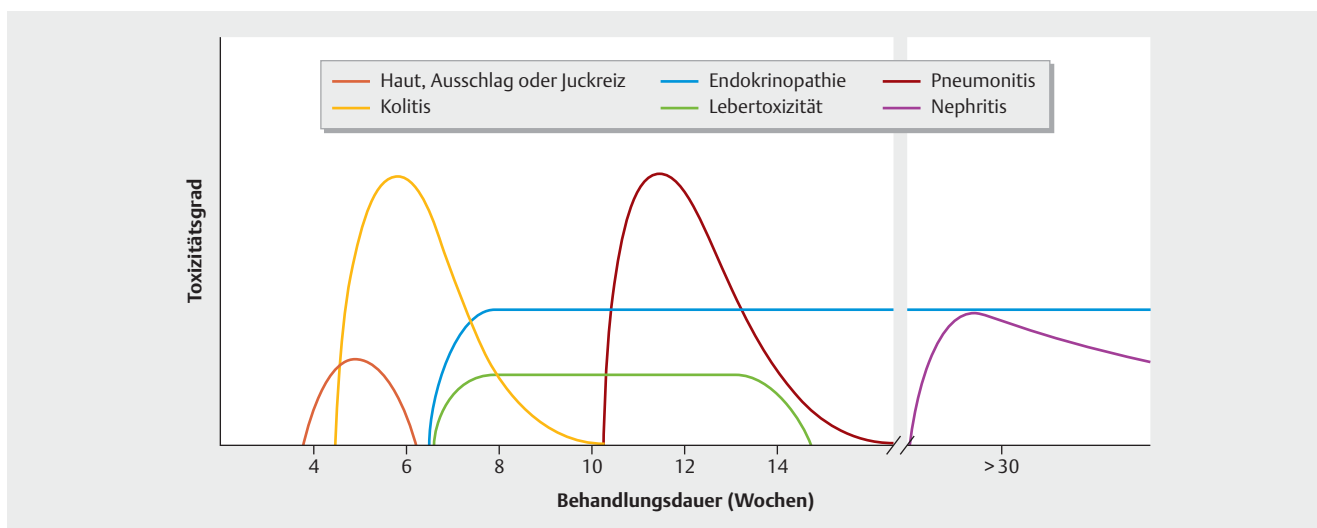
Metastasiertes TNBC

Patientinnen mit TNBC sind prädisponiert für eine Immuntherapie

Die Entdeckung der „Immunologischen Synapse“, die sogenannten Checkpunkte im Immunsystem mit aktivierenden und inhibierenden Rezeptoren, über welche die T-Zell-Aktivität stimuliert oder gebremst werden kann [23], war Anlass für die Vergabe des Medizinnobelpreises im Herbst 2018 [24]. Die Entwicklung monoklonaler Antikörper, die inhibierende Rezeptoren blockieren, damit deren inhibitorische Funktion aufgehoben und letztlich eine Aktivierung immunkompetenter T-Zellen erfolgen kann, war bahnbrechend für eine neue Säule der medikamentösen Tumorthherapie, die sich seit 2011 bei einer Reihe von Tumorentitäten etabliert hat. Diese als Checkpoint-Inhibitoren bezeichneten Antikörper blockieren verschiedene inhibierende Rezeptoren, die als CTLA-4, PD-1 und PD-L1 bezeichnet werden [25].

Fast zeitgleich mit der Vergabe des Medizinnobelpreises wurde bekannt, dass dieses Wirkprinzip auch Potenzial beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten tripel-negativen Mammakarzinom (mTNBC) hat [26, 27].

Die zweite Interimsanalyse der Phase-III-Studie IMpassion130, die beim ASCO 2019 vorgestellt wurde [27], unterstreicht die Bedeutung dieser neuen Therapieoption für Patientinnen mit metas-



► **Abb. 2** Übersicht der hauptsächlichsten immuntherapiebezogenen unerwünschten Nebenwirkungen (irAEs) bei Patienten, die Anti-PD1 oder anti-PDL1-basierte Therapie erhalten (nachgedruckt mit Genehmigung von NatureSpringer aus [62], <https://www.nature.com/articles/s41571-019-0218-0>).

tasierten TNBC: Patientinnen mit einer PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC) bei > 1% der Immunzellen, überlebten median 7 Monate länger, wenn sie eine Kombination aus dem PD-L1-Inhibitor Atezolizumab und dem Zytostatikum nab-Paclitaxel erhielten, im Vergleich zu einer Kombination aus Placebo und nab-Paclitaxel (25,0 vs. 18,0 Monate). Das Mortalitätsrisiko reduzierte sich bei dieser Patientinnengruppe um 29% (HR: 0,71; 95%-KI: 0,54–0,93). Mehr als die Hälfte der mit Atezolizumab behandelten PD-L1 IC-positiven Patienten waren nach 2 Jahren am Leben (51 vs. 37,5% im Vergleichsarm).

Auch das Progressionsrisiko reduzierte sich signifikant um 38% (medianes PFS: 7,46 vs. 4,96 Monate Placebo/nab-Paclitaxel; HR = 0,62; 95%-KI: 0,49–0,78; $p < 0,0001$). Die Kombinationstherapie erwies sich als sicher und gut verträglich.

Da sich die Kombination aus Atezolizumab und Chemotherapie alleine bei einer PD-L1-Expression auf IC, die mehr als 1% der Tumorfläche ausmachten, als wirksam erwies, kommt der Testung ein sehr hoher Stellenwert zu [28]. Ähnlich wie die HER2-Testung muss sich die PD-L1-IC-Testung zu einem neuen Standard etablieren. Die Nutzung validierter Tests ist obligat.

Die unerwünschten Ereignisse waren konsistent mit den bereits bekannten Sicherheitsprofilen der Monopräparate. Eine Herausforderung ist jedoch das Nebenwirkungsprofil der Checkpoint-Inhibitoren, das sich von dem der Chemotherapie deutlich unterscheidet: Als Folge der Aktivierung immunkompetenter T-Zellen kann es zu immunvermittelten Nebenwirkungen kommen (immune related adverse events, irAE). Diese sind nach den vorliegenden Daten aus der IMpassion-130-Studie zwar selten und nur selten schweren Ausmaßes, aber der Zeitpunkt ihres Auftretens unterscheidet sich erheblich von den durch die Chemotherapie verursachten Nebenwirkungen. Es muss prinzipiell mit einem Auftreten von irAE noch Monate nach Therapiebeginn gerechnet werden. So kann es z.B. zu einer immunvermittelten Pneumonitis, Kolitis oder Dermatitis kommen. Entscheidend ist die rechtzeitige

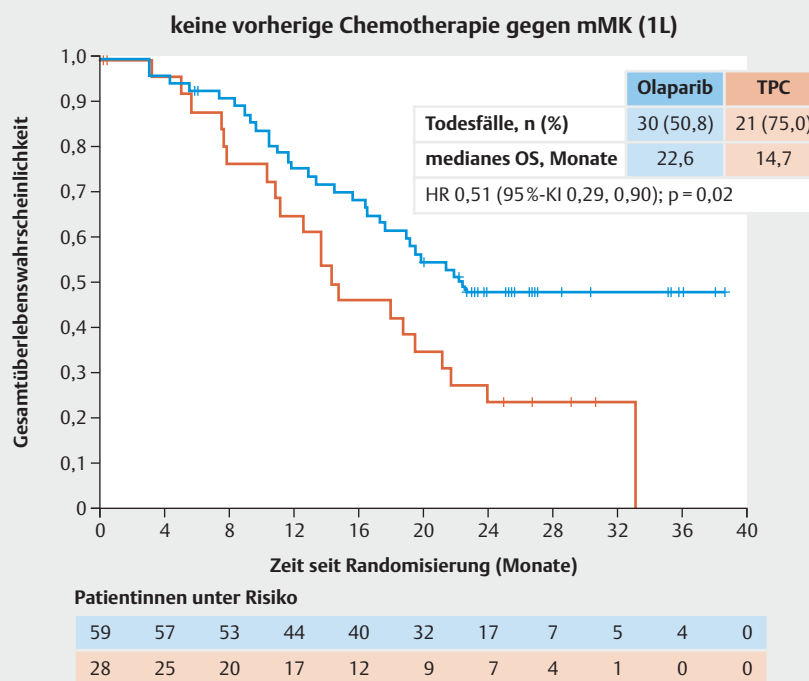
Erkennung von irAE, i. d. R. lassen sie sich mit Steroiden erfolgreich behandeln. Ein zeitlicher typischer Ablauf ist in ► **Abb. 2** gezeigt.

Aufgrund des hohen Bedarfs an neuen Therapiemöglichkeiten beim metastasierten TNBC sind die aktuellen Daten aus der IMpassion-130-Studie von besonderer Relevanz.

Auf Basis der Datenlage bewertet die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) den First-Line-Einsatz von Atezolizumab mit nab-Paclitaxel bei Patienten mit positivem PD-L1-Status auf IC bereits vor Zulassung mit einem „Plus“. Die FDA-Zulassung von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel erfolgte für das mTNBC zum 11. März 2019 in den USA. Eine EU-Zulassung wird für den Herbst 2019 erwartet.

Chancen für die Behandlung des TNBC liegen in der Tumorbiologie

Patientinnen mit TNBC haben nicht nur eine extrem schlechte Prognose, es fehlt den Tumoren insbesondere an Angriffspunkten, die für eine Therapie genutzt werden können. Im Falle einer *BRCA1/2*-Keimbahnmutation sind jedoch weitere Aspekte der Biologie dieses Tumortyps bekannt. Deswegen sind bereits erste Therapien verfügbar, die auf diesen Angriffspunkten basieren. Gemeint sind hier die PARP-Inhibitoren, die auch bei den hormonrezeptorpositiven, HER2-negativen Tumoren zur Anwendung kommen können. In den beiden Studien OlympiAD und EMBRACA wurde die Wirksamkeit beim metastasierten, *BRCA1/2* keimbahnmutierten Mammakarzinom etabliert (TNBC und HR+ HER-). [29, 30]. In einer kürzlich veröffentlichten Arbeit wurden die finalen Gesamtüberlebensdaten für Olaparib vorgestellt. In der Gesamtpopulation wurde kein signifikanter Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben berichtet (HR 0,51 [95%-KI 0,29, 0,90]; $p = 0,02$). Jedoch wurde in einer Subgruppenanalyse für die Patientinnen, die noch keine vorherige Chemotherapie in der fortgeschrittenen Therapiesituation erhalten hatten, ein Vorteil für das Gesamt-



► **Abb. 3** Kaplan-Meier-Schätzung für das Gesamtüberleben für Patientinnen in der OlympiaD-Studie ohne vorherige Chemotherapie in der metastasierten Situation (TPC: Therapieentscheidung des Arztes, Treatment of physician's choice).

überleben zugunsten des Olaparib-Arms gesehen (HR 0,51 [95%-KI 0,29, 0,90]; $p = 0,02$). Die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve ist in ► **Abb. 3** dargestellt. Bei einer Therapie mit Olaparib wurde in dieser Subgruppe ein medianes OS von 22,4 Monaten erreicht, während bei Patientinnen, die nur mit einer Chemotherapie behandelt wurden, ein medianes OS von 14,7 Monaten zu verzeichnen war [31].

Voraussetzung für eine Therapie mit einem PARP-Inhibitor ist der Nachweis einer Keimbahnmutation in *BRCA1* oder *BRCA2*. In der metastasierten Situation sind einige Studien zur Frequenz dieser Mutationen durchgeführt worden. Während bei Patientinnen mit einem TNBC eine Mutation in 9,5% der Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom gefunden werden konnte, lag eine *BRCA1/2*-Mutation bei Luminal-A-like- und Luminal-B-like-Tumoren in 4,4 und 4,7% der Patientinnen vor [32]. Somit wäre eine Testung bei allen Patientinnen in dieser Gruppe sinnvoll, für die eine Therapie mit einem PARP-Inhibitor klinisch indiziert wäre. Eine Reflexion über die Therapiealgorithmen für diese Patientinnen findet sich in Schneeweiss et al. [33], wobei in der Erstlinientherapie bei *BRCA1/2*-mutierten Patientinnen eine Immuntherapie mit einer PARP-Inhibitortherapie konkurriert, weil für beide Studien ein Überlebensvorteil in Subgruppen in der 1. Therapielinie nachgewiesen wurde.

Supportivtherapie

Supportivtherapie integraler Bestandteil der onkologischen Betreuung

Die Supportivtherapie ist ein essenzieller Bestandteil aller Krebstherapien und aller onkologischen Betreuungskonzepte. Dies beinhaltet sowohl die Behandlung von Nebenwirkungen als auch die generelle Verbesserung des gesundheitlichen Wohlbefindens. Sie beinhaltet z. B. die Behandlung von Nebenwirkungen wie muskuloskelettale Beschwerden und Osteopenie bei antihormoneller Therapie, die Behandlung von Stomatitis bei mTOR-Inhibition, die Betreuung von Leukopenie bei CDK4/6-Inhibitortherapie oder die Myelosuppression bei Chemotherapie. Aber auch Patienten- und Angehörigeninformation, psychoonkologische Betreuung und Seelsorge sind auch Bestandteil der Supportivtherapie [34–36]. Wichtigstes Ziel ist die Verbesserung der Lebensqualität und das Vermeiden von Langzeitschäden. Jedoch kann auch eine gute Rationale gefunden werden, warum eine gute Supportivtherapie die Effektivität von Therapien verbessern kann. So ist z. B. bekannt, dass Patientinnen unter einer adjuvanten und metastasierten Therapie mit Aromatasehemmern diese zu einem relevanten Anteil ohne einen Progress abbrechen [8, 37]. Dies ist insbesondere häufig der Fall, wenn Patientinnen bei Therapiebeginn neue Nebenwirkungen erfahren [8, 38]. In der adjuvanten Situation wurde bereits nachgewiesen, dass eine schlechte Compliance

auch mit einem schlechteren Outcome korreliert [39]. Vor diesem Hintergrund sind Nebenwirkungen, Lebensqualität und deren Supportivtherapie insbesondere ernst zu nehmen. Neue Studien-daten sind eher selten und erlangen oft keine hohe Aufmerksamkeit.

Neue Daten zur Zoledronsäure-Therapie

Die S0702-Studie der SWOG-Studiengruppe (Southwest Cancer Chemotherapy Study Group) hatte als primäres Studienziel, die Häufigkeit von Kieferosteonekrosen (ONJ) nach 3 Jahren Zoledronsäure-Therapie festzustellen. Des Weiteren sollten Risikofaktoren für eine ONJ festgestellt werden. Insgesamt 3491 Patienten mit Knochenmetastasen unterschiedlicher Primärtumorentitäten (Brust: 32%, Prostata: 20%, Lunge: 19%, multiples Myelom: 17%, andere: 12%), die sich unter Therapie mit Zoledronsäure-Therapie befanden, wurden eingeschlossen. Nach 3 Jahren betrug die kumulative Inzidenz der ONJ 2,8%. Patienten, deren Dosierungsintervall 3–4 Wochen betrug, hatten gegenüber Patienten mit einem verlängertem Dosierungsintervall ein fast 5-mal so hohes Risiko, an einer ONJ zu erkranken (HR 4,80, 95%-KI 1,52–15,18, $p=0,008$). Als weitere Risikofaktoren für eine Zoledronat-assoziierte ONJ wurden eine vorbestehende Zahnerkrankung und bestehender Nikotinabusus identifiziert [40].

Vor dem Hintergrund, dass es mittlerweile eine ausreichende Evidenz dafür gibt, dass die Effektivität der Zoledronat-Therapie auch mit einem verlängertem Dosierungsintervall gegeben ist [41], sind diese Daten als klinisch durchaus relevant zu betrachten. Sie unterstützen die aktuelle Therapieempfehlung der AGO, die Zoledronat in der 12-wöchigen Dosierung mit dem höchsten Empfehlungsgrad „+++“ versehen hat [42,43]. Durch die Umsetzung dieser Empfehlung kann das Risiko für das Auftreten der zwar insgesamt eher seltenen, aber für die Patientin hochgradig beeinträchtigenden Nebenwirkung der ONJ unter Zoledronat-Therapie verringert werden.

Zugang zum Gesundheitssystem und zur Krankenversorgung

Krankenversorgung als politisches Thema

Die Diskussion über die beste Krankenversorgung bei begrenzten Ressourcen ist seit Langem Teil der öffentlichen und politischen Diskussion in Deutschland. Der Nutzenbewertungs-Prozess führt bei neuen Therapien immer wieder zur Diskussion zwischen Fachgesellschaften, dem gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und der pharmazeutischen Industrie darüber, was wirklich einen Nutzen von Medikamenten ausmacht.

Auch der Versicherungsstatus von Patientinnen ist ein diskutierter Punkt, über den man nicht viele Untersuchungen über Endpunktforschung in der Literatur findet. Es werden Untersuchungen z.B. über Wartezeiten auf einen Termin oder andere Indikatoren der Krankenversorgungs-Organisation gefunden [44, 45], die zwar zeigen, dass z.B. Privatpatienten in Deutschland kürzer auf einen Arzttermin warten. Theoretisch könnte dies bei Krankheiten, die bei einer längeren „Lead Time“ zu einem schlechteren Behandlungsergebnis führen, auch einen Nachteil

für die Patienten darstellen. Die Untersuchungen haben aber auch gezeigt, dass auch bei Kassenpatienten die Wartezeit im internationalen Vergleich extrem niedrig ist [45]. Bei von der Bundesregierung geforderten Digitalisierung im Gesundheitswesen ist absehbar, dass Daten zu Fragestellungen der Gesundheitsversorgung der Einflussfaktoren auf deren Qualität bald zu erwarten sind [46].

Die USA – der „Affordable Care Act“

Auch in anderen Ländern wie den USA werden solche Zusammenhänge diskutiert und erforscht. Der „Affordable Care Act“ in den USA, initiiert durch Barack Obama, hatte das Ziel, mehr Menschen Zugang zu angemessener medizinischer Versorgung zu ermöglichen und dabei gleichzeitig Rassenunterschiede zu beheben [47]. Die Kostenübernahme durch Medicaid sollte zeitnah in den einzelnen Staaten angepasst werden, was aber nicht alle Bundesstaaten in den USA tatsächlich umsetzten. So ergab sich ein uneinheitliches Bild: Bundesstaaten mit Medicaid-Anpassung und solche ohne Angleichung. Als ein mögliches Maß für eine angemessene onkologische Versorgung kann der Zeitraum von Erstdiagnose bis zu Einleitung einer Systemtherapie genommen werden. In einer datenbasierten, retrospektiven Untersuchung wurde gefragt, ob die Nichtinitiierung von Medicaid zu einem statistisch signifikanten, verspäteten Zugang zu onkologischer Versorgung geführt hat, insbesondere bei schwarzen US-Bürgern im Vergleich zu weißen US-Bürgern. Hierfür wurde auf die Datensätze von 30 386 Krebspatienten (NSCLC, Mammakarzinom, Urothelialekarzinom, Kolorektalkarzinom, Nierenzellkarzinom, Prostatakarzinom, Melanom, Magen- und Ösophaguskarzinom) aus den Jahren 2011 bis 2019 zurückgegriffen. Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach Diagnosestellung verstorben waren, wurden nicht berücksichtigt. Es zeigte sich, dass in Staaten mit Medicaid-Erweiterung im Vergleich zu den Staaten ohne Erweiterung 6,1% mehr afrikanisch-amerikanische Patienten Zugang zu adäquater Versorgung hatten, bei Kaukasiern lag der Unterschied nur bei 2% [47]. Neben dem politischen Appell und der Kritik sind diese Daten vor allem ein Plädoyer für die Erstellung von großen Datenbanken mit dem Ziel der wissensgenerierenden Versorgung unabhängig von der Struktur eines Gesundheitssystems. Die zunehmende Digitalisierung der Medizin lässt hier in nächster Zeit große Fortschritte erwarten [48–52].

Ausblick

Im Laufe dieses Jahres ist die Zulassung von Alpelisib zu erwarten. Damit ist neben der Therapie mit Atezolizumab (PD-L1-Positivität auf Immunzellen im Tumor gefordert) und Olaparib (Keimbahn BRCA1/2-Mutation gefordert) ein 3. Medikament verfügbar, welches an eine Begleitdiagnostik gebunden ist. Bei der *PIK3CA*-Testung wird diskutiert werden, ob eine Testung aus Tumor oder aus Blut am besten für Patientinnen und am effektivsten für das Gesundheitssystem sein wird; bei den Anti-PD1/PDL1-Therapien sind eine Vielzahl von Antikörpern und unterschiedliche Tests verfügbar und mit unterschiedlichen Medikamenten und Indikationen verbunden. Diese Begleitdiagnostik qualitätsgesichert zu etablieren ist mit Sicherheit eine interdisziplinäre Herausforderung, die es zu bewältigen gilt. Für die Patientinnen und die Therapeu-

ten gleichfalls ist diese Identifikation von Patientengruppen jedoch genau das Ziel, auf das viele Jahre hingearbeitet wurde. Es ist als ein großer Erfolg zu betrachten, dass diese Form der Therapie nun einen breiten Einzug in die Therapie von Patientinnen mit Mammakarzinom hält.

Danksagung

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

Interessenkonflikt

A. D. H. hat Redner- und Beraterhonorare von AstraZeneca, Genomic Health, Roche, Novartis, Celgene, Lilly, MSD, Eisai, Teva, Tesaro, Daiichi Sankyo, Hexal und Pfizer erhalten. **F. O.** hat Redner- und Beraterhonorare von Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Chugai, Celgene, Cellex, Eisai, Gilead, Hexal, Ipsen, Janssen-Cilag, Merck, MSD, Novartis, Riemsler, Roche, Tesaro und Teva 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. A. F.** hat Honorare von Novartis, Pfizer, Roche, Amgen, Celgene, Daiichi Sankyo, AstraZeneca, MSD, Eisai, Puma und Teva erhalten. Seine Einrichtung führt Studien mit finanzieller Unterstützung von Novartis und Biontech durch. **M. W.** hat Redner- und Beraterhonorare von Novartis, Amgen, Celgene, Roche, Genentech, AstraZeneca und Pfizer erhalten. **H. T.** hat Honorare von Novartis, Roche, Celgene, Teva und Pfizer sowie Reisekostenunterstützung von Roche, Celgene und Pfizer erhalten. **J. E.** hat Honorare von AstraZeneca, Roche, Celgene, Novartis, Lilly, Pfizer, Pierre Fabre und Teva sowie Reisekostenunterstützung von Celgene, Pfizer, Teva und Pierre Fabre erhalten. **M. P. L.** war als Beiratsmitglied für AstraZeneca, MSD, Novartis, Pfizer, Eisai, Genomic Health und Roche tätig und hat Vortragshonorare von MSD, Lilly, Roche, Novartis, Pfizer, Genomic Health, AstraZeneca, medac und Eisai erhalten. **V. M.** hat Rednerhonorare von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Daiichi Sankyo, Eisai, Pfizer, Novartis, Roche, Teva und Janssen-Cilag sowie Beraterhonorare von Genomic Health, Hexal, Roche, Pierre Fabre, Amgen, Novartis, MSD, Daiichi Sankyo, Eisai, Lilly, Tesaro und Nektar erhalten. **E. B.** hat Honorare für Leistungen im Bereich Beratung, Management klinischer Studien oder medizinische Weiterbildung von Novartis, Hexal, Amgen und onkowsen.de 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.** war als Beiratsmitglied für Novartis, Lilly, Amgen und Roche tätig und hat Vortragshonorare von Roche, AstraZeneca, MSD, Novartis und Pfizer erhalten. **A. W.** war als Beiratsmitglied für Novartis, Lilly, Amgen, Pfizer, Roche, Tesaro und Eisai tätig und hat Vortragshonorare von Novartis, Pfizer, Aurikamed, Roche und Celgene erhalten. **D. L.** hat Honorare von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Lilly, Loreal, MSD, Novartis, Pfizer, Tesaro und Teva erhalten. **T. N. F.** war als Beiratsmitglied für Amgen, Daiichi Sankyo, Novartis, Pfizer und Roche tätig und hat Vortragshonorare von Amgen, Celgene, Daiichi Sankyo, Roche, Novartis und Pfizer erhalten.

Literatur

- [1] Lux MP, Fasching PA, Schrauder MG et al. The PI3K Pathway: Background and Treatment Approaches. *Breast Care (Basel)* 2016; 11: 398–404
- [2] Jones RH, Carucci M, Casbard AC et al. Capiivasertib (AZD5363) plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic ER-positive breast cancer (FAKTION): A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *J Clin Oncol* 2019; 37: Abstr. 1005
- [3] Im SA, Lu YS, Bardia A et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019. doi:10.1056/NEJMoa1903765
- [4] Novartis. Novartis Kisqali significantly prolongs life in women with HR+/HER2- advanced breast cancer now in two distinct Phase III trials. 2019. Online: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-kisqali-significantly-prolongs-life-women-hrher2-advanced-breast-cancer-now-two-distinct-phase-iii-trials>; Stand: 03.08.2019
- [5] 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. doi:10.1200/JCO.2018.78.9909
- [6] Park YH, Kim TY, Kim GM et al. A randomized phase II study of palbociclib plus exemestane with GNRH agonist versus capecitabine in premenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer (KCSG-BR 15-10, NCT02592746). *J Clin Oncol* 2019. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1007
- [7] 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
- [8] Wallwiener M, Nabieva N, Feisst M et al. Influence of patient and tumor characteristics on therapy persistence with letrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of the prospective observational EvAluate-TM study. *BMC Cancer* 2019; 19: 611
- [9] Tolanev SM, Barroso-Sousa R, Keenan T et al. Randomized phase II study of eribulin mesylate (E) with or without pembrolizumab (P) for hormone receptor-positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2019. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1004
- [10] Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 1929–1940
- [11] 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
- [12] 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
- [13] Swain SM, Miles D, Kim SB et al. End-of-study analysis from the phase III, randomized, double-blind, placebo (Pla)-controlled CLEOPATRA study of first-line (1L) pertuzumab (P), trastuzumab (H), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2019. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1020
- [14] Lux MP, Nabieva N, Hartkopf AD et al. Therapy Landscape in Patients with Metastatic HER2-Positive Breast Cancer: Data from the PRAEGNANT Real-World Breast Cancer Registry. *Cancers (Basel)* 2018. doi:10.3390/cancers11010010
- [15] Saura C, Oliveira M, Feng YH et al. Neratinib + capecitabine versus lapatinib + capecitabine in patients with HER2+ metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: Findings from the multinational, randomized, phase III NALA trial. *J Clin Oncol* 2019. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1002

- [16] Powell CA, Camidge DR, Gemma A et al. Characterization, monitoring, and management of interstitial lung disease in patients with metastatic breast cancer: Analysis of data available from multiple studies of DS-8201a, a HER2-targeted antibody drug conjugate with a topoisomerase I inhibitor payload. San Antonio Breast Cancer Symposium 2018; Abstr. P6-17-06
- [17] 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. doi:10.1158/1538-7445.SABCS17-PD3-07
- [18] 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
- [19] Jiang Z, Yan M, Hu X et al. Pyrotinib combined with capecitabine in women with HER2+ metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab and taxanes: A randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2019. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1001
- [20] Rugo HS, Im SA, Wright GLS et al. SOPHIA primary analysis: A phase 3 (P3) study of margetuximab (M) + chemotherapy (C) versus trastuzumab (T) + C in patients (pts) with HER2+ metastatic (met) breast cancer (MBC) after prior anti-HER2 therapies (Tx). *J Clin Oncol* 2019. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1000
- [21] Musolino A, Naldi N, Bortesi B et al. Immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms and clinical efficacy of trastuzumab-based therapy in patients with HER-2/neu-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1789–1796
- [22] Gavin PG, Song N, Kim SR et al. Association of Polymorphisms in FCGR2A and FCGR3A With Degree of Trastuzumab Benefit in the Adjuvant Treatment of ERBB2/HER2-Positive Breast Cancer: Analysis of the NSABP B-31 Trial. *JAMA Oncol* 2017; 3: 335–341
- [23] Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013; 39: 1–10
- [24] Nobel Media. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018. 2018. Online: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/summary/>; Stand: 11.10.2018
- [25] Emens LA, Kok M, Ojalvo LS. Targeting the programmed cell death-1 pathway in breast and ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2016; 28: 142–147
- [26] Schmid P, Adams S, Rugo HS et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2108–2121
- [27] Schmid P, Adams S, Rugo HS et al. IMpassion130: updated overall survival (OS) from a global, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nP) in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *J Clin Oncol* 2019. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1003
- [28] Emens LA, Loi S, Rugo HS et al. IMpassion130: Efficacy in immune biomarker subgroups from the global, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of atezolizumab + nab-paclitaxel in patients with treatment-naïve, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium 2018; Abstr. GS1-04
- [29] 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
- [30] 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
- [31] Robson ME, Tung N, Conte P et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2019; 30: 558–566
- [32] Fasching P, Hu C, Hart S et al. Abstract PD1-02: Cancer predisposition genes in metastatic breast cancer – Association with metastatic pattern, prognosis, patient and tumor characteristics. *Cancer Res* 2018; 78: PD1-02-PD01-02
- [33] Schneeweiss A, Denkert C, Fasching PA et al. Diagnosis and Therapy of Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) – Recommendations for Daily Routine Practice. *Geburtsh Frauenheilk* 2019; 79: 605–617
- [34] Cardoso F, Bese N, Distelhorst SR et al. Supportive care during treatment for breast cancer: resource allocations in low- and middle-income countries. A Breast Health Global Initiative 2013 consensus statement. *Breast* 2013; 22: 593–605
- [35] Ganz PA, Yip CH, Gralow JR et al. Supportive care after curative treatment for breast cancer (survivorship care): resource allocations in low- and middle-income countries. A Breast Health Global Initiative 2013 consensus statement. *Breast* 2013; 22: 606–615
- [36] Harrison JD, Young JM, Price MA et al. What are the unmet supportive care needs of people with cancer? A systematic review. *Support Care Cancer* 2009; 17: 1117–1128
- [37] Nabieva N, Kellner S, Fehm T et al. Influence of patient and tumor characteristics on early therapy persistence with letrozole in postmenopausal women with early breast cancer: results of the prospective Evaluate-TM study with 3941 patients. *Ann Oncol* 2018; 29: 186–192
- [38] Nabieva N, Fehm T, Haberle L et al. Influence of side-effects on early therapy persistence with letrozole in post-menopausal patients with early breast cancer: Results of the prospective Evaluate-TM study. *Eur J Cancer* 2018; 96: 82–90
- [39] Chirgwin JH, Giobbie-Hurder A, Coates AS et al. Treatment Adherence and Its Impact on Disease-Free Survival in the Breast International Group 1–98 Trial of Tamoxifen and Letrozole, Alone and in Sequence. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2452–2459
- [40] Van Poznak CH, Unger JM, Darke AK et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with cancer receiving zoledronic acid for bone metastases: SWOG S0702, NCT00874211. *J Clin Oncol* 2019; 37 (Suppl.): Abstr. 11502
- [41] Himmelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL et al. Effect of Longer-Interval vs. Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317: 48–58
- [42] Thill M, Liedtke C, Muller V et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2018. *Breast Care (Basel)* 2018; 13: 209–215
- [43] Liedtke C, Jackisch C, Thill M et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2018. *Breast Care (Basel)* 2018; 13: 196–208
- [44] Klein-Schmeink M. Warten Kassenpatienten in NRW länger auf einen Facharzttermin als privat Versicherte? 2017. Online: https://www.klein-schmeink.de/data/user/PDF-Dokumente/2017/Wartezeiten_NRW_2017.pdf; Stand: 24.07.2017
- [45] Kopetsch T; Kassenärztliche Bundesvereinigung. Wartezeiten in der ambulanten Versorgung. 2014. Online: http://www.kbv.de/media/sp/wartezeiten_studie_kopetsch.pdf; Stand: 24.07.2019
- [46] Bundesministerium für Gesundheit. E-Health – Digitalisierung im Gesundheitswesen. 2018. Online: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/e-health-initiative.html>; Stand: 24.07.2019
- [47] Adamson BJS, Cohen AB, Estevez M et al. Affordable Care Act (ACA) Medicaid expansion impact on racial disparities in time to cancer treatment. *J Clin Oncol* 2019. doi:10.1200/JCO.2019.37.18_suppl.LBA1

- [48] Fasching PA, Hartkopf AD, Gass P et al. Efficacy of neoadjuvant pertuzumab in addition to chemotherapy and trastuzumab in routine clinical treatment of patients with primary breast cancer: a multicentric analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 173: 319–328
- [49] 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
- [50] Tresp V, Overhage JM, Bundschus M et al. Going Digital: A Survey on Digitalization and Large-Scale Data Analytics in Healthcare. *P IEEE* 2016; 104: 2180–2206
- [51] 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
- [52] 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
- [53] 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
- [54] Finn RS, Martin M, Rugo HS et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1925–1936
- [55] Verma S, Bartlett CH, Schnell P et al. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). *Oncologist* 2016; 21: 1165–1175
- [56] 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
- [57] 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
- [58] 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
- [59] 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
- [60] 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
- [61] 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
- [62] Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol* 2019. doi:10.1038/s41571-019-0218-0