Published online: 2020-04-21

Update Mammakarzinom 2020 Teil 2 – fortgeschrittenes Mammakarzinom: neue Substanzen und Einzug diagnostik-abhängiger Therapien

Update Breast Cancer 2020 Part 2 – Advanced Breast Cancer: New Treatments and Implementation of Therapies with Companion Diagnostics

OPEN ACCESS

Autoren

Diana Lüftner[1], Andreas Schneeweiss[2], Andreas D. Hartkopf[3], Volkmar Müller[4], Achim Wöckel[5], Wolfgang Janni[6], Johannes Ettl[7], Erik Belleville[8], Florian Schütz[9], Marc Thill[10], Jens Huober[6], Peter A. Fasching[11], Hans-Christian Kolberg[12], Patrik Pöschke[11], Manfred Welslau[13], Friedrich Overkamp[14], Hans Tesch[15], Tanja N. Fehm[16], Michael P. Lux[17]

Institute

1 Charité University Hospital, Campus Benjamin Franklin, Department of Hematology, Oncology and Tumour Immunology, Berlin
2 National Center for Tumor Diseases, Division Gynecologic Oncology, University Hospital and German Cancer Research Center, Heidelberg
3 Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tübingen, Tübingen
4 Department of Gynecology, Hamburg-Eppendorf University Medical Center, Hamburg
5 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Würzburg, Würzburg
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 ClinSol GmbH & Co KG, Würzburg
9 Department of Obstetrics and Gynecology, University of Heidelberg, Heidelberg
10 Agaplesion Markus Krankenhaus, Frauenklinik, Frankfurt
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 Onkologie Aschaffenburg, Aschaffenburg
14 OncoConsult Overkamp GmbH, Berlin
15 Oncology Practice at Bethanien Hospital Frankfurt, Frankfurt
16 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Düsseldorf, Düsseldorf
17 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Frauenklinik St. Louise, Paderborn, St. Josefs-Krankenhaus, Salzkotten

Schlüsselwörter

fortgeschrittenes Mammakarzinom, Metastasen, Therapie, Mutationstestung, Immuntherapie, PARP, CDK4/6, *BRCA1/2*, PD-L1

Key words

advanced breast cancer, metastases, therapy, mutational testing, immune therapy, PARP, CDK4/6, *BRCA1/2*, PD-L1

eingereicht 27. 1. 2020
revidiert 3. 2. 2020
akzeptiert 3. 2. 2020

Bibliografie

DOI https://doi.org/10.1055/a-1111-8775
Geburtsh Frauenheilk 2020; 80: 391–399 © 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@fau.de

ZUSAMMENFASSUNG

Für Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Mammakarzinom wurden in den letzten Jahren neue und effektive Therapien wie CDK4/6-Inhibitoren, PARP-Inhibitoren und ein PD-L1-Inhibitor eingeführt. In dieser Übersichtsarbeit wird ein Update zu den vorhandenen Studien mit ihrer Datenlage gegeben. Ebenso werden 2 innovative Anti-HER2-Therapien dargestellt (Trastuzumab-Deruxtecan und

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

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

Tucatinib), für die die Ergebnisse aus neue Studien berichtet worden sind. Molekulare Tests bieten die Möglichkeit, Patientinnenpopulationen zu definieren oder auch Therapieverläufe zu monitorieren. Dieses kann helfen, Patientinnen mit spezifischen Eigenschaften zu identifizieren, um diesen eine individuelle zielgerichtete Therapie im Rahmen von Studien zukommen zu lassen. In einer großen Studie konnte der Nutzen einer solchen Biomarkerstudie zum ersten Mal beschrieben werden.

ABSTRACT

For patients with locally advanced or metastatic breast cancer, new and effective therapies such as CDK4/6 inhibitors, PARP inhibitors and a PD-L1 inhibitor have been introduced in recent years. This review presents an update on the available studies with their data. In addition, two innovative anti-HER2 therapies are presented (trastuzumab-deruxtecan and tucatinib) for which the results from new studies have been reported. Molecular tests offer the possibility of defining patient populations or also monitoring courses of therapy. This can help identify patients with specific characteristics in order to provide them with individually targeted therapy within the framework of studies. In a large study, the benefit of such a biomarker study was able to be described for the first time.

Einführung

Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem bzw. metastasiertem Mammakarzinom haben sich in den letzten Jahren bedeutsame Fortschritte ergeben. Neben den Studien, die für die Hinzunahme von CDK4/6-Inhibitoren eine Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt haben [1–4], wurde für einige Studien eine Begleitdiagnostik etabliert, welche die Patientinnenpopulation selektieren kann, bei denen die Therapie wirkt, und auch die Patientinnen identifiziert, bei denen die Therapie nicht wirkt und somit diesen Patientinnen die Nebenwirkungen der Therapie ersparen kann. Gemeint sind die Studien zu den PARP-Inhibitoren in Bezug auf eine Mutation in *BRCA1* oder *BRCA2* [5, 6], eine Studie zur Immuntherapie mit Atezolizumab und eine weitere Studie zur Behandlung von Patientinnen mit einem HER2-negativen, hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom mit dem PI3K-Inhibitor Alpelisib [7]. Diese Übersichtsarbeit fasst die neuesten Entwicklungen auf dieser Grundlage zusammen und berichtet über aktuelle Erkenntnisse unter Berücksichtigung kürzlicher Kongresse wie dem San Antonio Breast Cancer Symposium 2019. Neue Therapien für Patientinnen mit einem HER2-positiven Mammakarzinom werden ebenso vorgestellt wie Erkenntnisse zum Vergleich zwischen einer CDK4/6-Inhibitor basierten Therapie und Chemotherapie und dem Nutzen von Biomarkern.

Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem HER2-positiven Mammakarzinom

Trastuzumab-Deruxtecan

Trastuzumab-Deruxtecan (DS-8201a, T-Dxd) ist eine neuentwickelte Substanz aus der Klasse der Medikamenten-Antikörper-Konjugate („Antibody-Drug-Conjugates“, ADC) [8], die in unserem Fachgebiet bereits durch T-DM1 bekannt ist. Die neue Substanz setzt sich aus dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab und dem zytostatisch wirkenden DXd zusammen, die über einen Linker chemisch gebunden sind [9]. Im Vergleich zu T-DM1 besteht bei T-Dxd das höhere Verhältnis von Zytostatikamolekül zu Antikörpermolekül sowie ein sehr stabiler Linker, der für eine einfach Wirkstoffabgabe in die Zelle sorgt, wodurch man sich auch einen potenziellen zytotoxischen Effekt auf die Nachbarzellen verspricht. Das intrazellulär abgespaltene Zytostatikum ist ein Topoisomerase-1-Hemmer. Es lagen bereits im Jahre 2019 publizierte Daten aus einer Phase-I-Studie vor [10]. In einer kürzlich publizierten Phase-II-Studie, mit 184 auswertbaren Patientinnen nach Vorbehandlung mit T-DM1 und im Median 6 Vortherapien, zeigte sich eine beeindruckende Ansprechrate von 60,9% (95%-Konfidenzintervall [KI]: 53,4–68) und einem Anteil von Patientinnen ohne Progress nach 6 Monaten von 76,1% (95%-KI: 69,3–82,1). Das progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 14,8 Monate (95%-KI: 13,8–16,9). Die häufigste Nebenwirkung war Übelkeit, meist Grad I und II. Allerdings entwickelten 13,6% der Patientinnen eine interstitielle Lungenerkrankung mit insgesamt 4 (2,2%) Todesfällen [11]. Diese Nebenwirkung einer interstitiellen Lungenerkrankung ist offenbar durch frühe Erkennung und Behandlung günstig zu beeinflussen. Phase-III-Studien mit dieser Substanz in verschiedenen Behandlungssituationen laufen derzeit. Es existieren zudem Hinweise, dass Trastuzumab-Deruxtecan bei Tumoren effektiv ist, die keine Überexpression, sondern lediglich eine Expression von HER2 zeigen. Auch zu dieser Fragestellung laufen derzeit Studien. Die Substanz ist seit Ende Dezember 2019 in den USA zugelassen.

Tucatinib

Tucatinib ist ein Tyrosinkinaseinhibitor, der spezifisch gegen HER2 gerichtet ist. In San Antonio wurden die Ergebnisse der Studie HER2Climb mit 612 Patientinnen vorgestellt, die alle mit Trastuzumab/Pertuzumab sowie mit T-DM1 vorbehandelt waren und im Median zuvor bereits 4 Therapielinien erhalten hatten [12]. Die Patientinnen wurden mit Capecitabin und Trastuzumab plus Placebo oder Tucatinib behandelt. Die Studie war positiv für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben mit einer Risikoreduktion (RR) im Gesamtkollektiv von 46% ($p < 0{,}00001$). Das Überleben in der Behandlungsgruppe nach 12 Monaten betrug 33%, verglichen mit 12% in der Kontrollgruppe. Das mediane Gesamtüberleben betrug 7,8 Monate in der Behandlungsgruppe und

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

5,6 Monate in der Kontrollgruppe. Rund 48% der Patientinnen in der Studie hatten Hirnmetastasen, und auch in dieser Subgruppe war mit einer ähnlichen Hazard Ratio (HR) von 0,46 ein klarer Vorteil für das progressionsfreie Überleben zu erkennen. Bei der Subgruppe mit Hirnmetastasen waren nach einem Jahr noch 25% der Patientinnen unter Tucatinib und 0% der Patientinnen unter Placebo ohne Progression der Erkrankung. Dieses passt zu früheren Daten, die auf eine gute Effektivität auch bei ZNS-Metastasen hingedeutet hatten [13]. Die häufigsten Nebenwirkungen in der HER2Climb-Studie waren Durchfall, Transaminasenerhöhung und Hand-Fuß-Syndrom. Die Zahl der Therapieabbrüche war insgesamt, mit 3% bei Placebo und 6% bei Gabe von Tucatinib, gering.

Somit kann man davon ausgehen, dass die Kombination aus Capecitabin, Trastuzumab und Tucatinib eine neue, wertvolle Therapieoption nach Vorbehandlung mit Trastuzumab/Pertuzumab sowie T-DM1 sein wird, sobald eine Zulassung vorliegt.

Margetuximab

Margetuximab ist ein modifizierter Antikörper gegen HER2, der eine stärkere Immunität für die antikörperabhängige zelluläre Toxizität vermitteln soll. Darüber hinaus soll eine adaptive Immunität induziert werden. In der Phase-III-Studie „SOPHIA“ mit 536 intensiv vorbehandelten Patientinnen zeigte sich die Kombination mit Margetuximab plus Chemotherapie der Gabe von Trastuzumab und Chemotherapie leicht überlegen [14]. Das progressionsfreie Überleben wurde von 4,9 auf 5,8 Monate verlängert (HR 0,76, $p < 0{,}033$). Patientinnen mit einer genetischen Variante des FC-Rezeptors scheinen mehr von der Substanz zu profitieren, allerdings wird die Substanz noch ihren Stellenwert im klinischen Alltag definieren müssen.

Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem TNBC-Mammakarzinom

Weitere Interimsanalyse der IMpassion130-Studie

Die IMpassion130-Studie hat bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen, triple-negativen Mammakarzinom (TNBC) in der 1. Therapielinie eine Therapie mit Atezolizumab und nab-Paclitaxel mit nab-Paclitaxel alleine verglichen. Nachdem die 1. Interimsanalyse nach 12,9 Monaten medianem Follow-up in der Hauptanalyse (PD-L1-Immunzell-positive und -negative) keinen signifikanten Gesamtüberlebensvorteil (HR = 0,84, 95%-KI: 0,69–1,02; $p = 0{,}08$) gezeigt hatte, aber in der Subgruppenanalyse der PD-L1-Immunzell-positiven Tumoren einen klinisch bedeutsamen Unterschied im medianen Gesamtüberleben von 9,5 Monaten (15,5 Monate mit nab-Paclitaxel und 25 Monate mit Atezolizumab und nab-Paclitaxel) [15] nachwies, wurde nun die nächste Interimsanalyse veröffentlicht [16]. Diese zweite Interimsanalyse zeigte ein fast 6 Monate längeres medianes Follow-up, und im Gesamtüberlebensvergleich eine HR von 0,86 (95%-KI: 0,72–1,02, $p = 0{,}078$). Beim Vergleich in der PD-L1-Immunzell-positiven Subgruppe waren die medianen Gesamtüberlebenszeiten 18 Monate mit nab-Paclitaxel und 25 Monate mit Atezolizumab und nab-Paclitaxel [16]. Somit konnten die Ergebnisse der 1. Interimsanalyse bestätigt werden, in dem Sinne, dass sich an den Effektgrößen wenig geändert hat.

PARP-Inhibitoren

Patientinnen mit einer *BRCA1*-Mutation entwickeln häufiger ein TNBC als Patientinnen ohne eine *BRCA1/2*-Mutation [17]. Jedoch sind ca. 50% der Mammakarzinome bei Patientinnen mit einer *BRCA1*-Mutation nicht triple-negativ [17]. Bei Patientinnen mit einem *BRCA2*-positiven Mammakarzinom konnte dieser Zusammenhang nicht nachgewiesen werden. Deswegen ist der größere Teil der Patientinnen mit einer *BRCA1/2*-Mutation hormonrezeptorpositiv [18]. Vor diesem Hintergrund wurde in die großen Phase-III-Studien zur Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem HER2-negativen Mammakarzinom mit einer *BRCA1/2*-Mutation Patientinnen mit positivem und negativem Hormonrezeptor eingeschlossen [5, 6]. Beide Studien waren für die Gesamtpopulation positiv. Nun ist eine 3. Studie hinzugekommen, welche den PARP-Inhibitor Veliparib in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel mit der Chemotherapie alleine verglich. Auch in dieser Studie hatte die Therapie mit dem PARP-Inhibitor ein signifikant besseres progressionsfreie Überleben (HR = 0,705; 95%-KI: 0,566–0,877; $p = 0{,}002$) [19]. In der PARP-Inhibitor-Gruppe konnte in dieser Population nach 3 Jahren eine progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit von 26% beobachtet werden [19], während diese bei den anderen beiden Studien bei 10% oder niedriger lag [5, 6]. Auch wenn die Fallzahlen zu dem Zeitpunkt der Beobachtung klein waren, stellt sich die Frage, ob mit den PARP-Inhibitortherapien bei einem Teil der Patientinnen eine Langzeitkontrolle der Krankheit erreicht werden kann.

Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem hormonrezeptornegativen, HER2-positiven Mammakarzinom

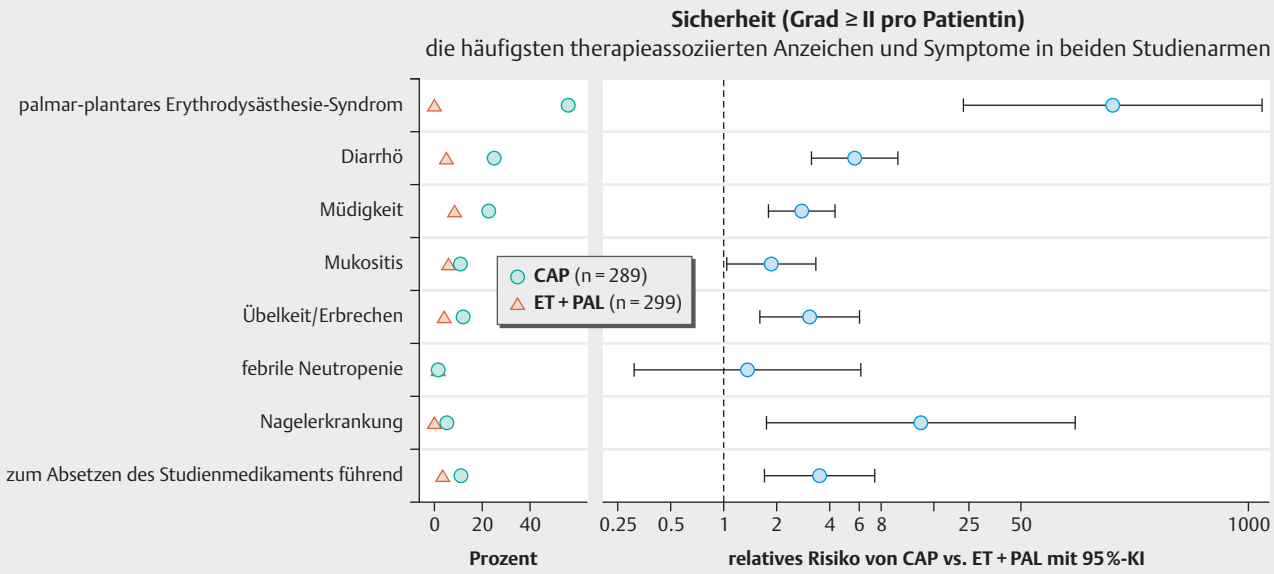
Vergleich der CDK4/6-basierten Therapien mit Chemotherapie

Die Kombination von CDK4/6-Inhibitoren mit einer antihormonellen Therapie wird heute als neuer Standard in der Behandlung des metastasierten hormonrezeptorpositiven HER2-negativen Mammakarzinoms gesehen. Phase-III-Studien mit Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib in der Kombination mit Aromataseinhibitoren oder mit Fulvestrant zeigen eine deutliche Verbesserung des PFS und zum Teil des Gesamtüberlebens. Zudem ist das Toxizitätsprofil im Vergleich zu einer Chemotherapie relativ günstig. In internationalen Leitlinien wird daher heute die endokrine Kombinationstherapie mit Ausnahme von Patientinnen mit einer sogenannten viszeralen Krise bzw. einem hohen Remissionsdruck empfohlen.

Bisher liegen allerdings nur wenige Ergebnisse zum direkten Vergleich zwischen der endokrinen Kombinationstherapie und einer Monochemotherapie in diesem Setting vor.

Die PEARL-Studie verglich die Kombination von Exemestan, bzw. Fulvestrant, plus Palbociclib gegen eine Monochemotherapie mit Capecitabin bei Patientinnen mit einem metastasierten

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



▶ **Abb. 1** PEARL-Studie: Vergleich der Toxizität einer Monochemotherapie mit Capecitabin versus die Kombination von Exemestan, bzw. Fulvestrant, mit Palbociclib (Daten aus [20]).

hormonrezeptorpositiven, HER2-negativen Mammakarzinom [20]. Die Ergebnisse zeigen keinen signifikanten Unterschied im PFS zwischen beiden Therapien (endokrine Therapie [ET] mit Palbociclib 7,4 Monate, Capecitabin 9,4 Monate, HR = 1,09, 95 %-KI: 0,9–1,31). Allerdings waren die Toxizitäten in der Chemotherapiegruppe deutlich höher, insbesondere mit einer höheren Rate an Hand-Fuß-Syndrom, Diarrhö, Fatigue und Anämie (▶ **Abb. 1**).

Eine koreanische Studie (Young PEARL) untersuchte diese Frage bei prämenopausalen Patientinnen [20]. In dieser Studie zeigte die Kombination von Palbociclib, Exemestan und Leuprorelin eine signifikant erhöhte PFS-Rate (HR = 0,659, 95 %-KI: 0,43–0,954, p = 0,046).

Aufgrund der vorliegenden Daten kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden, welche Therapiesequenz optimal für eine Patientin mit metastasiertem hormonrezeptorpositiven, HER2-negativen Mammakarzinom ist und welche Patientin noch von einer Chemotherapie profitieren würde.

Biomarker

Vorhersage von späten Rezidiven bei hormonrezeptorpositiven Mammakarzinompatientinnen

Der „Clinical Treatment Score at 5 years“ (CTS5) wurde entwickelt, um mittels klinisch-pathologischer Parameter das Risiko für das späte Auftreten eines distanten Rezidivs (DR) bei Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom nach Abschluss einer 5-jährigen endokrinen Therapie abschätzen zu können [21]. Der Datensatz der ATAC-Studie (n = 4735) diente dabei zur Erstellung [22], die Daten der BIG 1–98-Studien (n = 6711) [23] zur Validierung des CTS5.

Um den CTS5 zu berechnen, werden Nodalstatus, Tumorgröße, Grading und Alter einer Patientin in einen CTS5-Rechner (www.cts5-calculator.com) eingegeben. Im Anschluss erhält man den Score und das daraus resultierende Risiko, ein Fernrezidiv innerhalb von 5–10 Jahren nach abgeschlossener 5-jähriger endokriner Therapie zu entwickeln. Dabei werden 3 Risikogruppen mit entsprechenden Cut-off-Werten unterschieden: Low Risk (≤ 5 %), Intermediate Risk (5–10 %) und High Risk (> 10 %).

In der TAILORx-Studie wurden 10 273 nodal-negative, hormonrezeptorpositive Patientinnen mittels des Oncotype DX® Multigenassays in 3 Risikogruppen eingeteilt, um den Nutzen einer chemoendokrinen Therapie (CET) gegenüber einer alleinigen ET evaluieren. Dabei wurden niedrigere als die bisherigen kommerziellen Cut-off-Werte verwendet (Low Risk Recurrence Score [RS] 0–10, Intermediate Risk RS 11–25 und High Risk RS 26–100). Die mittlerweile viel diskutierten Ergebnisse der 2018 publizierten Studie [24] konnten aufzeigen, dass bei einer Patientin von > 50 Jahren mit einem RS bis 25 kein Nutzen für eine Chemotherapie besteht. Für die Patientengruppe ≤ 50 Jahre verhielt es sich etwas anders, da in dieser Gruppe ein geringer Nutzen bereits ab einem RS von 16 besteht [24].

Nun stellt sich die Frage, ob der CTS5 auch an einem aktuelleren Patientinnenkollektiv, nämlich dem der TAILORx-Studie, validiert werden könnte und ob die Risikoeinteilung nach dem Oncotype DX® mit der des CTS5 korrespondiert. Zu diesem Zweck wurden 7353 Patientinnen aus der TAILORx-Studie identifiziert, die nach 5-jähriger ET kein DR erlitten hatten [25].

Die Patientinnen wurden entsprechend ihrer Therapie in 2 Gruppen eingeteilt: 4069 Patientinnen mit einer ET (RS 0–10 und 11–25) und 3284 Patientinnen mit einer CET (RS 11–25 und RS 26–100). Der Anteil der Patientinnen mit einem RS von 26–100 lag bei 629 Patientinnen und stellte damit die kleinste Gruppe dar [25].

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

▶ **Tab. 1** Therapiekohorten der PLASMAMATCH-Studie in Abhängigkeit von der therapierelevanten Mutation.

Therapiekohorten	Kohorte A (nur ER pos.)	Kohorte B	Kohorte C (nur ER pos.)	Kohorte D
Anzahl der Pat.	74	20	18	19
Mutation	ESR1-Mutation	HER2-Mutation	AKT1-Mutation	AKT-1 (ER-) PTEN
Therapie	Fulvestrant 500 mg d1/ d15 q28d*	Neratinib + Fulvestrant (falls ER pos.)	Capivasertib + Fulvestrant	Capivasertib
CRR	8,1% (6/74)	25% (5/20)	22% (4/18)	10,5% (2/19)
Wirksamkeit	nein	ja	ja	nein (ja für AKT-1)**
PFS in Monate	2,2 (1,7–5,3)	5,4 (3,4–9,1)	10,2 (3,2–18,2)	3,4 (1,8–5,5)

* Initial Fulvestrant 500 mg d1, d8, d15 (Loading Dose)

** Ansprechrate 33% (2 von 6)

Der ET-Gruppe konnten 75,5% der CTS5-Low-Risk-Gruppe zugeordnet werden, 23,2% der -Intermediate- und 1,3% der -High-Risk-Gruppe. Korrespondierend verhielt sich das Risiko für ein DR mit 2,5, 5,2 und 4,3%. In der chemoendokrin therapierten Gruppe konnten für CTS5 High Risk 2,4% der Patientinnen mit einem Risiko für ein distantes Rezidiv von 9,5% identifiziert werden. Damit bestätigte der CTS5 die Risikoeinteilung mittels Oncotype DX® [25].

Eine 2. Analyse wurde adjustiert an das Alter vorgenommen. Dabei wurden die Patientinnen nicht nur entsprechend ihrer Therapie, sondern auch entsprechend dem Alter von ≤ 50 und > 50 Jahre unterschieden.

Insgesamt kann geschlussfolgert werden, dass die TAILORx-Kohorte zwar ein niedriges Risiko für ein DR aufwies (RS 0–25, ET: 3,1% und RS 11–100 CET: 3,8%), der CTS5 jedoch auch eine hohe Vorhersagekraft für die Prognose in Bezug auf ein DR hatte. Die höchste prognostische Bedeutung lag dabei in der Intermediate- und High-Risk-Gruppe (RS 11–100) nach dem Oncotype DX. Bei Patientinnen mit einem RS von 0–10 (Low Risk) war die prognostische Bedeutung nicht signifikant [25]. Eine weitere Einschränkung muss für den CTS5 in der Gruppe der ≤ 50-Jährigen gemacht werden, in der er insgesamt weniger prognostisch als in der Gruppe der > 50-Jährigen war. Somit sollte der CTS5 aktuell noch nicht in dieser Gruppe verwendet werden.

„Liquid Biopsy“

In den letzten Jahren hat die „Liquid Biopsy“ mittels zirkulierender Tumorzellen (CTCs) oder zirkulierender (ct-) DNA zunehmend an Bedeutung in der Studienlandschaft des Mammakarzinoms gewonnen. Während die CTCs vorwiegend zum Therapiemonitoring eingesetzt werden, spielt die Mutationsanalyse der ctDNA zur Therapieselektion eine große Rolle. Der Vorteil der „Liquid Biopsy“ ist, dass sie zu jedem Zeitpunkt unkompliziert durch eine einfache Blutentnahme zum Beispiel für die Reevaluierung therapierelevanter Marker wiederholt werden kann. Die Notwendigkeit bestätigte sich kürzlich im Rahmen der AURORA-Studie, die das molekulare Profil zwischen Primärtumor und korrespondierenden Metastasen untersuchte [26]. Es zeigte sich bei 30% der Patientinnen mit luminalem Primärtumor ein Wechsel des Subtyps bei der Metastase, was gegebenenfalls einen Wechsel des Therapiekonzepts bedeuten könnte.

Falls die repräsentative Biopsie der Metastase nicht möglich ist, kann die „Liquid Biopsy“ eingesetzt werden, wobei die Vergleichbarkeit der prognostischen und prädiktiven Aussagekraft zwischen CTCs und ctDNA sowohl in der primären als auch metastasierten Situation des Mammakarzinoms noch unklar ist.

Radovich et al. untersuchten im Rahmen einer neoadjuvanten Studie die prognostische Bedeutung von CTCs und ctDNA bei 196 Patientinnen mit TNBC und keiner pathologischen Komplettremission (pCR) nach Neoadjuvanz [27]. Das klinische Follow-up betrug 17,2 Monate. Der Nachweis von ctDNA korrelierte mit einem signifikant geringeren DFS, distanten DFS und OS. Hingegen war der Nachweis von CTCs nur mit einem Trend für ein schlechteres klinisches Outcome verbunden. Die CTC-Positivität korrelierte nicht mit dem Nachweis von ctDNA. Dies unterstreicht die mögliche unterschiedliche tumorbiologische Bedeutung. Falls Patientinnen für beide Marker positiv waren, wiesen diese die schlechteste Prognose auf. Hingegen war beim fehlenden Nachweis von CTC und ctDNA das OS am höchsten (2-Jahres-Überlebensrate [JÜR]: 76 vs. 51%, p = 0,0074). Diese Daten bestätigen die klinische Relevanz der ctDNA zur Detektion einer prognostisch relevanten minimalen Resterkrankung. Die weitergehende Charakterisierung bezüglich therapierelevanter Mutationen könnte darüber hinaus zur Selektion einer geeigneten postneoadjuvanten Therapiestrategie in diesem Patientinnenkollektiv beitragen. Es ist geplant, diese Fragestellung im Rahmen des PERSEVERE Trials prospektiv zu untersuchen. Sofern eine therapierelevante Mutation nachgewiesen wird, erhalten die Patientinnen mit non-pCR eine zielgerichtete postneoadjuvante Therapie.

Das Konzept der Therapieselektion basierend auf ctDNA wurde bereits im metastasierten Setting im Rahmen der PlasmaMatch-Studie untersucht [28]. Insgesamt wurden ctDNA-Proben von insgesamt 1044 metastasierten Patientinnen auf therapierelevante Mutationen untersucht. Die Dauer der ctDNA-Analyse betrug im Durchschnitt 13 Tage. Die häufigsten detektierten genetischen Veränderungen waren ESR-1- (27,7%) und AKT1- (4,29%), gefolgt von HER2-Mutationen (2,7%). Beim hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom wurden vor allem ESR-1- und PIK3CA-Mutationen detektiert. HER2-Mutationen fanden sich auch beim HER2-negativen Mammakarzinom [29]. 131 Patientinnen konnten in Abhängigkeit von der detektierten Mutation mit einer molekulargenetisch ausgerichteten Therapie behandelt werden (▶ **Tab. 1**).

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

Die Therapiestrategie wurde als effektiv gewertet, wenn mindestens 3 oder mehr von 16 Patientinnen in der jeweiligen Therapiekohorte (Ausnahme Kohorte A: 13 von 78) angesprochen hatten. Die Ergebnisse zeigen auf, dass beim Vorliegen einer HER2-Mutation Neratinib ein vielversprechender Ansatz sein könnte. Der Akt-Inhibitor Capivasertib ist eine mögliche Therapiestrategie beim Vorliegen einer Akt-Mutation unabhängig vom Hormonrezeptorstatus. Hingegen war die Eskalierung der Fulvestrant-Dosis beim Vorliegen einer ESR1-Mutation nicht effektiv.

Diese Daten belegen den potenziellen Nutzen der Strategie, wirksame Therapien basierend auf Tumormutationen der ctDNA auszuwählen. Aus diesem Grund müssen die Bemühungen für eine flächendeckende und qualitätsgesicherte ctDNA-Bestimmung als auch die Implementierung molekularer Tumorboards für senologische Patientinnen intensiv vorangetrieben werden.

Supportivtherapie und Patientinnenpartizipation

Medikamentöse Therapien zeigen einen stetigen Fortschritt. Diese sind allerdings nur dann optimal, wenn assoziierte Nebenwirkungen suffizient kontrolliert werden und supportive Therapien einen vorzeitigen Abbruch verhindern, die Lebensqualität erhalten und langfristige Toxizitäten reduzieren.

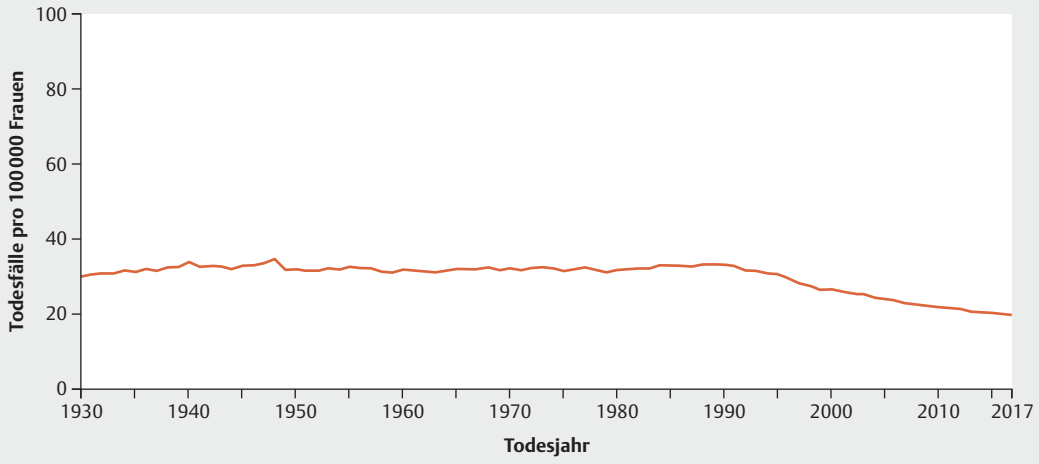
Sowohl in der neo-/adjuvanten als auch metastasierten Therapie sind Taxane Standard. Beim EBC geht aktuell der Trend zur dosisdichten Therapie, insbesondere bei höherem Nodalbefall [30]. Eine klassische Nebenwirkung der Taxane ist die sensorische Neuropathie. Entsprechend der publizierten Studien liegt die Prävalenz bei 15–30%, die langfristige (chronische) Neuropathie wird mit 2–4% angegeben. Allerdings fehlt in zahlreichen Studien das entsprechende Follow-up. Bei Betreuung von Patientinnen im Rahmen der Nachsorge erscheint die chronische Neuropathie deutlich frequenter. Kürzlich wurde eine prospektive Studie vorgestellt, in der die Rate an persistierender sensorischer peripherer Neuropathie im klinischen Setting und der Einfluss auf Lebensqualität analysiert wurde [31]. 176 Patientinnen mit einer taxanhaltigen Therapie (52% Paclitaxel; 47% Docetaxel) erhielten Fragebögen zur Lebensqualität (EORTC) sowie auch zur chemotherapieinduzierten peripheren Neuropathie. Mit einer medianen Zeit seit dem letzten Taxan von 30 Monaten lag die Gesamtrate der Neuropathie mit 74,4% deutlich höher als in bisherigen Studien. Im Verlauf zeigte sich in den Monaten 6–24 nach Therapie eine Rate von 82,5% (n = 52), in den Monaten 25–48 von 74,6% (n = 47) und in den Monaten 49–120 von 64% (n = 32). Die mittlere und schwere Neuropathie führte – im Vergleich zu keiner oder einer milden Neuropathie – zum Abfall der mittleren Lebensqualität-Scores von 75 auf 50 ($p = 0{,}0062$). Ein bestehender Diabetes mellitus war die einzige Komorbidität mit signifikanter Assoziation zu höheren Neuropathie-Scores ($p = 0{,}03$). Zudem zeigten sich höhere Neuropathie-Scores unter Paclitaxel im Vergleich zu Docetaxel ($p = 0{,}0001$) [31]. Die Ergebnisse sollten in die Aufklärung der Patientinnen mit einfließen. Bei Patientinnen mit diabetischer Neuropathie sollten alternative Therapien erwogen werden. Zudem sollte eine Aufklärung über prophylaktische Maßnahmen (z. B. Vibrationstraining und Balanceübungen) sowie auch eine frühzeitige Einleitung supportiver Therapien erfolgen.

Eine weitere Toxizität von Chemotherapien ist die ovarielle Insuffizienz bei prämenopausalen Patientinnen. Hier kann die Hinzunahme von GnRH-Analoga zur Chemotherapie unabhängig vom Hormonrezeptorstatus erwogen werden [32]. Aktuell zeigte die OPTION-Studie mit 227 prämenopausalen Patientinnen mit einem frühen Mammakarzinom, bei denen zum Therapiestart, nach 3, 6, 12, 18, 24 Monaten und nachfolgend alle 5 Jahre die Lebensqualität mit und ohne GnRH-Analoga unter Chemotherapie erhoben worden ist, eine signifikante Verschlechterung der Lebensqualität unter Chemotherapie durch vermehrte menopausale Symptome ($p = 0{,}02$) [33]. Dieses sollte in das Aufklärungsgespräch integriert werden. Langfristig kam es aber – wenn auch nicht signifikant – zu einer Verbesserung von Lebensqualität und unerwünschten endokrinen Symptomen.

Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass in Deutschland das Alter zur 1. Schwangerschaft stetig steigt, und zunehmend mehr Frauen mit noch nicht abgeschlossener Familienplanung mit der Diagnose Mammakarzinom und ihren Folgen konfrontiert werden. Abhängig von den einzelnen Chemotherapeutika, der Dosierung, der Therapiedauer, der Applikationsform und Begleittherapien, wie simultane Radiotherapie, liegt die Amenorrhörate bei Frauen zwischen 20–34 Jahren bei 10% und bei Frauen von 35–39 Jahren bei 30%. Im Rahmen einer aktuellen Analyse wurden bei 419 Mammakarzinompatientinnen ≤ 45 Jahren die Belastungen durch das Thema Fertilität, die Nutzung von fertilitätserhaltenden Strategien und der Einfluss von Sorgen um die Fertilität auf die Therapieentscheidung analysiert [34]. Insgesamt waren 32% der Patientinnen (n = 133) um die Fruchtbarkeit besorgt – 73% der ≤ 35-Jährigen, 28% der 36–40-Jährigen und 13% der > 40-Jährigen ($p < 0{,}01$). Von diesen nutzen 88% vertiefende Gespräche mit ihren betreuenden Ärztinnen und Ärzten. In 16% (n = 67) kam es durch die Sorge um Fertilität zu einer Beeinflussung der Therapieentscheidung (3% Wechsel zu einer anderen Chemotherapie, 1% keine Hormontherapie, 8% Hormontherapie < 5 Jahre). Insgesamt nutzten nur 29 Patientinnen (7%) fertilitätserhaltende Maßnahmen, wie Kryokonservierung von Embryos (n = 14), Eiern (n = 14) oder GnRH-Analoga (n = 12). Dementsprechend ist Optimierungsbedarf bei Beratung und Einleitung von Maßnahmen geboten.

In den letzten Jahren wurden große Fortschritte bei der Antiemese erreicht. Eine Untersuchung von 58 000 Patientinnen und Patienten mit dem Besuch einer Notaufnahme zeigte jedoch, dass 10% diese aufgrund einer akuten chemotherapieassoziierten Nausea bzw. Emesis aufsuchten [35]. Supportive Therapien können nur so gut sein, wie sie auch genutzt werden. Insbesondere bei anthrazyklin- und platinhaltigen Therapien werden NK1-Rezeptor-Antagonisten (NK1-RA) und Kombination mit 5-HT3-Antagonisten empfohlen. In einer Studie mit 402 Patientinnen mit ≥ 1 abgeschlossenen Zyklus Anthrazyklin und Cyclophosphamid, die Netupitant und Palonosetron (NEPA) oral oder i. v. und Dexamethason oral erhalten haben, benötigten nur 1% der Patientinnen eine akute Behandlung von chemoinduzierter Übelkeit und Erbrechen [35]. Es erfolgte keine stationäre Aufnahme aufgrund dessen. Das Risiko für eine akute Behandlung lag bei anderen antiemetischen Prophylaxen 5× bzw. 8× höher.

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



▶ **Abb. 2** Mammakarzinom-Todesfälle pro Jahr pro 100 000 Frauen in den Vereinigten Staaten (Daten aus [38]).

In einer Zwischenanalyse der NIS AkyPRO [36] wurde in der größten Subgruppe (n = 986/2500) die Lebensqualität im Rahmen einer meist hoch emetogenen Chemotherapie unter NEPA erhoben. Über 84 % der Patientinnen berichteten keinen Einfluss durch Erbrechen auf das tägliche Leben.

In einer weiteren Arbeit wurden Daten präsentiert, die im Hinblick auf Verträglichkeit und Wirksamkeit eine Vergleichbarkeit von oralem und intravenösem NEPA untermauern [37]. Gegenüber anderen NK1-RA hat NEPA i. v. einen sicherheitsrelevanten Vorteil. Es wurden keine Hypersensitivität und keine Reaktionen an den Injektionsstellen beobachtet.

Ausblick

Wie in der kürzlich erschienenen Krebsstatistik der Vereinigten Staaten beschrieben, ist die Mortalität für alle Krebsarten um 2,2 % gesunken, so stark wie noch nie zuvor [38]. Auch das Mammakarzinom verzeichnet seit Anfang der 1990er-Jahre einen konstanten Abfall in der Krebsmortalität (▶ **Abb. 2**). Bis Ende der 1990er-Jahre lag der jährliche Abfall bei über 3 % und seitdem zwischen 1,3 und 1,9 %. Die in dieser Arbeit berichteten Studien tragen mit dazu bei, dass solche konstanten Erfolge der immer weiter reduzierten Brustkrebsmortalität verzeichnet werden können. Es ist zu vermuten, dass bei verbesserter Prävention, Prognoseeinschätzung, neuen Therapien in der Adjuvanz und Einzug der Digitalisierung auch in den nächsten Jahren eine weitere Reduktion der Mortalität erreicht werden kann.

Danksagung

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

Interessenkonflikt

A. D. H. hat Referenten- und Beraterhonorare von AstraZeneca, Genomic Health, Roche, Novartis, Celgene, Lilly, MSD, Eisai, Teva, Tesaro, Daiichi-Sankyo, Hexal und Pfizer erhalten. F. O. hat Referenten- und Beraterhonorare von Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Chugai, Celgene, Cellex, Eisai, Gilead, Hexal, Ipsen, Janssen-Cilag, Merck, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Riemser, Roche, Servier, Shire, 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, Genomic Health, Theramex, ClinSol und onkowissen.de sowie Reiseförderungen von Carl Zeiss meditec, Novartis, Amgen, AstraZeneca, Pfizer LIV Pharma, Genomic Health, Tesaro und Daiichi Sankyo erhalten und hält Aktien von Theraclion und Phaon Scientific. P. A. F. hat Honorare von Novartis, Pfizer, Roche, Amgen, Celgene, Daiichi-Sankyo, AstraZeneca, Merck-Sharp & Dohme, Eisai, Puma und Teva erhalten. Die Forschungsaktivitäten seiner Einrichtung werden finanziell von Novartis und Biontech unterstützt. H. T. hat Honorare von Novartis, Roche, Celgene, Teva und Pfizer sowie Reiseförderungen von Roche, Celgene und Pfizer erhalten. J. E. hat Honorare von AstraZeneca, Roche, Celgene, Novartis, Lilly, Pfizer, Pierre Fabre und Teva sowie Reiseförderungen von Celgene, Pfizer, Teva und Pierre Fabre erhalten. M. P. L. war Mitglied von Beratungsgremien für AstraZeneca, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Eisai, Genomic Health und Roche und hat Honorare für Vorträge sowie medizinische Schulungen von MSD, Lilly, Roche, Novartis, Pfizer, Genomic Health, AstraZeneca, medac, onkowissen.de, ClinSol und Eisai erhalten. V. M. hat Referentenhonorare von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Daiichi-Sankyo, Eisai, Pfizer, Novartis, Roche, Teva, 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 von Novartis, Hexal und onkowissen.de für Beratungstätigkeiten, die Leitung klinischer Forschungsvorhaben bzw. medizinische Schulungen 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 Forschungsstipendien von Novartis, Roche, Pfizer, Lilly, AstraZeneca, Chugai, Sanofi, Daiichi-Sankyo und Tesaro erhalten. F. S. war Mitglied von Beratungsgremien für Novartis, Lilly, Amgen und Roche und hat Vortragshonorare von Roche, AstraZeneca, MSD, Novartis und Pfizer erhalten. A. W. war Mitglied von Beratungsgremien für Novartis, Lilly, Amgen, Pfizer, Roche, Tesaro, Eisai, Celgene, Teva, Hexal, AstraZeneca, Sirtex und MSD und hat Vortrags-

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

honorare von Novartis, Pfizer, Aurikamed, RocheAmgen, Eisai, Lilly, AstraZeneca, Genomic Health, ClinSol und onkowissen.de erhalten. D. L. hat Honorare von Amgen, AstraZeneca, ClinSol, Celgene, Lilly, Loreal, MSD, Novartis, onkowissen.de, Pfizer, Tesaro und Teva erhalten. T. N. F. war Mitglied von Beratungsgremien für Amgen, Daiichi-Sankyo, Novartis, Pfizer und Roche und hat Vortragshonorare von Amgen, Celgene, Daiichi-Sankyo, Roche, Novartis und Pfizer erhalten. M. T. war Mitglied von Beratungsgremien für AstraZeneca, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Genomic Health und Roche und hat Vortragshonorare von MSD, Lilly, Roche, Novartis, Pfizer, Genomic Health und AstraZeneca erhalten. M. W. war Mitglied von Beratungsgremien für AstraZeneca, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer und Roche. J. H. gibt an, Referentenvermittlungshonorare von Celgene, Novartis und Roche zu erhalten, und ist Berater/Mitglied von Beratungsgremien für Amgen, Celgene, Novartis und Roche.

Literatur

[1] 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

[2] Slamon DJ, Neven P, Chia S et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol 2018. doi:10.1200/JCO.2018.78.9909

[3] Slamon DJ, Neven P, Chia S et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2019. doi:10.1056/NEJMoa1911149

[4] Sledge GW jr., Toi M, Neven P et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2019. doi:10.1001/jamaoncol.2019.4782

[5] Litton JK, Rugo HS, Ettl J et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med 2018; 379: 753–763

[6] 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

[7] 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

[8] Nakada T, Sugihara K, Jikoh T et al. The Latest Research and Development into the Antibody-Drug Conjugate, [fam-] Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), for HER2 Cancer Therapy. Chem Pharm Bull (Tokyo) 2019; 67: 173–185

[9] Xu Z, Guo D, Jiang Z et al. Novel HER2-Targeting Antibody-Drug Conjugates of Trastuzumab Beyond T-DM1 in Breast Cancer: Trastuzumab Deruxtecan(DS-8201a) and (Vic-)Trastuzumab Duocarmazine (SYD985). Eur J Med Chem 2019; 183: 111682

[10] Tamura K, Tsurutani J, Takahashi S et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: a dose-expansion, phase 1 study. Lancet Oncol 2019; 20: 816–826

[11] Modi S, Saura C, Yamashita T et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 2019. doi:10.1056/NEJMoa1914510

[12] Murthy RK, Loi S, Okines A et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med 2019. doi:10.1056/NEJMoa1914609

[13] Murthy R, Borges VF, Conlin A et al. Tucatinib with capecitabine and trastuzumab in advanced HER2-positive metastatic breast cancer with and without brain metastases: a non-randomised, open-label, phase 1b study. Lancet Oncol 2018; 19: 880–888

[14] Rugo HS, Im S-A, Cardoso F et al. Phase 3 SOPHIA study of margetuximab + chemotherapy vs. trastuzumab + chemotherapy in patients with HER2+ metastatic breast cancer after prior anti-HER2 therapies: second interim overall survival analysis. San Antonio Breast Cancer Symposium 2019; 2019: GS1-02

[15] 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

[16] Schmid P, Rugo HS, Adams S et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2020; 21: 44–59

[17] Chen H, Wu J, Zhang Z et al. Association Between BRCA Status and Triple-Negative Breast Cancer: A Meta-Analysis. Front Pharmacol 2018; 9: 909

[18] Fasching P, Hu C, Hart S et al. Cancer predisposition genes in metastatic breast cancer – Association with metastatic pattern, prognosis, patient and tumor characteristics. Cancer Res 2018; 78: PD1-02. doi:10.1158/1538-7445.SABCS17-PD1-02

[19] Diéras V, Han HS, Kaufman B et al. Phase 3 study of veliparib with carboplatin and paclitaxel in HER2-negative advanced/metastatic gBRCA-associated breast cancer: BROCADE3. Ann Oncol 2019; 30 (Suppl. 5): v851–v934. doi:810.1093/annonc/mdz1394

[20] Martín M, Zielinski C, Ruíz-Borrego M et al. Results from PEARL study (GEICAM/2013-02_CECOG/BC.1.3.006): A phase 3 trial of Palbociclib (PAL) in combination with endocrine therapy (ET) versus Capecitabine (CAPE) in hormonal receptor (HR)-positive/human epidermal growth factor receptor (HER) 2-negative metastatic breast cancer (MBC) patients (pts) whose disease progressed on aromatase inhibitors (AIs). San Antonio Breast Cancer Symposium 2019; 2019: GS2-07

[21] Dowsett M, Sestak I, Regan MM et al. Integration of Clinical Variables for the Prediction of Late Distant Recurrence in Patients With Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer Treated With 5 Years of Endocrine Therapy: CTS5. J Clin Oncol 2018; 36: 1941–1948

[22] Cuzick J, Sestak I, Baum M et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol 2010; 11: 1135–1141

[23] Regan MM, Francis PA, Pagani O et al. Absolute improvements in freedom from distant recurrence with adjuvant endocrine therapies for premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) HER2-negative breast cancer (BC): Results from TEXT and SOFT. J Clin Oncol 2018; 36 (Suppl.): Abstr. 503

[24] Sparano JA, Gray RJ, Makower DF et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. N Engl J Med 2018; 379: 111–121

[25] Sestak I, Crager M, Cuzick J et al. Validation of the clinical treatment score post 5 years (CTS5) in women with hormone receptor positive, HER2-negative, node-negative disease from the TAILORx study. San Antonio Breast Cancer Symposium 2019; 2019: GS4-03

[26] King TA, Liu M, McClure MB et al. Multiplatform analysis of matched primary and metastatic breast tumors from the AURORA US Network. San Antonio Breast Cancer Symposium 2019; 2019: GS3-08

[27] Radovich M, Jiang G, Chitambar C et al. Detection of circulating tumor DNA (ctDNA) after neoadjuvant chemotherapy is significantly associated with disease recurrence in early-stage triple-negative breast cancer (TNBC): Preplanned correlative results from clinical trial BRE12-158. San Antonio Breast Cancer Symposium 2019; 2019: GS5-02

[28] Turner N, Kingston B, Kilburn L et al. Results from the plasmaMATCH trial: A multiple parallel cohort, multi-centre clinical trial of circulating tumour DNA testing to direct targeted therapies in patients with advanced breast cancer (CRUK/15/010). San Antonio Breast Cancer Symposium 2019; 2019: GS3-06

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

[29] Kingston B, Bye H, Hubank M et al. The genomic landscape of breast cancer based on ctDNA analysis: data from the plasmaMATCH trial. San Antonio Breast Cancer Symposium 2019; 2019: GS3-07

[30] Mobus V, Jackisch C, Luck HJ et al. Ten-year results of intense dose-dense chemotherapy show superior survival compared with a conventional schedule in high-risk primary breast cancer: final results of AGO phase III iddEPC trial. Ann Oncol 2018; 29: 178–185

[31] Blackley EF, Kesper MG, Savas P et al. Long-term incidence of taxane induced peripheral neuropathy in early breast cancer patients, a real world, single centre experience exploring effects on health related quality of life. San Antonio Breast Cancer Symposium 2019; 2019: P1-17-06

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

[33] Leonard RCF, Mansi J, Yellowlees A et al. Does goserelin have an effect on quality of life in women who have chemotherapy for early breast cancer? Results from the OPTION randomised trial. San Antonio Breast Cancer Symposium 2019; 2019: P2-12-11

[34] Etaix E, Zheng Y, Rosenberg S et al. Fertility concerns and treatment decision-making among young women with breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium 2019; 2019: P2-13–17

[35] Centers for Medicare & Medicaid Services. Measure Refinements Report for Dry Run: Admissions and Emergency Department (ED) Visits for Patients Receiving Outpatient Chemotherapy. 2017. Online: https://cmit.cms.gov/CMIT_public/ReportMeasure?measureRevisionId=672; Stand: 01.04.2020

[36] Schilling J, Busch S, Stefek A et al. Quality of life data of breast cancer patients receiving a fixed combination of netupitant/palonosetron (NEPA) for prevention of chemotherapy-induced nauesa and vomiting – a real life study. San Antonio Breast Cancer Symposium 2019; 2019: P2-12-02

[37] Aapro M, Schwartzberg L. Efficacy of intravenous (IV) NEPA and oral NEPA, fixed NK1/5-HT3 receptor antagonist combination agents, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) following anthracycline-cyclophosphamide (AC)-based chemotherapy. San Antonio Breast Cancer Symposium 2019; P2-12-04

[38] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin 2020; 70: 7–30