

# Update Mammakarzinom 2020 Teil 5 – Einführung von Substanzen aus der metastasierten Therapiesituation in die frühe Therapiesituation

## Update Breast Cancer 2020 Part 5 – Moving Therapies From Advanced to Early Breast Cancer Patients



### Autoren

Michael P. Lux<sup>1</sup>, Andreas Schneeweiss<sup>2</sup>, Andreas D. Hartkopf<sup>3</sup>, Volkmar Müller<sup>4</sup>, Wolfgang Janni<sup>5</sup>, Erik Belleville<sup>6</sup>, Elmar Stickeler<sup>7</sup>, Marc Thill<sup>8</sup>, Peter A. Fasching<sup>9</sup>, Hans-Christian Kolberg<sup>10</sup>, Michael Untch<sup>11</sup>, Nadia Harbeck<sup>12</sup>, Achim Wöckel<sup>13</sup>, Christoph Thomssen<sup>14</sup>, Carla E. Schulmeyer<sup>9</sup>, Manfred Welslau<sup>15</sup>, Friedrich Overkamp<sup>16</sup>, Florian Schütz<sup>17</sup>, Diana Lüftner<sup>18</sup>, Nina Ditsch<sup>19</sup>

### Institute

- 1 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Frauenklinik St. Louise, Paderborn, St. Josefs-Krankenhaus, Salzkotten
- 2 National Center for Tumor Diseases, 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, Ulm University Hospital, Ulm
- 6 ClinSol GmbH & Co. KG, Würzburg
- 7 Department of Gynecology and Obstetrics, RWTH University Hospital Aachen, Aachen
- 8 Agaplesion Markus Krankenhaus, Department of Gynecology and Gynecological Oncology, Frankfurt
- 9 Erlangen University Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics, Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN, Friedrich-Alexander University Erlangen-Nuremberg, Erlangen
- 10 Department of Gynecology and Obstetrics, Marienhospital Bottrop, Bottrop
- 11 Department of Gynecology and Obstetrics, Helios Clinics Berlin Buch, Berlin
- 12 Breast Center, Department of Gynecology and Obstetrics, CCC Munich, LMU University Hospital, Munich
- 13 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Würzburg, Würzburg
- 14 Department of Gynaecology, Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Halle (Saale)
- 15 Onkologie Aschaffenburg, Aschaffenburg
- 16 OncoConsult Overkamp, Berlin
- 17 Gynäkologie und Geburtshilfe, Diakonissen-Stiftungs-Krankenhaus Speyer, Speyer

18 Charité University Hospital, Department of Hematology, Oncology and Tumour Immunology, University Medicine Berlin, Berlin

19 Frauenklinik, Universitätsklinikum Augsburg, Augsburg

### Key words

early breast cancer, therapy, prognosis, immune therapy, digital medicine

### Schlüsselwörter

frühes Mammakarzinom, Therapie, Prognose, Immuntherapie, digitale Medizin

eingereicht 17.12.2020  
angenommen nach Revision 20.2.2021

### Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2021; 81: 469–480

DOI 10.1055/a-1397-7170

ISSN 0016-5751

© 2021. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

### Korrespondenzadresse

Peter A. Fasching, MD  
Erlangen University Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics, Comprehensive Cancer Center Erlangen EMN, Friedrich Alexander University of Erlangen–Nuremberg Universitätsstraße 21–23, 91054 Erlangen, Deutschland  
[peter.fasching@fau.de](mailto:peter.fasching@fau.de)

## ZUSAMMENFASSUNG

Bei neuen Therapieansätzen des Mammakarzinoms sind insbesondere bei Patientinnen mit HER2-positiven und den HER2-negativen/hormonrezeptorpositiven (HR+) Mammakarzinom in den letzten Jahren deutliche Fortschritte gesehen worden. Bei HER2-positiven Tumoren muss in dem Zusammenhang Pertuzumab, T-DM1, Neratinib und bald auch Tucatinib und Trastuzumab-Deruxtecan (beide in Europa noch nicht zugelassen) genannt werden. Bei den Patientinnen mit HER2-/HR+ Mammakarzinom sind insbesondere die CDK4/6-Inhibitoren und der PIK3CA-Inhibitor Alpelisib zu nennen. Weitere, neue Therapien, wie Akt-Kinase-Inhibitoren und orale SERDs (selective estrogen receptor down-regulators), werden bereits in laufenden klinischen Studien untersucht. Nicht nur bei den HER2-positiven Tumoren halten die Therapien Einzug in die kurative, (neo-)adjuvante Therapiesituation, sondern es wurde nun eine erste positive Studie mit Abemaciclib in der adjuvanten Situation vorgestellt. Bei Patientinnen mit einem triple-negativen Mammakarzinom ist nach vielen Jahren von negativen Studienergebnissen mit dem Trop-2 Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (antibody drug conjugate, ADC) Sacituzumab-Govitecan eine randomisierte Studie veröffentlicht worden, die einen deutlichen Therapiefortschritt bedeuten kann. Diese Übersichtsarbeit beschreibt die neuesten Entwicklungen beim Mammakarzinom nach dem ESMO-Kongress 2020.

## ABSTRACT

In recent years, significant progress has been made in new therapeutic approaches to breast cancer, particularly in patients with HER2-positive and HER2-negative/hormone receptor-positive (HR+) breast cancer. In the case of HER2-positive tumours, these approaches have included, in particular, treatment with pertuzumab, T-DM1, neratinib and, soon, also tucatinib and trastuzumab deruxtecan (neither of which has yet been authorised in Europe). In patients with HER2-/HR+ breast cancer, CDK4/6 inhibitors and the PIK3CA inhibitor alpelisib are of particular importance. Further novel therapies, such as Akt kinase inhibitors and oral SERDs (selective estrogen receptor down regulators), are already being investigated in ongoing clinical trials. These therapeutic agents are not only being introduced into curative, (neo-)adjuvant therapeutic settings for HER2-positive tumours; a first favourable study on abemaciclib as an adjuvant therapy has now also been published. In patients with triple-negative breast cancer, after many years of negative study results with the Trop-2 antibody drug conjugate (ADC) sacituzumab govitecan, a randomised study has been published that may represent a significant therapeutic advance. This review describes the latest developments in breast cancer subsequent to the ESMO Congress 2020.

## Einführung

Die Versorgung von Patientinnen mit einem Mammakarzinom ist komplex und umfasst die Prävention, Früherkennung, Behandlung und Nachsorge. In jedem dieser Bereiche sind in den letzten Jahren deutliche Fortschritte erzielt worden [1–9].

Bei der Risikoprädiktion für die Erkrankung haben sich die Erkenntnisse dahingehend verdichtet, dass relativ gut zwischen validierten, echten Risikogenen und Genen der Analysepanels unterschieden werden kann, die keinen einfachen Zusammenhang zum Mammakarzinom haben. In diesem Zusammenhang ist eine größere, klärende Studie veröffentlicht worden.

In Bezug auf die Therapien nimmt die Geschwindigkeit, mit der neue Therapien eingeführt werden, deutlich zu. Für das triple-negative Mammakarzinom (TNBC) wurde vor Kurzem z. B. in einer randomisierten Studie die Effektivität des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats Sacituzumab-Govitecan gezeigt, und bei HER2-positiven Mammakarzinomen werden einige Studien mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Tucatinib und dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab-Deruxtecan durchgeführt. Bei Patientinnen mit HER2-/HR+ Mammakarzinom werden nach der Einführung der CDK4/6-Inhibitoren und dem PI3K-Inhibitor Alpelisib neue zielgerichtete Kombinationen und auch neue antiöstrogene Substanzen getestet.

Auch auf dem Gebiet der Krankenversorgung wurde – auch durch die COVID-19-Pandemie – die Digitalisierung der Medizin deutlich weiterentwickelt. Im Folgenden sollen diese neuesten Entwicklungen, die in Publikationen und auf aktuellen Kongres-

sen, wie dem ESMO-2020-Kongress, vorgestellt wurden, zusammengefasst und reflektiert werden.

## Neoadjuvanz

### Immuntherapien in der Neoadjuvanz

Mit der KEYNOTE-522-Studie konnte in einer großen randomisierten, neoadjuvanten Studie gezeigt werden, dass bei triple-negativem Mammakarzinom die pathologische Komplettremissionsrate durch die Hinzunahme von Pembrolizumab von 51,2 auf 64,8% verbessert werden konnte [10–12].

Nun konnten ähnliche Ergebnisse mit Atezolizumab berichtet werden [13]. In die IMpassion031-Studie wurden Patientinnen mit einem frühen TNBC eingeschlossen, deren Primärtumor mindestens 2 cm groß war. Außerdem musste der PD-L1-Status bestimmbar sein. Es war aber nicht gefordert, dass dieser positiv war. Die Patientinnen wurden mit einer Chemotherapie mit 12 Zyklen weekly nab-Paclitaxel gefolgt von einer dosisdichten Therapie mit 2-wöchentlichem Doxorubicin (60 mg/m<sup>2</sup>) kombiniert mit Cyclophosphamid (600 mg/m<sup>2</sup>) behandelt. Hinzu kam entweder eine 2-wöchentliche Therapie mit 840 mg Atezolizumab oder Placebo. Nach der Operation wurde die Therapie mit Atezolizumab mit 11 3-wöchentlichen Zyklen à 1200 mg im Atezolizumab-Arm vervollständigt. Insgesamt wurden 333 Patientinnen randomisiert und 307 Patientinnen wurden operiert. Die pCR-Rate im Placebo-arm lag bei 41,1% und die pCR-Rate im Atezolizumab-Arm war 57,6% (16,5% Unterschied 95%-KI: 5,9–21,7%; p = 0,0044). In

der Subgruppenanalyse nach PD-L1-Status (positiv, wenn mindestens 1% der Immunzellen eine Färbung zeigten) konnten in der Gruppe mit positivem PD-L1-Status pCR-Raten von 68,8% (Atezolizumab-Arm) und 49,3% (Placeboarm) nachgewiesen werden (Unterschied 19,5%, 95%-KI: 4,2–34,8%). Bei den Patientinnen mit PD-L1-negativem Mammakarzinom konnten pCR-Raten von 47,4% (Atezolizumab-Arm) und 34,4% (Placeboarm) erreicht werden (Differenz 13,3%; 95%-KI: –0,9–27,5%) [13]. Auch die Überlebensparameter (ereignisfreies Überleben, krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben) wurden mit einer medianen Beobachtungszeit von ca. 20 Monaten berichtet. Bei sehr wenigen Ereignissen und breiten Konfidenzintervallen hatte der Atezolizumab-Arm numerisch (statistisch nicht signifikant) einen Vorteil gegenüber dem Placeboarm. Keine neuen Nebenwirkungsprofile wurden berichtet. Somit gibt es in der neoadjuvanten Situation bei den TNBC nun 2 randomisierte Studien, eine mit Pembrolizumab [11] und eine mit Atezolizumab [13], die eine signifikante Verbesserung der pCR-Rate zeigen.

► **Tab. 1** gibt eine Übersicht der neoadjuvanten, randomisierten Studien, die eine Therapie mit einem PD1 oder einem PD-L1-Inhibitor untersuchen.

## Adjuvante Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom

Die letzte Einführung einer neuartigen antihormonellen Therapie in der adjuvanten Situation liegt fast 20 Jahre zurück. Damals führte ein absoluter Unterschied beim krankheitsfreien Überleben von 2% beim Vergleich von 5 Jahren Anastrozol zu 5 Jahren Tamoxifen [14] zu einer Zulassung in den USA im Jahre 2002. Die Hazard Ratio bei der initialen Analyse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 33,3 Monaten lag bei 0,83 (95%-KI: 0,71–0,96) [14]. Die Hazard Ratio bei der finalen Analyse mit einem 10-Jahres-Follow-up betrug 0,86 (95%-KI: 0,76–0,97) für die ersten 5 Jahre (gesamte Population) und 0,83 (95%-KI: 0,72–0,95) für hormonrezeptorpositive Tumoren [15]. Es ist zu beachten, dass bei der ATAC-Studie auch Patientinnen mit unbekanntem Hormonrezeptorstatus eingeschlossen worden waren (ca. 8%) [14]. Neben der Erwähnung dieser ersten Studie zum Einsatz eines Aromataseinhibitors in der adjuvanten Situation sollte auf die Vielzahl weiterer Studien in der adjuvanten Situation hingewiesen werden, die auch Letrozol und Exemestan untersucht haben [16, 17]. Unabhängig von den Erfolgen durch die Einführung der Aromatasehemmer vor fast 20 Jahren ist der Großteil der Todesfälle bei Brustkrebspatientinnen in der Gruppe der Patientinnen mit HR+/HER2-negativen Tumoren zu finden, weil sie den größten Anteil aller Mammakarzinome ausmachen. Eine Verbesserung der Therapie dieser Patientinnen hätte einen großen Einfluss auf die Gesamtpopulation. Nach den vielversprechenden Daten zu den CDK4/6-Inhibitoren (CDK4/6i) in der metastasierten Situation wurden für alle 3 CDK4/6i auch Studien in der adjuvanten Situation begonnen [18–22]. Auf dem ESMO-Kongress 2020 wurden nun die ersten beiden dieser Studien (PALLAS, MonarchE) vorgestellt [23, 24].

## PALLAS

In die PALLAS-Studie wurden 5760 Patientinnen in die Analyse eingeschleust, welche die folgenden Kriterien (Auswahl) erfüllen mussten:

- HR+/HER2–
- UICC Stadium II oder III
- Abschluss aller primären Therapieoptionen
- Primärdiagnose liegt nicht mehr als 12 Monate zurück
- Beginn einer adjuvanten endokrinen Therapie (ET) liegt weniger als 6 Monate zurück

Die meisten Patientinnen hatten ein UICC-Stadium von IIB (33,4%) oder III (48,7%). Ein sehr hoher Anteil hatte eine Chemotherapie erhalten (82,6%). Einen negativen Nodalstatus hatten 13,0% [23].

Die Patientinnen wurden für 2 Jahre mit einer endokrinen Therapie (ET) ± Palbociclib behandelt. Danach sollte die geplante endokrine Therapie als Monotherapie vervollständigt werden.

Diese Studie lieferte ein negatives Resultat. Bei einer Interimsanalyse wurde eine sogenannte Futility-Analyse bei 351 Ereignissen durchgeführt, welche die Beendigung der Studie empfohlen hatte. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 23,7 Monaten war die Hazard Ratio 0,93 (95%-KI: 0,76–1,15) mit invasiven rückfallfreien 3-Jahres-Überlebensraten (iDFS) von 88,2% (Palbociclib + ET-Arm) vs. 88,5 (Arm mit endokriner Monotherapie).

## MonarchE

Die MonarchE-Studie mit Abemaciclib zeigte ein anderes Ergebnis. Hier wurden Patientinnen eingeschlossen, die entweder mehr als 3 befallene Lymphknoten hatten oder bei 1–3 befallenen Lymphknoten entweder einen Tumor  $\geq 5$  cm oder ein Tumor-Grading von 3 oder einen Ki-67 Score von  $\geq 20\%$  aufwiesen.

Auch in dieser Studie hatten die meisten Patientinnen ein UICC-Stadium von IIB (13,8%) oder III (ca 72%). Die Patientinnen erhielten eine Therapie mit Abemaciclib für 2 Jahre zusammen mit einer endokrinen Therapie nach Wahl oder eine alleinige endokrine Therapie. Zum Zeitpunkt der ersten Interimsanalyse wurde das invasive rückfallfreie Überleben mit 323 Ereignissen und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 15,5 Monaten untersucht. Bei dieser Analyse konnte ein signifikanter Vorteil zugunsten der Kombinationstherapie gefunden werden. Die Hazard Ratio lag bei 0,72 (95%-KI: 0,56–0,92), wobei die invasiven rückfallfreien 2-Jahres-Überlebensraten bei 92,2 und 88,7% lagen. Die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve wird in ► **Abb. 1** präsentiert. Einen Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven der ATAC-Studie [14] und der MonarchE-Studie [25] zum Zeitpunkt der Erstveröffentlichung zeigt ► **Abb. 2**.

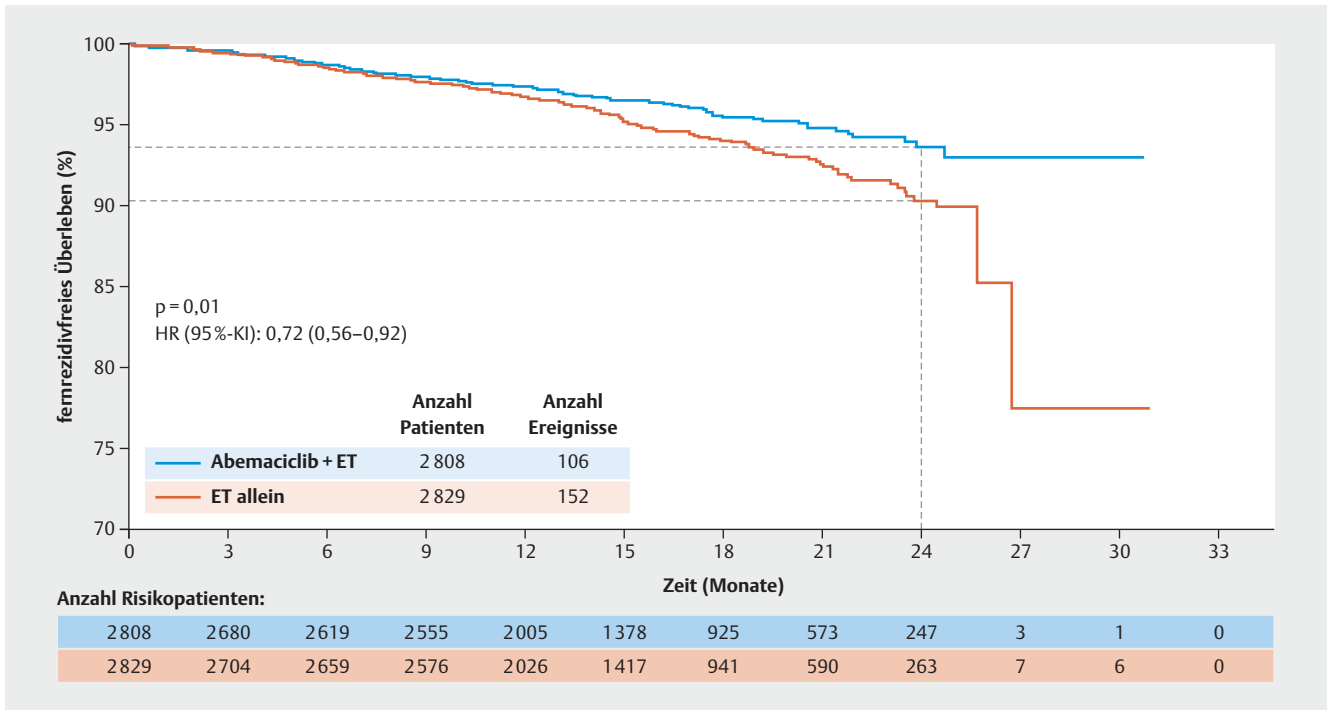
## PENELOPE-B-Studie

Eine weitere Studie, über die zunächst aus einer Pressemeldung bekannt wurde, dass sie negativ ist, ist die PENELOPE-B-Studie [26]. In diese Studie wurden Patientinnen eingeschlossen, die nach einer neoadjuvanten Chemotherapie keine pCR erreicht und ein ungünstiges prognostisches Profil im Sinne eines CPS-EG Scores (pretreatment Clinical stage, post-treatment Pathologic Stage, Estrogen receptor status, nuclear Grade) [27] hatten. In die PENELOPE-B-Studie konnten Patientinnen mit einem Score von 3 oder von 2 bei ypN(+)-Status eingebracht werden. Die PE-

► **Tab. 1** Übersicht über die bereits berichteten und noch nicht berichteten neoadjuvanten Studien mit einem PD1- oder PD-L1-Inhibitor.

Name der Studie	Population	Anzahl der Patientinnen	Datum der ersten Veröffentlichung	Welche Therapien werden miteinander verglichen?	pCR-Raten in den Armen	Überlebensdaten aus beiden Armen	Literaturstelle
GeparNuevo	triple-negativer Brustkrebs	174	01.08.2019	Durvalumab versus Placebo mit nab-Paclitaxel gefolgt von EC	47/88 (54,4%) im Durvalumab-Arm vs. 38/86 (44,2%) mit Placebo	noch nicht publiziert	[54]
KEYNOTE-522	triple-negativer Brustkrebs	602	27.02.2020	Pembrolizumab vs. Placebo plus Paclitaxel und Carboplatin	64,8% im Pembrolizumab-Arm vs. 51,2% im Placeboarm	Event-free Survival mit einer HR zugunsten des Pembrolizumab-Arms (HR = 0,63; 95%-KI: 0,43–0,93*)	[11]
KEYNOTE-756	östrogenrezeptor-positiv, HER2-	geplant: 1140	26.05.2019	Pembrolizumab vs. Placebo mit neoadjuvanter Chemotherapie und adjuvanter endokriner Therapie	noch nicht publiziert	noch nicht publiziert	[55]
NeoTrip	triple-negativer Brustkrebs	280	12.12.2019	Atezolizumab vs. Placebo mit Carboplatin und nab-Paclitaxel	43,5% mit Atezolizumab vs. 40,8% mit alleiniger Chemotherapie	noch nicht publiziert	[56]
IMpassion031	triple-negativer Brustkrebs	455	20.09.2020	Atezolizumab vs. Placebo mit Chemotherapie	95/165 (58%) vs. 69/168 (41%)	Event-free Survival (HR = 0,76, 95%-KI: 0,40–1,44) Disease-free Survival (HR = 0,74; 0,32–1,70) Overall Survival (HR = 0,69, 0,25–1,87)	[13]
GeparDouze	triple-negativer Brustkrebs	geplant: 1520	noch nicht publiziert	Atezolizumab vs. Placebo mit neoadjuvanter Chemotherapie	noch nicht publiziert	noch nicht publiziert	[57]
CheckMate 7A8	hormonrezeptor-positiv, HER2-negativ, postmenopausal	geplant: 136	noch nicht publiziert	Nivolumab, Abemaciclib, Palbociclib und Anastrozol	noch nicht publiziert	noch nicht publiziert	[58]
APTneo	HER2-positiv	geplant: 650	noch nicht publiziert	Atezolizumab vs. Placebo mit Trastuzumab, Pertuzuman, Carboplatin und Paclitaxel oder sequenzieller Therapie mit Anthrazyklin	noch nicht publiziert	noch nicht publiziert	[59]

\* statistisch nicht signifikant nach präspezifiziertem Analyseplan inklusive Interimsanalysen



► **Abb. 1** Fernmetastasenfreies Überleben in der MonarchE-Studie (Daten aus [24]).

NELOPE-B-Studie war als einzige Studie placebokontrolliert, die Palbociclib-Therapiedauer betrug 1 Jahr. Mittlerweile wurde die Studie voll berichtet [28].

### NATALEE-Studie

Eine noch für die Rekrutierung offene Studie ist die NATALEE-Studie [19]. In dieser Studie wird bei einem Kollektiv mit einem niedrigeren und höheren Rückfallrisiko eine Therapie mit Ribociclib über 3 Jahre geprüft. Die Patientenzahl wurde erst kürzlich von ca. 4000 Patientinnen [29] auf 5000 Patientinnen erhöht [19]. Da die PENELOPE-B-Studie einen CDK4/6-Inhibitor über 1 Jahr und die MonarchE über 2 Jahre gab, wird die NATALEE-Studie auch die Frage zur längeren Therapie von 3 Jahren beantworten können. Zusätzlich gibt es in Deutschland noch die ADAPTCycle-Studie, bei der eine adjuvante Chemotherapie mit einer endokrin basierten Therapie (2 Jahre Ribociclib) verglichen wird, sowie die ADAPTlate-Studie, die den Einsatz von Abemaciclib 2–6 Jahre nach Erstdiagnose prüft.

Eine Gegenüberstellung der Ein- und Ausschlusskriterien der adjuvanten CDK4/6-Inhibitor-Studien zeigt ► **Tab. 2**.

## Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom

### Immuntherapien IMpassion131, IMpassion130, KEYNOTE-355

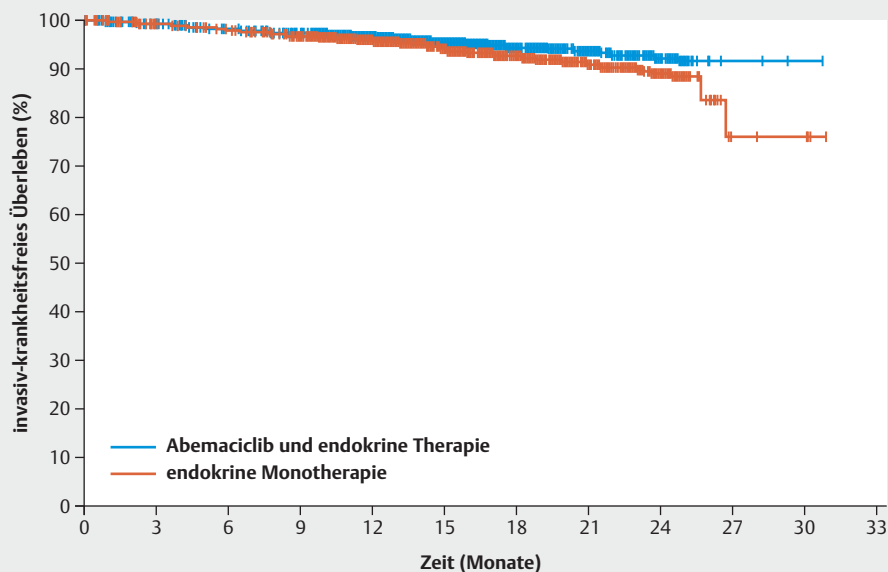
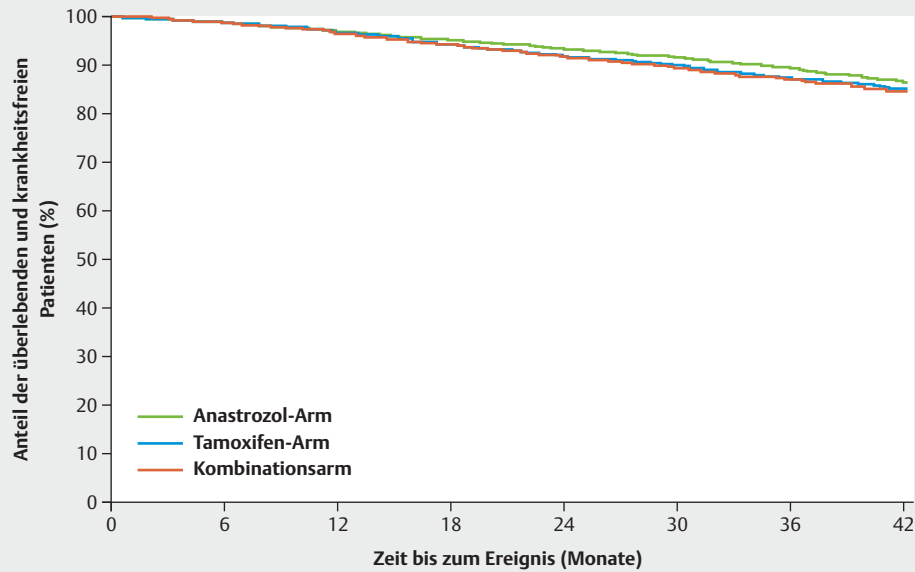
Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, triple-negativem Mammakarzinom ist der PD-L1-Inhibitor Atezolizumab bereits zugelassen,

nachdem in der IMpassion130-Studie gezeigt wurde, dass sich bei Patientinnen mit einem Immunzell-(IC)-PD-L1-positiven Tumor das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben verbessern ließ [30, 31]. Auch in der KEYNOTE-355-Studie konnte mit Pembrolizumab gezeigt werden, dass die Hinzunahme zu einer Chemotherapie das progressionsfreie Überleben deutlich verbessern konnte. In den USA ist Pembrolizumab für diese Indikation bereits zugelassen.

In der IMpassion130-Studie wurde als Kombinationstherapie für Atezolizumab das nab-Paclitaxel gewählt. In der KEYNOTE-355-Studie waren verschiedene Chemotherapien zugelassen (nab-Paclitaxel, Paclitaxel, oder Gemcitabin und Carboplatin). Bei einer Subgruppenanalyse nach Kombinationspartnern zeigte sich in der KEYNOTE-355-Studie kein Unterschied in Abhängigkeit davon, mit welcher Chemotherapie das Pembrolizumab kombiniert wurde.

In der IMpassion131-Studie [32] wurde ein ähnliches Studienkollektiv wie in der IMpassion130 untersucht, mit dem Unterschied, dass die Patientinnen zu einer Therapie mit Paclitaxel + Atezolizumab oder zu einer Therapie mit Paclitaxel als Monotherapie (+ Placebo) im Verhältnis 2:1 randomisiert wurden [32]. Insgesamt wurden 651 Patientinnen rekrutiert, von denen 292 positiv für PD-L1 getestet worden waren (Immunzellen positiv in  $\geq 1\%$ ). Weder in der PD-L1-positiven Population noch in der Gesamtpopulation konnte ein Vorteil für das progressionsfreie Überleben oder das Gesamtüberleben gesehen werden [32].

Es wurde diskutiert, dass die Kortisongabe, welche bei einer Therapie mit löslichem Paclitaxel verabreicht wird, der Grund für den fehlenden Effekt von Atezolizumab in Kombination mit Paclitaxel sei. Letztendlich ist eine Erklärung jedoch spekulativ. Es ist



► **Abb. 2** Vergleich des krankheitsfreien Überlebens in der ATAC-Studie mit einem 33,3-Monats-Follow-up und dem invasiv-krankheitsfreien Überleben in der MonarchE-Studie mit einem 15-monatigem Follow-up (Daten aus [24]).

bekannt, dass unterschiedliche Chemotherapien einen unterschiedlichen Einfluss auf das Immunsystem haben [33] und auch unterschiedlich mit PD1/PD-L1-Inhibitoren interagieren [34].

### Überzeugende Daten zu Sacituzumab-Govitecan bei TNBC-Patientinnen (ASCENT-Studie)

Auf dem Gebiet der Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (antibody drug conjugates, ADC) sind bei HER2-positiven Patientinnen in der Vergangenheit bereits deutliche Therapieerfolge erzielt worden [35–37]. Für Patientinnen mit triple-negativen und in Zukunft ggf. auch anderen Subtypen ist nun ein epitheliales Glykoprotein (Trop-2) identifiziert worden, welches von Mammakarzi-

nomzellen exprimiert wird und mit einer schlechteren Prognose verbunden ist [38, 39]. Das ADC Sacituzumab-Govitecan ist gegen dieses Zielmolekül gerichtet und hat SN-38 als Payload, ein dem Irinotecan ähnliches, aber sehr potentes Zytostatikum. In den USA wurde Sacituzumab-Govitecan bereits auf Basis der guten Daten der frühen Therapiestudie zugelassen [40].

ASCENT ist nun die randomisierte Phase-III-Studie, in der Patientinnen mit einem TNBC und mit  $\geq 2$  vorangegangenen Chemotherapien entweder mit Sacituzumab-Govitecan oder mit einer Chemotherapie nach Wahl der betreuenden Ärztinnen und Ärzte behandelt wurden [60]. Insgesamt waren 529 Patientinnen eingeschlossen worden. Die Studie wurde aufgrund eines deutli-



► **Tab. 2** Vergleich der Ein- und Ausschlusskriterien der (post-)adjuvanten Therapiestudien mit CDK4/6-Inhibitoren.

Kriterium	PALLAS	MonarchE	NATALEE	PENELOPE-B
Alter	≥ 18 Jahre	≥ 18 Jahre	≥ 18 Jahre	≥ 18 Jahre
Tumor-stadium	AJCC Stadium II: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ T0/T1 N1</li> <li>▪ T2 N0</li> <li>▪ T2 N1</li> <li>▪ T3 N0</li> </ul> oder AJCC Stadium III <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ T0/T1 N2</li> <li>▪ T2 N2</li> <li>▪ T3 N1/N2</li> </ul>	T1-T4 und N1 mit <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 4 ipsilaterale positiven axilläre Lymphknoten</li> <li>▪ 1–3 ipsilaterale positive axilläre Lymphknoten und mindestens eins der folgenden Kriterien:                              – G3                              – Tumorgröße ≥ 5 cm                              – Ki-67 ≥ 20%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ T0/T1 N2</li> <li>▪ T2 N2</li> <li>▪ T3 N1/N2</li> </ul> oder <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ T0/T1 N1</li> <li>▪ T2 N1</li> </ul> oder <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ T3 N0 oder T2 N0 mit                              – G3 oder                              – G2 und Ki-67 ≥ 20% oder Oncotype DX ≥ 26, PAM50 high risk, MammaPrint high risk, EndoPredict high risk</li> </ul>	≥ ypT1 oder ≥ ypN1 nach mindestens 16 Wochen neoadjuvanter Chemotherapie
Tumor-biologie	HR+/HER2–	HR+/HER2–	HR+/HER2–	HR+/HER2– und CPS-EG Score ≥ 3 oder CPS-EG von 2 bei N+
zeitliche Vorgaben	Randomisierung innerhalb von 12 Monaten nach Erstdiagnose und maximal 6 Monate nach Start der endokrinen Therapie	Randomisierung innerhalb von 16 Monaten nach Operation und mindestens 21 Tage nach der letzten Chemotherapie und mindestens 14 Tage nach der letzten Radiotherapie	Randomisierung innerhalb von 18 Monaten nach Erstdiagnose und maximal 6 Monate nach Start der endokrinen Therapie oder „hohes Risiko“ als Ergebnis eines Genexpressionstests (Onkotype DX, Prosigna, MammaPrint oder EndoPredict)	Randomisierung innerhalb von 16 Wochen nach der OP oder maximal 10 Wochen nach Abschluss der Radiotherapie
ECOG	≤ 1	≤ 1	≤ 1	≤ 1
EKG	QTcF < 480 ms	kein Grenzwert gefordert	QTcF < 450 ms	QTcF < 480 ms

ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; EKG = Elektrokardiografie; GFR = glomeruläre Filtrationsrate; INR = International normalized Ratio; QTcF = QT-Intervall korrigiert nach Fridericia; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Grenzwert)

chen Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen frühzeitig abgebrochen.

In der Patientinnenpopulation hatten alle Patientinnen zuvor ein Taxan erhalten, ca. 7–8% einen PARP-Inhibitor und ca. 26–29% einen PD1/PD-L1-Inhibitor.

Es konnte ein deutlicher Unterschied zwischen den Randomisationsarmen beobachtet werden. Patientinnen mit einer Chemotherapie nach Wahl waren im Median nach 1,7 Monaten (95%-KI: 1,5–2,6) progredient, während Patientinnen unter einer Behandlung mit Sacituzumab-Govitecan erst nach 5,6 Monaten (95%-KI: 4,3–6,3) progredient waren. Die entsprechende Hazard Ratio lag bei 0,41 (95%-KI: 0,32–0,52;  $p < 0,0001$ ). Auch im Gesamtüberleben zeigte sich ein deutlicher Unterschied. Im Median starben die Patientinnen im Chemotherapiearm nach Wahl nach 6,7 Monaten (95%-KI: 5,8–7,7) während sie im Sacituzumab-Govitecan-Arm im Median nach 12,1 Monaten (95%-KI 10,7–14,0) verstarben. Die Hazard Ratio betrug 0,48 (95%-KI: 0,38–0,59;  $p < 0,0001$ ). Die Kaplan-Meier-Kurven werden in ► **Abb. 3** dargestellt.

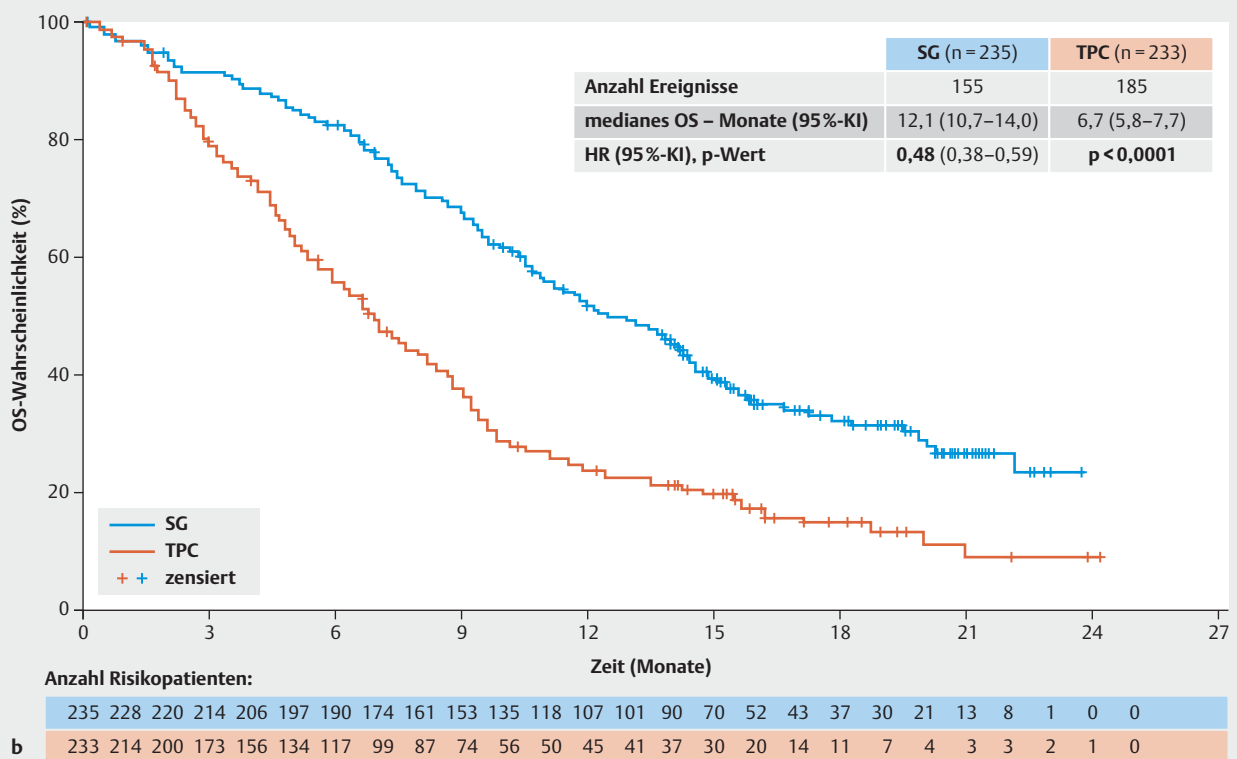
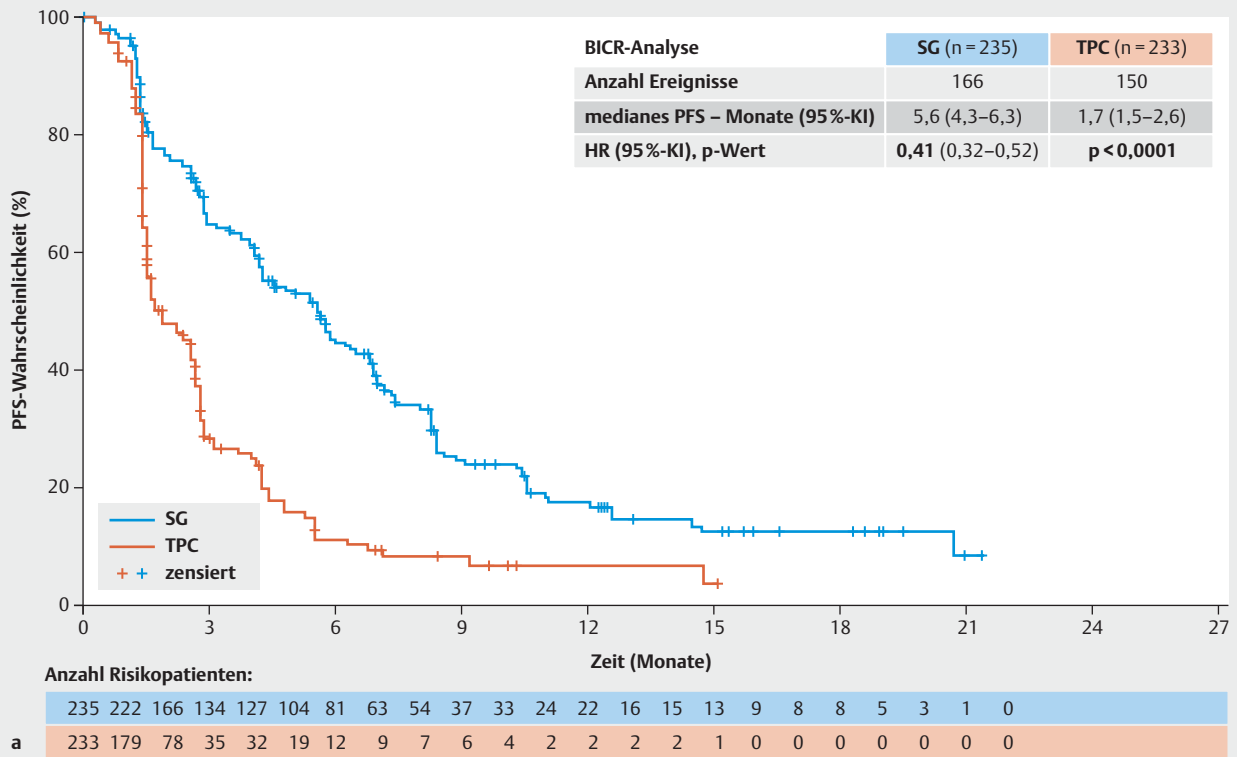
Häufigste Nebenwirkungen (alle Grade) waren Neutropenie (63%), Anämie (34%), Erbrechen (29%), Durchfall (59%), Fatigue (45%). Jedoch führte dies bei nur 4,7% der Patientinnen zu einem vorzeitigen Therapieabbruch.

### Gesamtüberlebens-Analyse der SOLAR-1-Studie

Der PI3K-Inhibitor Alpelisib wurde kürzlich zugelassen, nachdem gezeigt werden konnte, dass bei Patientinnen mit HER2–/HR+ metastasierten Mammakarzinom und mit einer somatischen *PIK3CA*-Mutation, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten hatten, das mediane progressionsfreie Überleben von 5,7 auf 11 Monate verbessert werden konnte (Hazard Ratio: 0,65; 95%-KI: 0,50–0,85) [41]. Nun wurden mit einer Todeszahl von 181 Patientinnen (von 341 Patientinnen) die Daten zum Gesamtüberleben berichtet [42].

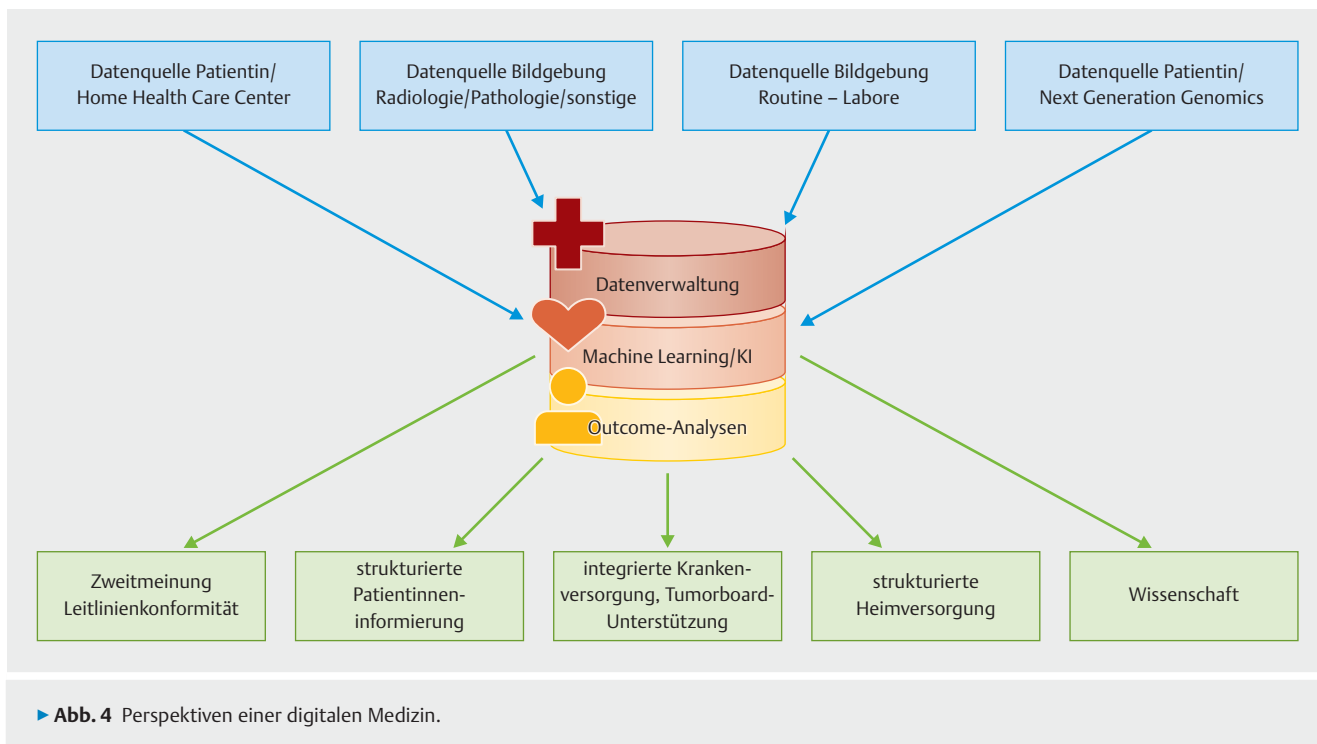
Auch wenn das Gesamtüberleben sich durch die Hinzunahme von Alpelisib zu Fulvestrant von 31,4 Monaten (95%-KI: 26,8–41,3) auf 39,3 Monate (95%-KI: 34,1–44,9) verbesserte, war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant (HR = 0,86; 95%-KI: 0,64–1,15;  $p = 0,15$ ). In einer Subgruppenanalyse schien es, dass ein großer Teil des Effektes bei Patientinnen mit einer Lungen- oder Lebermetastase zu finden war. In dieser Subgruppe mit 190 Patientinnen war der Unterschied im medianen Gesamtüberleben fast 15 Monate (37,2 vs. 22,8 Monate; HR = 0,68; 95%-KI: 0,46–1,00) [42].

Da die Testung eine der Voraussetzungen für eine Therapie mit Alpelisib ist, rücken die Testung und die Methodik immer mehr in den Blickpunkt des Interesses. Mutationen können sowohl an DNA, die aus dem in Paraffin eingebetteten Tumor gewonnen wird, als auch an zirkulierender DNA (ctDNA) analysiert werden. In der SOLAR-1-Studie wurden laut Protokoll [41] die folgenden



► **Abb. 3** Progressionsfreies Überleben (a) und Gesamtüberleben (b) nach Randomisationsarmen in der ASCENT-Studie (SG = Sacituzumab Govitecan; TPC = Behandlung nach Wahl des Arztes). Daten aus [60], Überlebenswerte wurden ergänzt.





Mutationen getestet: C420R, E542K, E545A, E545D (nur 1635G>T), E545G, E545K, Q546E, Q546R, H1047L, H1047R und H1047Y. Wahrscheinlich wird es noch einige weitere Mutationen geben, bei denen eine gleiche Effektivität von Alpelisib gegeben ist, jedoch sollten hierzu prospektive Daten abgewartet werden. Es sollte jedoch angemerkt werden, dass andere Mutationen als die genannten sehr selten sind, da die allermeisten Mutationen in PIK3CA auf 3 sogenannte Hotspots beschränkt sind.

### Lebensqualität im Fokus

Insbesondere bei Patientinnen mit einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung steht die Lebensqualität im Fokus der Behandlung. Eine Therapie sollte – wenn möglich – einen positiven Effekt auf die Lebensqualität haben. Zumindest sollte die Lebensqualität erhalten und nicht verschlechtert werden. Erreicht werden kann dies durch eine erfolgreiche Therapie von Symptomen oder durch die Verzögerung einer Progression. Es ist bekannt, dass eine Progression mit einer Verschlechterung der Lebensqualität assoziiert ist [43]. Die Einführung neuer Substanzen ist oft mit einer Intensivierung von Therapien oder mit der Einführung eines zusätzlichen Kombinationspartners verbunden. Deswegen ist es wichtig, die Lebensqualität kritisch zu beurteilen. Bei den CDK4/6-Inhibitoren, die in den frühen Therapielinien beim fortgeschrittenen Mammakarzinom breit eingesetzt werden [44], wurden verschiedene Analysen veröffentlicht. Die meisten Analysen zeigten ähnliche Lebensqualitätswerte bei der Kombinationstherapie verglichen mit einer endokrinen Monotherapie [45–47], während eine Studie einen Vorteil zeigte [48]. Kürzlich wurde nun eine gepoolte Analyse aller Ribociclib-Studien vorgestellt [49]. Hier zeigte sich in der Zusammenschau aller Studien, dass eine signifikante Verzögerung der Verschlechterung der Lebensqualität mit der Kom-

binationstherapie erreicht werden kann. In Subgruppenanalysen, die Hypothesen generieren, war der Effekt bei Patientinnen zwischen 45 und 60 Jahren und bei Patientinnen mit viszerale Metastasen am größten [49].

Für Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom, die bereits mit allen Standardoptionen therapiert worden waren, werden in Zukunft aller Wahrscheinlichkeit nach mit Tucatinib und Trastuzumab-Deruxtecan (nach einer noch ausstehenden Zulassung in Europa) weitere Therapieoptionen verfügbar sein [37, 50]. Im Rahmen der randomisierten HER2CLIMB-Studie sind nun kürzlich Lebensqualitätsdaten veröffentlicht worden [51]. In dieser Analyse, bei der fast die Hälfte aller Patientinnen Hirnmetastasen hatte, zeigte sich durch die Hinzunahme von Tucatinib zu Trastuzumab und Chemotherapie trotz eines ungünstigeren Nebenwirkungsprofils [50] kein Unterschied in der Lebensqualität [51]. Zu erwähnen ist, dass beim Vergleich der Randomisationsarme bereits signifikante Vorteile für Tucatinib in Bezug auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben berichtet worden waren [50].

### Digitale Medizin

Teilweise katalysiert durch die COVID-19-Pandemie haben sich die Perspektiven der digitalen Medizin noch einmal verändert. Die Möglichkeit, digital Daten zu sammeln und Patientinnen und Patienten zu versorgen, ohne dass sie persönlich im Krankenhaus oder in der Praxis anwesend sein müssen, erscheinen in Zeiten der Pandemie logisch. Jedoch war schon vor der Pandemie klar, dass viele Besuche von Patientinnen und Patienten zum Monitoring von Therapien oder Krankheiten durch eine Verlagerung dieser medizinischen Maßnahmen in den Heimbereich die Lebensquali-

tät der Patientinnen und Patienten erhöhen und die Belastung des Gesundheitssystems reduzieren könnten [52]. Darüber hinaus ermöglichen moderne und smarte sensorische Systeme, medizinisch relevante Information der Patientinnen und Patienten zu sammeln [53]. Die Möglichkeit, EKGs, Blutanalysen, Aktivitätsmuster, Schlafmuster und weitere Informationen über Smartphones und Smartwatches zu erheben und für die Krankenversorgung nutzen zu können, eröffnet sowohl neue Perspektiven der Versorgung als auch der Forschung.

Das Sammeln von Informationen über den Zustand von Patientinnen und Patienten ermöglicht die Interaktion mit der Patientin bzw. dem Patienten über diese Information und die Analyse dieser Daten, um neue Erkenntnisse in Patientengruppen zu gewinnen. Zusammen mit den im Bereich der Praxis- und des Krankenhauses gewonnenen Daten könnten verschiedene Datenbereiche zusammengeführt werden. So können diese Daten mittels maschinellem Lernen verwaltet und analysiert werden, um Outcome-orientierte Forschung zu betreiben. Die gewonnenen Erkenntnisse könnten dabei helfen, Leitlinienkonformität, Patienteninformation, Krankenversorgung, Heimversorgung und Wissenschaft gleichermaßen zu ermöglichen. ► **Abb. 4** fasst ein solches mögliches Netzwerk zusammen.

## Ausblick

Einige der in dieser Arbeit vorgestellten Studien sind praxisrelevant, weil sie entweder zum ersten Mal deutlich wirksame Therapien in Krankheitssituationen beschreiben, in denen es bislang keine effektiven Therapien gab (Sacituzumab-Govitecan beim der Patientin mit vorbehandeltem, fortgeschrittenen TNBC), oder weil sie Fragestellungen beantworten, die für Kliniker von besonderem Interesse waren. So ist die Frage vorerst beantwortet, ob Atezolizumab auch mit Paclitaxel kombiniert werden kann, was durch die IMpassion131-Studie verneint wurde. Atezolizumab muss weiterhin mit nab-Paclitaxel kombiniert werden. Durch die IMpassion031-Studie gibt es nun Daten von einer zweiten, größeren Studie in der neoadjuvanten Therapiesituation mit Checkpoint-Blockade. Es bleibt abzuwarten, wie schnell diese Therapien zugelassen werden können. Hierfür muss es einen klaren Nutzen bei der beschriebenen, erhöhten Nebenwirkungsrate geben.

Zuletzt eröffnen neue Betreuungsmethoden wie die digitale Medizin die Perspektive, dass Krankenversorgung zunehmend in den Heimbereich verlagert werden kann. Inwieweit dies zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen wird, sollte Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen sein, weil der Kontakt zwischen Ärztin/Arzt und Patientin/Patient bislang die wichtigste Grundlage für eine gute Therapie-Compliance und Vertrauen in die notwendigen Therapiemaßnahmen gewesen ist.

## Danksagung

Diese Arbeit entstand teilweise in Folge von Förderungen der Firmen onkowissen.de, Pfizer und Lilly, 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 Manuskriptes. Für den Inhalt des Manuskriptes sind alleine die Autoren verantwortlich.

## Interessenkonflikt

**M. P. L.** hat in Beiräten für AstraZeneca, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Eisai, Exact Sciences und Roche mitgewirkt und erhielt Vortragshonorare von MSD, Lilly, Roche, Novartis, Pfizer, Exact Sciences, AstraZeneca, medac und Eisai. **A. S.** erhielt 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. **A. D. H.** erhielt Vortrags- und Beratungshonorare von AstraZeneca, Genomic Health, Roche, Novartis, Celgene, Lilly, MSD, Eisai, Teva, Tesaro, Daiichi Sankyo, Hexal und Pfizer. **V. M.** erhielt Vortragshonorare von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Daiichi Sankyo, Eisai, Pfizer, Novartis, Roche, Teva, Janssen-Cilag und Honorare für Beratungen von Genomic Health, Hexal, Roche, Pierre Fabre, Amgen, Novartis, MSD, Daiichi Sankyo und Eisai, Lilly, Tesaro und Nektar. **W. J.** erhielt Honorare und Forschungsförderung von Novartis, Roche, Pfizer, Lilly, AstraZeneca, Chugai, Sanofi, Daiichi Sankyo und Tesaro. **E. B.** erhielt Honorare für Aktivitäten in den Bereichen Beratung, klinisches Forschungsmanagement oder medizinische Ausbildung von Novartis, Hexal und onkowissen.de. **E. S.** erhielt Honorare von Roche, Celgene, AstraZeneca, Novartis, Pfizer, Tesaro, Aurikamed GmbH, MCI Deutschland GmbH, bsh medical communications GmbH und Onkowissen TV. **M. T.** hat in Beiräten für AstraZeneca, Clovis, Eisai, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Exact Sciences, Pierre-Fabre und Roche mitgewirkt, Vortragshonorare von Clovis, Daiichi Sankyo, GSK, Lilly, MSD, Roche, Novartis, Pfizer, Exact Sciences und AstraZeneca sowie finanzielle Unterstützung für klinische Studien von Exact Science erhalten. **P. A. F.** erhielt Honorare von Novartis, Pfizer, Roche, Amgen, Celgene, Daiichi Sankyo, AstraZeneca, Merck-Sharp & Dohme, Eisai, Puma und Teva. Die Forschungsaktivitäten seiner Institution werden von Novartis und Biontech finanziell unterstützt. **H.-C. K.** hat Honorare von Carl Zeiss meditec, Teva, Theraclion, Novartis, Amgen, AstraZeneca, Pfizer, Janssen-Cilag, GSK, LIV Pharma, Roche, MSD, SurgVision, Onkowissen und Genomic Health erhalten. **M. U.** erhielt Honorare von AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Celgene, Daiichi Sankyo, Eisai, Lilly, MSD Merck, Mundipharma, Myriad Genetics, Pfizer, PUMA Biotechnology, Roche, Sanofi-Aventis, Novartis und Pierre Fabre – alle Honorare an die Institution/Arbeitgeber. **N. H.** erhielt Honorare oder Beratungsvergütungen von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Daiichi Sankyo, Lilly, MSD, Novartis, Odonate, Pfizer, Roche, Sandoz/Hexal und Seattle Genetics. **N. D.** hat Honorare von MSD, Roche, AstraZeneca, TEVA, Mentor und MCI Healthcare erhalten. **C. T.** hat für Amgen, AstraZeneca, Celgene, Daiichi Sankyo, Eisai, Lilly, MSD, Mundipharma, Medapharm, Novartis, Pfizer, Pierre-Fabre, Roche, Tesaro und Vifor in Beiräten mitgewirkt und Vorträge gehalten. **M. W.** hat in Beiräten für AstraZeneca, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer und Roche mitgewirkt. **F. S.** hat in Beiräten für Novartis, Lilly, Amgen und Roche mitgewirkt und erhielt Vortragshonorare von Roche, AstraZeneca, MSD, Novartis und Pfizer. **D. L.** erhielt Honorare von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Lilly, Loreal, MSD, Novartis, Pfizer, Tesaro und Teva. **A. W.** wirkte in Beiräten für Novartis, Lilly, Amgen, Pfizer, Roche, Tesaro und Eisai mit und erhielt Vortragshonorare von Novartis, Pfizer, Aurikamed, Roche und Celgene. Alle anderen Autoren haben im Hinblick auf diese spezifische Arbeit keinen bestehenden Interessenkonflikt zu erklären.

## Literatur

- [1] Schneeweiss A, Hartkopf AD, Müller V et al. Update Breast Cancer 2020 Part 1 – Early Breast Cancer: Consolidation of Knowledge About Known Therapies. Geburtshilfe Frauenheilkd 2020; 80: 277–287
- [2] Lüftner D, Schneeweiss A, Hartkopf AD et al. Update Breast Cancer 2020 Part 2 – Advanced Breast Cancer: New Treatments and Implementation of Therapies with Companion Diagnostics. Geburtshilfe Frauenheilkd 2020; 80: 391–398

- [3] Welslau M, Hartkopf AD, Müller V et al. Update Breast Cancer 2019 Part 5 – Diagnostic and Therapeutic Challenges of New, Personalised Therapies in Patients with Advanced Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2019; 79: 1090–1099
- [4] Schütz F, Fasching PA, Welslau M et al. Update Breast Cancer 2019 Part 4 – Diagnostic and Therapeutic Challenges of New, Personalised Therapies for Patients with Early Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2019; 79: 1079–1089
- [5] Kolberg HC, Schneeweiss A, Fehm TN et al. Update Breast Cancer 2019 Part 3 – Current Developments in Early Breast Cancer: Review and Critical Assessment by an International Expert Panel. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2019; 79: 470–482
- [6] Janni W, Schneeweiss A, Müller V et al. Update Breast Cancer 2019 Part 2 – Implementation of Novel Diagnostics and Therapeutics in Advanced Breast Cancer Patients in Clinical Practice. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2019; 79: 268–280
- [7] Hartkopf AD, Müller V, Wöckel A et al. Update Breast Cancer 2019 Part 1 – Implementation of Study Results of Novel Study Designs in Clinical Practice in Patients with Early Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2019; 79: 256–267
- [8] Hartkopf AD, Müller V, Wöckel A et al. Translational Highlights in Breast and Ovarian Cancer 2019 – Immunotherapy, DNA Repair, PI3K Inhibition and CDK4/6 Therapy. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2019; 79: 1309–1319
- [9] Fasching PA, Schneeweiss A, Kolberg HC et al. Translational highlights in breast cancer research and treatment: recent developments with clinical impact. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2019; 31: 67–75
- [10] Schmid P, Cortés J, Dent R et al. KEYNOTE-522: Phase III study of pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) vs. placebo (pbo) + chemo as neoadjuvant treatment, followed by pembro vs. pbo as adjuvant treatment for early triple-negative breast cancer (TNBC). *Ann Oncol* 2019; 30 (Suppl. 5): v851–v934. doi:10.1093/annonc/mdz394
- [11] Schmid P, Cortes J, Pusztai L et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 810–821
- [12] Schmid P, Park YH, Marta Ferreira M et al. KEYNOTE-522 study of neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy vs. placebo + chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab vs. placebo for early triple-negative breast cancer: pathologic complete response in key subgroups and by treatment exposure, residual cancer burden, and breast-conserving surgery. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2019; 2019: GS3-03
- [13] Harbeck N, Zhang H, Barrios CH et al. IMpassion031: Results from a phase III study of neoadjuvant (neoadj) atezolizumab + chemotherapy in early triple-negative breast cancer (TNBC). *Ann Oncol* 2020; 31 (Suppl. 4): S1142–S1215. doi:10.1016/annonc/annonc325
- [14] Baum M, Budzar AU, Cuzick J et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2131–2139
- [15] 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
- [16] Janni W, Hepp P. Adjuvant aromatase inhibitor therapy: outcomes and safety. *Cancer Treat Rev* 2010; 36: 249–261
- [17] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015; 386: 1341–1352
- [18] clinicaltrials.gov. NCT03701334, A Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Ribociclib With Endocrine Therapy as Adjuvant Treatment in Patients With HR+/HER2- Early Breast Cancer (NATALEE). NIH U.S. National Library of Medicine, 2018. Online (Stand: 07.11.2020): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03701334>
- [19] Slamon DJ, Fasching PA, Patel R et al. NATALEE: Phase III study of ribociclib (RIBO) + endocrine therapy (ET) as adjuvant treatment in hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol* 2019; 37 (Suppl. 15): TPS597
- [20] clinicaltrials.gov. NCT03155997, Endocrine Therapy With or Without Abemaciclib (LY2835219) Following Surgery in Participants With Breast Cancer (monarchE). NIH U.S. National Library of Medicine, 2017. Online (Stand: 17.11.2018): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03155997>
- [21] clinicaltrials.gov. NCT02513394, PALbociclib CoLLaborative Adjuvant Study: A Randomized Phase III Trial of Palbociclib With Standard Adjuvant Endocrine Therapy Versus Standard Adjuvant Endocrine Therapy Alone for Hormone Receptor Positive (HR+)/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Negative Early Breast Cancer (PALLAS). NIH U.S. National Library of Medicine, 2015. Online (Stand: 17.11.2018): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02513394>
- [22] clinicaltrials.gov. NCT01864746, A Study of Palbociclib in Addition to Standard Endocrine Treatment in Hormone Receptor Positive Her2 Normal Patients With Residual Disease After Neoadjuvant Chemotherapy and Surgery (PENELOPE-B). NIH U.S. National Library of Medicine, 2015. Online (Stand: 17.10.2020): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01864746>
- [23] Mayer EL, Gnant MI, DeMichele A et al. PALLAS: A randomized phase III trial of adjuvant palbociclib with endocrine therapy versus endocrine therapy alone for HR+/HER2- early breast cancer. *Ann Oncol* 2020; 31 (Suppl. 4): S1142–S1215. doi:10.1016/annonc/annonc325
- [24] Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R et al. Abemaciclib in high risk early breast cancer. *Ann Oncol* 2020; 31 (Suppl. 4): S1142–S1215. doi:10.1016/annonc/annonc325
- [25] Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol* 2020; 38: 3987–3998. doi:10.1200/JCO.20.02514
- [26] German Breast Group; Pfizer Inc. PENELOPE-B Trial of IBRANCE® (palbociclib) in Early Breast Cancer Did Not Meet Primary Endpoint. Online (Stand: 07.11.2020): <https://www.gbg.de/de/newsroom/meldungen/2020-10-penelopeB.php>
- [27] Mittendorf EA, Jeruss JS, Tucker SL et al. Validation of a novel staging system for disease-specific survival in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1956–1962
- [28] Loibl S, Marmé F, Martin M et al. Phase III study of palbociclib combined with endocrine therapy (ET) in patients with hormone-receptor-positive (HR+), HER2-negative primary breast cancer and with high relapse risk after neoadjuvant chemotherapy (NACT): First results from PENELOPE-B. *Cancer Res* 2021; 81 (Suppl. 4) GS1-02. doi:10.1158/1538-7445.SABCS20-GS1-02
- [29] clinicaltrials.gov. NCT03701334, A Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Ribociclib With Endocrine Therapy as Adjuvant Treatment in Patients With HR+/HER2- Early Breast Cancer (NATALEE). NIH U.S. National Library of Medicine, 2018. Online (Stand: 17.11.2018): [https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT03701334?V\\_37=View#StudyPageTop](https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT03701334?V_37=View#StudyPageTop)
- [30] 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
- [31] 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

- [32] Miles DW, Gligorov J, André F et al. Primary results from IMpassion131, a double-blind placebo-controlled randomised phase III trial of first-line paclitaxel (PAC) ± atezolizumab (atezo) for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *Ann Oncol* 2020; 31 (Suppl. 4): S1142–S1215. doi:10.1016/annonc/annonc325
- [33] Bracci L, Schiavoni G, Sistigu A et al. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. *Cell Death Differ* 2014; 21: 15–25
- [34] Rossi A, Lucarini V, Macchia I et al. Tumor-Intrinsic or Drug-Induced Immunogenicity Dictates the Therapeutic Success of the PD1/PDL Axis Blockade. *Cells* 2020; 9: 940
- [35] Verma S, Miles D, Gianni L et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 1783–1791
- [36] von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS et al.; KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 617–628
- [37] Modi S, Saura C, Yamashita T et al.; DESTINY-Breast01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 610–621
- [38] Vidula N, Yau C, Rugo HS. Trop2 gene expression (Trop2e) in primary breast cancer (BC): Correlations with clinical and tumor characteristics. *J Clin Oncol* 2017; 35 (15 Suppl.): 1075
- [39] Ambrogio F, Fornili M, Boracchi P et al. Trop-2 is a determinant of breast cancer survival. *PLoS One* 2014; 9: e96993
- [40] Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT et al. Sacituzumab Govitecan-hziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 741–751
- [41] André 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
- [42] André F, Ciruelos EM, Juric D et al. Overall survival (os) results from SOLAR-1, a phase III study of alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) for hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC). *Ann Oncol* 2020; 31 (Suppl. 4): S1142–S1215. doi:10.1016/annonc/annonc325
- [43] Müller V, Nabieva N, Häberle L et al. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast* 2018; 37: 154–160
- [44] Schneeweiss A, Ettl J, Lüftner D et al. Initial experience with CDK4/6 inhibitor-based therapies compared to antihormone monotherapies in routine clinical use in patients with hormone receptor positive, HER2 negative breast cancer – Data from the PRAEGNANT research network for the first 2 years of drug availability in Germany. *Breast* 2020; 54: 88–95
- [45] Harbeck N, Iyer S, Turner N et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol* 2016; 27: 1047–1054
- [46] Rugo HS, Diéras V, Gelmon KA et al. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. *Ann Oncol* 2018; 29: 888–894
- [47] Fasching PA, Beck JT, Chan A et al. Ribociclib plus fulvestrant for advanced breast cancer: Health-related quality-of-life analyses from the MONALEESA-3 study. *Breast* 2020; 54: 148–154
- [48] Harbeck N, Franke F, Villanueva-Vazquez R et al. Health-related quality of life in premenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib plus endocrine therapy: results from a phase III randomized clinical trial (MONALEESA-7). *Ther Adv Med Oncol* 2020; 12: 1758835920943065
- [49] Fasching PA, Bardia A, Nusch A et al. Pooled analysis of patient (pt)-reported quality of life (QOL) in the MONALEESA (ML)-2, -3, and -7 trials of ribociclib (RIB) plus endocrine therapy (ET) to treat hormone receptor-positive, HER2-negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC). *Ann Oncol* 2020; 31 (Suppl. 4): S348–S395. doi:10.1016/annonc/annonc268
- [50] Murthy RK, Loi S, Okines A et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 597–609
- [51] Mueller V, Paplomata E, Hamilton EP et al. Impact of tucatinib on health-related quality of life (HRQoL) in patients with HER2+ metastatic breast cancer (MBC) with and without brain metastases (BM). *Ann Oncol* 2020; 31 (Suppl. 4): S348–S395. doi:10.1016/annonc/annonc268
- [52] Tresp V, Overhage JM, Bundschuh M et al. Going Digital: A Survey on Digitalization and Large-Scale Data Analytics in Healthcare. *Proc IEEE Inst Electr Electron Eng* 2016; 104: 2180–2206
- [53] Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H et al.; Apple Heart Study Investigators. Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2019; 381: 1909–1917
- [54] Loibl S, Untch M, Burchardi N et al. A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study. *Ann Oncol* 2019; 30: 1279–1288
- [55] Cardoso F, Jia L, Hirshfield K et al. KEYNOTE-756: A randomized, double-blind, phase III study of pembrolizumab or placebo with neoadjuvant chemotherapy and adjuvant endocrine therapy for high-risk, early-stage, ER+/HER2-breast cancer. *Ann Oncol* 2019; 30 (Suppl. 3): III38. doi:10.1093/annonc/mdz097.013
- [56] Gianni L, Huang CS, Egle D et al. Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple negative, early high-risk and locally advanced breast cancer. NeoTRIPaPDL1 Michelangelo randomized study. *Cancer Res* 2020; 80 (Suppl. 4): G53-04
- [57] Geyer CE, Loibl S, Rastogi P et al. NSABP B-59/GBG 96-GeparDouze: A randomized double-blind phase III clinical trial of neoadjuvant chemotherapy (NAC) with atezolizumab or placebo in patients (pts) with triple-negative breast cancer (TNBC) followed by adjuvant atezolizumab or placebo. *J Clin Oncol* 2019; 37 (15 Suppl.): TPS605
- [58] Tolaney S, Jerusalem G, Salgado R et al. Abstract OT2-04-02: CheckMate 7A8: A phase 2 trial of nivolumab + abemaciclib or palbociclib + anastrozole in postmenopausal women with ER+, HER2- primary breast cancer. *Cancer Res* 2020; 80 (4 Suppl.): OT2-04-02
- [59] clinicaltrials.gov. NCT03595592, Atezolizumab, Pertuzumab and Trastuzumab With Chemotherapy as Neoadjuvant Treatment of HER2 Positive Early High-risk and Locally Advanced Breast Cancer (APTneo). NIH U.S. National Library of Medicine, 2020. Online (Stand: 17.11.2020): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03595592>
- [60] Bardia A, Tolaney SM, Loirat D et al. ASCENT: A randomized phase III study of sacituzumab govitecan (SG) vs. treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with previously treated metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *Ann Oncol* 2020; 31 (Suppl. 4): S1142–S1215. doi:10.1016/annonc/annonc325