Mammakarzinom Update 2014 – Die Patientin und der Tumor im Mittelpunkt

Breast Cancer Update 2014 – Focus on the Patient and the Tumour

Autoren N. Maass[1], F. Schütz[2], P. A. Fasching[3], T. Fehm[4], W. Janni[5], S. Kümmel[6], H.-C. Kolberg[7], D. Lüftner[8], M. Wallwiener[2], M. P. Lux[3]

Institute Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

Schlüsselwörter
- Mammakarzinom
- Chemotherapie
- Hormontherapie

Key words
- breast cancer
- chemotherapy
- hormonal therapy

Zusammenfassung

Die Therapie von Patientinnen mit Mammakarzinom hat sich in den letzten 10 Jahren deutlich weiterentwickelt. Das Verständnis um die molekulare Biologie der Tumoren und Patientinneneigenschaften haben die jüngsten Entwicklungen geprägt. In diesem Review werden die neuesten Erkenntnisse zur Therapie des Mammakarzinoms dargestellt. Hierbei gibt es sowohl auf dem Gebiet der Anti-HER2-Therapie als auch bei der Behandlung von triple-negativen und hormonrezeptorpositiven Patientinnen neue Tests und Therapien. Das Verständnis um Prognose und Therapieansprechen auf Chemotherapien definiert nach und nach Patientinnengruppen, die nicht auf eine Chemotherapie ansprechen oder die keine Therapie benötigen, weil die Prognose außerordentlich gut ist. Auf dem Gebiet der Anti-HER2-Therapie wird weiterhin an Medikamenten gearbeitet, die bei einer Trastuzumab-Resistenz geeignet sind, diese zu überwinden. Für hormonrezeptorpositive Karzinome wird besser verstanden, welche Therapiegruppen von welchen antiendokrinen Medikamenten profitieren, und welche eine eventuelle Resistenz überwinden können (Behandlung des PI3K-Pathways, Inhibition des Zellzyklus). Molekulare Tests befinden sich weiterhin in der Evaluation, in welchen klinischen Situationen sie den größten Nutzen für Therapieentscheidungen bringen können, jedoch wächst die Evidenz, in welchen Bereichen eine gute Aussage über die Prognose gewonnen werden kann. Insgesamt muss daran gearbeitet werden, das Verständnis für die neuen Entwicklungen in Diagnostik und Therapie zu fördern und Ärzte und Patientinnen gleichermaßen in die Ausbildung mit einzubeziehen.

Abstract

The therapy for patients with breast cancer has developed markedly in the past ten years. Our understanding of the molecular biology of tumours and the characteristics of the patients has shaped the recent advances. In this review we present the latest knowledge about the therapy for breast cancer. There are new tests and options not only in the field of anti-HER2 therapy but also in the management of triple negative and hormone receptor-positive patients. Comprehension of prognosis and therapeutic response to chemotherapies is little by little helping to define patient groups who will not respond to chemotherapy or who do not need treatment because their prognosis is extremely good. In the field of anti-HER2 therapy, work is continuing on the development of drugs suitable for and able to overcome trastuzumab resistance. For hormone receptor-positive cancers, we now have a better understanding of which therapy groups will benefit from which anti-endocrine drugs, and which will be able to overcome a possible resistance (treatment of the PI3K pathways, inhibition of the cell cycle). Molecular tests are still being evaluated with regard to the clinical situations in which they may have the greatest relevance for therapeutic decision-making; however, evidence is also increasing as to the fields in which good predictions for the prognosis can be obtained. On the whole, more work is needed to promote our understanding of the new developments in diagnostics and therapy and to involve both physicians and patients equally in the procedures.

Erstpublikation
DOI http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1545704
Geburtsh Frauenheilk 2015; 75: 1–14 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0016-5751

Bibliografie
DOI http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1399299
Senologie 2015; 12: 31–43 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 1611-6453

Korrespondenzadresse
Prof. Peter A. Fasching, MD
University Hospital Erlangen, Department of Gynecology and Obstetrics
Universitätsstraße 21–23
91054 Erlangen
peter.fasching@uk-erlangen.de

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Einleitung

In den letzten Jahren fokussiert sich die Detektion und Behandlung des Mammakarzinoms immer mehr auf individuelle Patientinnen- und Tumoreigenschaften [1, 2]. Grundlage hierfür ist das umfangreiche Wissen um die Molekularbiologie der Patientinnen und des Tumors. Dies konnte bei einer immer noch hohen Inzidenz zu einer Reduktion der Mortalität führen [3]. Im Folgenden sollen die aktuellen Entwicklungen auf der Basis neuer Erkenntnisse der letzten Kongresse (ASCO 2014, ESMO 2014 und San Antonio Breast Cancer Symposium 2014) und der neuesten Publikationen dargestellt werden.

Neoadjuvante Therapien

Die neoadjuvante oder primär systemische Therapie (PST) ist mittlerweile ein Standard in der Behandlung des Mammakarzinoms. Dabei hat sich die ursprüngliche Hauptrolle in Form der Verkleinerung des Tumors für eine bessere Operabilität grundlegend verändert. Immer wichtiger sind tumorbiologische und an das Therapieansprechen adaptierte Kriterien in der Auswahl der Behandlung [4, 5]. Die Bewertung der pathologischen Komplettremission (pCR) als Marker für das Überleben muss ebenfalls immer differenzierter betrachtet werden [6, 7]. So zeigt sich mit zunehmend aggressiverer Tumorbiologie ein Effekt zugunsten eines besseren Überlebens in Abhängigkeit von der pCR [8]. Aber selbst in der Gruppe der triple-negativen Karzinome (TNBC) ist dieser eventuell vom *BRCA*-Mutationsstatus abhängig [9]. Ein weiterer Aspekt ist, dass lokale Therapiealgorithmen, z. B. Mastektomieraten, Sentinel-Lymphonodektomie (SNB) und Radiatio, bisher noch nicht ausreichend an die o. g. Behandlungskriterien adaptiert sind [10].

Eine immer wiederkehrende Frage in der Behandlung des TNBC ist die nach der Bedeutung einer platinhaltigen Chemotherapie. Erste Analysen und präklinische Daten konnten eine deutlich höhere Effektivität für DNA-schädigende Zytostatika nachweisen [11]. Im Rahmen der GeparSixto-Studie [12] wurden u. a. 315 triple-negative Mammakarzinome mit oder ohne Carboplatin behandelt. Es zeigte sich eine signifikant erhöhte pCR-Rate durch die Hinzunahme von Carboplatin (53,2 %; 95 %-Konfidenzintervall [KI]: 54,4 – 60,9 vs. 36,9 %; 95 %-KI: 29,4 – 44,5; p = 0,005). Demgegenüber konnte in der Subgruppe mit HER2-positiver Tumorbiologie dieser Effekt nicht nachgewiesen werden [12]. Bei einer weiteren Betrachtung zeigte sich in der Subgruppe mit positiver Familienanamnese hinsichtlich eines Mamma- oder Ovarialkarzinoms eine Erhöhung der pCR-Rate um 26 % [13], in der Subgruppe mit *BRCA1/BRCA2/RAD51*-Keimbahnmutation um 23 % und ohne die o. g. Zusatzkriterien um lediglich 11 % [13]. In einer israelischen Studie mit wenigen triple-negativen Mammakarzinompatientinnen (n = 80) wurde allerdings gezeigt, dass die pCR kein Surrogatmarker für das Überleben bei Patientinnen mit einer *BRCA*-Mutation ist [9]. Es bleibt also abzuwarten, ob sich die signifikante Verbesserung der pCR durch die Hinzunahme des Carboplatins bei Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom und einer vorhandenen Mutation oder positiver Familienanamnese sich ebenfalls auf das Gesamtüberleben auswirken wird [13].

In der neoadjuvanten Situation sind anthrazyklin-und taxanhaltige Therapien Standard in der Behandlung. Das am häufigste verwendete Therapieschema ist für die taxanhaltige Therapie die wöchentliche Applikation von Paclitaxel. Im Rahmen der GeparSepto-Studie wurde im experimentellen Arm Nab-Paclitaxel ebenfalls wöchentlich verglichen [14]. Die Rationale kommt von den Daten in der metastasierten Situation, wo sich eine verlängerte progressionsfreie Zeit von Nab-Paclitaxel im Vergleich zum Docetaxel zeigte [15]. Zusätzlich wurden die Taxane im Studiendesign Upfront, vor der üblichen EC-Therapie, verabreicht, um ggf. eine noch höhere pCR-Rate, wie anhand der Daten der Neo-Tango-Studie gezeigt, erzielen zu können [16]. Insgesamt wurden 1204 Patientinnen in die Intention-to-treat-Analyse eingeschlossen. Nach 400 behandelten Patientinnen musste im Rahmen einer Zwischenanalyse die applizierte Dosis von Nab-Paclitaxel von 150 mg/m^2 auf 125 mg/m^2 reduziert werden. Nach dieser Dosisdeeskalation war u. a. die Rate der peripheren Neuropathie in beiden Armen vergleichbar. Hinsichtlich des primären Endpunkts (pCR; ypT0; ypN0) zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Nab-Paclitaxel (Nab-Palitaxel 38 % vs. Paclitaxel 29 %; p = 0,001). In der Subgruppenanalyse war dieser Effekt am stärksten bei Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom ausgeprägt (OR: 2,69). Im Follow-up muss sich noch zeigen, ob sich die erhöhte pCR-Rate auch im Gesamtüberleben widerspiegelt.

Nab-Paclitaxel ist bisher nur in der metastasierten Situation zugelassen, findet aber bereits in vielen adjuvanten und neoadjuvanten Studienkonzepten (z. B. ADAPT-Umbrella-Programm) Anwendung.

Operative Therapien

Sentinel-Lymphknoten-Entfernung bei Patientinnen mit einer neoadjuvanten Chemotherapie

Die Entwicklung der operativen Therapie war in den letzten Jahren im Wesentlichen geprägt von einer Zunahme der Möglichkeiten für rekonstruktive Chirurgie im Rahmen von ablativen Mammaoperationen, aber vor allem auch einer zurückgehenden Invasivität des Axilla-Stagings, welches im letzten Jahr von der Kommission Mamma der Arbeitsgruppe für gynäkologische Onkologie (AGO-Mamma) auch im Kontext mit der PST nochmals neu positioniert wurde [17].

Ein besonderes Kollektiv stellen die Patientinnen dar, die vor Beginn einer neoadjuvanten Chemotherapie befallene axilläre LK aufweisen (cN1). Im klinischen Alltag hat sich die prätherapeutische Sicherung mittels Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie zur histologischen bzw. Feinnadelaspiration zur zytologischen Bestimmung des Nodalstatus durchgesetzt. Gerade vor dem Hintergrund der Daten der ACOSOG-Z0011-Studie [18] stellt sich die Frage, ob Patientinnen, die eine Komplettremission in der Axilla aufweisen, überhaupt noch von einer axillären Lymphadenektomie profitieren, die mit einer gewissen Morbidität für die Patientinnen vergesellschaftet ist.

Zwei große Studien haben sich dieser Fragestellung angenommen und zwar die deutsche SENTINA-Studie und die ACOSOG Z1071 [19, 20]. In der SENTINA-Studie wurden 4 Kohorten untersucht, um die Wertigkeit der SNB vor und nach einer neoadjuvanten Chemotherapie zu untersuchen. 1022 Patientinnen erhielten eine SNB vor der PST. In dieser Gruppe zeigte sich eine beträchtliche Detektionsrate von 99,1 %. Bei den Patientinnen mit positivem Sentinel-Lymphknoten oder cN1 vor PST wurde versucht, ob eine erneute SNB nach der PST eine adäquate Methode zum Staging der Axilla ist. Hierbei zeigte sich jedoch, dass die Detektionsrate bei nur 60,8 % lag und die Falschnegativrate (FNR) bei 51,6 % [19]. Beide Werte müssen als insuffizient für

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Tab. 1 Empfehlungen der AGO-Mamma zur operativen Therapie der Axilla vor und nach neoadjuvanter Chemotherapie, aus [17].

				Oxford LoE	Oxford GR	AGO GR
SLNB vor oder nach NACT bei cN0						
SLNB vor NACT				2b	B	+
SLNB nach NACT				3	B	±
weitere operative Therapie in Abhängigkeit von SLNB						
cN-Status (vor Therapie)	pN-Status (vor Therapie)	cN-Status (nach Therapie)	operatives Vorgehen			
cN0	pN0(sn)	–	nihil	1a	A	+
cN0	pN+(sn) analog ACOSOG Z11[1]	ycN0	ALND	3	B	±
cN0	pN+(sn) nicht analog ACOSOG1[1]	ycN0	ALND	2b	B	+
cN+	cN+ (CNB/FNA)	ycN0	SNB	3	B	±
		ycN+ (CNB/FNA)	ALND	2b	B	+
			ALND	2b	B	++

NACT: neoadjuvante Chemotherapie; LoE: Level of Evidence; GR: Grade of Recommendation; SLNB: Sentinel-Lymphknoten-Biopsie; ALND: axilläre Lymphadenektomie; CNB: Core-Needle-Biopsie; FNA: Fine Needle Aspiration; ACOZOG: American College of Surgeons Oncology Group.
[1] T1 / T2, BET, 1 – 2 SLN pos., Tangentialfeldbestrahlung der Brust

das Staging betrachtet werden. Jedoch zeigte sich in der Subgruppe von Patientinnen, die zunächst einen positiven Sentinel Node hatten und im Laufe der PST eine klinische Komplettremission im Bereich der Axilla erreichten, eine signifikant bessere Detektionsrate (80,1 %) und niedrigere FNR (14,2 %) [19]. Auch diese FNR ist höher als bei der SNB vor PST. In der Studie zeigte sich, dass die FNR mit der Anzahl entfernter Sentinel-Lymphknoten korreliert. So lag die FNR bei 1 detektierten Sentinel-Lymphknoten bei 24,3 %, bei 2 detektierten Sentinel-Lymphknoten bei 18,5 % und erst bei 3 entfernten Sentinel-Lymphknoten konnte eine FNR unter 10 % erreicht werden, was als Cut-off für die Sensitivität der SNB angesehen wird.

Die ACOSOG-Z1071-Studie zeigte insgesamt sehr ähnliche Ergebnisse [20]. Hier konnte bei 7,1 % der Patientinnen nach PST kein Sentinel-Lymphknoten detektiert werden. In 12 % der Fälle wurde nur 1 Sentinel-Lymphknoten exzidiert, respektive jedoch in über 80 % der Fälle 2 oder mehr. Die Anzahl der exzidierten Lymphknoten scheint in dieser Studie auch an der in 79,1 % der Fälle doppelten Markierung (Farbmarkierung und radioaktive Markierung) des Sentinel zu liegen [20]. Die FNR lag in der Studie bei 12,6 % (bei 2 oder mehr entfernten Sentinel-Lymphknoten). Eine deckungsgleiche Beobachtung zeigte sich jedoch im Zusammenhang zwischen der Anzahl exzidierter Sentinel-Lymphknoten und der FNR. So war die FNR bei einem exzidiertem Sentinel-Lymphknoten 31,5 %, bei 2 Sentinel-Lymphknoten 21,1 %, und erst ab 3 entfernten Sentinel-Lymphknoten lag die FNR unter 10 % [20]. Beide Studien zeigen unabhängig voneinander, dass die FNR nach neoadjuvanter Chemotherapie ungünstiger sind als bei der primären Sentinel-Lymphknoten-Biopsie vor der PST [19, 20].

Die Empfehlungen der AGO-Mamma zeichnen ein entsprechendes Bild der Studiendaten [17]. So empfiehlt die AGO-Mamma [17] bei cN0 eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie vor der Chemotherapie (AGO-Empfehlungsgrad „+“). Bei klinisch positiver Axilla (cN1) vor PST und bei nach Chemotherapie weiterhin klinisch befallenen LK wird eine Axilladissektion empfohlen (AGO-Empfehlungsgrad „+“). Bei den Patientinnen, die eine klinische Komplettremission der Axilla erreichen, wird eine SNB nach PST lediglich mit einem AGO-Empfehlungsgrad „±“, eine axilläre Lymphadenektomie jedoch mit „+“ empfohlen. Bei cN0-Patientinnen vor neoadjuvanter Chemotherapie sollte eine SNB vor der PST erfolgen, da sie mit niedrigeren FNR assoziiert ist [17].

Die Empfehlungen der AGO-Mamma sind in ▶ **Tab. 1** zusammengestellt.

Weiterentwicklungen bei der Indikation zu einer Mastektomie

Brustkrebspatientinnen werden oft übertherapiert und erhalten eine Mastektomie und/oder eine Chemotherapie. In einer aktuellen Studie wurde gezeigt, dass das lokale Metastasierungsrisiko mit einem Multigentest (PAM50) gemessen werden kann [21 – 24]. Beim PAM50-Gentest werden 58 Gene untersucht und analysiert. Die Ergebnisse werden mittels des Risk-of-Recurrence-(ROR-)Score bewertet. Der ROR-Score schließt die verschiedenen Krankheitsparameter ein, um dann das individuelle Risiko zu bewerten. In die Studie wurden 1308 Patientinnen aus der ABCSG-8-Studie eingeschlossen. Insgesamt waren 59 % der Patientinnen unter 65 Jahre alt, 79 % der Patientinnen hatten eine brusterhaltende Therapie (BET) bekommen und 32 % hatten positive Lymphknoten. Basierend auf den Ergebnissen des PAM50-Gen-Tests hatten 72 % einen niedrigen ROR-Score, 68 % waren Luminal Typ A, 28 % waren Luminal Typ B. Nach einer Follow-up-Zeit von 11 Jahren wurden 34 lokale Rezidive beschrieben. Diese Studie hat gezeigt, dass der PAM50-ROR-Score ein prädiktiver Marker für ein lokales Rezidiv, unabhängig von Alter, Tumorgröße oder Lymphknotenstatus, darstellte ($p < 0{,}0002$). Bei niedrigem/intermediärem Risiko wurde nur ein Lokalrezidivrisiko von 1,6 % beschrieben. Die multivariate Analyse zeigte, dass die BET auch bei High-Risk-Patientinnen eine Option ist. Die operative Therapie sollte sich zudem an der Tumorbiologie orientieren.

Ähnliche Bestrebungen, die Wahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs vorherzusagen, wurden mit einem anderen Multigentest, dem EndoPredict Score [25 – 27] unternommen [28]. Es ist abzusehen, dass sich bei Bestätigung solcher Studienergebnisse molekulare Tests auch bei der Entscheidungsfindung zur lokalen Therapie integrieren werden.

Adjuvante Therapien

▼

Adjuvante Antihormontherapie in der Prämenopause

Die systemische Therapie des Mammakarzinoms hat sich in den letzten Jahren dahingehend entwickelt, dass einige Patientinnen von einer Chemotherapie profitieren, wobei sich die Indikationsstellung bei zunehmendem Wissen über Prognosegruppen und

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Therapieansprechen in den letzten Jahren wieder einschränkt. Unbestritten ist jedoch, dass alle hormonrezeptorpositiven Patientinnen eine antiendokrine Therapie erhalten sollten. Hierbei ist das Tamoxifen für prämenopausale Patientinnen sowie Aromatasehemmer und Tamoxifen bei postmenopausalen Patientinnen die Therapie der Wahl.

Für besonderes Interesse haben neuere Daten zur adjuvanten endokrinen Therapie des Mammakarzinoms gesorgt. Als Standard der prämenopausalen Patientin mit endokrin sensiblem Tumor gilt die Therapie mit Tamoxifen für mindestens 5 Jahre. In Abhängigkeit vom Risikoprofil der initialen Erkrankung kann die Therapie mit Tamoxifen um 5 Jahre oder – bei Übergang in die Postmenopause – mit einem Aromatasehemmer erweitert werden [29]. Inwieweit ein Aromatasehemmer in der Prämenopause eingesetzt werden kann, war Gegenstand der TEXT- und der SOFT-Studie [30 – 32].

In der SOFT-Studie (Suppression of Ovarian Function Trial) wurden prämenopausale Patientinnen in 3 Studienarme prospektiv randomisiert. Sie erhielten entweder Tamoxifen (Tam), Tamoxifen kombiniert mit GnRH-Analoga zur Suppression der ovariellen Funktion (OFS) oder Exemestan in Kombination mit OFS (E+OFS), für jeweils 5 Jahre. Primäres Studienziel war der Vergleich von Tam vs. Tam + OFS. Durch ein Amendment wurde der Vergleich von Exemestan + OFS mit Tam alleine ein sekundäres Studienziel. 53 % der Studienteilnehmerinnen hatten im Vorfeld eine Chemotherapie erhalten, die verbliebenen Patientinnen wurden ausschließlich endokrin behandelt. Die chemotherapierten Patientinnen hatten erwartungsgemäß eine aggressivere Tumorbiologie (G3 7 % vs. 35 %) und lokal fortgeschrittene Tumoren, z. B. 57 % hatten positive Lymphknoten, dies trat nur bei 9 % in der Gruppe ohne Chemotherapie auf [30].

In der Analyse des krankheitsfreien Überlebens als primäres Studienziel nach einem Median von 5,6 Jahren zeigte sich zwischen Tam und Tam + OFS kein signifikanter Unterschied (84,7 % 5 Jahre krankheitsfreies Überleben vs. 86,6 %) [33]. Die Hinzunahme von Exemestan (E + OFS) zeigte ein signifikant besseres krankheitsfreies Überleben (89 %, HR im Vergleich zu Tamoxifen: 0,68; 95 %-KI 0,53 – 0,86) [33]. Dies spiegelte sich auch in der Analyse der Untergruppe derer Patientinnen wider, die initial keine Chemotherapie erhielten. Hier lag die Rate des brustkrebsfreien Überlebens bei 95,8 % im Tamoxifen-Arm, bei 95,1 % im Tam + OFS-Arm und bei 97,1 % im E + OFS-Arm [33]. Diese Unterschiede waren nicht signifikant. In der Subgruppe der initial chemotherapierten, sehr jungen Patientinnen (jünger 35 Jahre; n = 350) zeigte sich jedoch eine schrittweise Verbesserung im brustkrebsfreien Überleben von 67,7 % (Tam) über 78,9 % (Tam + OFS) zu 83,4 % (E + OFS). Beide Arme mit OFS zeigten signifikant bessere Überlebensraten als Patientinnen, die nur mit Tamoxifen behandelt wurden. Jedoch wurden keine Daten zum Einfluss auf das Gesamtüberleben gezeigt [33].

Die Daten können dahin interpretiert werden, dass für die endokrine Therapie in der Prämenopause bei sehr jungen Patientinnen eine weitere Option, nämlich der kombinierte Einsatz von Exemestan und GnRH-Analoga, zur Verfügung steht. Der erzielte Vorteil durch die Hinzunahme von GnRH-Analoga im brustkrebsfreien Überleben geht aber mit einer höheren Nebenwirkungsrate wie Hitzewallungen, Schwitzen und z. B. trockener Vaginalschleimhaut einher, die scheinbar über die Zeit leicht rückläufig sind.

Adjuvante Chemotherapie

Neue Daten zur adjuvanten Chemotherapie liegen von der ICE-Studie vor (Ibandronate with or without Capecitabine in Elderly Patients) [34]. Hierbei wurde der klinisch sehr interessante Ansatz untersucht, ob der Einsatz von Capecitabin (2000 mg/m^2) den Krankheitsverlauf gerade bei älteren Patientinnen (> 65 Jahren) mit nodalpositivem Mammakarzinom oder Mammakarzinom mit mittlerem Risiko positiv beeinflussen kann, die alle das Bisphosphonat Ibandronat (50 mg tgl. oral, alternativ 6 mg i. v. 4-wöchentlich) erhielten. Bei den im Median 71-jährigen Patientinnen zeigte sich zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied bezüglich des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens. Positiv hervorzuheben ist, dass in dieser Population das Überleben nach 5 Jahren bei über 87 % lag [34].

Bei über 65-jährigen Patientinnen kann bei Nicht-Niedrigrisiko-Mammakarzinomen durch die Hinzunahme von Ibandronat oral oder intravenös zur ggf. indizierten adjuvanten endokrinen Therapie eine hervorragende 5-Jahres-Überlebensrate erzielt werden. Die zusätzliche Gabe von Capecitabin verbessert die Situation nicht. Offen bleibt die Frage, ob nicht ein anderer Kombinationspartner anstelle des Capecitabin, z. B. 4-mal AC oder 6-mal CMF eine Verbesserung erreicht hätte.

Zwei Fragestellungen zur adjuvanten Chemotherapie wurden in Studien abschließend beantwortet. Zum einen wurde in der B-36-Studie die Äquivalenz von 4-mal AC zu 6-mal FEC_{100} festgestellt [35]. Es zeigte sich in beiden Behandlungsarmen nach nunmehr 8 Jahren ein krankheitsfreies Überleben von über 82 % [35]. Des Weiteren wurde abschließend nach über 12 Jahren Nachbeobachtung in der Studie E1199 an 4950 Patientinnen die Applikationsfrequenz wöchentlich vs. 3-wöchentlich der beiden Tubulusinhibitoren Pacli- und Docetaxel dargestellt [36]. Als Ergebnis zeigt sich, dass – wie in der klinischen Praxis eingesetzt – die wöchentliche Gabe von Paclitaxel und das 3-wöchige Applikationsschema für Docetaxel gegenüber dem Komparator verbessert ist. In den explorativen Subgruppenanalysen zeigt sich bei den triple-negativen Mammakarzinomen sowohl ein verbessertes krankheitsfreies Überleben als auch Gesamtüberleben für den Einsatz von wöchentlichem Paclitaxel. Wohingegen interessanterweise bei den hormonrezeptorpositiven Mammakarzinomen der Trend zugunsten der 3-wöchentlichen Gabe von Docetaxel beim krankheitsfreien Überleben ausschlägt.

Durch den Äquivalenznachweis von 4-mal AC gegenüber 6-mal FEC können Patientinnen 2 Zyklen Chemotherapie erspart werden, obwohl die modernen Chemotherapieregime ein Taxan beinhalten. Bezogen auf die Taxane können sowohl wöchentlich Paclitaxel – eher für triple-negative Karzinome – oder aber auch die 3-wöchentliche Gabe von Docetaxel – eher für hormonrezeptorpositive Karzinome – durchgeführt werden. Aus der klinischen Praxis heraus wird die wöchentliche Gabe von Paclitaxel von den Patientinnen hinsichtlich der Nebenwirkungen besser vertragen.

Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms

▼

Chemotherapien bei metastasierten Patientinnen

Im Zeitalter der zielgerichteten Therapien und molekularen Klassifizierungen der Mammakarzinome sind Studien zur reinen Chemotherapie und wirklich neue Errungenschaften in der metastasierten Situation rar geworden. Nach Anthrazyklinen und Taxanen sind Monochemotherapien mit Capecitabin oder Eribulin Standard [17]. In speziellen Fällen, in denen man rasch eine Remission erreichen möchte, werden auch Kombinationschemotherapien notwendig. Hier ist die Datenlage in den späteren Therapielinien schwach. Nun wurde eine Phase-II-Studie zur Kombination von Capecitabin und Eribulin vorgestellt [37]. Pa-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

tientinnen mit bis zu 3 Vortherapien inklusive Anthrazyklin und Taxan (n = 42) erhielten Capecitabin (2000 mg/m² KOF), d1 – 14, und Eribulin (1,4 mg/m² KOF), d1, d8, q21 d. Die Patientinnen erhielten im Median 8 Zyklen. Es zeigte sich eine objektive Ansprechrate (ORR) von 42,9 %, ein klinischer Benefit von 57,1 % und ein progressionsfreies Überleben von 7,2 Monaten (95 %-KI 4,5 – 10,8). In Bezug auf die Toxizitäten aller Grade standen die Neutropenie (81,0 %), Nausea (28,6 %), Diarrhö (19,0 %) und die Alopezie (35,7 %) im Vordergrund. Grad-III- und -IV-Toxizitäten betrafen v. a. nur die Neutropenie (69,0 %). Somit stehen nun Daten für die Kombination mit einer ORR von 42,9 % zur Verfügung. Vergleichbare Phase-II-Studien mit der Monotherapie der Substanzen erbrachten eine ORR von 11,5 % mit Eribulin oder 26,0 % mit Capecitabin [38, 39].

Beim Einsatz von Chemotherapien spielen neben der Lebensqualität auch das Management der Toxizitäten eine bedeutsame Rolle. Der Einsatz von Erythropoetin hat sich aufgrund von Hinweisen auf eine erhöhte Mortalität bei der Therapie von Mammakarzinompatientinnen deutlich zurückentwickelt [40 – 43]. Nun wurden die Ergebnisse einer randomisierten Phase-III-Studie zum Einsatz von Epoetin-alfa in der metastasierten Situation präsentiert [44]. Patientinnen mit einem Hb-Wert ≤ 11 g/dl und in der First-Line-Situation erhielten entweder eine Standardchemotherapie (n = 1050) oder die Therapie plus Epoetin alfa (40 000 IU pro Woche; n = 1050). Das progressionsfreie Überleben zeigte sich in beiden Armen mit 7,4 Monaten identisch (HR 1,069; 95 %-KI 0,988 – 1,200) [44]. Auch im Gesamtüberleben konnte kein signifikanter Unterschied beobachtet werden (17,2 zu 17,4 Monate; HR 1,057). Während im Studienarm 5,8 % der Patientinnen eine Transfusion brauchten, waren es im Kontrollarm 11,4 %. Die Thromboserate war im Therapiearm jedoch verdoppelt (2,8 vs. 1,4 %) [44]. Obwohl die Studie keinen Einfluss auf die Mortalität durch den Einsatz von Epoetin nachweisen konnte, betonten die Autoren, dass die Kurven zum PFS und OS sich im Verlauf leicht auseinanderbewegen, sodass ggf. dennoch ein Problem bestehen könnte. Somit sehen sie den Einsatz von Epoetin als möglich, empfehlen jedoch, die Indikation auf anämische Patientinnen in der palliativen Situation zu begrenzen.

Die Therapie der Patientin mit einem triple-negativen Mammakarzinom insbesondere in der metastasierten Situation ist eine Herausforderung. Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom haben früh zerebrale Metastasen und einen raschen Progress unter Chemotherapie. In dieser Situation werden als Chemotherapie zunehmend Platinsalze eingesetzt. Die grundsätzliche Idee dabei ist, dass ca. 10 – 15 % aller TNBC mit einer Mutation im BRCA1/2-Gen assoziiert sind [45, 46] und weitere TNBC eine „BRCAness" besitzen könnten, d. h. wie ein hereditäres Mammakarzinom reagieren. Im Rahmen einer englischen Studie wurde nun der Einsatz von Carboplatin im Vergleich zu Docetaxel evaluiert [47]. 376 Patientinnen mit einem TNBC haben in der metastasierten oder fortgeschrittenen Rezidivsituation entweder 6 Zyklen Carboplatin (AUC6), q21 d, oder 6 Zyklen Docetaxel (100 mg/m² KOF), q21 d, erhalten. Der primäre Endpunkt war die ORR nach Zyklus 3 und 6. Das mediane Follow-up lag bei 11,0 Monaten. Insgesamt traten unter dem Docetaxel mehr Nebenwirkungen auf, wie z. B. Fatigue-Syndrom, Neuropathie und v. a. febrile Neutropenien (p < 0,01) und Infektionen. Nach Protokolländerung und Hinzunahme von G-CSF im Docetaxel-Arm konnte die Inzidenz der febrilen Neutropenien reduziert werden. In Bezug auf den primären Endpunkt zeigte sich im Gesamtkollektiv kein signifikanter Unterschied im objektiven Ansprechen (31,4 % unter Carboplatin; 35,6 % unter Docetaxel; p = 0,44). Auch bei den stark vortherapierten Patientinnen war noch ein Ansprechen zu sehen. Das mediane PFS war mit 3,1 Monaten bzw. 4,5 Monaten ohne signifikanten Unterschied (p = 0,29). Das mediane Gesamtüberleben betrug 12,4 bzw. 12,3 Monate. Besonders interessant war die Analyse nach dem Mutationsstatus. *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen hatten unter Carboplatin mit 68 % ein deutlich besseres Ansprechen als unter Docetaxel mit 33,3 % (p = 0,03) [47]. Auch das PFS war bei den Mutationsträgerinnen durch Carboplatin signifikant um 2 Monate verlängert (6,8 vs. 4,8 Monate; p = 0,03). Die Homologous-Repair-Deficiency-(HRD-)Testung des Tumors, um hier eine BRCAness nachzuweisen, hatte erstaunlicherweise keinen Einfluss auf die Ergebnisse.

Die Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit, in Zukunft häufiger die genetische Testung bei bereits erkrankten Patientinnen mit einem triple-negativen Mammakarzinom und/oder familiärer Belastung durchzuführen [45], um gezielter Therapien einsetzen zu können – dieses betrifft nicht nur Carboplatin, sondern auch die PARP-Inhibitoren, die bereits in Studien untersucht werden. Aktuell rekrutierende Studien in Deutschland zur metastasierten Situation beim triple-negativen Mammakarzinom sind derzeit die EMBRACA [48] (NCT01 945 775) und die ABRAZO [49] (NCT02 034 916) Studie [50].

PI3K/mTOR-Inhibition bei metastasierten Patientinnen

Der PI3K/AKT/mTOR-Pathway spielt eine zentrale Rolle für das Überleben der Zelle, das Zellwachstum, die Zellproliferation und -motilität sowie den Zellstoffwechsel [51]. Der Signaltransduktionsweg kann über verschiedene Wege aktiviert werden. Wachstumsfaktoren binden an Rezeptortyrosinkinasen (z. B. HER2, IGFR). Dadurch wird PI3K phopshoryliert und somit der PI3K/AKT/mTOR-Signalweg aktiviert. Inhibitor der PI3K ist das Tumorsuppressorgen PTEN, welches die Aktivierung von AKT verhindern kann. Die Kaskade ist in **Abb. 1** vereinfacht zu-

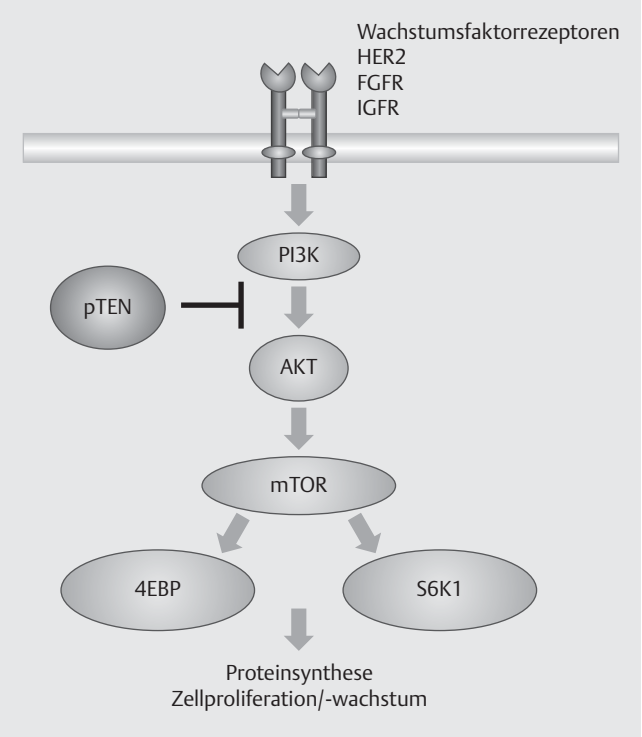

Abb. 1 Der PI3K-Pathway.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Tab. 2 Aktuelle Studienlandschaft zur mTOR- und PI3K-Inhibition.

Substanz	Inhibition	Phase	n	Kombinationspartner	klinischer Benefit
Everolimus (BOLERO-2)	mTOR	III	724	Exemestane	PFS: 10,6 Monate vs. 4,1 Monate [113]
Tamoxifen (TAMRAD)	mTOR	II	111	Tamoxifen	TTP: 8,6 Monate vs. 4,5 Monate [114]
Everolimus (BOLERO-1)	mTOR HER2	III	719	Paclitaxel/Trastuzumab	PFS: 14,95 Monate vs. 14,49 Monate [61] AE-related on treatment deaths erhöht[1]
Everolimus (BOLERO-3)	mTOR HER2	III	569	Vinorelbin/Trastuzumab	PFS: 7,00 Monate vs. 5,78 Monate hohe SAE-Rate![1] [115]
Ridaforolimus	mTOR	II/random.	80	Dalotuzumab/Exemestan	PFS: nicht signifikant[3] HR 1,18; 80 %-KI 0,8 – 1,72; p = 0,565 [116]
BKM120 (Burparlisib)	PI3K Class I (pan)	Ib	51	Letrozol	Clinical Benefit-Rate: 31 % [117]
BKM120 (Burparlisib)	PI3K Class I (pan)	I	31	Fulvestrant	Nachweis von Antitumoraktivität [118]
GDC0941 (Pictilisib) FERGIE-Trial	PI3K Class I (pan)	II/random.	168	Fulvestrant	PFS: 6,6 Monate vs. 5,1 Monate[4] [119] mehr Benefit bei ER/PR-positiven Tumoren
BYL719	PI3K selektiv (Class 1, α)	I	64	Fulvestrant stratefiziert nach PI3K-Mutationen	Nachweis von Antitumoraktivität[5] [120]
BYL719	PI3K selektiv (Class 1, α)	I	14	Letrozol oder Exemestan	Nachweis von Antitumoraktivität [121]

[1] Serious-adverse-Event-Todesfälle durch Everolimus-Behandlung signifikant erhöht (0 vs. 36 %).
[1] Hohe SAE-Rate im Everolimus-Arm (42 vs. 20 %).
[3] 23,3 Wochen (mit Ridaforolimus) vs. 31,9 Wochen.
[4] Nicht statistisch signifikant; PIK3CA-Mutationen waren nicht prädiktiv für ein Therapieansprechen.
[5] Partielle Remissionen wurden nur bei Patientinnen mit PIK3CA-Mutationen gesehen.

sammengefasst. Bei vielen Tumoren und somit auch beim Mammakarzinom ist der PI3K/AKT/mTOR-Pathway hyperaktiviert. Ursachen sind einerseits somatische Mutationen in den Genen *PTEN, PIK3CA* oder *AKT*. Andererseits kann durch Amplifikationen/Mutationen von Rezeptortyrosinkinasen (z. B. *HER2*) der Signaltransduktionsweg überaktiviert sein. Bei hormonrezeptorpositiven Mammakarzinomen findet zudem ein intensiver Crosstalk zwischen ER und PI3K-Signaltransduktion statt. Dieser Crosstalk wird für die Entwicklung einer endokrinen Resistenz verantwortlich gemacht [52].

Aufgrund der zentralen Rolle des PI3K/AKT/mTOR-Pathway wurde in den letzten Jahren eine Vielzahl von zielgerichteten Therapien entwickelt, die eine oder mehrere Schnittstellen dieses Pathways inhibieren. Am weitesten fortgeschritten ist die Entwicklung bei den mTOR- und PI3K-Inhibitioren. Als alleinige Monotherapie zeigten diese Substanzen nur eine geringe therapeutische Aktivität [51]. Da der PI3K/AKT/mTOR Pathway für die endokrine Resistenz eine wichtige Rolle spielt, wurden meist Aromataseinhibitoren oder Fulvestrant mit einem Inhibitor des Pathways in Studienkonzepten kombiniert (**Tab. 2**). In der klinischen Routine ist mittlerweile der Einsatz des mTOR-Inhibitors Everolimus mit Exemestan in der First- und Second-Line-Therapie des metastasierten Mammakarzinoms bei (klinisch vermuteter) endokriner Resistenz Standard. Hingegen sind die PI3K-Inhibitoren noch Gegenstand von Phase-I–III-Studien (**Tab. 2**). Bei dieser Substanzgruppe unterscheidet man die pan-PI3K-Inhibitoren der Klasse I, die alle Isoformen der PI3K der Klasse I blockieren (α-δ), von den selektiven PI3K-Inhibitoren, die nur gezielt einzelne Isoformen inhibieren. In der Regel ist meist die Isoform PI3K-α das Target, da dieses Gen am häufigsten Mutationen aufweist (**Tab. 2**) Die gezielte Blockade von PI3K-Isoformen bedarf geringerer Dosen zur Inhibition und bedeutet somit weniger Toxizität. Darüber hinaus verspricht man sich eine höhere Therapieeffektivität [51].

Andere Studienkonzepte setzen PI3K/AKT/mTOR-Inhibitoren mit Trastuzumab ein, um die Trastuzumab-Resistenz zu umgehen (**Tab. 2**). Phase-III-Daten zeigen, dass durch die zusätzliche Gabe des mTOR-Inhibitors Everolimus kein oder nur ein mäßiger Benefit für die HER2-positive Patientin zum Preis einer deutlich höheren Toxizität erzielt wird. Aus diesem Grund muss man annehmen, dass die duale Blockade von HER2 und mTOR derzeit nicht in der klinischen Routine Eingang finden wird. Die **Tab. 2** fasst die wichtigsten aktuellen Studien zur PI3K/mTOR-Inhibition zusammen.

CDK4/6-Inhibition bei metastasierten Patientinnen

Die Dysregulation des Zellzyklus ist eines der Hauptkennzeichen der Krebserkrankung. Die Familie der cyclinabhängigen Kinasen (CDK) spielt eine entscheidende Rolle im geordneten und kontrollierten Ablauf des Zellzyklus. Die CDK 4 und 6 und das Cyclin D regulieren den Übergang von der G1-Phase in die S-Phase durch Beeinflussung des Phosphorylierungszustands von pRb (phosphoryliertes Retinoblastoma). Bei einer Hyperphosphorylierung von pRb werden Transkriptionsfaktoren freigesetzt, die den G1/S-Übergang ermöglichen und so die Progression des Zellzyklus hochregulieren [53]. Zum besseren Verständnis ist der Einfluss von CDK4/6 auf Proliferation und Zellüberleben in **Abb. 2** schematisch dargestellt.

Drei Substanzen zur Inhibition dieser Wirkung von CDK4/6 befinden sich zurzeit in der klinischen Erprobung bei der fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung: Palbociclib (PD-0332 991), Ribociclib (LEE011) und Abemaciclib (LY2835 219). Am weitesten fortgeschritten ist dabei die Entwicklung von Palbociclib. Bereits 2009 konnte im Rahmen von In-vitro-Untersuchungen mit Brustkrebszelllinien der hemmende Effekt von Palbociclib v. a. auf ER-positive sowie auf HER2-überexprimierende Mammakarzinomzellen gezeigt werden [54]. Klinisch wurde zunächst der Fokus auf die Weiterentwicklung in Richtung des ER-positiven, metastasierten Mammakarzinoms gelegt. In der Phase-II-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Tab. 3 Klinische Studien mit CDK4/6-Inhibitoren.

Agent	Phase	Regimen	Patientinnencharakteristika (geplante Patientinnenzahl n)
Palbociclib (PD0332 991)	Phase III (PALOMA-2) (NCT01 740 427)	Palbociclib + LET vs. LET + PBO	ER+, HER2− MBC (450)
	Phase III (PALOMA-3) (NCT01 942 135)	Palbociclib + FUL vs. FUL + PBO	ER+, HER2− MBC oder LABC nach Progression unter antiendokriner Therapie (417)
	Phase I/II (TRIO-18/PALOMA-1) (NCT00 721 409)	PD0332 991 + LET vs. LET	Untreated ER+, HER2− MBC ohne vorherige Behandlung für MBC (177)
LEE011	Phase III (MONALEESA-2) (NCT01 958 021)	LEE011 + LET vs. LET + PBO	ER+, HER2− MBC ohne vorherige Behandlung für MBC (500)
	Phase I/II (NCT01 857 193)	LEE011 + EVE + EXE	ER+, HER2− MBC oder LABC therapieresistent gegenüber LET oder ANA (185)
	Phase I/II (NCT01 872 260)	LEE011 + BYL719 + LET	ER+ MBC oder LABC (130)
Abemaciclib (LY2835 219)	Phase III (MONARCH-2) NCT02 107 703	Abemaciclib + FUL vs. FUL	ER+, HER2− MBC (keine vorherige antiendokrine Therapie oder Progression unter vorheriger Therapie mit AI oder TAM) (550)

MBC: metastasiertes Mammakarzinom; LET: Letrozol; PBO: Placebo; FUL: Fulvestrant; ANA: Anastrozol; EVE: Everolimus; AI: Aromataseinhibitor; TAM: Tamoxifen; EXE: Exemestan; LABC: lokal fortgeschrittenes, inoperables Mammakarzinom

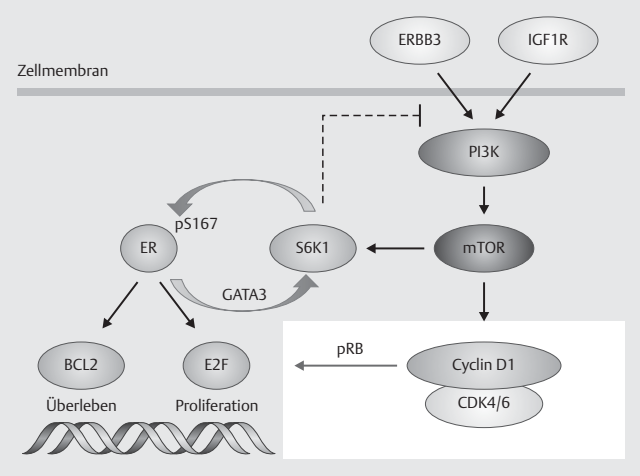

Abb. 2 CDK4/6 und interagierende Signalwege.

Studie PALOMA-1/TRIO-18 wurden 165 Patientinnen mit östrogenrezeptorpositiven, HER2-negativen Mammakarzinomen in der ersten Linie der metastasierten Erkrankung randomisiert mit Letrozol plus Placebo vs. Letrozol plus Palbociclib behandelt. Das PFS für die Kombination von Letrozol mit dem CDK4/6-Inhibitor war 20,2 Monate vs. 10,2 Monate für Letrozol alleine. Der Unterschied war hochsignifikant mit einem p-Wert von 0,0004. Die wichtigsten Nebenwirkungen waren wie erwartet Hämatotoxizität und Fatigue [55]. Zurzeit wird die Weiterentwicklung der CDK4/6-Inhibitoren als eine der vielversprechendsten Optionen für das ER-positive, metastasierte Mammakarzinom betrachtet, wobei der besondere Aspekt auf die Untersuchung prädiktiver Faktoren für das Ansprechen gelegt werden muss. Eine Phase-III-Studie zu Palbociclib rekrutiert zurzeit [55, 56]. Seit der ersten Vorstellung der Daten auf dem AACR-Meeting in San Diego im Frühjahr 2014 prüft die FDA auch die beschleunigte Zulassung von Palbociclib.

Auch die vorliegenden Daten zu Abemaciclib [57] und Ribociclib [58] zeigen klinische Effektivität in Kombination mit endokrinen Therapien und keine unerwarteten Sicherheitssignale, beide Substanzen werden ebenfalls in Phase-III-Studien untersucht. Für Ribociclib liegen auch Daten aus der Phase Ib zur Kombination mit Letrozol und dem PI3K-Inhibitor BYL719 vor, wobei im Moment nur die Kombination mit Letrozol in der Phase III untersucht wird [58]. Das zurzeit aktive Studienprogramm zu CDK4/6 Inhibitoren zum metastasierten Mammakarzinom kann ▶ **Tab. 3** entnommen werden.

Die guten bisher vorliegenden Daten für die CDK4/6-Inhibitoren beim ER-positiven HER2-negativen metastasierten Mammakarzinom haben ihren Niederschlag auch bei der Planung der zurzeit rekrutierenden Phase-III-Studie Penelope B der GBG gefunden, die den Einsatz von Palbociclib bei Patientinnen mit Tumorrest nach neoadjuvanter Chemotherapie und bei hohem Rezidivrisiko untersucht. Diese Studie wird auch eine Frage beantworten, die sich bei allen neuen Substanzen stellt und die für die Beschränkung auf die metastasierte Situation oder den Einsatz in Adjuvanz, Neoadjuvanz und Post-Neoadjuvanz von entscheidender Bedeutung ist: die Frage nach dem Carry-over-Effekt, ob die Substanz auch nach Beendigung der Therapie eine Wirkung hat.

Zusammenfassend handelt es sich bei den CDK4/6-Inhibitoren um eine der vielversprechendsten Innovationen in der Behandlung der Brustkrebserkrankung der letzten Jahre. Während mit ihrer Einführung in die klinische Routine in der metastasierten Situation bereits in den nächsten 2 Jahren gerechnet werden darf, werden die Daten zum postneoadjuvanten Einsatz naturgemäß erst deutlich später vorliegen.

Anti-HER-Therapie bei metastasierten Patientinnen

Nicht alle HER2-positiven Mammakarzinome sprechen auf Anti-HER2-Therapien an. Gründe für diese primäre (aber auch eine sekundäre Resistenz) könnten eine im Laufe der Erkrankung herabregulierte HER2-Expression, hochregulierte Pro-Survival-Signale und, insbesondere im Falle des Zytostatika-Trastuzumab-Konjugats T-DM1, eine verstärkte Effluxfunktion von Medikamentenpumpen sein.

Eine Möglichkeit der Resistenzüberwindung dürfte in der Entwicklung von T-dependent bispecific Antibodies (TDB) liegen (▶ **Abb. 3**). Hierbei wurde ein „Ärmchen" des Antikörpers gegen CD3, ein lymphozytenspezifisches Antigen, entwickelt, das andere „Ärmchen" gegen ein tumorspezifisches Antigen, sodass eine unmittelbare, polyklonale T-Zell-Antwort an die Tumorzelle „herangezogen" wird. Insbesondere T-DM1-resistente, HER-2/neu-positive Zelllinien sprechen auf solche TDBs gut an [59].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

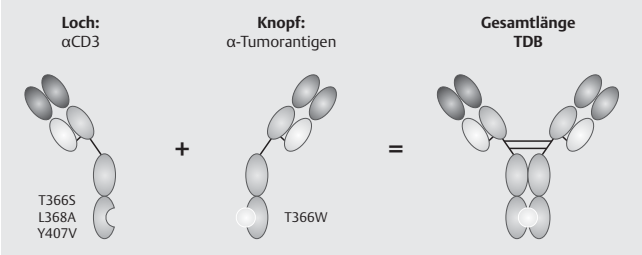

Abb. 3 T-abhängige bispezifische Antikörper (TBD), die sowohl an Tumorzellen als auch an Tumorantigene binden können.

Das wichtigste Update des Jahres zur Therapie des HER-2/neu-positiven, metastasierten Mammakarzinoms stammt vom ESMO 2014 [60]. Die CLEOPATRA-Studie (Zulassungsstudie von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel) ergab nie dagewesene Gesamtüberlebenszeiten in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen HER2-positiven Mammakarzinoms. Bei einem medialen Follow-up von 50 Monaten lag die statistisch signifikante Verbesserung im Gesamtüberleben für die Kombination aus Pertuzumab/Trastuzumab/Docetaxel bei 56,5 Monaten im Vergleich zur alleinigen Gabe von Trastuzumab/Docetaxel mit 40,8 Monaten (HR = 0,68; p = 0,0002). Dieser Gesamtüberlebensvorteil konnte in allen, laut Protokoll vordefinierten Subgruppen nachgewiesen werden und gilt trotz des Crossovers von 48 Patientinnen im Placebo-Arm in den Pertuzumab-Arm.

Die Erwartungen nicht erfüllen konnten die Ergebnisse aus der BOLERO-1-Studie [61]. In der Erstlinientherapie des HER2-positiven Mammakarzinoms konnte die Kombination aus wöchentlichem Paclitaxel, Trastuzumab und Everolimus (in einer Dosierung von 10 mg täglich) das progressionsfreie Überleben bei einer HR von 0,89 (95 %-KI 0,73 – 1,08) nicht verbessern. Die mediane, relative Dosisintensität von Everolimus lag dabei nur bei 5 mg aufgrund von Dosisreduktionen im Rahmen des Nebenwirkungsmanagements.

Wie wenig über regulatorische Phänomene und ihre Zeitabhängigkeit bekannt ist, zeigen Daten im Zellkultursystem zu Kombination oder Sequenz von Pertuzumab und T-DM1 [62]. Eine „Vorbehandlung“ von HER2-positiven Mammakarzinomzellen mit Pertuzumab senkt die Wirksamkeit von T-DM1 im Vergleich zu einer simultanen Exposition deutlich ab. Diese Daten wurden nicht, wie häufig in präklinischen Systemen, mit sehr hohen (im Menschen nicht erreichbaren) Dosierungen erhoben, sondern in deutlich niedrigeren Dosierungen als in der Klinik. Diese Ergebnisse könnten für klinische Studien extrem wichtig sein und mit kleinen Mitteln große Effekte herbeiführen.

Immunbiologie und Immuntherapie

Immunologische Aspekte werden beim Mammakarzinom immer besser verstanden. Zum einen kann der Nachweis von peritumoralen immunologischen Zellen als prognostischer [63] und sogar als prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf eine neoadjuvante platinhaltige Chemotherapie bei triple-negativen Mammakarzinomen gewertet werden [64]. Der lokale Nachweis immunologischer Reaktionen gelingt jedoch nur bei einem kleinen Anteil der Patientinnen, und bisher fehlen prospektive Studien, die eine Therapierelevanz aufzeigen.

Bei einem Großteil der Brustkrebserkrankungen können immunologische Reaktionen in lymphoiden Organen wie dem Knochenmark nachgewiesen werden [65], die im peripheren Gewebe unterdrückt zu sein scheinen. Die Rekrutierung regulatorischer T-Zellen durch den Tumor selbst scheint ein Hauptmechanismus dieses Immune Escapes zu sein. Die Aktivierung der regulatorischen T-Zellen wird durch ein Antigen des Programmed Cell Death vermittelt (PD-1), das von Tumorzellen exprimiert werden kann. Ligand ist das PD-L1 oder PD-L2, die wiederum von antigenpräsentierenden Zellen wie dendritischen Zellen exprimiert werden. Der Nachweis von PD-1 auf Brustkrebszellen ist mit einer schlechteren Prognose korreliert [66], da durch die inhibitorische Interaktion mit den antigenpräsentierenden Zellen Immunreaktionen verhindert werden. In klinischer Erprobung sind die PD-1 Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab, die bereits beim malignen Melanom sehr erfolgreich untersucht wurden [67]. CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4) ist ein weiteres Antigen, das den Immune Escape von Tumorzellen vermittelt und auf T-Helferzellen exprimiert wird. Eine Blockade des CTLA-4 durch den Antikörper Ipilimumab führte zu klinischen Erfolgen. Allerdings wurden bei einem Teil der Patientinnen Autoimmunreaktionen (Pankreatitiden) beobachtet.

Neben diesen immunmodulatorischen Therapieansätzen werden aktive und passive Vakzinierungsstrategien erforscht. Als aktive Vakzinierungen werden v. a. HER2-Antigene eingesetzt, um primär- oder sekundärpräventiv eine Primärerkrankung oder ein Rezidiv eines HER2-positiven Mammakarzinoms zu verhindern [68]. Passive Vakzinierungen durch die Applikation von immunkompetenten Effektorzellen sind sehr aufwendige, aber auch sehr vielversprechende Therapieoptionen, die momentan in einigen Zentren untersucht werden.

Biomarker

▼

Genexpressionsmarker

Die am längsten bekannten und klinisch relevanten molekularen Biomarker sind Marker auf der Ebene der Genexpression, gemessen an der Menge der vorhandenen Proteinmenge. Beispiele hierfür sind der Östrogenrezeptor oder der Progesteronrezeptor. Seit der Entdeckung der molekularen Subtypen wurde die Bestimmung der Genexpression weiterentwickelt, und zwar sowohl in Bezug auf die Anzahl der bestimmten Marker als auch in Bezug auf die Analysemethoden. In sogenannten Multigentests wird z. B. die Genexpression auf mRNA-Ebene bestimmt. Hierdurch kann eine Vielzahl von Genen gleichzeitig mit einer hohen Qualität bestimmt werden. Genexpressionsanalysen auf mRNA-Ebene werden wie immunhistologische Untersuchungen am Paraffinmaterial der Tumoren durchgeführt. Als Beispiele für solche Tests sind der Oncotype DX Assay, der EndoPredict Test und der Prosigna Test zu erwähnen, der auf dem PAM50 Risk-of-Recurrence-(ROR-)Score basiert [1, 2]. Ein weiterer Test, der auf der Bestimmung der mRNA von frischem Tumorgewebe beruht, heißt Mammaprint. In Deutschland ist die Anwendung des Oncotype-DX-Tests im Rahmen der planB-Studie und des ADAPT-Studienkonzepts weit verbreitet. Erst kürzlich konnte gezeigt werden, dass der Einsatz dieses Tests bei den Patientinnen der planB-Studie tatsächlich die Prognose der Patientinnen gut beschreiben konnte [69]. Hierbei hatten Patientinnen mit einem niedrigen oder mittleren Risiko-Score ein 3-Jahres-krankheitsfreies-Überleben (3J-EFS) von 98 %, während Patientinnen mit einem hohen Risiko-Score ein 3J-EFS von 92 % hatten [69].

Genetische Veränderungen des Tumors

Nach und nach werden die Ursachen für verschiedene Genexpressionsprofile im Tumor verstanden. Hierbei scheinen geneti-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

sche Veränderungen der Tumor-DNA eine Schlüsselrolle einzunehmen. Mutationen und Genkopieveränderungen sind in den letzten Jahren genomweit auf ihren Einfluss für die molekularen Subtypen und die Prognose des Mammakarzinoms untersucht worden [70 – 75]. Während in den letzten Jahren hauptsächlich die Bedeutung von Mutationen und Genkopieveränderungen in Bezug auf die Pathogenese untersucht wurde, mehren sich nun Untersuchungen, die systematisch versuchen, Gene zu identifizieren, die bei der Prognose eine Rolle spielen. So konnte die Hinzunahme genomweiter Information über Genkopieanzahl die Prädiktion der Prognose deutlich verbessern [71]. In die klinische Praxis sind diese Klassifikationen noch nicht aufgenommen worden. Auch die Bedeutung einzelner Mutationen für das Ansprechen auf einzelne Therapien konnte in ersten Studien beleuchtet werden. In einer Analyse mehrerer neoadjuvanter Studien, in denen Patientinnen mit einer Anti-HER2-Therapie behandelt wurden, konnte gezeigt werden, dass die Therapie am besten wirksam in Bezug auf die pathologische Komplettremission ist, wenn die Patientinnen keine Mutation im Gen PI3K hatten [72]. Lag eine Mutation vor, so war eine Anti-HER2-Therapie durchschnittlich weniger wirksam. Patientinnen mit einer Mutation erreichten unter einer Anti-HER2-Therapie in ca. 19 % eine Komplettremission, während bei Patientinnen mit einem Tumor ohne Mutation die Komplettremissionsrate bei 33 % lag [72]. Es bleibt spannend, wie welche Gene zukünftig in Bezug auf ihre genetischen Alterationen als prognostische und prädiktive Parameter in der klinischen Praxis verwendet werden können.

Die Bedeutung von genetischen Varianten der Keimbahn

Nicht nur somatische Varianten, sondern auch vererbbare Keimbahnveränderungen werden in Bezug auf die Prognose von Mammakarzinomen diskutiert. Die genetische Ausstattung, mit der die Patientin geboren wurde, könnte zu einem spezifischen molekularen Subtyp des Mammakarzinoms führen. Das prominenteste Beispiel sind Patientinnen mit einer *BRCA1*-Mutation. Entwickelt eine Patientin mit einer *BRCA1*-Mutation ein Mammakarzinom, so ist die Wahrscheinlichkeit, dass dieses triple-negativ ist, über 50 % [45, 46, 76]. Auch weitere, niedrig penetrante genetische Varianten sind beschrieben worden, die mit einem spezifischen molekularen Subtyp assoziiert sind [77 – 83]. Einige von ihnen sind ähnlich wie *BRCA1* und *BRCA2* sowohl beim Mammakarzinom als auch beim Ovarialkarzinom von Bedeutung [84 – 86]. So ist es nicht verwunderlich, dass genetische Varianten auch mit der Prognose nach einer Mammakarzinomerkrankung assoziiert werden konnten [87 – 90]. Zurzeit sind einige Studien in der aktiven Rekrutierung (OLYMPIA, BRIGHTNESS, EMBRACA, ABRAZO), die bei Patientinnen mit einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation die Effektivität einer PARP-Inhibition prüfen [48 – 50, 91]. Diese Studien stellen die Studienlandschaft vor neue Herausforderungen, weil die Therapien nur einem zuvor klar zu definierenden, kleinen Teil von Patientinnen angeboten werden können.

Zirkulierende Tumorzellen und zirkulierende Tumor-Nukleinsäuren

Auch wenn es einige vererbbare genetische Informationen gibt, die bei der Therapieplanung helfen können, werden die meisten Biomarker am Tumor bestimmt. Vor diesem Hintergrund sind Bestrebungen, Tumoreigenschaften aus dem Blut zu bestimmen, von besonderem Interesse. Diese Analysemethoden werden als sogenannte „liquid biopsies“ bezeichnet.

Alleine die Präsenz von zirkulierenden Tumorzellen (CTC) im Blut konnte konsistent mit der Prognose von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom assoziiert werden [92 – 95]. Auch in der nicht metastasierten Situation ist die Präsenz von CTCs ein unabhängiger prognostischer Faktor [96]. Der nächste logische Schritt ist die Bestimmung von molekularen Eigenschaften an den zirkulierenden Tumorzellen [97, 98]. Inwieweit diese bei der Therapieplanung helfen und die Prognose vorhersagen ist zurzeit Fragestellung klinischer Studien [99 – 102].

Weniger aufwendig als die CTC-Analyse könnte die Analyse von zirkulierenden Nukleinsäuren sein. Tumorzellen im Körper geben in kleinen Mengen z. B. DNA in die Blutbahn ab. Diese wird als zirkulierende DNA (ctDNA) bezeichnet. Verschiedene Analysen sind möglich an ctDNA. Diese reichen von der Bestimmung von bekannten Punktmutationen bis hin zur Sequenzierung von ganzen Genregionen oder zur Bestimmung von Genkopieveränderungen in bestimmten Genregionen. Weitere Genotypisierungsmethoden sind in der Entwicklung. Die Genotypisierung von ctDNA würde so eine relativ praktikable Möglichkeit bieten, Veränderungen des Genoms im Verlauf einer Tumorerkrankung, z. B. bei Progress oder zur Kontrolle des Therapieansprechens, zu untersuchen. Ein Beispiel für Veränderungen unter einer Therapie zeigte eine Untersuchung von solidem Tumormaterial im Verlauf einer antihormonellen Therapie [103]. Es konnte gezeigt werden, dass sich die molekularen Muster somatischer Mutationen bei Therapieansprechen und Therapieprogress spezifisch ändern. Wie dies für die Therapieplanung und das Überwachen einer Therapie genutzt werden kann, ist noch unklar. Wenn solche Untersuchungen jedoch auch an Blut möglich werden, könnte so ggf. frühzeitig ein Hinweis auf die Effektivität einer Therapie gewonnen werden. Erste kleinere Studien zeigen vielversprechende Ergebnisse in Bezug auf eine Übereinstimmung von Mutationen, die an Tumormaterial und ctDNA von denselben Patientinnen bestimmt wurden [104].

eHealth in der individualisierten Versorgung

Mit dem steigenden Kommunikations- und Informationsbedarf der Patientinnen mit Mammakarzinom einerseits und der zunehmenden Vernetzung aufseiten der Gesundheitsanbieter andererseits [105] zeigt sich das Potenzial von eHealth-Lösungen für die Versorgungsforschung. eHealth wird dabei als die Verwendung elektronischer Medien für Informations- und Kommunikationsprozesse in der Medizin definiert [106]. Unterschieden werden dabei Anwendungen für die Patient-Gesundheitsanbieter-Interaktion (z. B. Erfassung des Gesundheitsstatus, Monitoring von Nebenwirkungen und Lebensqualität), Selbstmanagement für Patientinnen (z. B. Interventionen zur Vermeidung von Nebenwirkungen) und Gesundheitsanbieter-Gesundheitsanbieter-Interaktion mittels elektronischer Gesundheitsakten (EHR).

In zahlreichen Indikationen existieren bereits erfolgreiche Einsatzbeispiele der Unterstützung der Arzt-Patienten-Interaktion: Die Applikation einer Online-Intervention konnte z. B. eine signifikante Reduktion von Depressionen erzielen [107]. Ebenfalls zeigte der Einsatz von wöchentlichen SMS-Erinnerungen einen Benefit bei Patientinnen mit chronischen Schmerzen [108]. Ebenso hat sich der Einsatz von SMS hilfreich bei Betreuung von Patienten mit chemotherapieassoziierter Übelkeit gezeigt [109].

Im Rahmen der Plattform www.brustkrebs-studien.de von Senopedia können sich Patientinnen schon heute zu potenziell passenden klinischen Studien informieren und individuelle Anfragen zur Eignung stellen.

Im Vordergrund der Optimierung der Lebensqualität und des individualisierten Therapiemanagements steht u. a. die frühe Identifizierung von spezifischen Nebenwirkungen wie bspw. einer

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Stomatitis unter Everolimus-Therapie. Eine frühzeitige Identifizierung mit konsekutiver Supportivtherapie könnte möglicherweise eine Progression zu höhergradigen AEs verhindern. Ein hohes Potenzial bietet hier die patientinnenzentrierte Dokumentation von „Patient reported outcomes" (PRO). Mittels eHealth-Algorithmen ließen sich Risikopatientinnen potenziell zeitnah identifizieren und individueller behandeln. In einer randomisierten, deutschen Studie [110] wurde ein tabletbasiertes Screening an 206 Patientinnen mit Mammakarzinom evaluiert, wobei die Akzeptanz dem konventionellen Ansatz überlegen war. Neben geringerem Dokumentationsaufwand im Zentrum konnten Risikopatientinnen ohne Zeitverzögerung für weitere Behandlungen identifiziert werden. Webbasiertes AE-Reporting zeigt in einer Arbeit an 381 onkologischen Patientinnen eine hohe Langzeitakzeptanz [111] mit einer monatlichen Adhärenz von 75 % bei einem Follow-up von 34 Wochen. Unterstützend wurden hierbei wöchentliche E-Mail-Erinnerungen eingesetzt.

Eine Pilotstudie demonstrierte eine hohe Anwenderzufriedenheit eines patientenzentrierten Portals zur Dokumentation der Nebenwirkungen unter Chemotherapie mit allgemeinen Handlungsempfehlungen an 55 Patientinnen [112]. Die Integration der Patientin und anderer Zielgruppen in diesem Gesundheitssystem stellt eine große Herausforderung für die Versorgungsforschung dar, ebenso wie die Anforderungen an den Datenschutz, des Medizinproduktegesetzes MPG sowie des Heilmittelgewerbegesetzes (HWG).

Als Ausblick gilt es nun, erfolgreich Pilotstudien im multizentrischen Setting zu evaluieren und im Rahmen der Konzeption von eHealth-Applikationen die adäquate Balance zwischen Privatsphäre und Benutzerfreundlichkeit für die Akteure zu definieren. Ziel ist die Verbesserung der Lebensqualität der Patientin. Moderne, internetbasierte Interaktionsportale könnten hier flexibel auf die Bedürfnisse der Patientinnen reagieren und gleichzeitig Ressourcen sparen. Im Rahmen der PRAEGNANT-Studie [50] werden verschiedene PRO-Module in den Bereichen Lebensqualität, Therapieadhärenz (Compliance), Sport, Ernährung, und Nebenwirkungen (AEs) getestet und validiert.

Schlussfolgerung

Insgesamt zeigt sich, dass sich die Therapie beim Mammakarzinom in Abhängigkeit von Tumor- und Patientinneneigenschaften immer mehr in Richtung einer individualisierten Präzisionsmedizin entwickelt. Neue Therapien und molekulare, diagnostische Tests zeigen deutliche Fortschritte und nähren die Hoffnung auf weitere Therapieerfolge innerhalb der nächsten Jahre. Das Verständnis der neuen molekularen Diagnostik und Therapie muss gefördert werden und die Integration der Erkenntnisse in klinische Prozesse sollte im Fokus der wissenschaftlichen Bestrebungen der nächsten Jahre liegen.

Interessenkonflikt

PAF erhielt Honoraria für Vorträge von Amgen, Novartis, Genomic Health, Pfizer, Roche und Teva. PAF führt Forschung durch für Amgen und Novartis. MPL erhielt Honoraria für Vorträge und Beratung von Novartis, Roche, Medac, Eisai, GSK, AstraZeneca und Celgene. MPL führt Forschung durch für Novartis. NM erhielt Honoraria von AstraZeneca, Novartis, Teva, Amgen, Eisai, Pfizer, Roche. SK erhielt Honoraria für Vorträge von Amgen, Novartis, Genomic Health, Roche, Celgene und Teva. SK führt Forschung durch für Roche. FS erhielt Honoraria für Vorträge von Amgen, Novartis, Roche, Celgene und AstraZeneca. WJ erhielt Honoraria für Vorträge von Amgen, Novartis, Genomic Health, Pfizer, Roche, AstraZeneca, Sanofi, Chugai, Verridex, GSK und Teva. HCK erhielt Honoraria für Vorträge und Beratung von Amgen, Novartis, Teva, Pfizer, Carl Zeiss Meditec, GSK und Roche. Alle anderen Autoren erklären, dass sie keinen Interessenkonflikt haben. Die Entstehung dieses Artikels wurde von Novartis Deutschland unterstützt. Der Text wurde komplett von den Autoren alleine erstellt.

Institute

[1] Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Aachen, Aachen
[2] Frauenklinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg
[3] Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Erlangen, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN, Erlangen
[4] Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Düsseldorf, Heinrich Heine Universität Düsseldorf, Düsseldorf
[5] Frauenklinik, Klinikum der Universität Ulm, Ulm
[6] Brustzentrum, Kliniken Essen Mitte, Evang. Huyssens-Stiftung/Knappschaft GmbH, Essen
[7] Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Marienhospital Bottrop, Bottrop
[8] Medizinische Klinik und Poliklinik II, Campus Charité Mitte, Berlin

Literatur

1 *Schmidt M, Fasching PA, Beckmann MW et al.* Biomarkers in breast cancer – an update. Geburtsh Frauenheilk 2012; 72: 819 – 832
2 *Sinn P, Aulmann S, Wirtz R et al.* Multigene assays for classification, prognosis, and prediction in breast cancer: a critical review on the background and clinical utility. Geburtsh Frauenheilk 2013; 73: 932 – 940
3 *Eisemann N, Waldmann A, Katalinic A.* Epidemiology of breast cancer – current figures and trends. Geburtsh Frauenheilk 2013; 73: 130 – 135
4 *Huober J, von Minckwitz G, Denkert C et al.* Effect of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the GeparTrio study. Breast Cancer Res Treat 2010; 124: 133 – 140
5 *Lux MP, Maass N, Schütz F et al.* Breast cancer 2013 – interpretation of new and known data. Geburtsh Frauenheilk 2013; 73: 584 – 598
6 *von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU et al.* Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. J Clin Oncol 2012; 30: 1796 – 1804
7 *Cortazar P, Zhang L, Untch M et al.* Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet 2014; 384: 164 – 172
8 *Fasching PA, Heusinger K, Haeberle L et al.* Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. BMC Cancer 2011; 11: 486
9 *Paluch-Shimon S, Friedman E, Berger R et al.* Does pathologic complete response predict for outcome in BRCA mutation carriers with triple-negative breast cancer? J Clin Oncol 2014; 32 (Suppl.) Abstr. 1023
10 *Kummel S, Holtschmidt J, Loibl S.* Surgical treatment of primary breast cancer in the neoadjuvant setting. Br J Surg 2014; 101: 912 – 924
11 *Petrelli F, Coinu A, Borgonovo K et al.* The value of platinum agents as neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 2014; 144: 223 – 232
12 *von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S et al.* Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2014; 15: 747 – 756
13 *von Minckwitz G, Hahnen E, Fasching PA et al.* Pathological complete response (pCR) rates after carboplatin-containing neoadjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA (gBRCA) mutation and triple-negative breast cancer (TNBC): Results from GeparSixto. J Clin Oncol 2014; 32 (Suppl.) Abstr. 1023

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

14 *Untch M, Fasching PA, Konecny GE et al.* Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. J Clin Oncol 2011; 29: 3351 – 3357
15 *Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S et al.* Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2009; 27: 3611 – 3619
16 *Earl HM, Vallier AL, Hiller L et al.* Effects of the addition of gemcitabine, and paclitaxel-first sequencing, in neoadjuvant sequential epirubicin, cyclophosphamide, and paclitaxel for women with high-risk early breast cancer (Neo-tAnGo): an open-label, 2×2 factorial randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014; 15: 201 – 212
17 Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO-Mamma). Diagnosis and treatment of patients with primary and metastatic breast cancer. http://www.ago-online.de/en/guidelines-mamma/march-2014/ aktualisiert 28.03.2014 (letzter Zugriff 11.03.2015
18 *Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV et al.* Axillary dissection vs. no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. JAMA 2011; 305: 569 – 575
19 *Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T et al.* Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. Lancet Oncol 2013; 14: 609 – 618
20 *Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA et al.* Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. JAMA 2013; 310: 1455 – 1461
21 *Fitzal F, Filipits M, Fesl C et al.* Predicting local recurrence using PAM50 in postmenopausal endocrine responsive breast cancer patients. J Clin Oncol 2014; 32 (Suppl.) Abstract 1008
22 *Nielsen TO, Parker JS, Leung S et al.* A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer. Clin Cancer Res 2010; 16: 5222 – 5232
23 *Prat A, Parker JS, Fan C et al.* PAM50 assay and the three-gene model for identifying the major and clinically relevant molecular subtypes of breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2012; 135: 301 – 306
24 *Martín M, Prat A, Rodríguez-Lescure A et al.* PAM50 proliferation score as a predictor of weekly paclitaxel benefit in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2013; 138: 457 – 466
25 *Filipits M, Rudas M, Jakesz R.* EP Investigators. *et al.* A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. Clin Cancer Res 2011; 17: 6012 – 6020
26 *Denkert C, Kronenwett R, Schlake W et al.* Decentral gene expression analysis for ER+/Her2- breast cancer: results of a proficiency testing program for the EndoPredict assay. Virchows Arch 2012; 460: 251 – 259
27 *Dubsky P, Filipits M, Jakesz R et al.* EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. Ann Oncol 2013; 24: 640 – 647
28 *Fitzal F, Filipits MF, Rudas M et al.* Tailoring local therapy in post-menopausal endocrine responsive HER2neu negative breast cancer patients based on their genetic risk profile using Endopredict. Eur J Cancer 2014; 50: S97
29 *Goss PE, Ingle JN, Martino S et al.* Impact of premenopausal status at breast cancer diagnosis in women entered on the placebo-controlled NCIC CTG MA17 trial of extended adjuvant letrozole. Ann Oncol 2013; 24: 355 – 361
30 *Francis PA, Regan MM, Fleming GF.* International Breast Cancer Study Group. *et al.* Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 2015; 372: 436 – 446
31 *Pagani O, Regan MM, Walley BA et al.* Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 2014; 371: 107 – 118
32 *Regan MM, Pagani O, Fleming GF et al.* Adjuvant treatment of premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: design of the TEXT and SOFT trials. Breast 2013; 22: 1094 – 1100
33 *Francis PA, Regan MM, Fleming GF et al.* Randomized comparison of adjuvant tamoxifen (T) plus ovarian function suppression (OFS) versus tamoxifen in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC): analysis of the SOFT trial. San Antonio Breast Cancer Symposium; 2014, S3-08
34 *von Minckwitz G, Reimer T, Potenberg J et al.* S3-04 The phase III ICE study: adjuvant ibandronate with or without capecitabine in elderly patients with moderate or high risk early breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium; 2014
35 *Samuel JA, Wilson JW, Bandos H et al.* NSABP B-36: a randomized phase III trial comparing six cycles of 5-fluorouracil (5-FU), epirubicin, and cyclophosphamide (FEC) to four cycles of adriamycin and cyclophosphamide (AC) in patients (pts) with node-negative breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium; 2014, S3-02
36 *Sparano JA, Zhao F, Martino S et al.* Ten year update of E1199: phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in patients with axillary node-positive or high-risk node-negative breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium; 2014, S3-03
37 *Twelves C, Nasim MY, Anthoney A et al.* Efficacy and safety of eribulin in combination with capecitabine in patients with metastatic breast cancer: an open-label, phase II dose-confirmation study. San Antonio Breast Cancer Symposium; 2014, P3–13-04
38 *Blum JL, Dieras V, Lo Russo PM et al.* Multicenter, phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients. Cancer 2001; 92: 1759 – 1768
39 *Vahdat LT, Pruitt B, Fabian CJ et al.* Phase II study of eribulin mesylate, a halichondrin B analog, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. J Clin Oncol 2009; 27: 2954 – 2961
40 *Untch M, von Minckwitz G, Konecny GE et al.* PREPARE trial: a randomized phase III trial comparing preoperative, dose-dense, dose-intensified chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and CMF versus a standard-dosed epirubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without darbepoetin alfa in primary breast cancer–outcome on prognosis. Ann Oncol 2011; 22: 1999 – 2006
41 *Untch M, Fasching PA, Konecny GE et al.* PREPARE trial: a randomized phase III trial comparing preoperative, dose-dense, dose-intensified chemotherapy with epirubicin, paclitaxel and CMF versus a standard-dosed epirubicin/cyclophosphamide followed by paclitaxel ± darbepoetin alfa in primary breast cancer–results at the time of surgery. Ann Oncol 2011; 22: 1988 – 1998
42 *Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C et al.* Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer–meta-analysis based on individual patient data. Cochrane Database Syst Rev 2009; 3 CD007303
43 *Aapro M, Moebus V, Nitz U et al.* Safety and efficacy outcomes with erythropoiesis-stimulating agents in patients with breast cancer: a meta-analysis. Ann Oncol 2014; DOI: 10.1093/annonc/mdu579
44 *Leyland-Jones B, Bondarenko I, Nemsadze G et al.* A randomized, open-label, multicenter, phase 3 study of epoetin alfa (EPO) plus standard supportive care versus standard supportive care in anemic patients with metastatic breast cancer (MBC) receiving standard chemotherapy. San Antonio Breast Cancer Symposium; 2014, S5-07
45 *Couch FJ, Hart SN, Sharma P et al.* Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. J Clin Oncol 2014; DOI: 10.1200/JCO.2014.57.1414
46 *Fasching PA, Ekici AB, Wachter DL et al.* Breast cancer risk – from genetics to molecular understanding of pathogenesis. Geburtsh Frauenheilk 2013; 73: 1228 – 1235
47 *Tutt A, Ellis P, Kilburn L et al.* The TNT trial: a randomized phase III trial of carboplatin(C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer (CRUK/07/012). San Antonio Breast Cancer Symposium; 2014, S3-01
48 *Litton JK, Blum JL, Eiermann W et al.* A phase 3, open-label, randomized, parallel, 2-arm multi-center study of the oral PARP inhibitor BMN 673 versus physician's choice in germline BRCA mutation subjects with locally advanced and/or metastatic breast cancer (EMBRACA study). San Antonio Breast Cancer Symposium; 2014, OT1-1–12
49 *Turner NC, Balmana J, Domcheck SM et al.* A phase 2, 2-stage, 2-cohort study of the oral PARP inhibitor BMN 673 in patients withgermline BRCA mutation and locally advanced and/or metastatic breast cancer (ABRAZO study). San Antonio Breast Cancer Symposium; 2014, OT1-1–14
50 *Fasching PA, Brucker SY, Fehm TN et al.* Biomarkers in patients with metastatic breast cancer and the PRAEGNANT study network. Geburtsh Frauenheilk 2015; 75: 41 – 50

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

51 *Fruman DA, Rommel C.* PI3K and cancer: lessons, challenges and opportunities. Nat Rev Drug Discov 2014; 13: 140 – 156
52 *Fu X, Osborne CK, Schiff R.* Biology and therapeutic potential of PI3K signaling in ER+/HER2-negative breast cancer. Breast 2013; 22 (Suppl 2): S12 – S18
53 *Choi YJ, Anders L.* Signaling through cyclin D-dependent kinases. Oncogene 2014; 33: 1890 – 1903
54 *Finn RS, Dering J, Conklin D et al.* PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. Breast Cancer Res 2009; 11: R77
55 *Finn RS, Crown JP, Lang I et al.* The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. Lancet Oncol 2015; 16: 25 – 35
56 *Rocca A, Farolfi A, Bravaccini S et al.* Palbociclib (PD 0332991): targeting the cell cycle machinery in breast cancer. Expert Opin Pharmacother 2014; 15: 407 – 420
57 *Patnaik A, Rosen LS, Tolaney SM et al.* LY2835219, a novel cell cycle inhibitor selective for CDK4/6, in combination with fulvestrant for patients with hormone receptor positive (HR+) metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2014; 32 (Suppl.) Abstract 534
58 *Munster PN, Hamilton EP, Franklin C et al.* Phase lb study of LEE011 and BYL719 in combination with letrozole in estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (ER+, HER2− BC). J Clin Oncol 2014; 32 (Suppl.) Abstract 533
59 *Junttila TT, Li J, Johnston J et al.* HER2 T cell dependent bispecific antibody (HER2≠TDB) for treatment of HER2 positive breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium; 2014, S1-07
60 *Swain SM, Kim S, Cortes J et al.* Final overall survival (OS) analysis from the CLEOPATRA study of first-line (1L) pertuzumab (Ptz), trastuzumab (t), and docetacel (D) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC). European Society of Medical Oncology Meeting (ESMO); 2014
61 *Hurvitz SA, Andre F, Jiang Z et al.* Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of daily everolimus plus weekly trastuzumab and paclitaxel as first-line therapy in women with HER2+ advanced breast cancer: BOLERO-1. San Antonio Breast Cancer Symposium; 2014, S6-01
62 *Korkola JE, Liu M, Liby T et al.* Detrimental effects of sequential compared to concurrent treatment of pertuzumab plus T-DM1 in HER2+ breast cancer cell lines. San Antonio Breast Cancer Symposium; 2014, S6-07
63 *Ali HR, Provenzano E, Dawson SJ et al.* Association between CD8+ T-cell infiltration and breast cancer survival in 12,439 patients. Ann Oncol 2014; 25: 1536 – 1543
64 *Denkert C, von Minckwitz G, Brase JC et al.* Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers. J Clin Oncol 2014; DOI: 10.1200/JCO.2014.58.1967
65 *Sommerfeldt N, Schütz F, Sohn C et al.* The shaping of a polyvalent and highly individual T-cell repertoire in the bone marrow of breast cancer patients. Cancer Res 2006; 66: 8258 – 8265
66 *Muenst S, Schaerli AR, Gao F et al.* Expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) is associated with poor prognosis in human breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2014; 146: 15 – 24
67 *Robert C, Long GV, Brady B et al.* Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med 2015; 372: 320 – 330
68 *Milani A, Sangiolo D, Aglietta M et al.* Recent advances in the development of breast cancer vaccines. Breast Cancer (Dove Med Press) 2014; 6: 159 – 168
69 *Nitz U, Gluz O, Kates RE et al.* Prognostic impact of discordance between different risk assessment tools in early breast cancer (recurrence score, central grade, Ki67): early outcome analysis from the prospective phase III WSG-PlanB trial. San Antonio Breast Cancer Symposium; 2014, P4-11-01 San Antonio Breast Cancer Symposium
70 Cancer Genome Atlas N. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. Nature 2012; 490: 61 – 70
71 *Curtis C, Shah SP, Chin SF et al.* The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. Nature 2012; 486: 346 – 352
72 *Loibl S, von Minckwitz G, Schneeweiss A et al.* PIK3CA mutations are associated with lower rates of pathologic complete response to anti-human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) therapy in primary HER2-overexpressing breast cancer. J Clin Oncol 2014; 32: 3212 – 3220
73 *Baselga J, Piccart M, Gnant M et al.* Minimal molecular alteration in PI3KCA, FGFR1 and CCND1 is associated with increased benefit from everolimus in hormone receptor-positive, HER2-advanced breast cancer: Insights from the BOLERO-2 trial. Eur J Cancer 2013; 49: S404
74 *Ellis MJ, Ding L, Shen D et al.* Whole-genome analysis informs breast cancer response to aromatase inhibition. Nature 2012; 486: 353 – 360
75 *Shah SP, Roth A, Goya R et al.* The clonal and mutational evolution spectrum of primary triple-negative breast cancers. Nature 2012; 486: 395 – 399
76 *Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L et al.* Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. Clin Cancer Res 2005; 11: 5175 – 5180
77 *Stevens KN, Vachon CM, Lee AM et al.* Common breast cancer susceptibility loci are associated with triple-negative breast cancer. Cancer Res 2011; 71: 6240 – 6249
78 *Stevens KN, Fredericksen Z, Vachon CM et al.* 19p13.1 is a triple negative-specific breast cancer susceptibility locus. Cancer Res 2012; 72: 1795 – 1803
79 *Purrington KS, Slager S, Eccles D et al.* Genome-wide association study identifies 25 known breast cancer susceptibility loci as risk factors for triple negative breast cancer. Carcinogenesis 2014; 35: 1012 – 1019
80 *Garcia-Closas M, Couch FJ, Lindstrom S et al.* Genome-wide association studies identify four ER negative-specific breast cancer risk loci. Nat Genet 2013; 45: 392 – 398
81 *Broeks A, Schmidt MK, Sherman ME et al.* Low penetrance breast cancer susceptibility loci are associated with specific breast tumor subtypes: findings from the Breast Cancer Association Consortium. Hum Mol Genet 2011; 20: 3289 – 3303
82 *Figueroa JD, Garcia-Closas M, Humphreys M et al.* Associations of common variants at 1p11.2 and 14q24.1 (RAD51L1) with breast cancer risk and heterogeneity by tumor subtype: findings from the Breast Cancer Association Consortium. Hum Mol Genet 2011; 20: 4693 – 4706
83 *French JD, Ghoussaini M, Edwards SL et al.* Functional variants at the 11q13 risk locus for breast cancer regulate cyclin D1 expression through long-range enhancers. Am J Hum Genet 2013; 92: 489 – 503
84 *Antoniou AC, Wang X, Fredericksen ZS et al.* A locus on 19p13 modifies risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers and is associated with hormone receptor-negative breast cancer in the general population. Nat Genet 2010; 42: 885 – 892
85 *Bolton KL, Tyrer J, Song H et al.* Common variants at 19p13 are associated with susceptibility to ovarian cancer. Nat Genet 2010; 42: 880 – 884
86 *Fasching PA, Gayther S, Pearce L.* OCAC (Ovarian Cancer Association Consortium). *et al.* Role of genetic polymorphisms and ovarian cancer susceptibility. Mol Oncol 2009; 3: 171 – 181
87 *Azzato EM, Tyrer J, Fasching PA et al.* Association between a germline OCA2 polymorphism at chromosome 15q13.1 and estrogen receptor-negative breast cancer survival. J Natl Cancer Inst 2010; 102: 650 – 662
88 *Fasching PA, Loehberg CR, Strissel PL et al.* Single nucleotide polymorphisms of the aromatase gene (CYP19A1), HER2/neu status, and prognosis in breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2008; 112: 89 – 98
89 *Fasching PA, Pharoah PD, Cox A et al.* The role of genetic breast cancer susceptibility variants as prognostic factors. Hum Mol Genet 2012; 21: 3926 – 3939
90 *Weischer M, Nordestgaard BG, Pharoah P et al.* CHEK2*1100delC heterozygosity in women with breast cancer associated with early death, breast cancer-specific death, and increased risk of a second breast cancer. J Clin Oncol 2012; 30: 4308 – 4316
91 *Robson M, Tutt A, Balmaña J et al.* OlympiA, Neo-Olympia and OlympiAD: Randomized phase III trials of olaparib in patients (pts) with breast cancer (BC) and a germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm). San Antonio Breast Cancer Symposium; 2014, OT1-1-04
92 *Bidard FC, Peeters DJ, Fehm T et al.* Clinical validity of circulating tumour cells in patients with metastatic breast cancer: a pooled analysis of individual patient data. Lancet Oncol 2014; 15: 406 – 414
93 *Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ et al.* Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. N Engl J Med 2004; 351: 781 – 791
94 *Müller V, Riethdorf S, Rack B.* DETECT study group. *et al.* Prognostic impact of circulating tumor cells assessed with the CellSearch System™ and AdnaTest Breast™ in metastatic breast cancer patients: the DETECT study. Breast Cancer Res 2012; 14: R118

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

95 *Wallwiener M, Hartkopf AD, Baccelli I et al.* The prognostic impact of circulating tumor cells in subtypes of metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2013; 137: 503 – 510
96 *Rack B, Schindlbeck C, Jückstock J et al.* Circulating tumor cells predict survival in early average-to-high risk breast cancer patients. J Natl Cancer Inst 2014; DOI: 10.1093/jnci/dju066
97 *Fehm T, Becker S, Duerr-Stoerzer S et al.* Determination of HER2 status using both serum HER2 levels and circulating tumor cells in patients with recurrent breast cancer whose primary tumor was HER2 negative or of unknown HER2 status. Breast Cancer Res 2007; 9: R74
98 *Fehm T, Müller V, Aktas B et al.* HER2 status of circulating tumor cells in patients with metastatic breast cancer: a prospective, multicenter trial. Breast Cancer Res Treat 2010; 124: 403 – 412
99 *Albrecht S, Schochter F, Melcher C et al.* DETECT III – a multicenter, randomized, phase III trial to assess efficacy of lapatinib in patients with HER2-negative metastatic breast cancer and HER2-positive circulating tumor cells (CTCs). Oncol Res Treat 2014; 37: 29 – 29
100 *Hagenbeck C, Melcher CA, Janni JW et al.* DETECT III: a multicenter, randomized, phase III study to compare standard therapy alone versus standard therapy plus lapatinib in patients (pts) with initially HER2-negative metastatic breast cancer but with HER2-positive circulating tumor cells (CTC). J Clin Oncol 2012; 30 Abstract TPS1146
101 *Melcher C, Schochter F, Albrecht S et al.* DETECT IV – a multicenter, single arm, phase II study evaluating the efficacy of Everolimus in combination with endocrine therapy in patients with HER2-negative, hormone-receptor positive metastatic breast cancer and exclusively HER2-negative circulating tumor cells (CTCs). Oncol Res Treat 2014; 37: 29 – 29
102 *Melcher CA, Janni W, Rack B et al.* DETECT III – a multicenter, randomized, phase III study to compare standard therapy alone versus standard therapy plus lapatinib in patients with initially HER2-negative metastatic breast cancer and HER2-positive circulating tumor cells. Eur J Cancer 2012; 48: S95
103 *Dixon JM, Turnbull AK, Fan C et al.* In-depth genomic analysis of ER+ breast cancers during development of endocrine resistance. San Antonio Breast Cancer Symposium; 2014, S1-05
104 *Rothé F, Laes JF, Lambrechts D et al.* Plasma circulating tumor DNA as an alternative to metastatic biopsies for mutational analysis in breast cancer. Ann Oncol 2014; 25: 1959 – 1965
105 *Smith A.* Cell Internet use 2012. Pew Internet and American Life Project. Online: 2012, Stand: 26.06.2012 http://www.pewinternet.org/~/media//Files/Reports/2012/PIP_Cell_Phone_Internet_Access.pdf
106 *Eysenbach G.* What is e-health? J Med Internet Res 2001; 3: E20
107 *Clarke G, Eubanks D, Reid E et al.* Overcoming Depression on the Internet (ODIN) (2): a randomized trial of a self-help depression skills program with reminders. J Med Internet Res 2005; 7: e16
108 *Axén I, Bodin L, Bergström G et al.* The use of weekly text messaging over 6 months was a feasible method for monitoring the clinical course of low back pain in patients seeking chiropractic care. J Clin Epidemiol 2012; 65: 454 – 461
109 *Yap KY, Low HX, Koh KS et al.* Feasibility and acceptance of a pharmacist-run tele-oncology service for chemotherapy-induced nausea and vomiting in ambulatory cancer patients. Telemed J E Health 2013; 19: 387 – 395
110 *Schäffeler N, Pfeiffer K, Grischke EM et al.* Acceptance and reliability of an electronic psychooncological screening of patients with breast cancer: a randomized controlled study. Psychother Psychosom Med Psychol 2013; 63: 374 – 380
111 *Judson TJ, Bennett AV, Rogak LJ et al.* Feasibility of long-term patient self-reporting of toxicities from home via the Internet during routine chemotherapy. J Clin Oncol 2013; 31: 2580 – 2585
112 *Due J, Christensen HG, Vestlev PM et al.* Treatment adverse effect registration. A PC based electronic patient – hospital communication portal that allows registration of adverse effects of chemotherapy and returns advice and recommandations for action. San Antonio Breast Cancer Symposium; 2014, P2-10-02
113 *Baselga J, Campone M, Piccart M et al.* Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2012; 366: 520 – 529
114 *Bachelot T, Bourgier C, Cropet C et al.* Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. J Clin Oncol 2012; 30: 2718 – 2724
115 *André F, O'Regan R, Ozguroglu M et al.* Everolimus for women with trastuzumab-resistant, HER2-positive, advanced breast cancer (BOLERO-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 2014; 15: 580 – 591
116 *Rugo HS, Tredan O, Ro J et al.* Results from the phase 2 trial of ridaforolimus, dalotuzumab, and exemestane compared to ridaforolimus and exemestane in advanced breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium; 2014, PD5-1
117 *Mayer IA, Abramson VG, Isakoff SJ et al.* Stand up to cancer phase Ib study of pan-phosphoinositide-3-kinase inhibitor buparlisib with letrozole in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2014; 32: 1202 – 1209
118 *Ma CX, Luo J, Naughton M et al.* A phase I study of BKM120 and fulvestrant in postmenopausal women with estrogen receptor positive metastatic breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium; 2014, PD5–6
119 *Krop I, Johnston S, Mayer IA et al.* The FERGI phase II study of the PI3K inhibitor pictilisib (GDC-0941) plus fulvestrant vs. fulvestrant plus placebo in patients with ER+, aromatase inhibitor (AI)- resistant advanced or metastatic breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium; 2014, S2-02
120 *Janku F, Juric D, Cortes J et al.* Phase I study of the PI3Kα inhibitor BYL719 plus fulvestrant in patients with PIK3CA-altered and wild type ER+/HER2- locally advanced or metastatic breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium; 2014, PD5-5
121 *Shah PD, Moynahan ME, Modi S et al.* Phase I trial: PI3Kα inhibitor BYL719 plus aromatase inhibitor (AI) for patients with hormone receptor-positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC). San Antonio Breast Cancer Symposium; 2014, PD5-3

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.