

Translationale Highlights Mamma- und Ovarialkarzinom 2019 – Immuntherapien, DNA-Reparatur, PI3K-Inhibition und CDK4/6-Therapien

Translational Highlights in Breast and Ovarian Cancer 2019 – Immunotherapy, DNA Repair, PI3K Inhibition and CDK4/6 Therapy



Autoren

Andreas D. Hartkopf¹, Volkmar Müller², Achim Wöckel³, Michael P. Lux⁴, Wolfgang Janni⁵, Johannes Ettl⁶, Erik Belleville⁷, Florian Schütz⁸, Peter A. Fasching⁹, Hans-Christian Kolberg¹⁰, Manfred Welslau¹¹, Friedrich Overkamp¹², Florin-Andrei Taran¹³, Sara Y. Brucker¹, Markus Wallwiener⁸, Hans Tesch¹⁴, Tanja N. Fehm¹⁵, Andreas Schneeweiss¹⁶, Diana Lüftner¹⁷

Institute

- 1 Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tübingen, Tübingen
- 2 Department of Gynecology, Hamburg-Eppendorf University Medical Center, Hamburg
- 3 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Würzburg, Würzburg
- 4 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Frauenklinik St. Louise, Paderborn, St. Josefs-Krankenhaus, Salzkotten
- 5 Department of Gynecology and Obstetrics, Ulm University Hospital, Ulm
- 6 Department of Obstetrics and Gynecology, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich
- 7 ClinSol GmbH & Co KG, Würzburg
- 8 Department of Obstetrics and Gynecology, University of Heidelberg, Heidelberg
- 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 Onkologie Aschaffenburg, Aschaffenburg
- 12 OncoConsult Hamburg GmbH, Hamburg
- 13 Universitätsspital Zürich, Klinik für Gynäkologie, Zürich, Schweiz
- 14 Oncology Practice at Bethanien Hospital Frankfurt, Frankfurt
- 15 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Düsseldorf, Düsseldorf
- 16 National Center for Tumor Diseases, Division Gynecologic Oncology, University Hospital Heidelberg, Heidelberg
- 17 Charité University Hospital, Campus Benjamin Franklin, Department of Hematology, Oncology and Tumour Immunology, Berlin

Schlüsselwörter

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

Key words

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

eingereicht 28. 10. 2019

revidiert 31. 10. 2019

akzeptiert 31. 10. 2019

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1039-4458>
Geburtsh Frauenheilk 2019; 79: 1309–1319 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

Korrespondenzadresse

Peter A. Fasching, MD
Erlangen University Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics, Comprehensive Cancer Center Erlangen EMN, Friedrich Alexander University of Erlangen-Nuremberg
Universitätsstraße 21–23, 91054 Erlangen
peter.fasching@fau.de

ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen von aktuell laufenden Studien werden in naher Zukunft wichtige translationale Fragestellungen von klinischer Relevanz geklärt werden. Zum einen muss die Rolle der PD-L1-Expression, nachdem sie für die Indikationsstellung für Atezolizumab in der 1. Therapielinie bei Patientinnen mit einem metastasierten triple-negativen Mammakarzinom (TNBC) von Relevanz ist, weiter geklärt werden. In einer neo-adjuvanten Studie beim TNBC mit Pembrolizumab konnte

kein Zusammenhang zwischen Wirksamkeit und PD-L1-Expression gefunden werden. Sowohl mit als auch ohne Expression war die pCR höher, wenn Pembrolizumab zur Chemotherapie hinzugefügt wurde. Des Weiteren wird für die bei Keimbahnmutation von *BRCA1/2* zugelassenen PARP-Inhibitoren nach weiteren Patientengruppen gesucht, in denen eine Wirksamkeit besteht. Diese sind z. B. Patientinnen mit Mutationen in anderen Genen, die an der homologen Rekombination beteiligt sind, oder Patientinnen mit Tumoren, die bei globalen Tests zu homologen Rekombinationsdefizienzen (HRD-Tests) eine Auffälligkeit zeigen. Auch die Frage, ob und mit welchen Chemotherapie-Kombinationspartnern eine PARP-Inhibition zusammen gegeben werden kann, wird aktuell sowohl beim Mamma- als auch beim Ovarialkarzinom untersucht. Während sich die Daten zum verbesserten Gesamtüberleben bei den CDK4/6-Inhibitoren konsolidieren, wächst auch das Wissen um molekulare Veränderungen unter der Therapie und bei der Progression unter der Therapie. Sowohl die Anhäufung von PI3K-Mutationen als auch PTEN-Veränderungen könnten bei der Planung von Folgetherapien eine Rolle spielen. Diese Übersichtsarbeit fasst diese aktuellen Entwicklungen beim Mammakarzinom und teilweise auch beim Ovarialkarzinom zusammen.

ABSTRACT

In the near future, important translational questions of clinical relevance will be addressed by studies currently in progress. On the one hand, the role of PD-L1 expression must be further understood, after it was found to be relevant in the use of atezolizumab in first-line therapy of patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC). No association between efficacy and PD-L1 expression was found in a neoadjuvant study that included pembrolizumab in TNBC. The pathological complete response rate (pCR) was higher in both patient groups with and without PD-L1 expression when pembrolizumab was added to chemotherapy. Another future question is the identification of further patient groups in which efficacy of PARP inhibitors is seen, which are licensed for the *pBRCA1/2* germline mutation. These include, for example, patients with mutations in other genes, which are involved in homologous recombination, or patients with tumours that show an abnormality in global tests of homologous recombination deficiencies (HRD tests). The question of whether a PARP inhibitor can be given and with which chemotherapy combination partners is currently being investigated in both breast and ovarian cancer. While the data on improved overall survival are being consolidated for the CDK4/6 inhibitors, knowledge of molecular changes during the therapy and during progression on the therapy is growing. Both the accumulation of PI3K mutations and also PTEN changes might play a part in planning subsequent therapies. This review article summarises these recent developments in breast cancer and in part also in ovarian cancer.

Einführung

Mit den neuen zielgerichteten und immunonkologischen Therapien (CDK4/6-Inhibitoren; PI3K-Inhibition; Anti-PD-1/PD-L1-Antikörper; PARP-Inhibitoren) werden lange nach Einführung der Anti-hormontherapie und Anti-HER2-Therapien wieder Behandlungen eingeführt, die an einen Biomarker geknüpft sind, welcher die Therapieeffektivität vorhersagt. Aus dem Bereich des maschinellen Lernens gibt es erste Anwendungen, die in diesem Zusammenhang von Bedeutung sein könnten. Diese Übersichtsarbeit fasst die neuesten Erkenntnisse, die in den letzten Monaten publiziert oder im Rahmen der großen, internationalen Kongresse wie dem ESMO 2019 präsentiert wurden, zusammen.

Immuntherapien

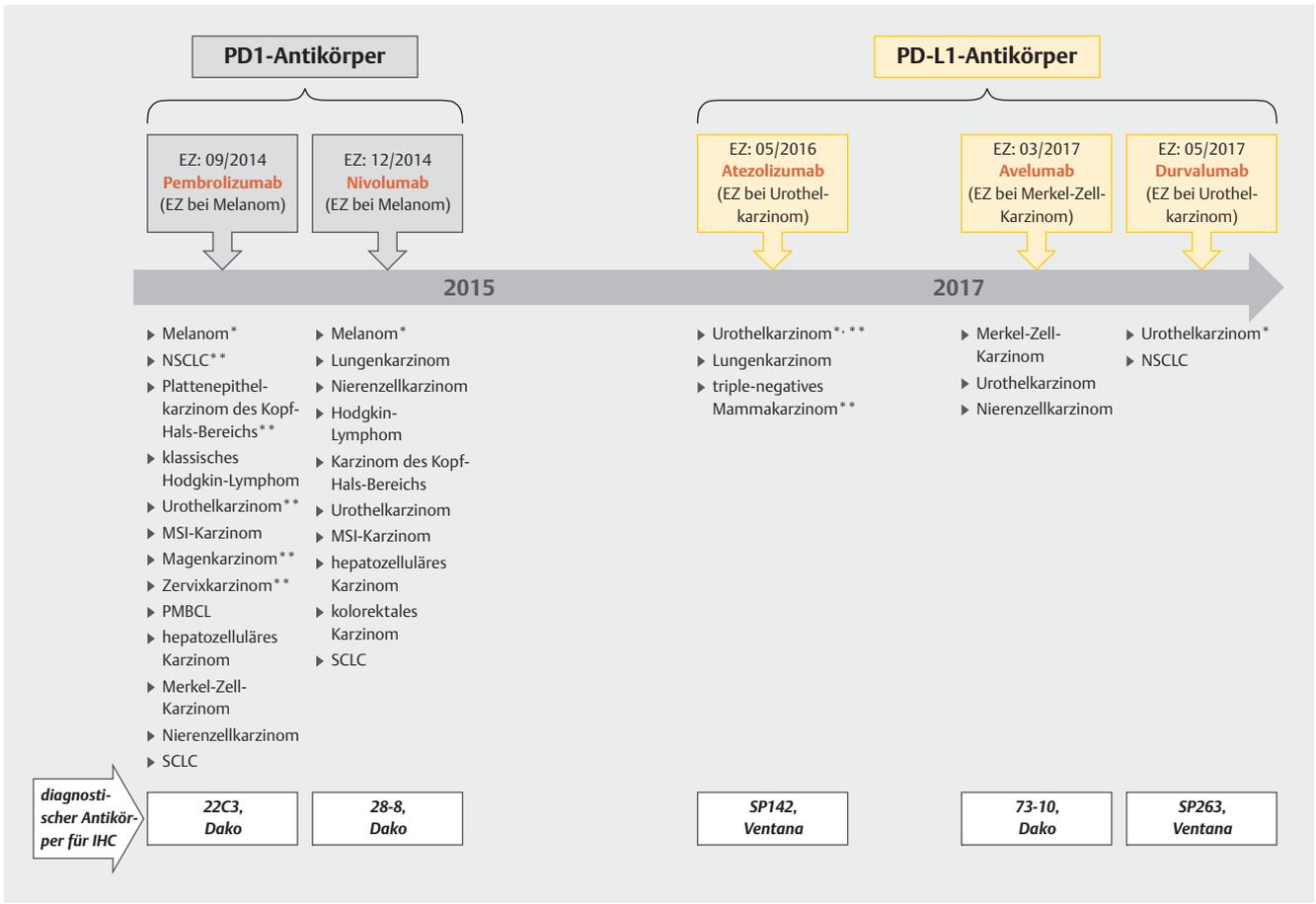
Überblick

Die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren gewinnt in der Onkologie zunehmend an Bedeutung. Für das Mammakarzinom sind bislang nur die PD-1- und PD-L1-Inhibitoren in dem Sinne von Bedeutung, dass entweder eine Zulassung oder fortgeschrittene konfirmatorische Phase-III-Studien vorhanden sind. Die Zulassungssituation (FDA; USA) ist in ► **Abb. 1** dargestellt. Somit existiert bereits eine mehr als 5-jährige klinische Erfahrung mit

dieser Substanzklasse. Bei anderen Tumorentitäten sind auch Kombinationen mit Antikörpern gegen CTLA4 zugelassen. Des Weiteren befinden sich Substanzen gegen LAG-3 und B7-H3 in der frühen klinischen Prüfung. In Bezug auf das Mammakarzinom ist bislang nur Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel bei TNBC-Patientinnen zugelassen, deren Immunzellen im Tumor eine PD-L1-Expression zeigen [4].

Immunhistochemische Testung für PD-L1-Positivität

Einige der Indikationen für PD-1/PD-L1-Antikörper sind mit einer Diagnostik bezüglich PD-L1 im Tumorgewebe verbunden, wobei verschiedene immunhistochemische Verfahren und Algorithmen zur Anwendung kommen. Während einige die Expression nur in Immunzellen im Tumor betrachten [1], bewerten andere die kombinierte Expression in Immunzellen im Tumor und auch in Karzinomzellen [2]. In der Impassion130-Studie mit Atezolizumab wurde der sogenannte IC-(Immune-Cell-)Score und in den Studien KEYNOTE-119, -355 und -522 mit Pembrolizumab wurde der sogenannte CPS (Combined positive Score) genutzt. Eine Definition der beiden Beurteilungsmethoden ist in ► **Abb. 2** dargestellt und ein Beispiel für den CPS ist in ► **Abb. 3** dargestellt. Es ist wenig Erfahrung mit dem Vergleich verschiedener Antikörper und Bestimmungsmethoden vorhanden. In der Impassion130-Studie wurde nun ein solcher Vergleich durchgeführt [3] mit den Antikörpern SP142 (IC ≥ 1%), SP263 (IC ≥ 1%) und 22C3 (CPS ≥ 1). Alle Test-



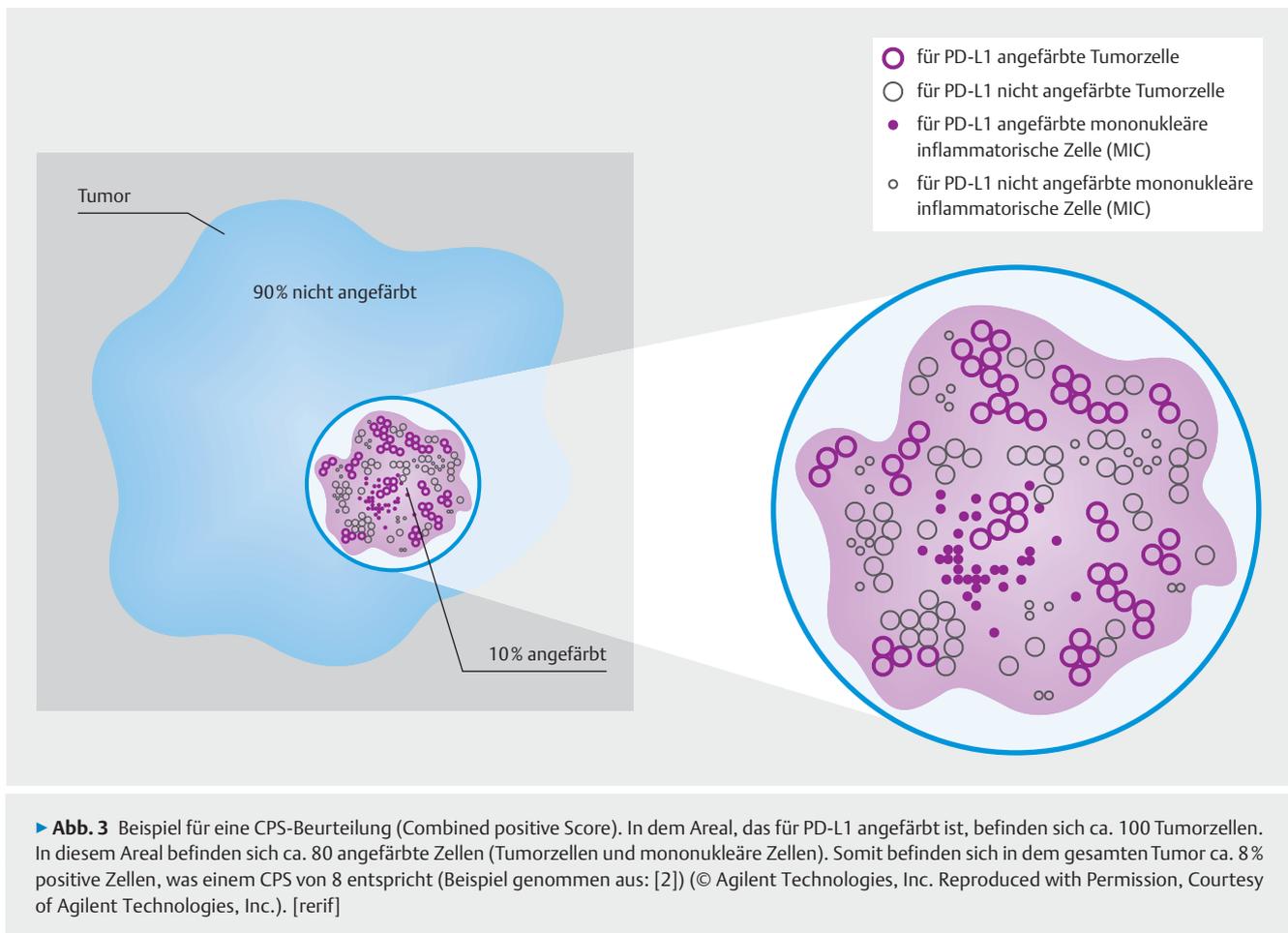
▶ **Abb. 1** Zulassungsstatus (FDA, USA, Stand Juni 2019) ausgewählter, für das Mammakarzinom relevanter, therapeutischer PD-1/PD-L1-Antikörper (EZ: Erstzulassung [FDA, USA], IHC: Immunhistochemie, NSCLC: Non small cell lung cancer, MSI: Mikrosatelliteninstabilität, HCC: hepatozelluläres Karzinom, PMBCL: Primary mediastinal large B cell lymphoma, SCLC: Small cell lung cancer, RCC: Renal Cell Cancer, * Tumorentität, bei der die Erstzulassung erfolgt ist, ** Indikation an PD-L1-Testung gebunden). Alle hier dargestellten Zulassungssituationen beziehen sich auf die USA. Weitere Kriterien wie z. B. die Therapielinie oder andere Bedingungen werden hier nicht genannt. Für eine Indikation muss die offizielle Produktbeschreibung genutzt werden.

- ▶ Immun-Zell-Score (IC-Score)
- ▶ Cut-off bei TNBC (Atezolizumab): $\geq 1\%$
- ▶ Combined Positive Score (CPS-Score)
- ▶ Cut-off berichtet in Pembrolizumab-Studien: $\geq 1\% \geq 10\% \geq 20\%$

$$IC = \frac{\text{intratumorale Fläche mit positiven MIC}}{\text{Tumorfläche}} \times 100$$

$$CPS = \frac{\text{Anzahl positiver MIC} + \text{Anzahl positive Tumorzellen}}{\text{Anzahl Tumorzellen}} \times 100$$

▶ **Abb. 2** Definitionen der PD-L1-Färbungen, die für klinische Zulassungsstudien genutzt wurden [1, 2] (MIC: mononukleäre inflammatorische Zelle).



methoden konnten Populationen identifizieren, in denen Atezolizumab und nab-Paclitaxel in Bezug auf das Gesamtüberleben effektiver war als die Monotherapie mit nab-Paclitaxel (*SP142* HR: 0,74; 95%-KI: 0,54–1,01/22C3 HR: 0,78; 95%-KI: 0,62–0,99/*SP263* HR: 0,75; 95%-KI: 0,59–0,96) [3].

KEYNOTE-119

Für eine Behandlung von TNBC-Patientinnen in der 1. Therapielinie bestehend aus Atezolizumab und nab-Paclitaxel wurde bereits aufgezeigt, dass eine PD-L1-Positivität mit dem IC-Score für eine Effektivität notwendig ist, während bei Tumoren mit negativem IC-Score kein Benefit für Atezolizumab nachgewiesen werden konnte [4]. In Kenntnis dieser Daten und der Erfahrung bei anderen Entitäten stellt sich die Frage nach

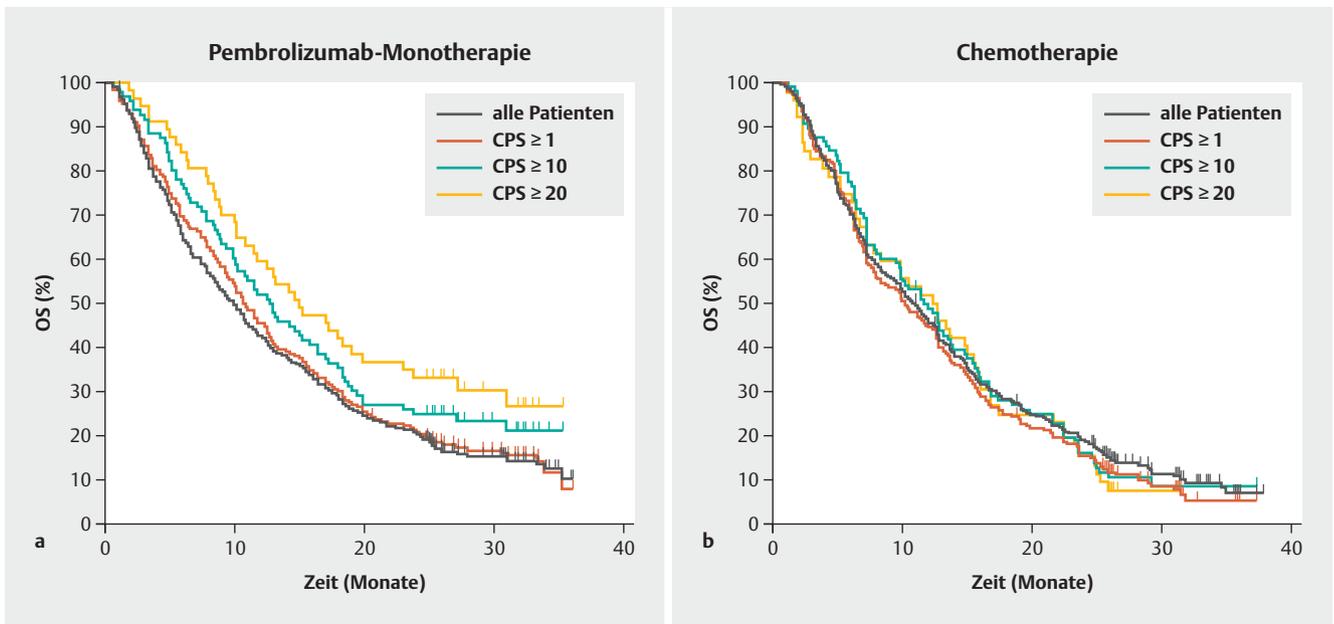
1. der Wirksamkeit anderer PD-1/PD-L1-Antikörper,
2. der Wirksamkeit einer Monotherapie,
3. anderer Kombinationspartner und
4. der Effektivität in späteren Therapielinien.

In diesem Zusammenhang zeigt die KEYNOTE-119-Studie wichtige Ergebnisse. An dieser Studie konnten Patientinnen mit einem fortgeschrittenen triple-negativen Mammakarzinom teilnehmen, die mindestens schon eine Therapielinie in der metastasierten Situation beendet hatten. Behandelt wurden die Patientinnen nach Randomisation entweder mit einer Monotherapie mit dem Anti-

PD-1-Antikörper Pembrolizumab oder einer Chemotherapie (Arztwahl: Capecitabin, Vinorelbin, Eribulin, oder Gemcitabin). Es wurde nicht in Abhängigkeit von einer PD-L1-Expression behandelt, der CPS-Score war aber ein Stratifikationsfaktor. Primäre Studienziele waren Unterschiede im Gesamtüberleben bei Patientinnen mit einem Tumor mit einem CPS-Score ≥ 10 , einem CPS-Score > 0 und, falls diese Studienziele erreicht wurden, auch in der Gesamtgruppe. Insgesamt war die Studie negativ, jedoch konnte ein deutlicher Trend gesehen werden, dass mit zunehmender PD-L1-Expression Pembrolizumab der Chemotherapie überlegen war. Die Hazard Ratios sind in **Tab. 1** angegeben und eine Darstellung des Gesamtüberlebens unter Pembrolizumab oder Chemotherapie in Abhängigkeit vom CPS-Score findet sich in **Abb. 4**. Zu diskutieren bleibt, ob eine PD-L1-Expression auch bei stark vorbehandelten Patientinnen als Auswahlkriterium für eine Therapie mit Pembrolizumab herangezogen werden kann. In Anbetracht fehlender Standardtherapien in fortgeschrittenen Therapielinien könnte dieses eine Option sein.

KEYNOTE-522

Nachdem Anti-PD-L1/PD-1-Therapien bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom etabliert ist, macht es Sinn, diese Therapie auch bei Patientinnen mit einem frühen Mammakarzinom zu testen. Tumoren in der therapienaiven Situation müssten theoretisch aufgrund der fehlenden therapeutischen Exposition



► **Abb. 4** Gesamtüberleben nach CPS-Score in der KEYNOTE-19-Studie getrennt für Patientinnen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden (a), und Patientinnen, die mit Chemotherapie behandelt wurden (b) (modifiziert nach [45]).

► **Tab. 1** Gesamtüberlebensvergleiche zwischen Pembrolizumab und Chemotherapie in der KEYNOTE-119-Studie nach CPS-Subgruppen (nach [45]).

CPS-Score	Anzahl Patientinnen Pembrolizumab vs. Chemotherapie	medianes OS Pembrolizumab	medianes OS Chemotherapie	HR (95%-KI)
gesamte ITT-Population	312 vs. 310	9,9 (8,3–11,4)	10,8 (9,1–12,6)	0,97 (0,92–1,15)
CPS ≥ 1	203 vs. 202	10,7 (9,3–12,5)	10,2 (7,9–12,6)	0,86 (0,69–1,06)
CPS ≥ 10	96 vs. 98	12,7 (9,9–16,3)	11,6 (8,3–13,7)	0,78 (0,57–1,06)
CPS ≥ 20	57 vs. 52	14,9 (10,7–19,8)	12,5 (7,3–15,4)	0,58 (0,38–0,88)

eine geringere Chance zur Ausbildung eines Immune-Escape-Phänomens gehabt haben. Bereits in der Gepar-Nuevo-Studie wurde eine gewisse Effektivität in der neoadjuvanten Therapiesituation gezeigt, wenn auch das Studienergebnis statistisch nicht signifikant war [5]. In der KEYNOTE-522 wurde nun die Hinzunahme eines Checkpoint-Inhibitors in einer großen neoadjuvanten Phase-III-Studie evaluiert [6]. In diese Studie konnten Patientinnen mit einem triple-negativen Tumor eingeschlossen werden, wenn eine neoadjuvante Chemotherapie angezeigt war. Die Patientinnen wurden mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder einer platinhaltigen Chemotherapie unter der Hinzunahme von Pembrolizumab behandelt. Hierbei wurde das Kollektiv nicht vorselektiert nach Kriterien, welche die Expression von PD-1 oder PD-L1 betrachten. Insgesamt wurden 1174 Patientinnen in einer 2:1-Ratio randomisiert. Es konnte gezeigt werden, dass durch die Hinzunahme von Pembrolizumab die pathologische Komplettremissionsrate (pCR-Rate) von 51,2 auf 64,8% gesteigert werden konnte [6]. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,00055$). Interessanterweise war der Effekt nicht vom CPS-Score abhängig. Bei Patientinnen ohne PD-L1-Expression zeigte sich mit Chemo-

therapie in 30,3% der Fälle eine pCR, während bei Chemotherapie und Pembrolizumab in 45,3% der Fälle eine pCR gesehen werden konnte. Bei einem $CPS \geq 1$ betrug die pCR-Raten 54,9% (Chemotherapie) und 68,9% (Chemotherapie + Pembrolizumab).

In Bezug auf das ereignisfreie Überleben (EFS; event-free survival) hatten Patientinnen mit Pembrolizumab ein geringeres Risiko für ein Krankheitsereignis ($HR = 0,63$; 95%-KI: 0,43–0,93) [6]. Für diese Interimsanalyse wurde jedoch formell keine statistische Signifikanz erreicht. Die Nachbeobachtung für diese Analyse war extrem kurz und es traten wenige Ereignisse auf. Deswegen bleiben künftige Interimsanalysen abzuwarten.

Hormonresistenz

Update CDK4/6-Inhibitoren – zunehmende Datenlage zum Gesamtüberleben

Seit einigen Jahren werden Kombinationstherapien getestet, die darauf abzielen, Mechanismen der primären oder sekundären endokrinen Resistenz zu überwinden. Everolimus war eine der ersten

► **Tab. 2** Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben für die berichteten Phase-III-Studien mit CDK4/6-Inhibitor (Zeitpunkt PFS und OS: Monat des Datenbankschlusses für die erste Analyse).

Studie	n	Rekrutierung	Zeitpunkt PFS	Zeitpunkt OS	PFS (95%-KI)	OS (95%-KI)	Literatur
PALOMA-3	521	10/2013–08/2014	12/2014	04/2018	0,42 (0,32–0,56)	0,81 (0,64–1,03)	[13, 46]
MONALEESA-7	672	12/2014–08/2018	08/2017	11/2018	0,55 (0,44–0,69)	0,71 (0,54–0,95)	[12, 47]
MONALEESA-3	726	06/2015–06/2016	11/2017	06/2016	0,59 (0,48–0,73)	0,72 (0,57–0,92)	[11, 48]
MONARCH-2	669	08/2014–12/2015	02/2017	06/2019	0,55 (0,45–0,68)	0,76 (0,61–0,95)	[10, 49]

PFS: progressionsfreies Überleben, OS: Gesamtüberleben, KI: Konfidenzintervall

Substanzen, die einen deutlichen Vorteil in Bezug auf das progressionsfreie Überleben zeigten [7], welcher sich aber nicht auf das Gesamtüberleben übertrug [8]. Die CDK4/6-Inhibitoren (CDK4/6i), in Kombination mit antiendokriner Therapie, zeigten uniform eine Verbesserung der progressionsfreien Überlebens mit Hazard Ratios zwischen 0,5 und 0,6 (zusammengefasst in [9]). Einige dieser Studien konnten bereits in Bezug auf das Gesamtüberleben ausgewertet werden. Eine Übersicht über die PFS- und OS-Daten verdeutlicht ► **Tab. 2**.

Auch in Bezug auf das Gesamtüberleben lässt sich eine Ähnlichkeit zwischen den Studien erkennen. Wie bei allen Substanzklassen, in denen kein direkter Vergleich zwischen den Präparaten durchgeführt worden ist, ist es schwierig, Aussagen darüber zu machen, ob die eine oder die andere Substanz eine höhere Effektivität hat. Ebenso ist es schwierig, kleinere Unterschiede in Bezug auf das Nebenwirkungsprofil beurteilen zu können. Bisher konnten 3 Studien bislang einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil zeigen (MONALEESA-3, MONALEESA-7, MONARCH-2) [10–12], während bei ähnlicher Effektgröße in der PALOMA-3-Studie dieses Ziel nur mit einem p-Wert von 0,09 gezeigt werden konnte [13]. Die Daten der MONARCH-3-, PALOMA-2- und MONALEESA-2-Studie stehen noch aus und werden sicher zusätzliche Informationen zu dieser Substanzklasse geben können.

Während nun gezeigt werden konnte, dass das Gesamtüberleben mit der Kombinationstherapie aus CDK4/6i+ET besser ist als mit einer Monotherapie, ist die Frage noch nicht beantwortet, ob dieses ein Langzeiteffekt ist. Zum jetzigen Zeitpunkt kann nur geschlussfolgert werden, dass während der (kurzen) Nachbeobachtung der berichteten Studie in den jeweils angegebenen Verhältnissen weniger Todesfälle aufgetreten sind.

Biomarker und CDK4/6-Inhibitoren

In der PALOMA-3-Studie wurden bereits Daten veröffentlicht, die Mutationsfrequenzen vor Therapiebeginn und zum Zeitpunkt des Progresses analysiert haben. Hier konnte gezeigt werden, dass in 8,2% der Patientinnen bei Therapieende eine *PIK3CA*-Mutation gefunden wird, welche bei Therapiebeginn noch nicht nachgewiesen werden konnte [14]. Dies ist insbesondere deswegen von Bedeutung, weil in der SOLAR-1-Studie nachgewiesen werden konnte, dass für eine Kombination mit dem *PIK3CA*-Inhibitor Alpelisib und Fulvestrant bei Patientinnen mit einer *PIK3CA*-Mutation ein verbessertes progressionsfreies Überleben nachgewiesen werden konnte im Vergleich zu einer Therapie mit Fulvestrant alleine [15].

Eine kleine Subgruppenanalyse lässt vermuten, dass dieser Effekt unabhängig von einer vorherigen Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor ist [15]. Große Studien mit einer Therapie mit Alpelisib nach CDK4/6-Inhibitor rekrutieren noch und werden umfangreiche Daten zur Effektivität von Alpelisib nach CDK4/6-Inhibitor-Therapie liefern (BYLIEVE-Studie).

Die Daten der *PIK3CA*-Mutations-Akkumulation aus der PALOMA-3-Studie zeigen, dass die Planung von Therapiesequenzen ggf. in Zukunft an eine gezielte molekulare Diagnostik gebunden sein wird. In einer weiteren kleinen Studie mit Letrozol und Ribociclib (n = 5) mit gepaarten Tumorproben vor Therapie und bei Therapieprogress konnte gezeigt werden, dass auch der Verlust der Expression durch einen Verlust von Genkopien eine Rolle spielen kann [16]. Vier dieser 5 Patientinnen hatten einen Verlust von RB oder PTEN [16]. Auch bei kleiner Patientinnenzahl sind diese Ergebnisse interessant, weil sie von präklinischen Experimenten unterstützt wurden und bereits impliziert wurde, dass ein Verlust von PTEN mit einer Resistenz gegenüber einer *PI3K*-Inhibitor-Therapie einhergehen könnte [17]. Ein PTEN-Verlust ist im Kontext neuer Therapien deswegen von besonderem Interesse, weil der Tumorsuppressor PTEN ein Gegenregulator des Akt/*PI3K*-Signalweges ist und ein Verlust eine fehlende Gegenregulation dieses Signalweges vermuten lässt.

Die Interaktion zwischen *PIK3* und PTEN scheint jedoch dahingehend komplexer zu sein, dass die verschiedenen Untereinheiten von *PIK3* bei PTEN-defizienten Mammakarzinomen eine unterschiedliche Rolle spielen [18]. Künftige Studien werden klären, ob eine *PI3K*-Inhibitor-Therapie bei solchen Patientinnen einen Stellenwert hat.

Es bleibt anzumerken, dass Genkopienverluste von RB und/oder PTEN auch in der PALOMA-3-Studie untersucht wurden, dort jedoch nicht vorhanden waren [14].

PARP-Inhibition

Eine weitere Therapie, die basierend auf einem Biomarker eingeführt wurde, ist die Therapie mit einem PARP-Inhibitor. Für die beiden PARP-Inhibitoren Olaparib und Talazoparib konnte in großen Phase-III-Studien für Patientinnen mit HER2-negativem, fortgeschrittenen Mammakarzinom und einer Keimbahnmutation in *BRCA1* oder *BRCA2* (OlympiAD-Studie und EMBRACA-Studie) eine Verbesserung des PFS im Vergleich zur Chemotherapie gezeigt werden [19, 20]. Die Patientinnen unter Olaparib, die für ihre me-

tastasierte Erkrankung keine Chemotherapie erhalten hatten, zeigten sogar einen Überlebensvorteil. Ebenso konnte nachgewiesen werden, dass die Monotherapie mit dem zielgerichteten PARP-Inhibitor zu einer Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zur Chemotherapie führt [21, 22].

PARP-Inhibitoren in Kombination mit Platin bei Patientinnen mit Mammakarzinom und *BRCA1/2*-Mutation

Während die OlympiAD- und die EMBRACA-Studien einen Vergleich zwischen PARP-Inhibitor und nicht platinhaltiger Mono-Chemotherapie durchgeführt hatten, stellt sich bei Patientinnen mit einer Keimbahnmutation in *BRCA1* oder *BRCA2* die Frage, ob eine platinhaltige Chemotherapie nicht ähnliche Effekte erzielen kann. Es ist bekannt, dass eine *BRCA1/2*-Mutation ein Prädiktor für die besondere Wirksamkeit einer Platintherapie ist. In der TNT-Studie wurde dies im Vergleich zu einer Therapie mit einem Taxan nachgewiesen [23]. Auch in den neoadjuvanten Studien konnte eine hohe Effektivität von Platin-Chemotherapien bei Patientinnen mit einer *BRCA1/2*-Mutation nachgewiesen werden [24–26]. Folglich ist die Frage, ob eine PARP-Inhibitor-Therapie bei Patientinnen mit einer *BRCA1/2*-Mutation zusätzlich oder im Vergleich zu einer Therapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie eine Rolle spielt. In der neoadjuvanten Situation konnte bereits in der GeparOLA-Studie bei Patientinnen mit einer *BRCA1/2*-Mutation (Keimbahn oder somatisch) oder nachgewiesener Homologous Recombination Deficiency (HRD) gezeigt werden, dass Olaparib/Taxan gefolgt von einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie im Vergleich zu Carboplatin/Taxan gefolgt von der anthrazyklinhaltigen Chemotherapie, zu einer vergleichbaren bis leicht verbesserten nominellen pCR-Rate führt [27]. In der nun kürzlich vorgestellten BROCADE-3-Studie wurde diese Thematik mit dem PARP-Inhibitor Veliparib in der metastasierten Therapiesituation untersucht [28]. In diese Studie wurden Patientinnen mit einem HER2-negativen, fortgeschrittenen Mammakarzinom eingeschlossen, die eine Keimbahnmutation in *BRCA1/2* hatten, nicht mehr als 2 Chemotherapien in der fortgeschrittenen Therapiesituation erhalten und maximal eine Therapielinie mit platinhaltiger Chemotherapie hatten, nach der kein schneller Progress (≤ 12 Monate) auftreten durfte. Insgesamt wurden 513 Patientinnen in einer 2:1-Randomisierung zugunsten des PARP-Inhibitors in die Studie aufgenommen und in einen Arm mit Veliparib + Carboplatin + Paclitaxel und einen mit nur Carboplatin + Paclitaxel randomisiert. In Bezug auf den primären Endpunkt PFS konnte mit einer HR von 0,70 (95%-KI: 0,57–0,88) ein statistisch signifikanter Vorteil berichtet werden [28]. Dieser Effekt übertrug sich bei dieser in Bezug auf diesen Parameter frühen Analyse nicht auf das Gesamtüberleben [28]. In Bezug auf die Nebenwirkungen zeigten sich unter Veliparib + Chemotherapie mehr Grad-3/4-Thrombopenien (40 vs. 28%) und mehr Anämien (alle Grade, 80 vs. 70%). Die weiteren Nebenwirkungen schienen zwischen beiden Gruppen ähnlich zu sein mit leicht höherer Nebenwirkungsrate im Veliparib-Arm [28]. Vergleichbare Daten liegen für die anderen PARP-Inhibitoren nicht vor, obwohl in den Studien zu Olaparib und Talazoparib auch eine vorherige Therapie mit platinhaltiger Chemotherapie zugelassen war, ähnlich wie in der BROCADE-3-Studie [19, 20].

PARP-Inhibitoren bei der Primärbehandlung des Ovarialkarzinoms

Beim Ovarialkarzinom zeigten sich bei 3 kürzlich berichteten Studien deutliche Vorteile für Patientinnen, die mit einem PARP-Inhibitor als Erhaltungstherapie nach Primärdiagnose behandelt worden sind.

In die PAOLA-1-Studie wurden Patientinnen mit einem High-Grade-Ovarialkarzinom/Tubenkarzinom/Peritonealkarzinom im Stadium III oder IV eingeschlossen und entweder mit Bevacizumab als Mono-Erhaltungstherapie oder der Kombination von Olaparib und Bevacizumab nach einer platin- und taxanhaltigen Chemotherapie behandelt. Die Studie zeigte insgesamt einen Vorteil für den Kombinationsarm mit einer HR von 0,59 (95%-KI: 0,49–0,72). Der Effekt schien deutlich prominenter in der Gruppe der Patientinnen mit einer *BRCA*-Mutation zu sein (HR = 0,31; 95%-KI: 0,20–0,47) als bei Patientinnen ohne *BRCA*-Mutation (HR = 0,71; 95%-KI: 0,58–0,88) [29]. Dass eine *BRCA*-Mutation mit Angiogenese interagiert, wurde bereits für das Mammakarzinom vermutet: In der Geparquinto-Studie konnte in der Neoadjuvanz bei einer Kombination aus Chemotherapie und Bevacizumab eine pCR-Rate von 61,5% erreicht werden [30].

Eine ähnliche Fragestellung wie die PAOLA-1-Studie hatte die PRIMA-Studie, in der eine Therapie mit Niraparib mit Placebo nach der initialen Chemotherapie verglichen wurde. Hier konnte ebenfalls ein Vorteil in der Gesamtpopulation zugunsten des PARP-Inhibitors nachgewiesen werden mit einer HR von 0,62 (95%-KI: 0,5–0,76). Auch in der PRIMA-Studie war dieser Effekt deutlicher bei Patientinnen mit einem Defekt in der homologen Rekombination (HRD) basierend auf einer *BRCA1/2*-Mutation (HR = 0,40, 95%-KI: 0,27–0,62), während bei Patientinnen mit dem HRD-Defekt ohne *BRCA1/2*-Mutation die HR bei 0,50 (95%-KI: 0,31–0,83) lag. Bei Patientinnen ohne HR-Defekt lag die HR bei 0,68 (95%-KI: 0,49–0,94) [31].

Auch mit Veliparib wurde eine Studie in der primären Behandlungssituation des Ovarialkarzinoms durchgeführt, die VELIA-Studie [32]. In dieser 3-armigen Studie wurde wie in der PRIMA keine Erhaltungstherapie mit Bevacizumab durchgeführt. Jedoch wurde der PARP-Inhibitor mit der Chemotherapie kombiniert. Die Patientinnen erhielten also entweder eine Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel oder diese Chemotherapie mit Veliparib oder im 3. Arm die Kombination aus Chemotherapie + Veliparib, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Veliparib. Der Veliparib-Arm ohne eine Erhaltungstherapie konnte im Vergleich zum Chemotherapiearm keine Verbesserung zeigen, während der Veliparib-Arm, mit anschließender Veliparib-Erhaltungstherapie einen Vorteil in der Gesamtpopulation mit einer HR von 0,68 (95%-KI: 0,56–0,83) nachweisen konnte. Auch in dieser Studie war der Effekt deutlicher in der Gruppe der Patientinnen, die eine Mutation in *BRCA1* oder *BRCA2* hatten (HR = 0,44; 95%-KI: 0,28–0,68) [32].

Insgesamt kann konstatiert werden, dass die PARP-Inhibitor-Therapie der Patientin mit Ovarialkarzinom einen deutlichen Fortschritt bedeutet und sich schnell in die klinische Praxis integrieren wird.

Biosimilars

Ist Trastuzumab gleich Trastuzumab?

Mit dem Ablauf des Patentes für das Referenz-Trastuzumab konnten eine Reihe von Biosimilars entwickelt werden. Biosimilars sind wegen des biologischen Herstellungsprozesses nicht komplett identisch mit dem Referenzprodukt, jedoch wird im Rahmen des Zulassungsprozesses verlangt, dass die Qualität des Präparates mit dem des Referenzprodukts vergleichbar ist ebenso wie die Effektivität und die Nebenwirkungen. Bei den Vergleichsstudien waren jedoch in einigen dieser Studien größere Unterschiede zwischen dem Referenz-Trastuzumab und dem Biosimilar aufgefallen (zusammengefasst in [33]). Im Falle von SB3 schien dies mit einer reduzierten Wirksamkeit des Referenz-Trastuzumab zusammenzuhängen.

In der neoadjuvanten Studie wurde bei HER2-positiven Patientinnen eine Therapie mit Referenz-Trastuzumab und Chemotherapie mit einer Therapie aus Chemotherapie und dem SB3-Trastuzumab verglichen. Mit SB3 zeigte sich eine pCR-Rate, die um fast 10% höher lag als bei der mit dem Referenz-Trastuzumab [34, 35]. Auch beim rückfallfreien Überleben und beim Gesamtüberleben zeigten sich Unterschiede. So traten im Behandlungsarm mit SB3 deutlich seltener Ereignisse im Sinne eines Rückfalles (HR = 0,47; 95%-KI: 0,26–0,87) und des Gesamtüberlebens auf (HR = 0,37; 95%-KI: 0,13–1,04) [36].

Bei Untersuchungen in Bezug auf die sogenannte antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC), die bei der durch die Antikörper vermittelten Wirkung der natürlichen Killerzellen auf die Tumorzellen eine Rolle spielt, konnte festgestellt werden, dass gewisse Herstellungs-Chargen des Referenz-Trastuzumabs eine erniedrigte ADCC-Aktivität (relative ADCC-Aktivität, relative FcγRIIIa-Bindungs-Aktivität) vermuten ließen [37].

Bei der Analyse der Studie getrennt nach den Gruppen SB3, Referenz-Trastuzumab mit normalen ADCC-Eigenschaften und Referenz-Trastuzumab mit kompromittierten ADCC-Eigenschaften, war zu sehen, dass nur die Gruppe mit dem Referenz-Trastuzumab und kompromittierten ADCC eine klinisch sichtbare schlechtere Prognose zeigte mit einem über 5-fach erhöhten Risiko für einen Rückfall im Vergleich zu dem nicht kompromittierten Referenz-Trastuzumab (HR = 5,31; 95%-KI: 1,74–16,25) [36]. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind in ► **Abb. 5** gezeigt.

Diese Daten zeigen, dass bei der Herstellung monoklonaler Antikörper anscheinend bislang unbekannt große Unterschiede in der Wirksamkeit vorkommen können, die sehr wahrscheinlich von klinischer Relevanz sind.

Big Data und Digitalisierung der Medizin

Technologien, die große Datenmengen mit Methoden des maschinellen Lernens oder Deep Learnings untersuchen, werden immer mehr in der Medizin angewendet und implementiert [38]. Anwendungen, die sich teilweise bereits in der Entwicklung befinden, könnten somit in naher Zukunft einen direkten Einfluss auf die klinische Praxis haben.

Digitale Pathologie und Machine Learning

Eine der Hauptforschungsfelder ist die Verarbeitung digitaler Bilddaten, welches insbesondere für radiologische und histopathologische Bilder von Bedeutung sein kann. In einer kürzlich erschienenen Arbeit wurde versucht, mit Machine Learning Algorithmen zu etablieren, die anhand des histopathologischen Bildes vorherzusagen, ob ein Tumor eine sogenannte Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) hat.

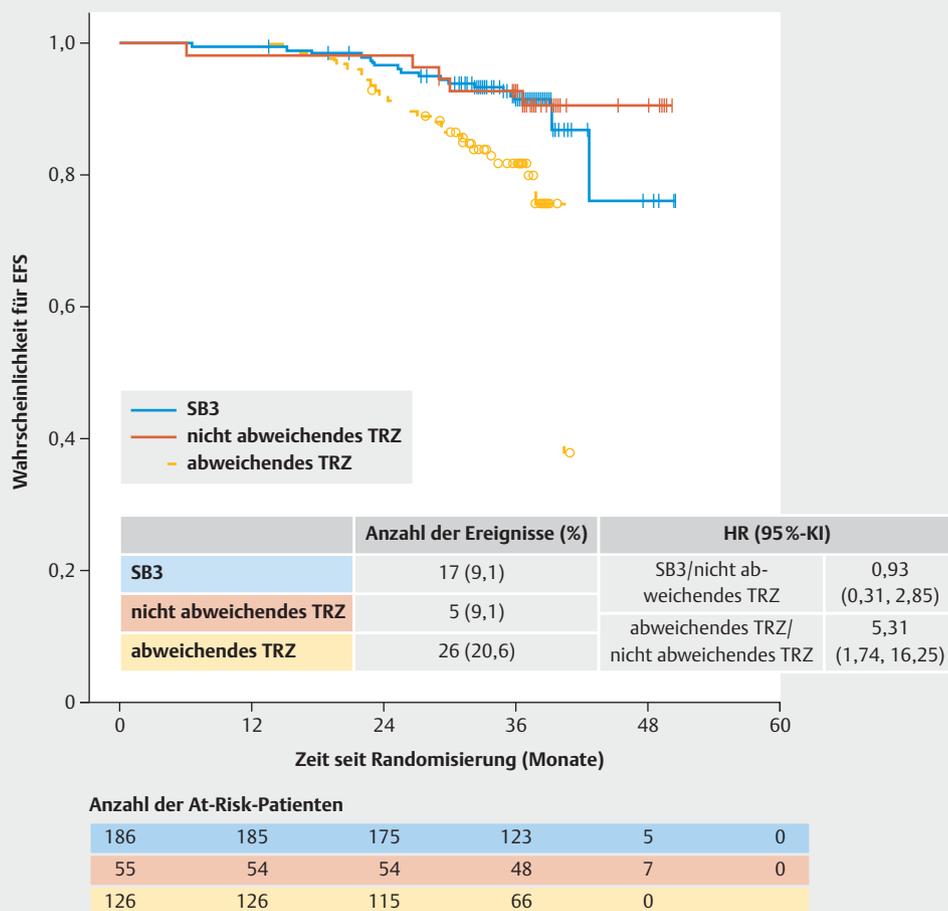
Die Mikrosatelliten-Instabilität ist die Folge von defekten Mismatch-Repair-Mechanismen der DNA-Reparatur, welche sich auf die Mutationsrate im gesamten Genom, aber insbesondere auf kurze Tandem Repeats (Mikrosatelliten) auswirken. Üblicherweise wird die Bestimmung der MSI mittels Immunhistochemie für die Expression der 4 Mismatch-Repair-Gene MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2 durchgeführt [39]. Bei einer Mutation findet man in der Regel einen Expressionsverlust. Häufig findet man diesen Zustand bei Kolonkarzinomen und Endometriumkarzinomen.

In einer nun kürzlich erschienenen Arbeit konnte gezeigt werden, wie mittels Deep Learning diese Vorhersage auch mit der Hämatoxylin-Eosin-Färbung getroffen werden kann [40]. Die AUC in einer Validierungskohorte von 378 Patientinnen und Patienten mit kolorektalem Karzinom war 0,84. Derartige Verfahren sind auch für andere Tumorentitäten, wie Ovarialkarzinom oder Zervixkarzinom, denkbar.

Unterstützung der klinischen Entscheidungsfindung

Ein weiteres Forschungsgebiet ist die Implementierung von Entscheidungsalgorithmen in den klinischen Alltag oder auch in Tumorboards. Die klinische Entscheidungsfindung könnte in mehrfacher Hinsicht von einem Big-Data- oder Machine-Learning-Ansatz profitieren. Auf der einen Seite bietet die systematische Analyse von Patientendaten inklusive Therapiedaten und Outcome-Daten (Prognose und Lebensqualität) eine große Chance, die Daten, welche in der klinischen Routine erhoben werden, für moderne Analysen des Machine Learnings zu nutzen und so Vorschläge zu machen, die für die individuelle Patientin in eine bessere Lebensqualität oder Prognose münden. Auf der anderen Seite könnten Entscheidungsfindungen durch Fehlervermeidung verbessert werden. Sowohl bei der Interpretation von Befunden als auch beim Zusammenführen und Präsentieren von Befunden können Fehler auftreten, die zu suboptimalen Entscheidungen führen. Eine Digitalisierung und Plausibilitätsprüfung auf dieser Ebene könnte zum Vermeiden von Entscheidungsfehlern beitragen [41]. Im Rahmen des PRAEGNANT-Netzwerkes [42] werden in Deutschland z.B. Methoden des Machine Learnings genutzt, um zu versuchen, Therapieentscheidungen zu optimieren [43, 44]. Mittels Encodings mit rekurrenten neuronalen Netzwerken und einem sogenannten Tensor Decoding konnten bereits sinnvolle Prädiktionen des optimalen klinischen Vorgehens erreicht werden [43, 44].

Es bleibt abzuwarten, inwieweit eine Entscheidungsunterstützung vor, während oder nach einer realen Entscheidungsfindung in den klinischen Alltag integriert werden kann. Hierfür müssen entsprechende Studien durchgeführt werden, die sowohl Ärztinnen und Ärzte als auch Patientinnen integrieren sollten.



► **Abb. 5** Kaplan-Meier-Kurven für die 3 Gruppen der SB3-Biosimilar-Studie NCT02771795, welche die Gruppen Chemotherapie + SB3-Trastuzumab, Chemotherapie + Referenz-Trastuzumab ohne ADCC-Drift und Chemotherapie + Referenz-Trastuzumab mit ADCC-Drift darstellen (abgedruckt aus [36] unter der Open-Access-CC-BY-NC-ND-Lizenz).

Ausblick

Mit Atezolizumab, den PARP-Inhibitoren beim Mammakarzinom und bald auch dem PI3K-Inhibitor Alpelisib sind neue Therapien eingeführt worden, die mit einem Biomarker verbunden sind, der die Wirksamkeit dieser Therapien vorhersagt. Die Implementierung dieser Tests wird genauso anspruchsvoll sein wie die Aufgabe, das wissenschaftliche Verständnis dieser Marker auszuweiten. So ist z.B. die Atezolizumab-Therapie in der metastasierten Situation an eine PD-L1-Positivität der Immunzellen geknüpft, während in der Neoadjuvanz Pembrolizumab unabhängig von der PD-L1-Expression die pCR-Raten erhöht hatte. In der weit fortgeschrittenen Therapiesituation schien aber auch die Pembrolizumab-Wirksamkeit mit der PD-L1-Expression zu korrelieren.

Diese Beispiele zeigen, dass zeitgleich mit der Einführung neuer prädiktiver molekularer Tests in die klinische Routine den Therapeuten Hilfestellungen bei der Interpretation und Beurteilung der Relevanz der Testergebnisse gegeben werden müssen.

Danksagung

Diese Arbeit entstand teilweise in Folge von Förderungen der Firma Hexal und 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

A. D. H. erhielt Vortrags- und Beraterhonorare von AstraZeneca, Genomic Health, Roche, Novartis, Celgene, Lilly, MSD, Eisai, Teva, Tesaro, Daiichi Sankyo, Hexal und Pfizer. F. O. erhielt Vortrags- und Beraterhonorare von Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Chugai, Celgene, Cellex, Eisai, Gilead, Hexal, Ipsen, Janssen-Cilag, Merck, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Riemser, Roche, Servier, Shire, Tesaro und Teva. H.-C. K. erhielt Honorare von Carl Zeiss Meditec, TEVA, Theraclion, Novartis, Amgen, AstraZeneca, Pfizer, Janssen-Cilag, GSK, LIV Pharma, Roche und Genomic Health. P. A. F. erhielt Honorare von Novartis, Pfizer, Roche, Amgen, Celgene, Daiichi Sankyo, AstraZeneca, Merck Sharp & Dohme, Eisai, Puma und Teva. Sein Institut führt

von Novartis und BioNTech finanzierte Forschungsprojekte durch. **M. W.** erhielt Vortrags- und Beraterhonorare von Novartis, Amgen, Celgene, Roche, Genentech, AstraZeneca und Pfizer. **H. T.** erhielt Honorare von Novartis, Roche, Celgene, Teva und Pfizer sowie Reisekostenzuschüsse von Roche, Celgene und Pfizer. **J. E.** erhielt Honorare von AstraZeneca, Roche, Celgene, Novartis, Lilly, Pfizer, Pierre Fabre und Teva sowie Reisekostenzuschüsse von Celgene, Pfizer, Teva und Pierre Fabre. **M. P. L.** nahm an Advisory-Board-Veranstaltungen von AstraZeneca, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Eisai, Genomic Health und Roche teil und erhielt Vortragshonorare von MSD, Lilly, Roche, Novartis, Pfizer, Genomic Health, AstraZeneca, medac und Eisai. **V. M.** erhielt Vortragshonorare von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Daiichi Sankyo, Eisai, Pfizer, Novartis, Roche, Teva und Janssen-Cilag und Beraterhonorare von Genomic Health, Hexal, Roche, Pierre Fabre, Amgen, Novartis, MSD, Daiichi Sankyo, Eisai, Lilly, Tesaro und Nektar Therapeutics. **E. B.** erhielt von Novartis, Hexal und onkowsissen.de Honorare für Beratertätigkeiten, die Organisation von klinischen Forschungsprojekten und medizinische Schulungsmaßnahmen. **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. **W. J.** erhielt Honorare und Forschungsgelder von Novartis, Roche, Pfizer, Lilly, AstraZeneca, Chugai, Sanofi, Daiichi Sankyo und Tesaro. **F. S.** nahm an Advisory-Board-Veranstaltungen von Novartis, Lilly, Amgen und Roche teil und erhielt Vortragshonorare von Roche, AstraZeneca, MSD, Novartis und Pfizer. **A. W.** nahm an Advisory-Board-Veranstaltungen von Novartis, Lilly, Amgen, Pfizer, Roche, Tesaro und Eisai teil und erhielt Vortragshonorare von Novartis, Pfizer, Aurikamed, Roche und Celgene. **D. L.** erhielt Honorare von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Lilly, Loreal, MSD, Novartis, Pfizer, Tesaro und Teva. **T. N. F.** nahm an Advisory-Board-Veranstaltungen von Amgen, Daiichi Sankyo, Novartis, Pfizer und Roche teil und erhielt Vortragshonorare von Amgen, Celgene, Daiichi Sankyo, Roche, Novartis und Pfizer.

Literatur

- [1] Ventana. VENTANA PD-L1 (SP142) Assay Interpretation Guide for Triple-Negative Breast Carcinoma (TNBC). Online: [https://diagnostics.roche.com/content/dam/diagnostics/us/en/resource-center/VENTANA-PD-L1-\(SP142\)-Assay-Interpretation-Guide.pdf](https://diagnostics.roche.com/content/dam/diagnostics/us/en/resource-center/VENTANA-PD-L1-(SP142)-Assay-Interpretation-Guide.pdf) 2018; Stand: 06.10.2019
- [2] Agilent DAKO. PD-L1 IHC22C3 pharmDx Interpretation Manual – Urothelial Carcinoma (FDA-approved for in vitro diagnostic use). Online: https://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/public/29276_22C3_pharmdx_uc_interpretation_manual_us.pdf 2018; Stand: 06.10.2019
- [3] Rugo HS, Loi S, Adams S et al. Performance of PD-L1 immunohistochemistry assays in unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer: post hoc analysis of IMpassion130. *Ann Oncol* 2019; 30 (Suppl. 5): v851–v934. doi:10.1093/annonc/mdz1394
- [4] 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
- [5] 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; pii: mdz158. doi:10.1093/annonc/mdz158
- [6] Schmid P, Cortes J, Dent R et al. KEYNOTE-522: Phase 3 Study of Pembrolizumab + Chemotherapy versus Placebo + Chemotherapy as Neoadjuvant Treatment, Followed by Pembrolizumab versus Placebo as Adjuvant Treatment for Early Triple-Negative Breast Cancer (TNBC). *Ann Oncol* 2019; 30 (Suppl. 5): v851–v934. doi:10.1093/annonc/mdz1394
- [7] 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
- [8] Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2†. *Ann Oncol* 2014; 25: 2357–2362
- [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] Sledge GW Jr., Toi M, Neven P et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019. doi:10.1001/jamaoncol.2019.4782
- [11] Slamon DJ, Neven P, Chia S et al. Overall Survival Results from the Phase 3 MONALEESA-3 Study of Fulvestrant ± Ribociclib in Postmenopausal Patients With HR+/HER2– Advanced Breast Cancer. *Ann Oncol* 2019; 30 (Suppl. 5): v851–v934. doi:10.1093/annonc/mdz1394
- [12] Im SA, Lu YS, Bardia A et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 307–316. doi:10.1056/NEJMoa1903765
- [13] Turner NC, Slamon DJ, Ro J et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 1926–1936
- [14] O’Leary B, Cutts RJ, Liu Y et al. The Genetic Landscape and Clonal Evolution of Breast Cancer Resistance to Palbociclib plus Fulvestrant in the PALOMA-3 Trial. *Cancer Discov* 2018; 8: 1390–1403
- [15] Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 1929–1940
- [16] Costa C, Wang Y, Ly A et al. PTEN loss mediates clinical cross-resistance to CDK4/6 and PI3Kα inhibitors in breast cancer. *Cancer Discov* 2019; pii: CD-18-0830. doi:10.1158/2159-8290.CD-18-0830
- [17] Juric D, Castel P, Griffith M et al. Convergent loss of PTEN leads to clinical resistance to a PI(3)Kα inhibitor. *Nature* 2015; 518: 240–244
- [18] Hosford SR, Dillon LM, Bouley SJ et al. Combined Inhibition of Both p 110α and p 110β Isoforms of Phosphatidylinositol 3-Kinase Is Required for Sustained Therapeutic Effect in PTEN-Deficient, ER+ Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 2795–2805
- [19] Robson M, Im SA, Senkus E et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017; 377: 523–533
- [20] Litton JK, Rugo HS, Ettl J et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2018; 379: 753–763
- [21] Ettl J, Quek RGW, Lee KH et al. Quality of life with talazoparib versus physician’s choice of chemotherapy in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutation: patient-reported outcomes from the EMBRACA phase III trial. *Ann Oncol* 2018; 29: 1939–1947
- [22] Robson M, Ruddy KJ, Im SA et al. Patient-reported outcomes in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer receiving olaparib versus chemotherapy in the OlympiAD trial. *Eur J Cancer* 2019; 120: 20–30
- [23] Tutt A, Tovey H, Cheang MCU et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med* 2018; 24: 628–637
- [24] Wunderle M, Gass P, Haberle L et al. BRCA mutations and their influence on pathological complete response and prognosis in a clinical cohort of neoadjuvantly treated breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 171: 85–94
- [25] Byrski T, Gronwald J, Huzarski T et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 375–379

- [26] Hahnen E, Lederer B, Hauke J et al. Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast Cancer: Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017; 3: 1378–1385
- [27] Fasching P, Jackisch C, Rhiem K et al. GeparOLA: A randomized phase II trial to assess the efficacy of paclitaxel and olaparib in comparison to paclitaxel/carboplatin followed by epirubicin/cyclophosphamide as neoadjuvant chemotherapy in patients (pts) with HER2-negative early breast cancer (BC) and homologous recombination deficiency (HRD). *J Clin Oncol* 2019; 37 (Suppl.): Abstr. 506
- [28] Diéras V, Han HS, Kaufman B et al. Phase 3 study of veliparib with carboplatin and paclitaxel in HER2-negative advanced/metastatic gBRCA-associated breast cancer: BROCADE3. *Ann Oncol* 2019; 30 (Suppl. 5): v851–v934. doi:10.1093/annonc/mdz1394
- [29] Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S et al. Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25: maintenance olaparib with bevacizumab in patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer treated with platinum-based chemotherapy and bevacizumab as standard of care. *Ann Oncol* 2017; 30 (Suppl. 5): v851–v934. doi:10.1093/annonc/mdz1394
- [30] Fasching PA, Loibl S, Hu C et al. BRCA1/2 Mutations and Bevacizumab in the Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer: Response and Prognosis Results in Patients With Triple-Negative Breast Cancer From the Gepar-Quinto Study. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2281–2287. doi:10.1200/JCO.2017.77.2285
- [31] González-Martín A, Pothuri B, Vergote I et al. Niraparib Therapy in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer (PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012). *Ann Oncol* 2019; 30 (Suppl. 5): v851–v934. doi:10.1093/annonc/mdz1394
- [32] Coleman RL, Fleming GF, Brady MF et al. VELIA/GOG-3005: Integration of veliparib with front-line chemotherapy and maintenance in women with high-grade serous carcinoma of ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal origin. *Ann Oncol* 2019; 30 (Suppl. 5): v851–v934. doi:10.1093/annonc/mdz1394
- [33] Lux MP, Janni W, Hartkopf AD et al. Update Breast Cancer 2017 – Implementation of Novel Therapies. *Geburtsh Frauenheilk* 2017; 77: 1281–1290
- [34] Pivot X, Bondarenko IM, Nowecki Z et al. One-year safety, immunogenicity, and survival results from a phase III study comparing SB3 (a proposed trastuzumab biosimilar) and originator trastuzumab in HER2-positive early breast cancer treated with neoadjuvant-adjuvant treatment. *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl. 5): v43–v67, 153PD
- [35] Pivot XB, Bondarenko I, Dvorkin M et al. A randomized, double-blind, phase III study comparing SB3 (trastuzumab biosimilar) with originator trastuzumab in patients treated by neoadjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl.): Abstr. 509
- [36] Pivot X, Pegram M, Cortes J et al. Three-year follow-up from a phase 3 study of SB3 (a trastuzumab biosimilar) versus reference trastuzumab in the neoadjuvant setting for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2019; 120: 1–9
- [37] Kim S, Song J, Park S et al. Drifts in ADCC-related quality attributes of Herceptin(R): Impact on development of a trastuzumab biosimilar. *MABs* 2017; 9: 704–714
- [38] Tresp V, Overhage JM, Bundschus M et al. Going Digital: A Survey on Digitalization and Large-Scale Data Analytics in Healthcare. *P IEEE* 2016; 104: 2180–2206
- [39] Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol* 2019; pii: mdz116. doi:10.1093/annonc/mdz116
- [40] Kather JN, Pearson AT, Halama N et al. Deep learning can predict microsatellite instability directly from histology in gastrointestinal cancer. *Nat Med* 2019; 25: 1054–1056
- [41] Rodziewicz TL, Hipskind JE. *Medical Error Prevention*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019
- [42] 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
- [43] Yang Y, Tresp V, Wunderle M et al. Explaining Therapy Predictions with Layer-wise Relevance Propagation in Neural Networks. *IEEE International Conference on Healthcare Informatics (ICHI) 2018*
- [44] Yang Y, Fasching PA, Wallwiener M et al. Predictive Clinical Decision Support System with RNN Encoding and Tensor Decoding. *30th Conference on Neural Information Processing Systems (NIPS2016)*, Barcelona, Spain 2016
- [45] Cortes J, Lipatov O, Im SA et al. KEYNOTE-119: Phase 3 Study of Pembrolizumab versus Single-Agent Chemotherapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (mTNBC). *Ann Oncol* 2019; 30 (Suppl. 5): v851–v934. doi:10.1093/annonc/mdz1394
- [46] Turner NC, Ro J, Andre F et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 209–219
- [47] Tripathy D, Im SA, Colleoni M et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 904–915. doi:10.1016/S1470-2045(18)30292-4
- [48] Slamon DJ, Neven P, Chia S et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2465–2472. doi:10.1200/JCO.2018.78.9909
- [49] Sledge GW jr., Toi M, Neven P et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2875–2884