

Update Mammakarzinom 2022 Teil 6 – Brustkrebs in fortgeschrittenen Krankheitsstadien

Update Breast Cancer 2022 Part 6 – Advanced-Stage Breast Cancer



Autoren

Diana Lüftner¹, Michael P. Lux², Tanja N. Fehm³, Manfred Welslau⁴, Volkmar Müller⁵, Florian Schütz⁶, Peter A. Fasching⁷, Wolfgang Janni⁸, Christoph Thomssen⁹, Isabell Witzel⁵, Milena Beierlein⁷, Erik Belleville¹⁰, Michael Untch¹¹, Marc Thill¹², Nina Ditsch¹³, Bahriye Aktas¹⁴, Maggie Banys-Paluchowski¹⁵, Cornelia Kolberg-Liedtke¹⁶, Achim Wöckel¹⁷, Hans-Christian Kolberg¹⁸, Nadia Harbeck¹⁹, Elmar Stickeler²⁰, Hans Tesch²¹, Andreas D. Hartkopf⁸

Institute

- 1 Immanuel Hospital Märkische Schweiz, Buckow; Medical University of Brandenburg Theodor-Fontane, Brandenburg
- 2 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Frauenklinik St. Louise, Paderborn, St. Josefs-Krankenhaus, Salzkotten, St. Vincenz Krankenhaus GmbH, Paderborn
- 3 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Düsseldorf, Düsseldorf
- 4 Onkologie Aschaffenburg, Aschaffenburg
- 5 Department of Gynecology, Hamburg-Eppendorf University Medical Center, Hamburg
- 6 Gynäkologie und Geburtshilfe, Diakonissen-Stiftungs-Krankenhaus Speyer, Speyer
- 7 Erlangen University Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics, Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN, Friedrich-Alexander University Erlangen-Nuremberg, Erlangen
- 8 Department of Gynecology and Obstetrics, Ulm University Hospital, Ulm
- 9 Department of Gynaecology, Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Halle (Saale)
- 10 ClinSol GmbH & Co. KG, Würzburg
- 11 Clinic for Gynecology and Obstetrics, Breast Cancer Center, Gynecologic Oncology Center, Helios Klinikum Berlin Buch, Berlin
- 12 Agaplesion Markus Krankenhaus, Department of Gynecology and Gynecological Oncology, Frankfurt
- 13 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Augsburg, Augsburg
- 14 Department of Gynecology, University of Leipzig Medical Center, Leipzig
- 15 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck
- 16 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Essen, Essen
- 17 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Würzburg, Würzburg
- 18 Department of Gynecology and Obstetrics, Marienhospital Bottrop, Bottrop
- 19 Breast Center, Department of Gynecology and Obstetrics and CCC Munich LMU, LMU University Hospital, Munich
- 20 Department of Obstetrics and Gynecology, Center for Integrated Oncology (CIO Aachen, Bonn, Cologne, Düsseldorf), University Hospital of RWTH Aachen, Aachen
- 21 Oncology Practice at Bethanien Hospital, Frankfurt am Main

Key words

advanced breast cancer, chemotherapy, therapy standard

Schlüsselwörter

fortgeschrittener Brustkrebs, Chemotherapie, Therapie-standard

eingereicht 27.11.2022

angenommen nach Revision 23.1.2023

Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2023; 83: 299–310

DOI 10.1055/a-2018-9184

ISSN 0016-5751

© 2023. The Author(s).

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

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

Korrespondenzadresse

Peter A. Fasching, MD

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

ZUSAMMENFASSUNG

Die in den letzten Jahren begonnenen großen Studienprogramme zu den CDK4/6-Inhibitoren, den zielgerichteten Therapien und den Antikörper-Medikament-Konjugaten resultieren in Ergebnissen, die von aktuellen Studien auf internationalen Kongressen und Fachzeitschriften veröffentlicht werden. In diesem Zusammenhang sind neue Ergebnisse der großen CDK4/6-Inhibitor-Studien verfügbar. Auch werden zunehmend Daten von großen genomischen Studien zu Effektivitäts- und Resistenzmechanismen für Patientinnen, die mit CDK4/6-Inhibitoren behandelt worden sind, veröffentlicht. Basierend auf diesen Ergebnissen sollten nicht zuletzt Studien in Bezug auf Kombinationspartner und Therapiesequenzen geplant werden. Mit Sacituzumab Govitecan ist aufgrund neuester Veröffentlichungen nun ein zweites Antikörper-Medikament-Konjugat vorhanden, das bei hormonrezeptorpositiven (HRpos)/HER2-negativen (HER2neg) Patientinnen einen Gesamtüberlebensvorteil mit sich bringt. Diese Übersichtsarbeit fasst die neuesten Entwicklungen zusammen und ordnet sie in den aktuellen Forschungsstand ein.

tiven (HRpos)/HER2-negativen (HER2neg) Patientinnen einen Gesamtüberlebensvorteil mit sich bringt. Diese Übersichtsarbeit fasst die neuesten Entwicklungen zusammen und ordnet sie in den aktuellen Forschungsstand ein.

ABSTRACT

Large-scale study programs on CDK4/6 inhibitors, targeted therapies, and antibody–drug conjugates launched in recent years have yielded results from current studies which are now being published in journals and presented at international conferences. In this context, new results are available from the major CDK4/6 inhibitor studies. Also, an increasing amount of data is being published from large-scale genomic studies on efficacy and resistance mechanisms in patients treated with CDK4/6 inhibitors. These results now form the basis for further research plans to investigate combination therapies and treatment sequencing. Based on the latest published results, sacituzumab govitecan is now available as a second antibody–drug conjugate; this brings an advantage in terms of overall survival for patients with hormone receptor-positive (HRpos)/HER2-negative (HER2neg) breast cancer. In this review article, we summarize the latest developments and place them in context according to the current status of research.

Einleitung

Mit den CDK4/6-Inhibitoren ist in der ersten fortgeschrittenen bzw. metastasierten Therapielinie der Patientin mit einem hormonrezeptorpositiven Tumor der neue Standard bei der Behandlung etabliert worden. Sukzessiv mehren sich die Daten, die helfen, die Resistenz- und Effektivitätsmechanismen zu verstehen. Umfangreiche genomische Analysen geben neue Einblicke in die Heterogenität der Krankheitsverläufe von Patientinnen, die mit CDK4/6-Inhibitoren behandelt werden. Es sind genau diese Erkenntnisse, die in den nächsten Jahren die Therapiesequenzen für Patientinnen mit einer fortgeschrittenen Mammakarzinomerkrankung definieren könnten. Zusätzlich bestimmen die neuen Antikörper-Medikament-Konjugate die aktuellsten Innovationen bei Patientinnen mit einer fortgeschrittenen Mammakarzinomerkrankung. Sowohl für Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) als auch für Sacituzumab Govitecan wurden eine Reihe neuer Ergebnisse veröffentlicht.

Hormonrezeptorpositive Erkrankung und CDK4/6-Inhibitoren**Monarch 3**

Die Monarch-3-Studie zur Erstlinientherapie mit Abemaciclib ist die einzige Studie unter den großen, randomisierten Phase-III-Studien mit Palbociclib, Ribociclib, und Abemaciclib in der metastasierten Situation [1–16], von der noch keine finale Gesamt-Überlebensanalyse vorliegt. Dieses hat sich auch durch den diesjährigen Kongress ESMO 2022 nicht geändert, jedoch ist dort eine um-

fangreiche und geplante Interimsanalyse der Monarch-3-Studie vorgestellt worden [17], nachdem Teile dieser Daten bereits in der Fachinformation Anfang 2022 veröffentlicht worden waren [18]. Die vorgestellte Interimsanalyse bezog sich auf das Gesamtüberleben und erfolgte mit einem Datenbankschluss im Juli 2021 und einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 5,8 Jahren. Eine statistische Signifikanz konnte mit einem p-Wert von 0,0301 noch nicht erreicht werden. Das mediane Gesamtüberleben wurde numerisch von 54,5 auf 67,1 Monate verlängert. Dies entsprach einer Hazard Ratio (HR) von 0,754 (95%-KI: 0,584–0,974) [17]. Bei der Subgruppenanalyse zeigte sich lediglich bei einer Subgruppe kein durchweg konsistenter Effekt. In der Gruppe der Patientinnen mit einem negativen Progesteronrezeptorstatus war der Effekt am größten (HR = 0,425; 95%-KI: 0,368–0,702), während in der Gruppe der progesteronrezeptorpositiven Tumoren der Effekt nur eine Hazard Ratio von 0,919 (95%-KI: 0,682–1,238) erzielte. Diese Unterschiede sind hypothesengenerierend und könnten in zukünftigen Studien weiter untersucht werden. Es bleibt anzumerken, dass die Wertigkeit der Progesteronrezeptorbestimmung zurzeit in der Diskussion steht, ob sie eher als ein Prognosefaktor für Patientinnen mit positivem Östrogenrezeptor genutzt werden sollte [19]. Mit demselben Datenbankschluss wurde auch ein Update für die progressionsfreie Überlebenszeit vorgestellt. Hier betrug die HR 0,518 (95%-KI: 0,415–0,648), welches einer Verlängerung der medianen Progression-free-Survival-(PFS-)Zeit von 14,8 Monaten auf 29,0 Monate entsprach. Nach 5 Jahren waren immerhin noch 26,7% der Patientinnen unter Abemaciclib-Therapie progressionsfrei, während dieser Anteil bei den Patientinnen mit der Aromatasehemmer-Monotherapie nur 9,6% betrug [17]. Eine weitere klinisch relevante Information dieser

Analyse mit langer Nachbeobachtungszeit war, dass auch bei Langzeitexposition keine zusätzlichen Sicherheitssignale gesehen werden konnten. Die finale Analyse wird für das Jahr 2023 erwartet.

DAWNA-2

Dalpiciclib ist ein im europäischen Markt nicht zugelassener CDK4/6-Inhibitor, der verglichen mit den anderen CDK4/6-Inhibitoren über eine CDK4:CDK6 IC50-Ratio von 0,8 CDK4 ähnlich stark wie Palbociclib inhibiert. In präklinischen Experimenten wurde eine potente Inhibition des Zellwachstums nachgewiesen [20, 21]. In der bereits zuvor veröffentlichten DAWNA-1-Studie wurden Patientinnen mit Fulvestrant oder Fulvestrant + Dalpiciclib behandelt, die eine gewisse endokrine Resistenz aufweisen [22]. Die DAWNA-1-Studie konnte eine Verbesserung des PFS zeigen. Nun wurde die DAWNA-2-Studie vorgestellt, die sich ähnlich wie die Patientinnen der Monaleesa-2, Paloma-2 und Monarch-3 auf Patientinnen in der ersten fortgeschrittenen Therapielinie fokussierte [23]. Die Patientinnen wurden 1:2 zu einer Therapie mit Letrozol oder Anastrozol oder zu einer Therapie mit einem der Aromatasehemmer plus Dalpiciclib randomisiert. Das primäre Studienziel war das progressionsfreie Überleben.

In dieser Studie konnte das mediane progressionsfreie Überleben unter der endokrinen Monotherapie von 18,2 Monaten auf 30,6 Monate verlängert werden. Dies entsprach eine Hazard Ratio von 0,51 (95%-KI: 0,38–0,69) [23]. Keine der ausreichend großen Subgruppen zeigte einen diesbezüglich inkonsistenten Effekt. Ebenso wie in der DAWNA-1-Studie waren sowohl prä- als auch postmenopausale Patientinnen zugelassen. Bei der Präsentation der DAWNA-2-Studie mit dem Aromatasehemmer als endokrine Therapie wurde jedoch nicht spezifiziert, ob die prämenopausalen Patientinnen eine ovarielle Funktionssuppression erhalten hatten [22]. Die berichteten Therapieeffekte unterschieden sich nicht bei prämenopausalen Patientinnen (HR = 0,53; 95%-KI: 0,33–0,85) verglichen mit postmenopausalen Patientinnen (HR = 0,52; 95%-KI: 0,36–0,75) [22]. In Bezug auf die Nebenwirkungen standen die hämatologischen Effekte wie Neutropenie (Grad 4: 21,2%) im Vordergrund. Wie schon erwähnt ist Dalpiciclib weder in den USA noch in Europa zugelassen.

ELAINE 1

Mutationen im Östrogen-Rezeptorgen (*ESR1*) waren in der PADA-1-Studie mit einer besseren Wirksamkeit des Wechsels auf den Kombinationspartner Fulvestrant mit Palbociclib, verglichen mit einer Fortführung einer Therapie mit Aromatasehemmer assoziiert [24]. Vor diesem Hintergrund stellt sich für diese Patientinnen mit einer somatischen *ESR1*-Mutation (*sESR1*) die Frage nach dem optimalen Kombinationspartner für eine Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor. Eine der Substanzen, die in dem Zusammenhang momentan untersucht wird, ist Lasofoxifen, das in präklinischen Studien der Tumorstärke von Fulvestrant überlegen war [25, 26]. Diese Substanz wurde nun an einer Population untersucht, bei welcher beim Progress unter einer Therapie mit Aromatasehemmer und CDK4/6-Inhibitor eine *sESR1*-Mutation detektiert worden war. Mit einer kleinen Fallzahl von 103 randomisierten Patientinnen war die Hazard Ratio mit 0,699 (95%-KI: 0,445–1,125; $p = 0,138$) zwar nicht statistisch signifikant, aber vielver-

sprechend. Das mediane PFS wurde in dieser therapieresistenten Situation von 4,04 Monate auf 6,04 Monate verlängert [27].

MSK Impact

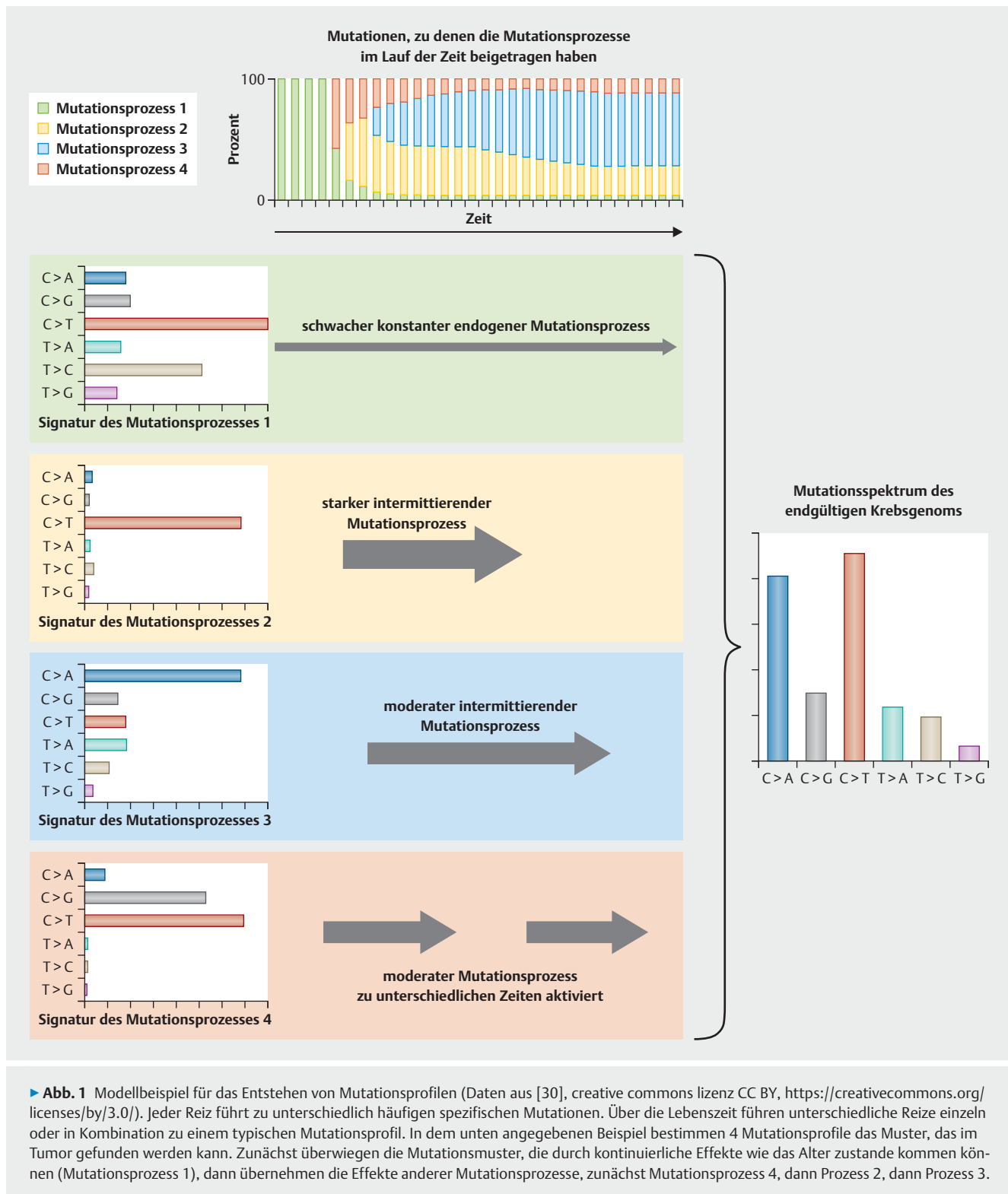
Bereits bei der San-Antonio-Brustkrebskonferenz 2021 wurden Daten der MSK-IMPACT-Kohorte in Bezug auf die Prognose von mit CDK4/6-Inhibitoren behandelten Patientinnen vorgestellt. Dort wurden Daten präsentiert, dass bei Patientinnen, die mit einem CDK4/6-Inhibitor behandelt werden, eine Keimbahnmutation in *BRCA2* einen ungünstigen prognostischen Effekt hat. Verglichen mit Patientinnen mit einem Wildtyp-Genotyp hatten Patientinnen mit einer Mutation ein höheres Risiko für einen Progress (HR = 2,32; 95%-KI: 1,38–3,91) [28].

Nun sind neue, umfangreiche Biomarkeranalysen dieser Kohorte, ebenfalls mit Bezug zu den mit CDK4/6-Inhibitoren behandelten Patientinnen, vorgestellt worden [29]. Hierfür wurden die Tumoren der Brustkrebspatientinnen auf komplexe Mutationssignaturen untersucht. Die Einteilung in Tumoren nach komplexen Mutationssignaturen ist der Versuch, Tumoren basierend auf den Mustern ihrer somatischen Mutationen in Kategorien einzuteilen. In der Pathogenese von Tumoren können unterschiedliche Reize und Umstände zu Mutationen führen, die alle ein charakteristisches Mutationsprofil aufweisen [30]. Ein Beispiel für das Entstehen eines solchen Mutationsprofils ist in ► **Abb. 1** dargestellt. Diese Mutationsprofile können für unterschiedliche Arten der Mutationen (Single Base Pair, Doublet Base Pair und InDels) entwickelt werden. Die Arbeit der MSK-Impact-Kohorte fokussierte sich auf Single-Base-Pair-Mutationen (SBS) [29], von denen in einer kürzlich veröffentlichten Arbeit 96 verschiedene Klassen beschrieben worden sind [31]. Aktuelle Klassifikationen der Tumorgenome können von COSMIC (Catalogue of Somatic Mutations in Cancer) zur Verfügung gestellt werden [32].

Einige dieser SBS-Signaturen kommen gehäuft beim Mammakarzinom vor und können in folgende ätiologische Gruppen eingeteilt werden: zeitabhängig (clock-like), APOBEC, HRD, rauchen-assoziiert, Mismatch-Repair-assoziiert. Einen Überblick gibt ► **Tab. 1**.

Die klinischen Daten, die vorgestellt wurden, bezogen sich zum einen auf die Veränderung des Mutationsprofils von Primärtumor zu Metastase und zum anderen auf den Einfluss der Mutationsprofile auf die Prognose von Patientinnen, die mit CDK4/6-Inhibitoren in der ersten Therapielinie behandelt worden sind. Die beiden Mutationsprofile, die bei Progression von frühen HRpos/HER2neg Krankheitsstadien zur fortgeschrittenen Krankheitsituation am meisten zugenommen hatten, waren APOBEC und HRD [29]. Bei der Untersuchung der Mutationsprofile in Bezug auf ihren Einfluss auf die Prognose unter Erstlinien-CDK4/6-Therapie zeigten sich deutliche Unterschiede. Bei Patientinnen mit wenig Mutationen lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 17,8 Monaten, während es bei Patientinnen mit einer APOBEC-Signatur 12,3 Monate betrug. Konnte eine HRD-Signatur festgestellt werden, lag das mediane PFS nur bei 7,6 Monaten (► **Tab. 2**) [29].

Mit dieser Arbeit konnten weitere relevante Aspekte der endokrinen Resistenz beleuchtet werden. Inwieweit diese Erkenntnisse genutzt werden können, um Therapien oder Therapiesequenzen festzulegen, muss in zukünftigen Studien erarbeitet werden. Bis-



lang ist und bleibt die Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor der Standard in der ersten Therapielinie bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen HRpos/HER2neg Mammakarzinom. Bei dem kurzen medianen PFS bei Patientinnen mit HRD-Mutationsprofil könnte z. B. die Frage gestellt werden, ob diese Patientinnen eher mit einem PARP-Inhibitor behandelt werden könnten. Mit

10,5% der CDK4/6-Patientinnen in der MSK-IMPACT-Kohorte stellt diese HRD-Gruppe nur einen kleinen Teil der Patientinnen dar, sodass ggf. eine spezifische Studie durchgeführt werden müsste oder Real-World-Daten weitere Einblicke in den Sachverhalt geben könnten.

► **Tab. 1** Mutationsprofile gruppiert nach Ätiologie, basierend auf den Single Base Substitutions (SBS), welche in der MSK-IMPACT-Kohorte analysiert wurden (Daten aus [29]).

ätiologische Gruppe	SBS-Gruppen	Beschreibung	klinische Implikationen
zeitabhängig (clock-like)	SBS1, SBS5	Diese Mutationsprofile treten mit zunehmendem Alter in normalen und entarteten Zellen gleichermaßen auf.	noch keine
APOBEC	SBS2, SBS13	Mutationsmuster, die von Proteinen der AID/APOBEC-Familie hervorgerufen werden. AID/APOBEC-Proteine können Mutationen in DNA und RNA hervorrufen, und APOBEC3A ist wahrscheinlich für die Mehrzahl der Mutationen in Krebszellen verantwortlich.	noch keine
Homologous Recombination Deficient (HRD)	SBS3, SBS8	Dieses Mutationsmuster ist die Folge von Defekten in Genen der homologen Rekombination, hauptsächlich Mutationen in BRCA1 und BRCA2 oder Methylierung des BRCA1-Promoters.	PARP-Inhibitoren, platinbasierte Chemotherapien
rauchenassoziiert (Smoking)	SBS4	Mutationsprofil, das mit Rauchen assoziiert wurde, z. B. als Folge einer Benzopyren-Exposition.	keine
Mismatch-Repair-Deficiency-assoziiert	SBS6, SBS15, SBS20, SBS26	Diese Mutationsprofile werden in Tumoren mit einer Mikrosatelliten-Instabilität gefunden.	Immuncheckpoint-Inhibition

► **Tab. 2** Progressionsfreies Überleben in der MSK-Impact-Kohorte unter Erstlinientherapie mit einem CDK4/6-Inhibitor in Abhängigkeit von den Gruppen nach Mutationsprofilen (Daten aus [29]).

Gruppe	medianes PFS (95%-KI)	HR (95%-KI)	p-Wert
weniger als 5 Mutationen	17,8 (15,3–25,7)	1 (Referenz)	
zeitabhängig und andere	14,5 (11,0–21,0)	1,23 (0,9–1,7)	0,185
APOBEC	12,3 (8,8–14,9)	1,47 (1,1–1,9)	0,012
HRD	7,6 (5,3–12,3)	1,71 (1,2–2,5)	0,006

CAPTOR und MINERVA

Zwei Studien, die helfen werden, in diesem Zusammenhang Daten beizutragen, sind die beiden Studien CAPTOR und MINERVA [33,34].

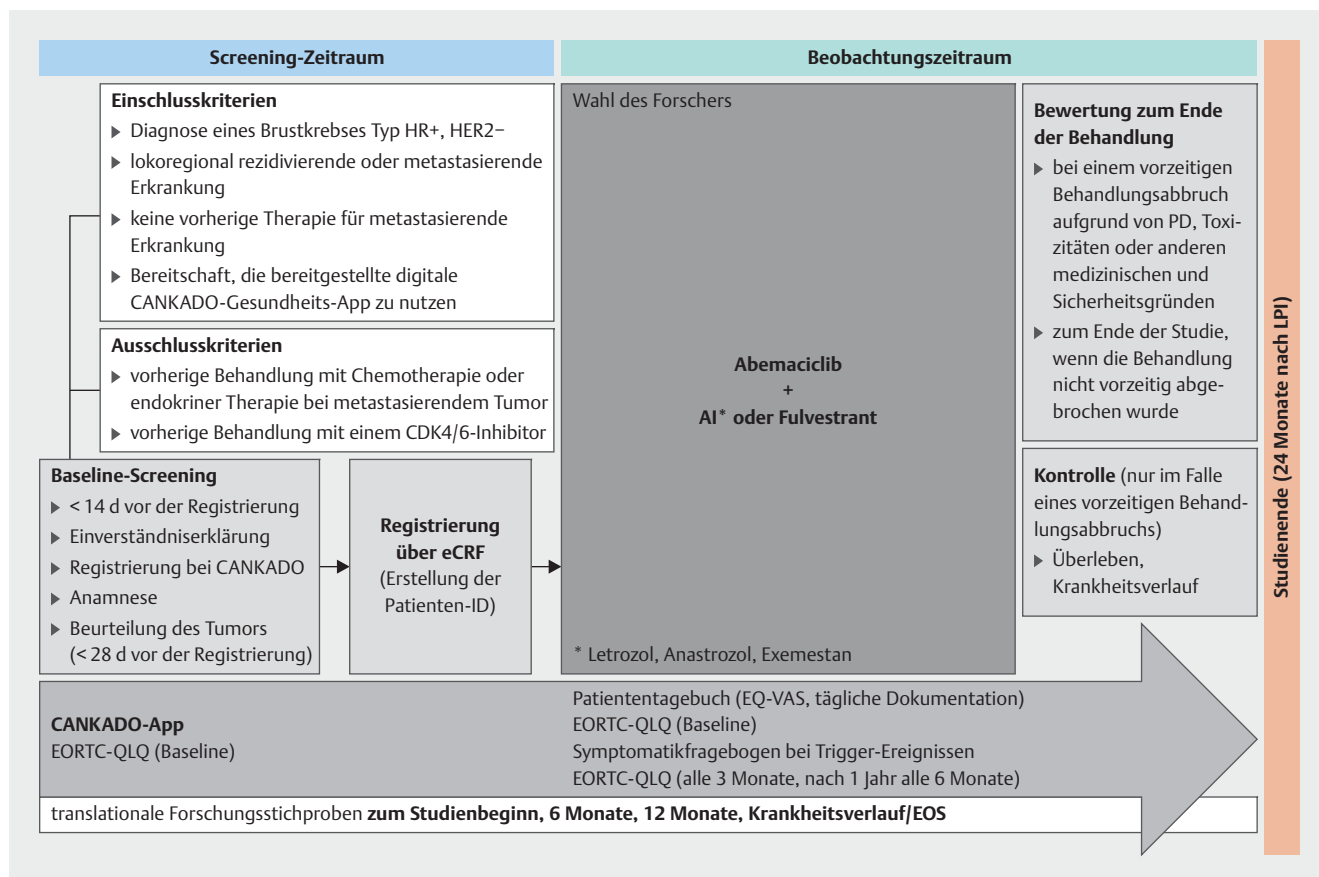
Die MINERVA-Studie [34] untersucht die Effektivität von Abemaciclib bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen HRpos/HER2neg Mammakarzinom. Im Rahmen der Studie können Biomaterialien für translationale Forschungsprogramme abgenommen werden, insbesondere zirkulierende DNA (ctDNA) und Keimbahn-DNA. Zusätzlich wird die Lebensqualität mit der elektronischen Gesundheits-Software CANKADO erfasst. Das Studiendesign ist in ► **Abb. 2** dargestellt.

Im Rahmen der CAPTOR-BC-Studie steht die Erforschung von Effektivitäts- und Resistenzmechanismen mit neuesten Methoden im Mittelpunkt. Die Visitenzeitpunkte sind optimiert, um umfangreiche Erkenntnisse über die Wirkweise von Ribociclib zu gewinnen. Hierfür werden Untersuchungen an verschiedenen Biomaterialien angestrebt: ctDNA, Keimbahn-DNA, Tumorgewebe, Serum, Plasma, Leukozyten-RNA. Des Weiteren sollen Bilddaten ebenfalls mit der Effektivität von Ribociclib assoziiert werden. Das Studiendesign ist in ► **Abb. 3** dargestellt. Wie die Mutationsprofile in der MSK-IMPACT-Kohorte gezeigt haben, müssen oft Tausende von Genen und Mutationen untersucht werden. Deswegen werden die Fallzahlen von Patientinnen, die benötigt werden, um die Aspekte der Resistenz und Effektivität zu erforschen, sehr groß sein. Das Netzwerk der CAPTOR-BC-Studie ist spezifisch da-

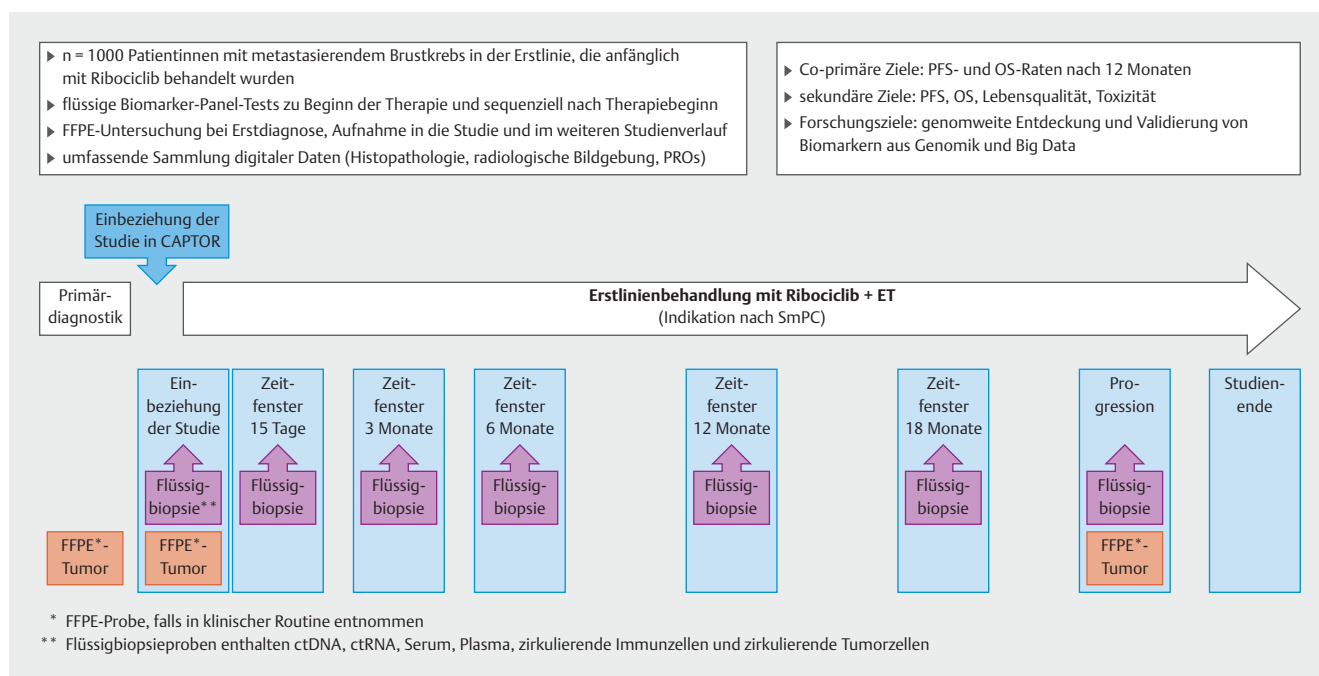
rauf vorbereitet, Algorithmen und Daten mit anderen Forschergruppen zu teilen und so die Chancen auf substanzielle Forschung zu erhöhen.

Hormonrezeptorpositive Erkrankung und SERDs

Die neuen, oralen selektiven Östrogen-Degradierer (SERDs) befinden sich zurzeit in der klinischen Entwicklung. Sie werden in einer Vielzahl von klinischen Studien in den verschiedensten klinischen Szenarien getestet. Mittlerweile haben 2 randomisierte Studien ihr primäres Studienziel erreicht, die EMERALD-Studie und die SERENA-2-Studie. Während die EMERALD-Studie bereits voll publiziert ist [35], liegt von der SERENA-2-Studie bislang nur eine Pressemeldung vor [36]. Trotz dieser beiden Studien müssen die oralen SERDs erst noch ihren Stellenwert bei der Behandlung von HRpos/HER2neg Brustkrebspatientinnen finden. Die Verbesserung des medianen PFS in der EMERALD-Studie war klinisch nur marginal bedeutsam. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde von 1,9 Monate auf 2,8 Monate in der Gesamtpopulation verlängert [35]. Nun sind zusätzlich noch 2 ähnliche Studien veröffentlicht worden, bei denen das primäre Studienziel nicht erreicht wurde, die acELERA-Studie und die AMEERA-3-Studie [37, 38].



► **Abb. 2** Studiendesign der MINERVA-Studie (AI: Aromatasehemmer; HR: Hormonrezeptor, eCRF: electronic case report form, PD: progressive disease; LPI: last patient in; EORTC-QLQ und EQ-VAS: Lebensqualitätsfragebögen; EOS: End of Study).



► **Abb. 3** Studiendesign der CAPTOR-BC-Studie.

aceLERA

In die aceLERA-Studie wurden Patientinnen eingeschleust, die entweder 1 oder 2 vorherige Systemtherapien für die Behandlung eines fortgeschrittenen HRpos/HER2neg Mammakarzinoms erhalten hatten. Eine der Therapien musste dabei eine endokrine Therapie gewesen sein. Die 303 Patientinnen wurden zu einer endokrinen Monotherapie nach Wahl der Ärztin bzw. des Arztes (entweder Aromatasehemmer [AI] oder Fulvestrant [FUL]) oder zu einer Therapie mit Giredestrant randomisiert. Im Vergleichsarm wurden 75% der Patientinnen mit Fulvestrant und 25% mit Aromatasehemmer behandelt. Bei der Analyse der Gesamtpopulation konnte kein Unterschied in Bezug auf das progressionsfreie Überleben festgestellt werden. Das mediane PFS in der Gruppe der Patientinnen mit Giredestrant war 5,6 Monate und in der Gruppe der FUL/AI-Gruppe lag das mediane PFS bei 5,4 Monate. Dieses entsprach einer Hazard Ratio von 0,81 (95%-KI: 0,60–1,10) [38]. Bei insgesamt 90 Patientinnen konnte eine *ESR1*-Mutation festgestellt werden. Bei diesen Patientinnen war der Unterschied zugunsten des Giredestrants größer mit einer HR von 0,60 (95%-KI: 0,35–1,03) mit medianen PFS-Zeiten für Giredestrant von 5,3 Monaten und für die Patientinnen, die mit FUL/AI behandelt worden waren, von 3,5 Monaten [38].

Ameera-3

Patientinnen in der Ameera-3-Studie mussten unter einer endokrinen Therapie in der adjuvanten Situation oder in der metastasierten Behandlung einen Progress gezeigt haben und durften bis zu 2 endokrine Therapien und bis zu einer Chemotherapie für die Behandlung in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben. Die 290 Patientinnen wurden zu einer Therapie mit Fulvestrant, Aromatasehemmer oder Tamoxifen (TAM) oder zu einer Therapie mit Amcenestrant randomisiert. Im Vergleichsarm erhielten 89,8% der Patientinnen Fulvestrant, 6,8% Aromatasehemmer und 3,4% Tamoxifen. Auch in dieser Studie zeigte sich in der Gesamtpopulation kein Unterschied im progressionsfreien Überleben mit einer HR von 1,05 (95%-KI: 0,79–1,4). Die medianen PFS-Zeiten waren mit Amcenestrant 3,6 Monate und mit FUL/AI/TAM 3,7 Monate. Auch in der Ameera-3-Studie wurde eine Analyse in der Subgruppe der 120 *ESR1*-mutierten Patientinnen durchgeführt. Hier lag die HR zugunsten des Amcenestrants bei 0,9 (95%-KI: 0,57–1,44).

Ausblick zu den SERD-Studien

Inklusive der Serena-2-Studie sind nunmehr 2 positive und 2 negative Studien veröffentlicht worden. Alle Studien sind in einer Therapiesituation mit einer großen Zahl von hormontherapieresistenten Patientinnen durchgeführt worden. In solchen Populationen ist es in der Regel schwierig, einen Therapiebenefit nachzuweisen. Auch waren die Anteile der Patientinnen in den Vergleichsarmen, die den SERD Fulvestrant erhalten hatten, relativ hoch. In der Ameera-3-Studie betrug dieser Anteil 90%. Somit kann in der Studie davon ausgegangen werden, dass de facto ein SERD mit einem anderen SERD verglichen worden ist. Im August war durch eine Pressemeldung zusätzlich bekannt gegeben worden, dass auch die Ameera-5-Studie abgebrochen werden musste. In der Ameera-5-Studie wurde in der ersten Therapielinie Palbociclib plus Letrozol mit Palbociclib plus Amcenestrant verglichen. Die Studie

war nach einer Bewertung durch das Data Monitoring Safety Board abgebrochen worden [39]. Vor dem Hintergrund der PARSI-FAL-Studie kamen diese Studienergebnisse nicht ganz überraschend [40].

Derzeit ist unklar, ob die Unterschiede in den Studien durch unterschiedliche Wirksamkeit oder durch die Wahl der Patientinnenpopulation zustande kommt. Selbst wenn von einer ähnlichen Wirksamkeit der oralen SERDs im Vergleich zu Fulvestrant ausgegangen werden kann, so liegt eine der großen Chancen darin, dass diese Substanzen auch in der adjuvanten Situation entwickelt werden. Mit der lidERA-Studie, der EMBER-4-Studie und der CAMBRIA-1-Studie sind in diesem Setting einige Studien begonnen worden. Fulvestrant ist, abgesehen von einer Studie, die wegen fehlender Ressourcen abgebrochen wurde, nie in der adjuvanten Situation untersucht worden [41].

Hormonrezeptorpositive Erkrankung und ADCs und Chemotherapie

TROPICs 02

Bereits beim ASCO-Kongress 2022 wurden Ergebnisse der Tropics-02-Studie mit dem Anti-Trop2-Antikörper-Medikament-Konjugat Sacituzumab Govitecan vorgestellt. In die Tropics-02-Studie wurden HR-positive, HER2-negative Patientinnen eingeschlossen, die bereits mehrere Vortherapien gehabt haben mussten. Diese beinhalteten mindestens eine endokrine Therapie, eine taxanhaltige Therapie und eine Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor. Es mussten mindestens 2 und nicht mehr als 4 Chemotherapielinien für die metastasierte Erkrankung abgeschlossen sein. Somit wurden nur deutlich vortherapierte, HR-positive/HER2-negative Patientinnen in diese Studie eingeschlossen [42].

Die Patientinnen wurden 1:1 randomisiert zu einer Therapie mit Sacituzumab Govitecan oder zu einer Chemotherapie nach Wahl der Ärztin bzw. des Arztes (Capecitabin, Vinorelin, Gemcitabin, Eribulin). Das Ziel einer solchen Studie sollte die Verbesserung der Effektivität bei einem günstigeren Nebenwirkungsprofil sein.

Erste Ergebnisse zeigten eine Verbesserung des PFS, jedoch war der Unterschied im Gesamtüberleben noch nicht statistisch signifikant. Nun wurde kurz nach der Veröffentlichung dieser Ergebnisse eine weitere Interimsanalyse vorgestellt [43].

Während in der 1. Analyse des Gesamtüberlebens 293 Todesfälle analysiert worden waren, konnten in diese 2. Interimsanalyse nun 390 Todesfälle einfließen [43]. Das mediane Gesamtüberleben wurde von 11,2 Monaten (95%-KI: 10,1–12,7) unter Chemotherapie auf 14,4 Monate (95%-KI: 13,0–15,7) unter Sacituzumab Govitecan verlängert. Dieses entsprach einer HR von 0,79 (95%-KI: 0,65–0,96; $p = 0,020$). Diese Verbesserung war statistisch signifikant [43].

Somit wurde nach den CDK4/6-Inhibitoren und dem T-DXd innerhalb kurzer Zeit eine weitere Studie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, HRpos/HER2neg Mammakarzinom vorgestellt, die das Gesamtüberleben dieser Patientinnengruppe verbessert.

Meteora II

Auch wenn Chemotherapien bei Patientinnen mit fortgeschrittenem HRpos/HER2neg Mammakarzinom nicht die Therapie der Wahl sind, so ist insbesondere nach einer CDK4/6-Inhibitor-Therapie in der ersten Therapielinie [44] die Chemotherapie in den folgenden Therapielinien eine häufige Therapieoption [45]. Jedoch sind viele dieser Therapien von einem kurzen medianen progressionsfreien Überleben gekennzeichnet [46,47]. Es wird vermutet, dass einige der Chemotherapie-Regime, wie z. B. metronomische Therapien, auch immunmodulatorische Effekte haben können [48,49]. Vor diesem Hintergrund sind Studien bei HRpos/HER2neg Patientinnen, die solche Chemotherapie-Regime miteinander vergleichen, immer noch sinnvoll bzw. klinisch relevant.

In die kürzlich vorgestellte METEORA-II-Studie wurden Patientinnen eingeschlossen, die höchstens eine Chemotherapie und nicht mehr als 2 endokrine Therapien zur Behandlung der fortgeschrittenen HRpos/HER2neg Erkrankung erhalten hatten [50]. Die 140 Patientinnen wurden entweder zu einer Therapie mit wöchentlichem Paclitaxel oder zu einer metronomischen Therapie mit Vinorelbin (Tag 1, 3 und 5), Cyclophosphamid (oral, täglich) und Capecitabin (täglich) randomisiert. Das mediane progressionsfreie Überleben belief sich im Paclitaxel-Arm auf 6,9 Monate und konnte durch die metronomische Therapie auf 11,1 Monate (HR = 0,67; 95%-KI: 0,46–0,96) verlängert werden. Es zeigten sich keine Unterschiede in Bezug auf das Gesamtüberleben [50].

Studien wie die METEORA-II-Studie zeigen auf, dass es bei den in den späteren Therapielinien immer noch populären Chemotherapien ggf. deutliche Unterschiede in Bezug auf die Effektivität gibt. Eine Studie, die von der AGO-B in dem Kontext durchgeführt wird, ist die AIRE-Studie [51], die den immunmodulatorischen Effekt von Eribulin verglichen mit einer Chemotherapie nach Wahl der Ärztin bzw. des Arztes bei HER2-negativen Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom untersucht.

Interessante Forschungsdaten zu Kombinationstherapien bei HER2-positiver Erkrankung

PHILA-Studie

In Bezug auf Resistenzursachen sind bei der Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom einige Mechanismen beschrieben worden [52]. Insbesondere Mutationen im PI3K-Signalweg standen bei einigen dieser Arbeiten im Fokus [53–55]. Das Vorhandensein oder Anhäufen von aktivierenden PI3K-Mutationen war als Grundlage für einen Teil der HER2-Resistenz postuliert worden. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob die Hinzunahme eines PI3K-Inhibitors bei Patientinnen mit einer HER2-positiven Erkrankung die Prognose verbessern kann. Diese Frage wurde in der PHILA-Studie untersucht [56].

Patientinnen, die in der metastasierten Situation noch keine Therapie erhalten hatten, wurden zu einer Therapie mit Trastuzumab und Docetaxel versus Trastuzumab, Docetaxel und Pyrotinib randomisiert. Pyrotinib ist ein oral bioverfügbarer, irreversibler, pan-HER-Rezeptortyrosinkinaseinhibitor. Das mediane progressionsfreie Überleben konnte von 10,4 Monate auf 24,3 Mona-

te verlängert werden. Dies entsprach einer Hazard Ratio von 0,41 (95%-KI: 0,32–0,53) [56].

Auch wenn die Ergebnisse beeindruckend erscheinen, ist der Therapiestandard in der ersten Therapielinie zurzeit die Kombination von Trastuzumab, Pertuzumab und Chemotherapie entsprechend den Daten der CLEOPATRA-Studie [57, 58]. In dieser Studie konnte das mediane progressionsfreie Überleben von 12,4 Monate auf 18,5 Monate verlängert werden. Zusätzlich zur Therapie durch monoklonale Antikörper wäre die Inhibition des PI3K-Signalwegs durch ein zielgerichtetes Molekül auf der Basis dieser Daten mit Sicherheit eine interessante Herangehensweise, um in zukünftigen Studien zielgerichtete Therapien zur Überwindung von Resistenzen zu testen.

MonarchHER

Für Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom sind in den letzten Jahren mit einigen neuen Substanzen wie Pertuzumab, Trastuzumab-Emtasin (T-DM1), Margetuximab, Neratinib, Tucatinib und T-DXd deutliche Fortschritte in der Behandlung erzielt worden [16, 59–62]. Abgesehen von Neratinib enthalten alle Therapien entweder eine Chemotherapie oder werden mit einer Chemotherapie kombiniert. Eine Studie, die Einblicke in chemotherapiefreie Therapie-Regime gibt, ist die MonarchHER-Studie [63]. In diese Studie wurden Patientinnen mit HRpos/HER2pos, fortgeschrittenem Mammakarzinom eingeschlossen und in 3 Therapiearme randomisiert:

- Abemaciclib + Trastuzumab + Fulvestrant,
- Abemaciclib + Trastuzumab,
- Chemotherapie + Trastuzumab.

Nun wurden die finalen Gesamtüberlebensdaten vorgestellt [63]. Bei den insgesamt 237 randomisierten Patientinnen wurden insgesamt 157 Todesfälle registriert. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede, auch wenn der Chemotherapiearm numerisch das kürzeste Gesamtüberleben mit 20,7 Monaten, und der Abemaciclib + Trastuzumab + Fulvestrant-Arm das längste mediane Gesamtüberleben mit 31,1 Monaten hatte (HR = 0,71; 95%-KI: 0,48–1,05; p = 0,086) [63].

Mit diesen Ergebnissen konnte verdeutlicht werden, dass bei einer konfirmatorischen Studie die Hypothese lauten müsste, ob eine Therapie, bei der die Chemotherapie durch einen CDK4/6-Inhibitor ersetzt wird, das Überleben verbessert. In diesen Zusammenhang sind auch die Daten der DETECT-V-Studie von Interesse, bei der eine ähnliche Fragestellung mit der Kombination Ribociclib/endokrine Therapie/Trastuzumab/Pertuzumab untersucht worden ist. Erste Daten wurden auf der San Antonio Breast Cancer Conference 2022 vorgestellt.

Ausblick

Mit der Weiterentwicklung der endokrinen Therapieoptionen und der Kenntnis von molekularen Mechanismen, die mit einer Wirkung und Resistenz der endokrinen basierten Therapien verbunden sind, rücken die Fragen nach individuellen Biomarkern für spezielle Therapieoptionen immer mehr in den Mittelpunkt. Die Frage nach dem besten Kombinationspartner für die CDK4/6-Inhibitoren ist dabei genauso wichtig wie die Frage, welche weiteren The-

rapien wie Chemotherapie, T-DXd oder Sacituzumab Govitecan in welcher Reihenfolge gegeben werden sollten. Insbesondere die Kenntnis von HRD-Mechanismen, die zu einer endokrinen Resistenz führen können, rücken die PARP-Inhibitoren bei den HRpos/HER2neg Patientinnen noch einmal in den Fokus der Erkrankung. Bei den HER2-positiven Patientinnen sind zahlreiche Studien noch aktiv und in der Auswertung, die den Stellenwert der neuen Antikörper-Wirkstoff-Konjugate untersuchen. Hier werden die zukünftigen Daten von Studien, die T-DXd in früheren Therapiesituationen untersuchen, ggf. die Therapielandschaft erneut verändern.

Danksagung

Diese Arbeit entstand teilweise in Folge von Förderungen der Firmen onkowissen.de, Gilead, Novartis, Pfizer, Roche, und MSD. Keine der Firmen hatte einen Anteil an der Erstellung und den Empfehlungen dieses Manuskriptes. Für den Inhalt des Manuskriptes sind alleine die Autoren verantwortlich.

Interessenkonflikt

B. A. hat von AstraZeneca, Gilead, Genomic Health, Roche, Novartis, Celgene, Lilly, MSD, Eisai, Teva, Tesaro, Daiichi-Sankyo und Pfizer Honorare und Reisekostenzuschüsse erhalten.

M. B. hat keine Interessenkonflikte.

M. B.-P. hat von Roche, Novartis, Pfizer, pfm, Eli Lilly, Onkowissen, Seagen, AstraZeneca, Eisai, AstraZeneca, Amgen, Samsung, MSD, GSK, Daiichi-Sankyo, Gilead, Sirius Pintuition und Pierre Fabre Honorare für Vorträge und beratende Tätigkeiten sowie von Endomag, Mammoth und Merit Medical Studienunterstützung erhalten.

E. B. hat von Gilead, Ipsen, Sanofi, Sandoz, SunPharma, AstraZeneca, Novartis, Hexal, BMS, Lilly, Pfizer, Roche, MSD, BBraun und onkowissen.de Honorare für klinisches Forschungsmanagement und/oder medizinische Aus- und Weiterbildung erhalten.

N. D. hat von MSD, Roche, AstraZeneca, Teva, Pfizer, Novartis, Seagen, Gilead und MCI Healthcare Honorare erhalten.

P. A. F. gibt an, persönliche Honorare von Novartis, Zuschüsse von Biontech, persönliche Honorare von Pfizer, persönliche Honorare von Daiichi-Sankyo, persönliche Honorare von AstraZeneca, persönliche Honorare von Eisai, persönliche Honorare von Merck Sharp & Dohme, Zuschüsse von Cepheid, persönliche Honorare von Lilly, persönliche Honorare von Pierre Fabre, persönliche Honorare von SeaGen, persönliche Honorare von Roche, persönliche Honorare von Hexal, persönliche Honorare von Agendia und persönliche Honorare von Gilead erhalten zu haben.

T. N. F. hat in Beiräten bei Amgen, Daiichi-Sankyo, Novartis, Pfizer und Roche mitgewirkt und von Amgen, Celgene, Daiichi-Sankyo, Roche, Novartis und Pfizer Honorare für Vorträge erhalten.

A. D. H. hat als Referent und Berater von AstraZeneca, Genomic Health, Roche, Novartis, Celgene, Lilly, MSD, Eisai, Teva, Tesaro, Daiichi-Sankyo, Hexal und Pfizer Honorare erhalten.

N. H. hat für Vorträge und/oder Beratung von Amgen, AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Exact Sciences, Gilead, Lilly, MSD, Mylan, Novartis, Pierre Fabre, Pfizer, Roche, Sandoz und Seagen Honorare erhalten.

W. J. hat von Sanofi-Aventis, Daiichi-Sankyo, Novartis, Roche, Pfizer, Lilly, AstraZeneca, Chugai, GSK, Eisai, Celgene und Johnson & Johnson Forschungsbeihilfen und/oder Honorare erhalten.

H.-C. K. hat von Pfizer, Novartis, Seagen, Roche, Genomic Health/Exact Sciences, Amgen, AstraZeneca, Riemser, Carl Zeiss Meditec, Teva, Theraclion, Janssen-Cilag, GSK, LIV Pharma, Lily, SurgVision, Onkowissen, Gilead, Daiichi-Sankyo und MSD Honorare sowie von Carl Zeiss

Meditec, LIV Pharma, Novartis, Amgen, Pfizer, Daiichi-Sankyo und Tesaro Reisekostenzuschüsse erhalten und besitzt Aktien von Theraclion SA und Phaon Scientific GmbH.

C. K.-L. hat Aktien von Theraklion und Phaon Scientific (selbst und Familie), Honorarien von Roche, AstraZeneca, Celgene, Novartis, Pfizer, Lilly, Hexal, Amgen, SonoScape (selbst) und Genomic Health, Amgen, AstraZeneca, Riemser, Carl Zeiss Meditec, TEVA Pharmaceuticals Industries, Theraklion, Janssen-Cilag, GlaxoSmithKline, LIV Pharma (Familie), Beratung von Roche, Novartis, Pfizer, Celgene, Phaon Scientific (selbst) und Pfizer, Novartis, SurgVision, CarlZeissMeditec, Amgen, Onkowissen (Familie); Forschungsförderung von Roche, Novartis, Pfizer (selbst) und Reiseunterstützung von Roche, Daiichi Sankyo, Novartis (selbst) und Carl Zeiss Meditec, LIV Pharma, Novartis, Amgen, Pfizer, Daiichi Sankyo (Familie).

D. L. hat von Amgen, AstraZeneca, Eli Lilly, High5md, Gilead, GSK, Loreal, MSD, Novartis, Onkowissen, Pfizer, Seagen und Teva Honorare erhalten.

M. P. L. hat in Beiräten bei AstraZeneca, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Eisai, Gilead, Exact Sciences, Pierre Fabre, Grünenthal, Daiichi-Sankyo, PharmaMar, Roche, SamanTree, Sysmex und Hexal mitgewirkt und von MSD, Lilly, Roche, Novartis, Pfizer, Exact Sciences, Daiichi-Sankyo, Grünenthal, pfm, Gilead, AstraZeneca und Eisai Honorare für Vorträge erhalten.

V. M. hat von Amgen, AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Eisai, GSK, Pfizer, MSD, Medac, Novartis, Roche, Teva, Seagen, Onkowissen, high5 Oncology, Medscape und Gilead Honorare als Referent erhalten. Beraterhonorare von Hexal, Roche, Pierre Fabre, Amgen, ClinSol, Novartis, MSD, Daiichi-Sankyo, Eisai, Lilly, Sanofi, Seagen, Gilead. Institutionelle Forschungsunterstützung von Novartis, Roche, Seagen, Genentech. Reisekostenzuschüsse von: Roche, Pfizer, Daiichi Sankyo.

E. S. hat von Roche, Celgene, AstraZeneca, Novartis, Pfizer, Tesaro, Aurikamed GmbH, MCI Deutschland GmbH, Pfizer, Seagen, Pierre Fabre, MCI Deutschland GmbH, bsh medical communications GmbH und Onkowissen TV Honorare erhalten.

F. S. hat in Beiräten bei Novartis, Lilly, Amgen und Roche mitgewirkt und von Roche, AstraZeneca, MSD, Novartis und Pfizer Honorare für Vorträge erhalten.

H. T. hat von Novartis, Roche, Celgene, Teva, Pfizer und AstraZeneca Honorare sowie von Roche, Celgene und Pfizer Reisekostenzuschüsse erhalten.

C. T. hat für die Mitwirkung in Beiräten und für Vorlesungen von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Daiichi-Sankyo, Eisai, Gilead, Lilly, MSD, Mylan, Nanostring, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Puma, Roche, Seagen und Vifor Honorare erhalten.

M. T. hat in Beiräten bei AstraZeneca, Celgene, Clovis, Daiichi-Sankyo, Eisai, Gilead Science, Grünenthal, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Organon, Pfizer, Pierre Fabre, Seagen und Roche mitgewirkt und von Amgen, Aurikamed, Celgene, Clovis, Daiichi-Sankyo, Eisai, GSK, Lilly, MSD, Roche, Novartis, Organon, Pfizer, Seagen, Exact Sciences, Viatrix, Vifor und AstraZeneca Honorare für Vorträge sowie von Exact Sciences und Endomag finanzielle Mittel für Versuche erhalten. Manuskriptzuschüsse wurden von Amgen, ClearCut, pfm medical, Roche, Servier und Vifor geleistet.

M. U. alle Honorare gingen an die Institution/den Arbeitgeber: Abbvie, Amgen, AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Eisai, Lilly, MSD, Myriad Genetics, Pfizer, Roche, Sanofi Aventis, Novartis, Pierre Fabre, Seagen, Gilead.

M. W. hat in Beiräten bei AstraZeneca, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer und Roche mitgewirkt.

I. W. hat in Beiräten bei Novartis, Daiichi-Sankyo, Lilly und Pfizer mitgewirkt und von AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, MSD, Novartis, Pfizer und Roche Honorare als Referent erhalten.

A. W. hat in Beiräten bei Novartis, Lilly, Amgen, Pfizer, Roche, Tesaro und Eisai mitgewirkt und von Novartis, Pfizer, Aurikamed, Roche und Celgene Honorare für Vorträge erhalten. Bei den übrigen Autoren besteht kein für diese Arbeit anzugebender Interessenkonflikt.

Literatur

- [1] Slamon DJ, Neven P, Chia S et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. *Ann Oncol* 2021; 32: 1015–1024. doi:10.1016/j.annonc.2021.05.353
- [2] Goetz MP, Toi M, Campone M et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3638–3646. doi:10.1200/JCO.2017.75.6155
- [3] 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
- [4] 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. doi:10.1200/JCO.2017.73.7585
- [5] Turner NC, O’Leary B, Cutts R et al. Genetic landscape of resistance to CDK4/6 inhibition in circulating tumor DNA (ctDNA) analysis of the PALOMA3 trial of palbociclib and fulvestrant versus placebo and fulvestrant. *J Clin Oncol* 2018; 36 (Suppl.): Abstr. 1001
- [6] 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
- [7] Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 425–439. doi:10.1016/S1470-2045(15)00613-0
- [8] Tripathy D, Im SA, Colleoni M et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018. doi:10.1016/S1470-2045(18)30292-4
- [9] Finn RS, Martin M, Rugo HS et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1925–1936. doi:10.1056/NEJMoa1607303
- [10] Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 942–950. doi:10.1056/NEJMoa2114663
- [11] Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1738–1748. doi:10.1056/NEJMoa1609709
- [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] Slamon DJ, Neven P, Chia S et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 514–524. doi:10.1056/NEJMoa1911149
- [14] Turner NC, Ro J, Andre F et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 209–219. doi:10.1056/NEJMoa1505270
- [15] 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. doi:10.1056/NEJMoa1810527
- [16] Luftner D, Schutz F, Stickeler E et al. Update Breast Cancer 2021 Part 5 – Advanced Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2022; 82: 215–225. doi:10.1055/a-1724-9569
- [17] Goetz MP, Toi M, Huober J et al. MONARCH 3: Interim overall survival (OS) results of abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (pts) with HR+, HER2- advanced breast cancer (ABC). *Ann Oncol* 2022; 33 (suppl_7): S808–S869. doi:10.1016/annonc/annonc1089
- [18] European Medicines Agency. Verzenios. 2022. Online (Stand: 20.11.2022): <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/verzenios>
- [19] Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1346–1366. doi:10.1200/JCO.19.02309
- [20] Wang J, Li Q, Yuan J et al. CDK4/6 inhibitor-SHR6390 exerts potent anti-tumor activity in esophageal squamous cell carcinoma by inhibiting phosphorylated Rb and inducing G1 cell cycle arrest. *J Transl Med* 2017; 15: 127. doi:10.1186/s12967-017-1231-7
- [21] Long F, He Y, Fu H et al. Preclinical characterization of SHR6390, a novel CDK 4/6 inhibitor, in vitro and in human tumor xenograft models. *Cancer Sci* 2019; 110: 1420–1430. doi:10.1111/cas.13957
- [22] Xu B, Zhang Q, Zhang P et al. Dalpiciclib or placebo plus fulvestrant in hormone receptor-positive and HER2-negative advanced breast cancer: a randomized, phase 3 trial. *Nat Med* 2021; 27: 1904–1909. doi:10.1038/s41591-021-01562-9
- [23] Xu B, Zhang QY, Zhang P et al. Dalpiciclib plus letrozole or anastrozole as first-line treatment for HR+/HER2- advanced breast cancer (DAWNA-2): A phase III trial. *Ann Oncol* 2022; 33 (suppl_7): S808–S869. doi:10.1016/annonc/annonc1089
- [24] Bidard FC, Hardy-Bessard AC, Dalenc F et al. Switch to fulvestrant and palbociclib versus no switch in advanced breast cancer with rising ESR1 mutation during aromatase inhibitor and palbociclib therapy (PADA-1): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23: 1367–1377. doi:10.1016/S1470-2045(22)00555-1
- [25] Laine M, Fanning SW, Chang YF et al. Lasofoxifene as a potential treatment for therapy-resistant ER-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res* 2021; 23: 54. doi:10.1186/s13058-021-01431-w
- [26] Andreano KJ, Baker JG, Park S et al. The Dysregulated Pharmacology of Clinically Relevant ESR1 Mutants is Normalized by Ligand-activated WT Receptor. *Mol Cancer Ther* 2020; 19: 1395–1405. doi:10.1158/1535-7163.MCT-19-1148
- [27] Goetz MP, Plourde P, Stover DG et al. Open-label, randomized study of lasofoxifene (LAS) vs. fulvestrant (Fulv) for women with locally advanced/metastatic ER+/HER2- breast cancer (mBC), an estrogen receptor 1 (ESR1) mutation, and disease progression on aromatase (AI) and cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6i) inhibitors. *Ann Oncol* 2022; 33 (suppl_7): S808–S869. doi:10.1016/annonc/annonc1089
- [28] Safonov A, Bandlamudi C, Tallón de Lara P et al. Comprehensive genomic profiling of patients with breast cancer identifies germline-somatic interactions mediating therapy resistanc. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2021; 2021: GS4-08
- [29] Marra A, Gazzo A, Gupta A et al. Mutational signature analysis reveals patterns of genomic instability linked to resistance to endocrine therapy (ET) ± CDK 4/6 inhibition (CDK4/6i) in estrogen receptor-positive/HER2-negative (ER+/HER2-) metastatic breast cancer (MBC). *Ann Oncol* 2022; 33 (suppl_7): S88–S121. doi:10.1016/annonc/annonc1089
- [30] Alexandrov LB, Stratton MR. Mutational signatures: the patterns of somatic mutations hidden in cancer genomes. *Curr Opin Genet Dev* 2014; 24: 52–60. doi:10.1016/j.gde.2013.11.014
- [31] Alexandrov LB, Kim J, Haradhvala NJ et al. The repertoire of mutational signatures in human cancer. *Nature* 2020; 578: 94–101. doi:10.1038/s41586-020-1943-3
- [32] COSMIC. Mutational Signatures (v3.3 – June 2022)- Single Base Substitution (SBS) Signatures. 2022. Online (Stand: 12.11.2022): <https://cancer.sanger.ac.uk/signatures/sbs/>

- [33] clinicaltrials.gov. Comprehensive Analysis of Spatial, Temporal and Molecular Patterns of Ribociclib Efficacy and Resistance in Advanced Breast Cancer Patients (CAPTOR-BC). 2022. Online (Stand: 16.07.2022): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05452213>
- [34] clinicaltrials.gov. Combination of Abemaciclib and Endocrine Therapy in Hormone Receptor Positive HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer With Focus on Digital Side Effect Management (MINERVA). 2022. Online (Stand: 26.06.2022): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05362760>
- [35] Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *J Clin Oncol* 2022; 40: 3246–3256. doi:10.1200/JCO.22.00338
- [36] AstraZeneca. Camizestrant significantly improved progression-free survival vs. Faslodex in SERENA-2 Phase II trial in advanced ER-positive breast cancer. 2022. Online (Stand: 20.11.2022): <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2022/camizestrant-significantly-improved-progression-free-survival.html>
- [37] Tolaney SM, Chan A, Petrakova K et al. AMEERA-3, a phase II study of amcenestrant (AMC) versus endocrine treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with endocrine-resistant ER+/HER2- advanced breast cancer (aBC). *Ann Oncol* 2022; 33 (suppl_7): S80–S121. doi:10.1016/annonc/annonc1089
- [38] Jimenez MM, Lim E, Gregor MCM et al. Giredestrant (GDC-9545) vs. physician choice of endocrine monotherapy (PCET) in patients (pts) with ER+, HER2- locally advanced/metastatic breast cancer (LA/mBC): Primary analysis of the phase II, randomised, open-label acelERA BC study. *Ann Oncol* 2022; 33 (suppl_7): S808–S869. doi:10.1016/annonc/annonc1089
- [39] Sanofi. Sanofi provides update on amcenestrant clinical development program. 2022. Online (Stand: 03.11.2022): <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2022/2022-08-17-05-30-00-2499668>
- [40] Di Cosimo S, Perez-Garcia JM, Bellet M et al. Palbociclib with Fulvestrant or Letrozole in Endocrine-Sensitive Patients with HR-Positive/HER2-Negative Advanced Breast Cancer: A Detailed Safety Analysis of the Randomized PARSIFAL Trial. *Oncologist* 2023; 28: 23–32. doi:10.1093/oncolo/oyac205
- [41] Ruiz-Borrego M, Guerrero-Zotano A, Bermejo B et al. Phase III evaluating the addition of fulvestrant (F) to anastrozole (A) as adjuvant therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive HER2-negative (HR+/HER2-) early breast cancer (EBC): results from the GEICAM/2006-10 study. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 177: 115–125. doi:10.1007/s10549-019-05296-8
- [42] Rugo HS, Bardia A, Marmé F et al. Primary results from TROPiCS-02: A randomized phase 3 study of sacituzumab govitecan (SG) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (Pts) with hormone receptor-positive/HER2-negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2022; 40: LBA1001–LBA1001. doi:10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1001
- [43] Rugo HS, Bardia A, Marmé F et al. Overall survival (OS) results from the phase III TROPiCS-02 study of sacituzumab govitecan (SG) vs. treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HR+/HER2- metastatic breast cancer (mBC). *Ann Oncol* 2022; 33 (suppl_7): S808–S869. doi:10.1016/annonc/annonc1089
- [44] Engler T, Fasching PA, Luftner D et al. Implementation of CDK4/6 Inhibitors and its Influence on the Treatment Landscape of Advanced Breast Cancer Patients – Data from the Real-World Registry PRAEGNANT. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2022; 82: 1055–1067. doi:10.1055/a-1880-0087
- [45] Hartkopf A. Therapy landscapes and molecular markers, the German PRAEGNANT registry. ESMO Breast Cancer Conference 2022. 2022. Online (Stand: 10.11.2022): <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-breast-cancer-congress/therapy-landscapes-and-molecular-markers-the-german-praegnant-registry>
- [46] Modi S, Jacot W, Yamashita T et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; 387: 9–20. doi:10.1056/NEJMoa2203690
- [47] Rugo HS, Bardia A, Marme F et al. Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2022; 40: 3365–3376. doi:10.1200/JCO.22.01002
- [48] Emens LA, Middleton G. The interplay of immunotherapy and chemotherapy: harnessing potential synergies. *Cancer Immunol Res* 2015; 3: 436–443. doi:10.1158/2326-6066.CIR-15-0064
- [49] Opzooomer JW, Sosnowska D, Anstee JE et al. Cytotoxic Chemotherapy as an Immune Stimulus: A Molecular Perspective on Turning Up the Immunological Heat on Cancer. *Front Immunol* 2019; 10: 1654. doi:10.3389/fimmu.2019.01654
- [50] Munzone E, Regan MM, Ciniéri S et al. A randomized phase II trial of metronomic oral vinorelbine plus cyclophosphamide and capecitabine (VEX) vs. weekly paclitaxel (P) as first- or second-line treatment in patients (pts) with ER+/HER2- metastatic breast cancer (MBC): The METEORA-II trial (IBCSG 54-16). *Ann Oncol* 2022; 33 (suppl_7): S88–S121. doi:10.1016/annonc/annonc1089
- [51] clinicaltrials.gov. NCT05033769. Assessing ImmunoResponse Post Eribulin: Eribulin and Immunogenicity in Advanced Breast Cancer (AIRE). NIH US National Library of Medicine 2022. Online (Stand: 01.11.2022): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05033769>
- [52] Janni W, Schneeweiss A, Muller V et al. Update Breast Cancer 2019 Part 2 – Implementation of Novel Diagnostics and Therapeutics in Advanced Breast Cancer Patients in Clinical Practice. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2019; 79: 268–280. doi:10.1055/a-0842-6661
- [53] O'Brien NA, McDonald K, Tong L et al. Targeting PI3K/mTOR overcomes resistance to HER2-targeted therapy independent of feedback activation of AKT. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 3507–3520. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-2769
- [54] 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. doi:10.1200/JCO.2014.55.7876
- [55] Schlam I, Tarantino P, Tolaney SM. Overcoming Resistance to HER2-Directed Therapies in Breast Cancer. *Cancers (Basel)* 2022; 14: 3996. doi:10.3390/cancers14163996
- [56] Xu B, Yan M, Ma F et al. Pyrotinib or placebo in combination with trastuzumab and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (PHILA): A randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2022; 33 (suppl_7): S808–S869. doi:10.1016/annonc/annonc1089
- [57] Swain SM, Baselga J, Kim SB et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 724–734. doi:10.1056/NEJMoa1413513
- [58] Baselga J, Cortes J, Kim SB et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 109–119. doi:10.1056/NEJMoa1113216
- [59] Muller V, Welslau M, Luftner D et al. Update Breast Cancer 2022 Part 2 – Advanced Stage Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2022; 82: 590–600. doi:10.1055/a-1811-6148
- [60] Aktas B, Fehm TN, Welslau M et al. Update Breast Cancer 2022 Part 4 – Advanced-Stage Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2022; 82: 922–931. doi:10.1055/a-1912-7362

- [61] Ditsch N, Stickeler E, Behrens A et al. Update Breast Cancer 2021 Part 2 – Advanced Stages, Long-Term Consequences and Biomarkers. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2021; 81: 539–548. doi:10.1055/a-1464-1221
- [62] Tesch H, Muller V, Wockel A et al. Update Breast Cancer 2020 Part 4 – Advanced Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2020; 80: 1115–1122. doi:10.1055/a-1270-7481
- [63] André F, Nadal JC, Denys H et al. Final overall survival (OS) for abemaciclib plus trastuzumab ± fulvestrant versus trastuzumab plus chemotherapy in patients with HR+, HER2+ advanced breast cancer (monarchER): A randomized, open-label, phase II trial. *Ann Oncol* 2022; 33 (suppl_7): S808–S869. doi:10.1016/annonc/annonc1089